

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1 НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тамоксифен 10 мг, таблетки

Тамоксифен 20 мг, таблетки

2 КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тамоксифен;

Тамоксифен 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг тамоксифена (в виде цитрата).

Тамоксифен 20 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг тамоксифена (в виде цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата лактозы моногидрат 40,0 мг (для таблеток 10 мг) или 103,1 мг (для таблеток 20 мг) (см. разделы 4.4.);

Полный перечень вспомогательных веществ приведен разделе 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки от белого с желтоватым до белого с кремово-желтоватым оттенком цвета. На одной стороне таблетки гравировка «10» (для таблеток 10 мг) и «20» (для таблеток 20 мг).

4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Адъювантная терапия раннего рака молочной железы с эстрогенположительными рецепторами; лечение местнораспространенного или метастатического рака молочной железы с эстроген-положительными рецепторами; рак грудной железы (в т.ч. у мужчин после кастрации).

Препарат также может быть применен при других солидных опухолях, резистентных к стандартным методам лечения, при наличии гиперэкспрессии рецепторов эстрогена.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Прием препарата, содержащего тамоксифен, обычно является длительным и должен проходить под наблюдением врача онколога.

Режим дозирования

Режим дозирования обычно устанавливается индивидуально в зависимости от показаний. Суточная доза составляет 20-40 мг. В качестве стандартной дозы

рекомендуется прием 20 мг тамоксифена внутрь ежедневно длительно. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата отменяют.

Результаты обычно появляются спустя 2-3 месяца после начала приема препарата.

Прием препарата следует продолжать до получения положительных результатов.

Рекомендуемая максимальная продолжительность адъювантной терапии рака молочной железы тамоксифеном составляет 5 лет. Оптимальная продолжительность терапии тамоксифеном не установлена.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Аналогичные режимы дозирования тамоксифена применимы для пожилых пациенток с раком молочной железы, для некоторых из них возможно применение препарата в качестве монотерапии.

Пациенты с нарушением функции почек

Специальные рекомендации отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Специальные рекомендации отсутствуют.

Дети

Не рекомендуется применение тамоксифена у детей. Безопасность и эффективность тамоксифена у детей не установлена.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к тамоксифену и/или любому другому компоненту препарата. Беременность и кормление грудью. Детский возраст (до 18 лет).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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, сопутствующая терапия ингибиторами CYP2D6, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Существуют данные, что прием тамоксифена может увеличить риск возникновения тромбоэмболических осложнений (в т.ч. инсульта, тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии). При назначении тамоксифена врач должен внимательно изучить историю болезни пациента и семейный анамнез по поводу венозной тромбоэмболии. И следует проинструктировать пациента немедленно сообщать лечащему врачу о любых симптомах венозной тромбоэмболии. Необходимо оценить факторы риска венозной тромбоэмболии: тяжелое ожирение, пожилой возраст и другие. При риске тромбообразования, необходимо провести обследование на наличие тромбофилических факторов. Если результаты тестирования положительны, то пациента необходимо проконсультировать относительно риска тромбообразования. Решение использовать тамоксифен в данном случае принимают на основе оценки совокупного риска. Для пациенток с раком молочной железы и многочисленными факторами риска венозной тромбоэмболии применяют длительную профилактику антикоагулянтами. В случае обнаружения у себя симптомов какого-либо тромбоэмболического осложнения, пациентка должна тут же обратиться за медицинской помощью. В подобных случаях лечение тамоксифеном отменяют и назначают антитромботические препараты. У пациенток с раком молочной железы решение возобновить прием тамоксифена необходимо принимать с учетом совокупного риска. Для некоторых пациенток продолжение применения тамоксифена возможно совместно с соответствующей профилактикой антикоагулянтами.

Одновременный прием тамоксифена и цитотоксических препаратов увеличивает риск возникновения тромбоэмболических осложнений. Тамоксифен с осторожностью назначают больным при наличии лейкопении и тромбоцитопении. При лечении таких больных следует периодически проводить клинический анализ крови (включая определение количества тромбоцитов).

У пациенток в пременопаузе, получающих лечение тамоксифеном по поводу рака молочной железы, менструации могут прекратиться или стать нерегулярными.

