МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N011849/01- 100217
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Тамоксифен Гексал

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг

Гексал АГ, Германия

Изменение № 1

Срок введения изменений с «__»_____ 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Повышенная чувствительность к тамоксифену и/или любому другому компоненту препарата. • Беременность и кормление грудью. • Детский возраст (до 18 лет). **С осторожностью** Почечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания глаз (в т.ч. катаракта), тромбоз глубоких вен и тромбоэмболическая болезнь (в т.ч. в анамнезе), гиперлипидемия, лейкопения, тромбоцитопения, гиперкальциемия, сопутствующая терапия непрямыми антикоагулянтами, редкие наследственные формы	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к тамоксифену и/или любому другому компоненту препарата. • Беременность и кормление грудью. • Детский возраст (до 18 лет). • Одновременное применение с анастрозолом. **С осторожностью** Почечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания глаз (в т.ч. катаракта), тромбоз глубоких вен и тромбоэмболическая болезнь (в т.ч. в анамнезе), гиперлипидемия, лейкопения, тромбоцитопения, гиперкальциемия, сопутствующая

непереносимости лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы (т.к. в составе таблетки содержится лактоза). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Противопоказано применение препарата Тамоксифен Гексал при беременности. Имеются сообщения о спонтанных абортах, врожденных пороках развития и гибели плода у женщин, принимающих тамоксифен во время беременности, несмотря на то, что причинно-следственная связь не была установлена. Грудное вскармливание невозможно во время терапии тамоксифеном, поскольку он ингибирует лактацию. При прекращении применения тамоксифена выработка молока не начинается в течение нескольких месяцев, вследствие сохранения терапевтического эффекта препарата. Неизвестно, проникает ли тамоксифен в грудное молоко, поэтому при необходимости лечения препаратом Тамоксифен Гексал в период грудного вскармливания следует решить вопрос о прекращении грудного	терапия непрямыми антикоагулянтами, сопутствующая терапия ингибиторами CYP2D6, редкие наследственные формы непереносимости лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы (т.к. в составе таблетки содержится лактоза). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания** *Беременность* Противопоказано применение препарата Тамоксифен Гексал при беременности. Имеются сообщения о спонтанных абортах, врожденных пороках развития и гибели плода у женщин, принимающих тамоксифен во время беременности, несмотря на то, что причинно-следственная связь не была установлена. Пациентки в пременопаузе должны быть тщательно обследованы на предмет беременности перед началом лечения. Пациентки, принимающие препарат Тамоксифен Гексал, должны использовать барьерные или другие негормональные методы контрацепции как во время лечения, так и в течение двух месяцев после его прекращения

вскармливания.	для предотвращения наступления беременности. *Грудное вскармливание* Грудное вскармливание невозможно во время терапии тамоксифеном, поскольку он ингибирует лактацию при применении 20 мг 2 раза в неделю. При прекращении применения тамоксифена выработка молока не начинается в течение нескольких месяцев, вследствие сохранения терапевтического эффекта препарата. Неизвестно, проникает ли тамоксифен в грудное молоко, поэтому при необходимости лечения препаратом Тамоксифен Гексал в период грудного вскармливания следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся

данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Нарушения со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность. *Со стороны крови и лимфатической системы* *часто:* анемия; *нечасто:* лейкопения, тромбоцитопения; *редко:* агранулоцитоз, нейтропения; *очень редко:* панцитопения. *Со стороны эндокринной системы* *часто:* гиперкальциемия (особенно у пациентов с метастазами в кости в начале терапии). *Со стороны обмена веществ и питания* *очень часто:* задержка жидкости в организме; *часто:* увеличение концентрации триглицеридов в плазме; *очень редко:* значительное повышение плазменной концентрации триглицеридов иногда в сочетании с панкреатитом; *частота неизвестна:* увеличение массы тела, анорексия. *Со стороны нервной системы* *часто:* головная боль, головокружение;	данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *часто:* транзиторная анемия; *нечасто:* лейкопения, транзиторная тромбоцитопения; *редко:* агранулоцитоз, нейтропения; *очень редко:* тяжелая нейтропения, панцитопения. *Нарушения со стороны эндокринной системы* *часто:* гиперкальциемия (особенно у пациентов с метастазами в кости в начале терапии). *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *очень часто:* задержка жидкости в организме; *часто:* увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови; *очень редко:* значительное повышение плазменной концентрации триглицеридов (иногда в сочетании с панкреатитом); *частота неизвестна:* увеличение массы тела, анорексия. *Нарушения со стороны нервной*

