МИНЗДРАВ РОССИИ
П N011849/01-051021
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тамоксифен Гексал

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг

лекарственная форма, дозировка

Салютас Фарма ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «___» 051021 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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 для предотвращения наступления беременности.	не была установлена. Пациентки в пременопаузе должны быть тщательно обследованы на предмет беременности перед началом лечения. Пациенткам следует рекомендовать не планировать беременность во время применения тамоксифена и в течение девяти месяцев после прекращения лечения, а также использовать барьерные или другие негормональные методы контрацепции, если они ведут половую жизнь. Пациентки должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода, в случае наступления беременности во время лечения тамоксифеном или в течение девяти месяцев после прекращения терапии.
Грудное вскармливание Грудное вскармливание невозможно во время терапии тамоксифеном, поскольку он ингибирует лактацию	*Грудное вскармливание* Грудное вскармливание невозможно во время терапии тамоксифеном, поскольку он ингибирует лактацию

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. На основании ограниченных данных можно предположить, что тамоксифен и его активные метаболиты выделяются и постепенно накапливаются в грудном молоке. 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,	**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,

Старая редакция	Новая редакция
<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 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	<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 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

Старая редакция	Новая редакция
плазменной концентрации триглицеридов (иногда в сочетании с панкреатитом); *частота неизвестна:* увеличение массы тела, анорексия. *Нарушения со стороны нервной 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).	повышение плазменной концентрации триглицеридов (иногда в сочетании с панкреатитом); *частота неизвестна:* увеличение массы тела, анорексия. *Нарушения со стороны нервной 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).

Старая редакция	Новая редакция
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; *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	*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. *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

Старая редакция	Новая редакция
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; *очень редко:* кожная красная волчанка; *частота неизвестна:* крапивница *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*	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, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); *очень редко:* кожная красная волчанка; *частота неизвестна:* крапивница, обострение наследственного ангионевротического отека. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Старая редакция	Новая редакция
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*	*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*

Старая редакция	Новая редакция
месте введения *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.	*месте введения* *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.
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови. На фоне терапии тамоксифеном повышается риск развития рака 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	контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови. На фоне терапии тамоксифеном повышается риск развития рака 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	молочной железы тамоксифен 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 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.

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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»). При применении тамоксифена сообщалось о развитии тяжелых нежелательных реакций со стороны

Старая редакция	Новая редакция
	кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), которые могут протекать с угрозой для жизни и заканчиваться летальным исходом. При назначении препарата пациентам должны быть разъяснены симптомы и признаки данных состояний, а также необходимость тщательного наблюдения за реакциями со стороны кожи. В случае выявления признаков данных реакций следует немедленно прекратить применение тамоксифена и рассмотреть возможные варианты альтернативного лечения. В случае развития таких тяжелых реакций, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), терапия тамоксифеном не должна возобновляться у данного пациента ни при каких обстоятельствах. У пациентов с наследственным ангионевротическим отеком

Старая редакция	Новая редакция
	тамоксифен может приводить к развитию или обострению симптомов ангионевротического отека.

Директор департамента по разработке продуктов
АО «Сандоз»



Горожанин А.В.