

Состав

действующее вещество: tamoxifen citrate;

1 таблетка содержит 30,4 мг цитрата тамоксифена (что эквивалентно 20 мг тамоксифена);

другие составляющие: лактозы моногидрат, натрия крахмалгликолят (тип А), повидон (колидон 25), целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат;

оболочка: Opadry white содержащая: лактоза, титана диоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль 4000.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: равномерно белые круглые двояковыпуклые таблетки, с риской с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антагонисты гормонов и аналогичные препараты. Антиэстрогенные средства. Код АТХ L02B A01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Тамоксифен является мощным нестероидным антагонистом эстрогенов. Он также может иметь частичные или полные агонистические свойства в зависимости от тканей организма и вида животных. У человека наблюдается преимущественно антиэстрогенный эффект, объясняющийся связыванием тамоксифена с гормоном связывающим доменом рецептора эстрогений и блокированием действия эстрадиола. Тамоксифен не обладает андрогенными свойствами. С другой стороны, тамоксифен может оказывать эстрогеноподобные эффекты в различных участках, таких как эндометрий (см. раздел «Побочные реакции»), кости (уменьшение потери костной массы в постменопаузе) и сывороточные липеи. Механизм действия при отрицательном к эстрогеновым рецепторам (ER негативном) раке молочной железы до сих пор не выяснен. Тамоксифен можно применять независимо от менопаузального статуса.

Фармакокинетика.

При пероральном применении тамоксифен быстро всасывается. Максимальная концентрация тамоксифена в плазме крови достигается через 4-7 часов после приема, а равновесная концентрация - после 4-6 недель терапии. После однократной приемки тамоксифена в виде раствора максимальная концентрация тамоксифена в плазме крови мужчин-добровольцев составляла 42 мкг/л, а концентрация метаболита N-дезметилтамоксифена - 12 мкг/л. Периоды полувыведения тамоксифена и його метаболита составляли соответственно 4 и 9 суток. Соотношение концентраций N-дезметилтамоксифена и тамоксифена в крови постепенно увеличивается примерно с 20% после приема первой дозы до 200% в равновесном состоянии, вероятно, в результате более длительного периода полувыведения. При терапии тамоксифеном в дозе 20 мг 2 раза в сутки средняя равновесная концентрация тамоксифена в плазме крови больных составляла 310 мкг/л (диапазон 164-494 мкг/л), а N-дезметилтамоксифену - 430 мкг/8 л).

При терапии тамоксифеном в дозе 40 мг/сут концентрации тамоксифена и N-дезметилтамоксифена в тканях опухолей составляли соответственно 5,4-11 7 нг/мг (в среднем 25,1 нг/мг) белка и 7,8-210 нг/ в среднем 52 нг/мг) белка. Концентрации тамоксифена и N-дезметилтамоксифена в плазме крови составляли соответственно 27-520 нг/мг (в среднем 300 нг/мг) и 210-761 нг/мг (в среднем 462 нг/мг). Более 99% тамоксифена связывается с белками плазмы крови.

В организме организма тамоксифен метаболизируется в печени и выводится преимущественно с желчью. Экскреция исходного соединения с мочой очень незначительна. Тамоксифен интенсивно метаболизируется путем гидроксилирования и деметилирования, а также конъюгации с участием системы цитохрома P450. Образование основного метаболита N-десметилтамоксифена в основном катализируется CYP3A4. Далее N-десметилтамоксифен метаболизируется к эндоксифену с участием CYP2D6. У пациентов с дефицитом CYP2D6 (так называемые «медленные» метаболитаторы) концентрации эндоксифена примерно на 75% ниже, чем у пациентов с нормальной активностью CYP2D6.

Процесс элиминации тамоксифена носит двухфазный характер. У женщин период полувыведения в начальной фазе составляет от 7 до 14 часов, а в терминальной фазе - примерно 7 суток. Период полувыведения N-дезметилтамоксифена составляет примерно 14 суток.

Клинический ответ на терапию наблюдается при концентрации тамоксифена в плазме крови более 70 мкг/л.

Особенности фармакокинетики тамоксифена и его главных метаболитов у больных пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции печени, а также при приеме натощак и после употребления пищи, по-видимому, не изучались.

Показания

Адъювантная химиотерапия рака молочной железы;
паллиативная терапия метастатического рака молочной железы;
паллиативная терапия местно распространенного рака молочной железы.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к тамоксифену или другим компонентам препарата.

Тяжелая тромбоцитопения, лейкопения.

Тяжелая гиперкальциемия.

Одновременное применение анастрозола и тамоксифена.

Беготность и период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При применении тамоксифена в сочетании с другими гормональными препаратами, содержащими эстрогены, возможно снижение эффективности обоих лекарственных средств (в том числе ненадежный контрацептивный эффект соответствующих препаратов).

Сообщалось об увеличении частоты тромбоэмболических событий при терапии тамоксифеном в сочетании с другими препаратами химиотерапии.

При комбинированном применении тамоксифена и ингибиторов агрегации тромбоцитов может усиливаться тенденция к кровотечениям при возможной тромбоцитопенической фазе.