частота неизвестна: депрессия, спутанность сознания, светобоязнь, сонливость. *Со стороны органа зрения* *часто:* нарушение зрения (иногда обратимое, включая катаракту, ретинопатию, изменения роговицы); *редко:* нейропатия зрительного нерва, неврит зрительного нерва (в редких случаях с развитием слепоты). *Со стороны сосудов* *часто:* судороги ног, транзиторные ишемические атаки, тромбоэмболия в т.ч. тромбоэмболия легочных артерий (риск развития тромбоэмболических осложнений повышается при комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами), тромбоз глубоких вен нижних конечностей; *нечасто:* инсульт. *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *нечасто:* интерстициальный пневмонит. *Со стороны желудочно-кишечного тракта* *очень часто:* тошнота; *часто:* рвота, диарея, запор.	*системы* *часто:* головная боль, головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезию и дисгевзию); *частота неизвестна:* депрессия, спутанность сознания, светобоязнь, сонливость. *Нарушения со стороны органа зрения* *часто:* нарушение зрения (обратимое лишь отчасти, вследствие развития катаракты, изменения роговицы и/или ретинопатии. Риск развития катаракты возрастает по мере увеличения длительности терапии тамоксифеном); *редко:* нейропатия зрительного нерва, неврит зрительного нерва (в редких случаях с развитием слепоты). *Нарушения со стороны сосудов* *часто:* судороги ног, транзиторные ишемические атаки, тромбоэмболия в т.ч. тромбоз мелких сосудов, тромбоэмболия легочных артерий (риск развития тромбоэмболических осложнений повышается при комбинированной терапии с цитотоксическими препаратами), тромбоз глубоких вен нижних конечностей; *нечасто:* инсульт;

Со стороны печени и желчевыводящих путей *часто:* увеличение активности «печеночных» трансаминаз, жировая дистрофия печени; *нечасто:* цирроз печени; *очень редко:* холестаз, гепатит, желтуха, некроз клеток печени, печеночная недостаточность (в т. ч. с летальным исходом). *Со стороны кожи и подкожных тканей* *очень часто*: сыпь; *часто:* крапивница, алопеция, реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек); *редко:* васкулит; *очень редко:* системная красная волчанка, полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид. *Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани* *часто*: миалгия; *очень редко:* оссалгия (боль в костях). *Со стороны половых органов и молочных желез* *очень часто:* вагинальное кровотечение, выделения из влагалища,	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *нечасто:* интерстициальный пневмонит; *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *очень часто:* тошнота; *часто:* рвота, диарея, запор; *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *часто:* увеличение активности «печеночных» трансаминаз, жировая дистрофия печени; *нечасто:* цирроз печени; *очень редко:* холестаз, гепатит, желтуха, некроз гепатоцитов, печеночная недостаточность (в т. ч. с летальным исходом). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *очень часто*: кожная сыпь (включая отдельные сообщения о полиморфной эритеме, синдроме Стивенса-Джонсона, буллезном пемфигоиде); *часто:* алопеция, реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек); *редко:* кожный васкулит;

нарушение менструального цикла (включая аменорею у женщин в предменопаузальном периоде); *часто:* зуд в области гениталий, увеличение фиброидов матки, пролиферативные изменения эндометрия (неоплазия, гиперплазия, полипы, редко эндометриоз); *нечасто:* рак эндометрия; *редко:* поликистоз яичников, саркома матки (чаще злокачественная смешанная опухоль Мюллера), полипоз влагалища, снижение либидо у мужчин, импотенция у мужчин. *Врожденные, семейные и наследственные изменения* *очень редко:* поздняя кожная порфирия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *очень часто:* приступообразные ощущения жара («приливы») (вследствие антиэстрогенного эффекта тамоксифена); *редко:* боль в области пораженных тканей (особенно вначале терапии); *частота неизвестна:* повышение температуры тела, повышенная утомляемость. В начале лечения возможно местное	*очень редко:* кожная красная волчанка; *частота неизвестна:* крапивница *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *часто*: миалгия; *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *очень часто:* вагинальное кровотечение, выделения из влагалища, нарушение менструального цикла (включая аменорею у женщин в предменопаузальном периоде); *часто:* зуд в области гениталий, увеличение фибромиомы матки, пролиферативные изменения эндометрия (неоплазия, гиперплазия, полипы, редко - эндометриоз); *нечасто:* рак эндометрия; *редко:* поликистоз яичников, саркома матки (чаще злокачественная смешанная опухоль Мюллера), полипоз влагалища, снижение либидо у мужчин, импотенция у мужчин. *Врожденные, наследственные и генетические нарушения* *очень редко:* поздняя кожная порфирия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения*

