

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ТАМОКСИФЕН «ЕБЕВЕ»
(TAMOXIFEN «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: tamoxifen citrate;

1 таблетка містить 15,2 мг або 30,4 мг тамоксифену цитрату (що еквівалентно 10 мг або 20 мг тамоксифену);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Антагоністи гормонів та аналогічні препарати. Антиестрогенні засоби.

Код АТС L02B A01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Рак молочної залози і рак ендометрія у жінок.

Ад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів у жінок, лікування метастатичного раку молочної залози у жінок і чоловіків.

Хворі з естроген-рецептор-позитивними пухлинами і пацієнтки в постменопаузі краще відповідають на терапію тамоксифеном.

Тамоксифен «Ебеве» можна застосовувати у поєднанні з хіміотерапевтичними засобами і променевою терапією.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до тамоксифену або до інших компонентів препарату.

Тяжка тромбоцитопенія, лейкопенія.

Тяжка гіперкальціємія.

Вагітність.

Період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована добова доза тамоксифену для дорослих становить 20 мг. У разі поширеного раку дози можуть бути збільшені до 30 мг або 40 мг на добу.

Максимальна добова доза тамоксифену становить 40 мг. Об'єктивний терапевтичний ефект зазвичай відзначається після 4-10 тижнів лікування, однак при наявності метастазів у кістках позитивний ефект може досягатися лише після кількох місяців терапії.

Таблетки ковтають не розжовуючи і запивають достатньою кількістю рідини.

У разі призначення двох або більшої кількості таблеток Тамоксифену «Ебеве» на добу їх можна приймати за один або два прийоми.

Тривалість лікування залежить від тяжкості і перебігу хвороби. Зазвичай лікування є тривалим.

Лікування особливих груп пацієнтів

Для літніх хворих, а також пацієнтів з порушеннями функції печінки або нирок корекція доз не потрібна.

Рекомендації стосовно доз для дітей дотепер не розроблені.

Побічні реакції.

Більшість із зазначених нижче побічних ефектів є оборотними, часто вони минають при зниженні доз. За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100 - < 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії

Рідко поширені: бульозний пемфігоїд.

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кістки і поліпи)

Непоширені: загострення захворювання. У невеликої кількості хворих з метастазами у кістках на початку терапії тамоксифеном розвивається гіперкальціємія. У цей початковий період може посилюватися біль у кістках і пухлині, а також збільшуватися еритема довкола уражень шкіри, що є свідченням реакції на терапію. Також можуть збільшуватися наявні ураження шкіри або з'являтися нові. Терапія тамоксифеном асоціюється зі збільшенням частоти випадків розвитку проліферативних змін в ендометрії, зокрема поліпів і раку ендометрія. Ризик розвитку раку ендометрія зростає зі збільшенням тривалості терапії тамоксифеном і приблизно у 2-3 рази перевищує вірогідність розвитку раку ендометрія у жінок, що не приймали препарат. Також дещо зростає частота випадків розвитку саркоми матки (переважно злоякісних мюллерівських змішаних пухлин). Однак клінічна користь від лікування тамоксифеном раку молочної залози переважає потенційний ризик розвитку новоутворень ендометрія.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Рідко поширені: транзиторна лейкопенія, тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів зазвичай знижується до рівня 80000-90000/мм³).

Поодинокі: нейтропенія, панцитопенія.

З боку імунної системи

Рідко поширені: реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк.

Розлади метаболізму

Дуже поширені: затримка рідини в організмі.

Рідко поширені: анорексія.

Поодинокі: гіпертригліцеридемія, гіперкальціємія у пацієнтів з метастазами у кістках.

З боку психічної сфери

Рідко поширені: депресія, втрата лібідо у чоловіків.

З боку нервової системи

Непоширені: запаморочення, головний біль.

Рідко поширені: порушення смаку, судоми м'язів ніг.

З боку органа зору

Непоширені: зниження гостроти зору, помутніння рогівки, розвиток катаракт і ретинопатії. Ймовірно, ці ефекти залежать від доз тамоксифену і тривалості терапії. Вони можуть бути оборотними після припинення лікування тамоксифеном.

З боку судинної системи

Дуже поширені: припливи крові до обличчя.

Непоширені: тромбоз. При терапії тамоксифеном у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами може зростати ризик тромбоемболічних подій.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Поодинокі: тромбоемболія легеневої артерії.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже поширені: нудота, блювання.

Рідко поширені: запор, діарея, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи

Рідко поширені: жировий гепатоз, холестаза, гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Непоширені: висипання на шкірі, алопеція.