Из-за риска развития гиперкальциемии в первые недели терапии тамоксифеном следует особенно тщательно наблюдать за пациентами, имеющими метастазы в кости. В случае появления гиперкальциемии необходимо начать соответствующее лечение. В особо тяжелых случаях тамоксифен отменяют. Необходим постоянный контроль кальция в сыворотке крови.

В начале лечения пациентам следует пройти офтальмологическое обследование. Необходимо также учитывать другие сопутствующие лекарственные препараты, повышающие риск развития нарушений со стороны органов зрения (например, ретинопатии). В некоторых случаях при приеме тамоксифена отмечались такие расстройства зрения, как: поражения роговицы, катаракта и ретинопатия. Периодическое офтальмологическое обследование обязательно для пациентов, получающих тамоксифен длительно. Если в ходе лечения тамоксифеном возникли какие-либо нарушения зрения (катаракта, ретинопатия), пациент должен пройти срочное офтальмологическое обследование.

Большинство побочных явлений, возникших в ходе лечения тамоксифеном, исчезают после прекращения приема препарата.

На фоне приема тамоксифена возможно развитие патологии эндометрия, включая гиперплазию, полипы, опухоли и саркомы матки (как правило, смешанные опухоли Мюллера). Причинный механизм данных нарушений неизвестен, но они могут быть связаны с эстроген-подобным действием тамоксифена. Если в ходе или после завершения лечения тамоксифеном пациентка отмечает у себя симптомы гинекологических нарушений (вагинальные кровотечения, нерегулярные менструации, выделения из влагалища, боли или чувство давления внизу живота), ей следует немедленно пройти медицинское обследование.

В ходе нескольких клинических исследований у пациенток, прошедших терапию тамоксифеном, имеются сообщения, что у пациенток 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. В ходе лечения тамоксифеном всем пациенткам рекомендуется проходить периодические медицинские обследования, включая гинекологические, с обязательным контролем состояния эндометрия.

Частота и объем таких обследований выбираются индивидуально в зависимости от состояния пациентки. При отсроченной реконструкции молочной железы тамоксифен может повышать риск микроваскулярных осложнений со стороны лоскута.

Результаты длительных исследований канцерогенности тамоксифена, проводимых на грызунах, указывают на канцерогенность препарата для печени. Известны случаи

возникновения гепато-клеточной карциномы в ходе клинических исследований тамоксифена.

Предварительные результаты исследований указывают на повышенный риск возникновения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта у пациенток с раком молочной железы, получающих тамоксифен; именно поэтому в ходе лечения необходим постоянный контроль печеночных проб. Рекомендуется также проводить анализ содержания триглицеридов в сыворотке крови. По данным литературы, медленные метаболиты цитохрома CYP2D6 могут снижать уровень эндоксифена в плазме. Эндоксифен – один из наиболее важных активных метаболитов тамоксифена.

Одновременный прием препаратов тамоксифена и препаратов-ингибиторов цитохрома CYP2D6 может снизить концентрации активного метаболита эндоксифена, то есть следует избегать одновременного назначения сильных ингибиторов цитохрома CYP2D6 (таких как пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет, бупропион).

В очень редких случаях возможно развитие анамнестического радиационного феномена у пациентов, принимающих тамоксифен и перенесших лучевую терапию. Данная реакция обратима посредством временного прекращения приема препарата, после повторного назначения тамоксифена эта реакция обычно не возникает или менее выражена. В большинстве случаев лечение тамоксифеном можно продолжать.

При применении тамоксифена сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут быть опасными для жизни или даже смертельными. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах, и внимательно следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, следует немедленно отменить тамоксифен и рассмотреть альтернативную терапию (согласно обстоятельствам). Если у пациента развилась тяжелая реакция на использование тамоксифена, такая как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, лечение тамоксифеном больше не возобновляется.

У пациентов с наследственным ангионевротическим отеком тамоксифен может вызывать или усугублять симптомы проявления данного заболевания.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При совместном применении тамоксифена и цитотоксических препаратов повышается риск тромбообразования. Поэтому для данных пациентов необходима профилактика тромбоза во время сопутствующей химиотерапии.

Имеются сообщения об усилении тамоксифеном антикоагуляционного эффекта препаратов кумаринового ряда, например, варфарина (требуется тщательное наблюдение для коррекции дозы антикоагулянтов). Следует избегать совместного применения тамоксифена с антиагрегантами во избежание развития кровотечений в случае тромбоцитопении.