обострение болезни – увеличение размера мягкотканых образований, иногда сопровождающееся выраженной эритемой пораженных участков и прилегающих областей - которое обычно проходит в течение 2-х недель.	*очень часто:* приступообразные ощущения жара («приливы») (вследствие антиэстрогенного эффекта тамоксифена), повышенная утомляемость; *редко:* оссалгия (боль в костях), боль в области пораженных тканей (особенно вначале терапии); *частота неизвестна:* повышение температуры тела. *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций* очень редко: реактивация лучевых ожогов.
Передозировка Острая передозировка тамоксифеном у человека не наблюдалась. Следует ожидать, что передозировка может вызвать усиление вышеописанных побочных реакций. Также имеются единичные сообщения, что при применении тамоксифена в стандартной дозе несколько раз в день может удлиняться интервал QT. Лечение: специфического антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим.	**Передозировка** Острая передозировка тамоксифеном у человека не наблюдалась. Следует ожидать, что передозировка может вызвать усиление вышеописанных побочных реакций. Также имеются единичные сообщения, что при применении тамоксифена в стандартной дозе несколько раз в день может удлиняться интервал QT. Исследования на животных показали, что передозировка в 100-200 раз по сравнению с рекомендованной суточной дозой может оказывать эстрогенный эффект.

	Лечение: специфического антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами При одновременном применении тамоксифена и цитостатиков повышается риск тромбообразования. Имеются сообщения об усилении тамоксифеном антикоагуляционного эффекта препаратов кумаринового ряда, например, варфарина (требуется тщательное наблюдение для коррекции дозы антикоагулянтов). Препараты, снижающие выведение кальция (например, диуретики тиазидового ряда), могут увеличивать риск развития гиперкальциемии. Совместное применение тамоксифена и тегафура может способствовать развитию активного хронического гепатита и цирроза печени. Одновременное применение тамоксифена с другими гормональными препаратами (особенно, эстрогенсодержащими контрацептивами) приводит к ослаблению специфического действия обоих препаратов.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** При совместном применении тамоксифена и цитотоксических препаратов повышается риск тромбоэмболических осложнений (см. также раздел «Особые указания»). Применение ингибиторов ароматазы в адъювантном режиме с тамоксифеном не повышает эффективность терапии по сравнению с монотерапией тамоксифеном. Имеются сообщения о значительном усилении антикоагулянтного эффекта препаратов кумаринового ряда (например, варфарина) при совместной терапии с тамоксифеном. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении комбинации этих препаратов. Следует избегать совместного применения тамоксифена с антиагрегантами во избежание развития кровотечений в случае тромбоцитопении. Сопутствующая терапия препаратами,

При одновременном применении тамоксифена с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4 (например, рифампицин), возможно снижение плазменной концентрации тамоксифена. Клинический эффект не известен. Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), такой комбинированной терапии, по возможности, следует избегать. При одновременном применении тамоксифена и бромокриптина наблюдается увеличение плазменной концентрации тамоксифена и N-дезметилтамоксифена. Не следует применять тамоксифен одновременно с анастразолом, поскольку он может ослабить фармакокинетическое действие последнего.	снижающими выведение кальция (например, тиазидными диуретиками), увеличивает риск развития гиперкальциемии. На фоне комбинированной терапии тамоксифеном и тегафуром может повышаться риск активизации хронического гепатита и развития цирроза печени. Совместное применение тамоксифена с гормональными препаратами (например, с эстрогенсодержащими пероральными контрацептивами) может привести к ослаблению специфического действия обоих препаратов. При совместном применении тамоксифена с препаратами, чей метаболизм связан с изоферментом CYP3A4, (например, рифампицин) возможно снижение плазменной концентрации тамоксифена. Клинический эффект данного взаимодействия не известен. При применении ингибиторов изофермента CYP2D6 плазменная концентрация одного из наиболее активных метаболитов тамоксифена (эндоксифена) снижается на 65-75%,

	что может приводить к снижению эффективности терапии тамоксифеном. К таким препаратам относятся (но не ограничиваясь этим списком): селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет, бупропион). Рекомендуется избегать назначения этих препаратов у пациентов, принимающих тамоксифен. При одновременном применении тамоксифена и бромокриптина наблюдается увеличение плазменной концентрации тамоксифена и N-дезметилтамоксифена. Не следует применять тамоксифен одновременно с анастрозолом, поскольку он может ослабить фармакокинетическое действие последнего.
Особые указания Женщины, применяющие препарат Тамоксифен Гексал, должны подвергаться регулярному гинекологическому обследованию. При лечении тамоксифеном описывалось повышение частоты заболеваемости раком эндометрия и саркомой матки (чаще всего злокачественной	**Особые указания** У пациенток в пременопаузе, получающих лечение тамоксифеном по поводу рака груди, менструации могут прекратиться или стать нерегулярными. Женщины, получающие тамоксифен, должны регулярно проходить гинекологические осмотры. При появлении кровянистых выделений из