Рідко поширені: інтенсифікація росту волосся, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз

Дуже поширені: аномальні вагінальні кровотечі, порушення менструального циклу, вагінальні виділення.

Непоширені: оборотні кістозні зміни яєчників у пацієток в період передменопаузи.

Рідко поширені: генітальний свербіж, імпотенція у чоловіків. Можлива затримка менструації у жінок в період передменопаузи. Терапія тамоксифеном асоціюється зі збільшенням частоти випадків розвитку проліферативних змін в ендометрії, зокрема гіперплазії ендометрія і ендометріозу.

Ефекти загального характеру та місцеві реакції

Непоширені: підвищена стомлюваність.

Зміни лабораторних показників

Рідко поширені: зміни ліпідного профілю сироватки крові, підвищення активності печінкових ферментів.

Передозування.

Тамоксифен у високих дозах спричиняв естрогенні ефекти у тварин. Випадки гострого передозування у людини не відмічені.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Тамоксифен «Ебеве» протипоказаний вагітним. Повідомляли про поодинокі випадки спонтанних абортів і уроджених вад розвитку у дітей, матері яких приймали тамоксифен в період вагітності, проте причинний взаємозв'язок цих подій не встановлений.

До початку терапії тамоксифеном необхідно впевнитися, що пацієнтка не вагітна. Хворі репродуктивного віку повинні користуватися ефективними контрацептивними засобами під час і щонайменше протягом трьох місяців після закінчення лікування Тамоксифеном «Ебеве». Враховуючи можливість взаємодії, гормональні протизаплідні засоби застосовувати не можна.

Невідомо, чи виділяється тамоксифен з материнським молоком у людини, тому в період лікування препаратом годування груддю рекомендується припинити.

Діти.

Рекомендації стосовно лікування тамоксифеном дітей дотепер не розроблені.

Особливості застосування.

Тамоксифен слід з обережністю призначати пацієнтам з порушеннями функції печінки або нирок, цукровим діабетом, тромбоемболічними захворюваннями в анамнезі, а також офтальмологічними порушеннями.

Повідомлялося про підвищену частоту розвитку змін в ендометрії, включаючи гіперплазію, поліпи, рак і саркому матки (переважно злоякісні муллінерівські змішані пухлини) у хворих, які лікувалися тамоксифеном. Частота і характер цих змін свідчать про те, що вони можуть бути спричинені естрогенною дією тамоксифену.

Перед початком лікування, а також кожні 6 місяців у подальшому пацієнтки повинні проходити гінекологічне обстеження. При появі будь-яких незвичних симптомів (зокрема аномальних вагінальних кровотеч, порушень менструального циклу, вагінальних виділень, болю або відчуття тиску в ділянці таза) необхідно негайно провести ретельне обстеження.

Необхідно уважно стежити за ознаками можливого розвитку гіперплазії ендометрія у хворих, які

приймають тамоксифен для профілактики раку молочної залози. У разі розвитку атипичної гіперплазії ендометрія тамоксифен відміняють, призначають відповідне лікування і оцінюють доцільність проведення гістеректомії перш ніж продовжувати терапію тамоксифеном.

Під час клінічних досліджень після лікування тамоксифеном раку молочної залози були відмічені випадки розвитку інших первинних пухлин, локалізованих не в ендометрії або протилежній молочній залозі. Причинний взаємозв'язок цих подій не встановлений і клінічна значимість цих спостережень залишається неясною.

Повідомлялося про порушення зору, зокрема зниження гостроти зору, помутніння рогівки, розвиток катаракт і ретинопатії у пацієнтів, які приймали тамоксифен. Тому до початку терапії і періодично в процесі лікування тамоксифеном рекомендується проводити офтальмологічні обстеження з метою раннього виявлення уражень рогівки або сітківки, які можуть бути оборотними у разі своєчасного припинення лікування препаратом.

При наявності у пацієнта захворювань печінки в анамнезі необхідно ретельно контролювати функцію печінки. У всіх хворих необхідно періодично визначати кількість формених елементів крові (особливо тромбоцитів), показники функції печінки і нирок, а також рівні кальцію і глюкози в сироватці крові. З метою раннього виявлення можливих метастазів рекомендується періодично проводити рентгенологічні дослідження легенів і кісток, а також ультразвукове дослідження печінки.

Вплив їжі на абсорбцію тамоксифену не вивчався. Однак малоімовірно, що приймання їжі може впливати на рівноважні фармакокінетичні показники тамоксифену.