Препараты, снижающие выведение кальция (например, диуретики тиазидного 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. 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 анастрозолом, поскольку он может ослабить фармакокинетическое действие последнего.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Пациенткам, ведущим половую жизнь, следует рекомендовать предохраняться от беременности в период применения тамоксифена и в течение девяти месяцев после

прекращения терапии, а также использовать барьерные или другие негормональные методы контрацепции. Пациенток в пременопаузе перед лечением необходимо тщательно обследовать, чтобы исключить беременность. Пациентки должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода, если они забеременеют во время приема тамоксифена или в течение девяти месяцев после прекращения терапии.

Беременность

Тамоксифен противопоказан при беременности. В ходе терапии тамоксифеном имели место случаи самопроизвольных выкидышей, врожденных пороков, а также гибели плода.

Лактация

Тамоксифен подавляет лактацию. После прекращения терапии препаратом лактация не возобновляется. Имеющиеся ограниченные данные позволяют предположить, что тамоксифен и его активные метаболиты экскретируются и с течением времени накапливаются в материнском молоке, поэтому препарат не рекомендуется применять во время периода грудного вскармливания. Выбор относительно того, что следует прекратить (кормление грудью или лечение), должен быть основан на необходимости проведения терапии матери.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования, касающиеся влияния тамоксифена на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не проводились.

При управлении транспортными средствами и при работе с механизмами необходимо учитывать, что тамоксифен может ухудшить зрение и вызвать общую слабость организма.

4.8 Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Классификация по распространенности побочных эффектов:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (так как имеющиеся данные являются недостаточными для оценки).

	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко, частота неизвестна
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Изменения слизистой оболочки матки, например гипертрофия, полипы*, фибромы матки*, эндометриоз*, неоплазия слизистой оболочки матки	Рак слизистой оболочки матки*	Саркома матки (главным образом, злокачественная смешанная Мюллерова опухоль)*, киста яичника у женщин в пременопаузе, активизация роста опухоли, боль в области опухоли	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия, лейкопения*	Тромбоцитопения (обычно от 80 до 90 х 10 ⁹ / л, иногда меньше)*	Агранулоцитоз, нейтропения	Тяжелая нейтропения, панцитопения
Нарушения метаболизма и питания	Задержка жидкости	Увеличение значений триглицеридов в плазме крови	Гиперкальциемия (обычно в начале лечения у пациентов с метастазами в кости)*, панкреатит		Тяжелая гипертриглицеридемия
Нарушения со стороны нервной системы		Слабость, головные боли	Головокружение		
Психические нарушения				Депрессивное состояние, спутанность сознания, бессонница	
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения зрения такие, как катаракта (чем выше		Оптическая нейропатия, воспаление зрительного	

		продолжительность терапии, тем больше риск), изменение сетчатки*		нерва, ослабление зрения, нарушения зрения, атрофия сетчатки, атрофия зрительного нерва, изменения роговицы*	
Нарушения со стороны сосудов		Повышенная склонность к тромбофлебиту и тромбоэмболии, тромбоэмболические осложнения, например, эмболия легких и тромбоз глубоких вен (чаще встречается при одновременной химиотерапии)*, ишемические цереброваскулярные нарушения, тромбоз сосудов головного мозга, воспаление глубоких вен		инсульт	

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Интерстициальная пневмония, кашель	
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота	рвота, боли в желудке, запор, понос, потеря аппетита			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Изменения в показателях ферментов печени, жировой гепатоз печени	Цирроз печени	Холестаз и гепатит, желтуха, печеночная недостаточность, повреждение клеток печени, некроз печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	Сухая кожа, алопеция, реакции гиперчувствительности	Потливость	Мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, кожный васкулит, токсический эпидермальный некролиз, истончение волос, ангионевротический отек	Системная красная волчанка, крапивница, обострение наследственного ангионевротического отека.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединитель-		Увеличение болей в костях (в начале лечения), судороги ног	Миалгия		

ной ткани					
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Приливы, уменьшение менструаций (у женщин в менопаузе)*, выделения из влагалища* вагинальное кровотечение.	Генитальный зуд, аменорея, нерегулярные менструации			
Общие нарушения и реакции в месте введения			Увеличение веса, отеки	Недомогание, частое мочеиспускание, скованность нижних конечностей	
Врожденные, семейные и генетические нарушения					Хроническая кожная порфирия
Травмы, интоксикации и осложнения процедур					Поздняя реакция от лучевой терапии*

* Для получения дополнительной информации см. пункт 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

При передозировке препаратом вероятно усиление побочных реакций, связанных с фармакологическим действием препарата, в т.ч. антиэстрогенным.