смешанной опухолью Мюллера). Основной механизм данной патологии неизвестен, но он может быть связан с эстрогеноподобным действием тамоксифена. При появлении кровянистых выделений из влагалища или вагинальных кровотечений применение препарата следует прекратить и провести комплексное обследование пациентки. Имеются сообщения, что у пациентов с раком молочной железы после лечения тамоксифеном возникают дополнительные очаги первичной опухоли, не локализующиеся в эндометрии и в противоположной пораженной молочной железе. Причинно-следственная связь не была установлена, клиническая значимость наблюдений неизвестна. У пациентов с метастазами в кости периодически в начале лечения следует определять концентрацию кальция в сыворотке крови. В случае выраженных нарушений применение тамоксифена следует временно прекратить. При появлении признаков тромбоза вен нижних конечностей (боль в ногах или их отечность), эмболии легочной	влагалища или вагинальных кровотечениях рекомендуется отмена препарата и проведение срочного комплексного обследования. У пациентов с метастатическим поражением костей во время начального периода лечения следует регулярно определять концентрацию кальция в плазме крови. В случае выявления выраженных нарушений прием тамоксифена следует временно прекратить. В период терапии тамоксифеном необходимо периодически контролировать показатели коагулограммы, концентрацию кальция в плазме крови, картину периферической крови (количество лейкоцитов, тромбоцитов), показатели функции печени, регулярно контролировать уровень артериального давления. У пациентов с исходной гиперлипидемией в процессе лечения необходимо регулярно контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови. На фоне терапии тамоксифеном повышается риск развития рака

артерии (одышка), применение препарата следует прекратить. Препарат Тамоксифен Гексал может вызывать овуляцию, что повышает риск беременности, в связи с чем, женщинам, которые ведут активную половую жизнь, во время (и в течение примерно 3 месяцев после) лечения тамоксифеном рекомендуется применение механического или негормонального противозачаточного средства. В период терапии необходимо периодически контролировать показатели свертывания крови, содержание кальция в крови, картину крови (лейкоциты, тромбоциты), показатели функции печени, артериальное давление, проводить осмотр у окулиста. В случае тяжелой тромбоцитопении, лейкопении или гиперкальциемии необходима индивидуальная оценка риска/ожидаемой пользы и тщательное медицинское наблюдение за пациентом. У пациентов с гиперлипидемией в процессе лечения необходимо контролировать концентрацию	эндометрия и саркомы матки (чаще злокачественной смешанной опухоли Мюллера). Механизм развития данной патологии неизвестен, однако он может быть связан с эстроген-подобным действием тамоксифена. Имеются сообщения, что у пациентов с раком молочной железы после лечения тамоксифеном возникают дополнительные очаги первичной опухоли в тканях, отличных от эндометрия, и в противоположной пораженной молочной железе. Причинно-следственная связь возникновения данных опухолей не была установлена, и клиническая значимость наблюдений остается неясной. При отсроченной микрохирургической реконструкции молочной железы тамокифен может повышать риск развития микроваскулярных осложнений со стороны лоскута. Перед началом терапии тамоксифеном пациент должен пройти обследование у офтальмолога. Если в период лечения тамоксифеном возникают нарушения со стороны органа зрения (катаракта или ретинопатия), необходимо в

холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. В начале лечения тамоксифеном пациент должен пройти офтальмологическое обследование. Если в период лечения тамоксифеном возникают нарушения со стороны зрения (катаракта или ретинопатия), то необходимо в кратчайшие сроки провести офтальмологическое обследование, так как некоторые подобные нарушения могут быть устранены после прекращения лечения при условии распознания на ранней стадии.	кратчайшие сроки провести офтальмологическое обследование, так как некоторые подобные нарушения могут регрессировать при условии отмены тамоксифена на ранней стадии их развития. В случае развития тяжелой тромбоцитопении, лейкопении или гиперкальциемии, необходимо провести индивидуальную оценку риска и пользы проведения дальнейшей терапии и тщательно контролировать состояние пациента. Полиморфизм CYP2D6 может быть причиной недостаточной эффективности препарата - у пациентов, гомозиготным по нефункциональным аллелям CYP2D6, наблюдается замедление метаболизма тамоксифена, что снижает концентрацию эндоксифена (одного из наиболее важных активных метаболитов тамоксифена) в плазме крови и клинический ответ на терапию препаратом. Рекомендации по применению препарата у пациентов-«медленных» метаболизаторов не выработаны. Совместное применение тамоксифена и ингибиторов CYP2D6

	может снижать плазменную концентрацию эндоксифена и эффективность терапии (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Медицинский директор
ЗАО «Сандоз»

Королева М.Г.