Препарат містить лактозу, що треба враховувати хворим з непереносимістю лактози та галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Тамоксифен «Ебеве» не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Проте, у випадках розвитку побічних реакцій з боку ЦНС, слід утримуватись від таких видів діяльності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

При застосуванні тамоксифену в поєднанні з іншими гормональними препаратами, що містять естрогени, можливе зниження ефективності обох лікарських засобів (зокрема ненадійний контрацептивний ефект відповідних препаратів).

Тамоксифен може посилювати дію антикоагулянтів кумаринового ряду (помітно збільшувати протромбінний час).

При комбінованому застосуванні тамоксифену і інгібіторів агрегації тромбоцитів може посилюватися тенденція до кровотеч під час можливої тромбоцитопенічної фази. Рекомендується пильно контролювати коагуляційний статус.

Повідомлялося про збільшення частоти тромбоемболічних подій при терапії тамоксифеном у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами.

При супутній терапії бромкриптином підвищуються концентрації тамоксифену і його активного метаболіту N-дезметилтамоксифену в сироватці крові.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тамоксифен є потужним нестероїдним антагоністом естрогенів. Він також може мати часткові або повні агоністичні властивості, залежно від тканин організму і виду тварин. У людини спостерігається переважно антиестрогенний ефект, який пояснюється зв'язуванням тамоксифену з гормонзв'язувальним доменом рецептора естрогенів і блокуванням дії естрадіолу.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні тамоксифен швидко абсорбується. Максимальна концентрація тамоксифену в плазмі крові досягається через 4-7 годин після прийому, а рівноважна концентрація –

після 4-6 тижнів терапії. Після одноразового приймання тамоксифену у вигляді розчину максимальна концентрація тамоксифену в плазмі крові чоловіків-добровольців становила 42 мкг/л, а концентрація метаболіту N дезметилтамоксифену – 12 мкг/л. Періоди напіввиведення тамоксифену і його метаболіту становили, відповідно, 4 і 9 діб. Співвідношення концентрацій N дезметилтамоксифену і тамоксифену в крові поступово збільшується приблизно з 20% після прийому першої дози до 200% у рівноважному стані, ймовірно, унаслідок тривалішого періоду напіввиведення метаболіту. При терапії тамоксифеном у дозі 20 мг двічі на добу середня рівноважна концентрація тамоксифену в плазмі крові хворих становила 310 мкг/л (діапазон 164-494 мкг/л), а N-дезметилтамоксифену – 481 мкг/л (діапазон 300-851 мкг/л).

При терапії тамоксифеном у дозі 40 мг/добу концентрації тамоксифену і N дезметилтамоксифену в тканинах пухлин становили, відповідно, 5,4-117 (у середньому 25,1) нг/мг білка і 7,8-210 (у середньому 52) нг/мг білка. Концентрації тамоксифену і N дезметилтамоксифену в плазмі крові становили, відповідно, 27-520 (у середньому 300) нг/мл і 210-761 (у середньому 462) нг/мл. Понад 99% тамоксифену зв'язується з білками плазми крові.

В людському організмі тамоксифен метаболізується у печінці і виводиться переважно із жовчю. Екскреція вихідної сполуки із сечею дуже незначна. Головним шляхом метаболічної трансформації тамоксифену у людини є деметилування з утворенням активного метаболіту N дезметилтамоксифену, а потім N-деметилування з утворенням N дезметил метаболіту.

Процес елімінації тамоксифену має двофазний характер. У жінок період напіввиведення в початковій фазі становить від 7 до 14 годин, а в термінальній фазі – приблизно 7 діб. Період напіввиведення N-дезметилтамоксифену становить приблизно 14 діб.

Клінічна відповідь на терапію спостерігається при концентрації тамоксифену в плазмі крові понад 70 мкг/л.

Особливості фармакокінетики тамоксифену і його головних метаболітів у літніх хворих, пацієнтів з порушеннями функції печінки, а також при прийманні натщесерце і після їжі, мабуть, не вивчалися.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: плоскоциліндричні таблетки майже білого кольору з хрестоподібною насічкою (таблетки по 10 мг) або рисою (таблетки по 20 мг) для поділу з одного боку.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток у білому поліпропіленовому контейнері, закритому білою поліетиленовою пробкою; по 1 контейнеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ.

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG.

Місцезнаходження.

Мондзесштрассе, 11, А-4866 Унтерах, Австрія.

Mondseestrasse, 11, A-4866 Unterach, Austria.