В некоторых источниках сообщается, что многократный прием стандартных доз тамоксифена может стать причиной удлинения интервала QT на электрокардиограмме.

Лечение

Специфического антидота не существует. При передозировке проводится симптоматическая терапия.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа - противоопухолевое средство. Антиэстроген.

Код АТХ: L02BA01.

Тамоксифен является нестероидным антиэстрогенным средством, обладающим также слабыми эстрогенными свойствами. Его действие основано на способности блокировать рецепторы эстрогенов. Тамоксифен, а также некоторые его метаболиты конкурируют с эстрадиолом за места связывания с цитоплазматическими рецепторами эстрогена в тканях молочной железы, матки, влагалища, передней доли гипофиза и опухолях с высоким содержанием рецепторов эстрогена. В противоположность рецепторному комплексу эстрогена рецепторный комплекс тамоксифена не стимулирует синтез ДНК в ядре, а угнетает деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и их гибели.

Было доказано, что тамоксифен эффективен для лечения неоперабельного рака молочной железы или рецидива после операции или овариэктомии. Его можно использовать, главным образом, при лечении эстроген-положительного рака молочной железы женщин в постменопаузе. Однако в последние несколько лет наблюдалось, что тамоксифен можно использовать как альтернативу овариэктомии или облучению яичников у женщин в пременопаузе.

С вариабельностью клинической реакции на тамоксифен может быть связан статус полиморфизма цитохрома CYP2D6. Статус медленного метаболитора может быть связан с пониженной реакцией. Последствия полученных результатов для лечения медленных метаболиторов цитохрома CYP2D6 полностью не выяснены (см. разделы

4.4. «Особые указания и меры предосторожности при применении», 4.5. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия», 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Генотип цитохрома CYP2D6

Имеющиеся клинические данные позволяют предположить, что пациенты, являющиеся гомозиготными по нефункциональным аллелям цитохрома CYP2D6, могут сталкиваться со снижением действия тамоксифена при лечении рака молочной железы. Доступные исследования были выполнены главным образом у женщин в периоде постменопаузы (см. разделы 4.4. «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После перорального приема тамоксифен быстро всасывается.

Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в пределах от 4 до 7 часов после приема однократной дозы.

Распределение

Связь с белками плазмы > 99 %, в основном с альбумином. Устойчивые концентрации (примерно 300 нг/мл) достигаются через 4 недели после начала терапии при приеме 40 мг в сутки.

Метаболизм

Тамоксифен метаболизируется главным образом посредством цитохрома CYP3A4 в N-дезметилтамоксифен, который в дальнейшем метаболизируется при участии цитохрома CYP2D6 в другой активный метаболит эндоксифен. У пациентов с недостатком цитохрома CYP2D6 концентрации эндоксифена приблизительно на 75 % ниже, чем у пациентов с нормальной активностью цитохрома CYP2D6.

Введение сильного ингибитора цитохрома CYP2D6 снижает уровни циркуляции эндоксифена в аналогичной степени.

Выведение

Выводится в основном через кишечник. Период полувыведения препарата – около 7 суток, период полувыведения основного циркулирующего метаболита N-дезметилтамоксифена – около 14 суток.

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный

Лактозы моногидрат

Повидон

Магния стеарат

Натрия гликолатт крахмальный

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 30 или 100 таблеток в полимерных (ПП и ПЭВД, ПЭНД, ПЭВП) банках с контролем первого вскрытия. По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ФИНН ФАРМА»

119234, Российская Федерация, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный Округ Раменки, тер. Ленинские Горы, дом 1, строение 77, офис 104-1В

Телефон горячей линии по фармаконадзору +7 (800) 777 20 48.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ФИНН ФАРМА»

119234, Российская Федерация, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный Округ Раменки, тер. Ленинские Горы, дом 1, строение 77, офис 104-1В

Телефон горячей линии по фармаконадзору +7 (800) 777 20 48.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тамоксифен доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>