Применение тамоксифена в сочетании с антикоагулянтами кумаринового ряда, например варфарином, возможно значительное усиление антикоагулянтного эффекта. Пациентам, принимающим кумариновые антикоагулянты с тамоксифеном, рекомендуется тщательно контролировать коагуляционный статус, особенно в начале лечения.

Тамоксифен метаболизируется к своему активному метаболиту эноксифену с участием CYP2D6. Таким образом, ингибиторы CYP2D6 могут в значительной степени влиять на метаболизм тамоксифена и соответственно приводить к уменьшению или потере эффективности лекарственного средства Тамоксифен

Сандоз®. Кроме того, CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C9 и CYP2C19 также принимают участие в метаболизме тамоксифена.

Одновременное применение тамоксифена и ингибиторов ароматазы во время адъювантной терапии не показали повышения эффективности по сравнению с применением только тамоксифена.

Основным известным путем метаболизма тамоксифена у человека является деметилирование, вызванное энзимами CYP3A4. В литературе сообщалось о фармакокинетическом взаимодействии с индуктором CYP3A4 рифампицином, в результате которого происходит снижение уровня тамоксифена в плазме крови. Клиническая значимость этого снижения неизвестна.

В литературе сообщалось о фармакокинетических взаимодействиях с ингибиторами CYP2D6, которые влияют на снижение уровня активного метаболита тамоксифена 4-гидрокси-N-дезметилтамоксифена (эндоксифена) в плазме крови.

Препараты, ингибирующие действие цитохрома CYP2D6, снижают на 65-75% уровень концентрации эндоксифена, активного метаболита тамоксифена, что приводит к снижению эффективности его терапевтического действия. В процессе отдельных исследований при одновременном применении препарата с некоторыми антидепрессантами - селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОС) (например, пароксетином) - отмечалось снижение эффективности тамоксифена. Поэтому, по возможности, следует избегать применения мощных ингибиторов цитохрома CYP2D6, таких как пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет или бупропион.

При применении анастразола в период лечения тамоксифеном не наблюдалось усиления эффективности по сравнению с терапией одним только тамоксифеном.

В случае одновременного применения тамоксифена и ингибитора ароматазы летрозолоа, плазменные концентрации летрозолоа уменьшились на 37%.

При сопутствующей терапии бромкриптином повышаются концентрации тамоксифена и его активного метаболита N-дезметилтамоксифена в сыворотке крови.

Особенности по применению

Больные с эстроген-рецептор-положительными опухолями и пациентки в постменопаузе лучше отвечают на терапию тамоксифеном.

Тамоксифен следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени или почек, сахарным диабетом, тромбоэмболическими

заболеваниями в анамнезе, а также офтальмологическими нарушениями.

У женщин предклимактерического возраста, применяющих тамоксифен для лечения рака молочной железы, возможно прекращение менструаций.

Сообщалось о повышенной частоте развития изменений в эндометрии, включая гиперплазию, полипы, рак и саркому матки (преимущественно злокачественные мюллеровские смешанные опухоли) у больных, лечившихся тамоксифеном. Частота и характер этих изменений свидетельствуют о том, что они могут быть вызваны эстрогенным действием тамоксифена.

Перед началом лечения, а также каждые 6 месяцев в дальнейшем пациентки должны проходить гинекологическое обследование. При появлении любых необычных симптомов (в том числе аномальных вагинальных кровотечений, нарушений менструального цикла, вагинальных выделений, боли или ощущения давления в области таза) необходимо немедленно провести тщательное обследование.

Необходимо внимательно следить за признаками возможного развития гиперплазии эндометрия у больных, принимающих тамоксифен для профилактики рака молочной железы. При развитии атипичной гиперплазии эндометрия тамоксифен отменяют, назначают соответствующее лечение и оценивают целесообразность проведения гистерэктомии, прежде чем продолжать терапию тамоксифеном.

При клинических исследованиях после лечения тамоксифеном рака молочной железы были отмечены случаи развития других первичных опухолей, локализованных не в эндометрии или в противоположной молочной железе. Причинная взаимосвязь этих событий не установлена и клиническая значимость этих наблюдений остается неясной.

Сообщалось о нарушении зрения, в частности снижении остроты зрения, помутнении роговицы, развитии катаракты и ретинопатии у пациентов, принимавших тамоксифен. Поэтому до начала терапии и периодически в процессе лечения тамоксифеном рекомендуется проводить офтальмологические обследования с целью раннего выявления поражений роговицы или сетки, которые могут быть обратимы при своевременном прекращении лечения препаратом.

При наличии у пациента заболеваний печени в анамнезе необходимо тщательно контролировать функцию печени. У всех больных необходимо периодически определять количество форменных элементов крови (особенно тромбоцитов), показатели функции печени и почек, а также уровень кальция и глюкозы в

сыворотке крови. С целью раннего выявления возможных метастазов рекомендуется периодически проводить рентгенологические исследования легких костей, а также ультразвуковое исследование печени.

Рекомендуется периодически контролировать количество форменных элементов крови, в том числе тромбоцитов, показатели функции печени и уровень кальция в сыворотке крови.

Из печатных источников известно, что у пациентов с недостаточной скоростной метаболической биотрансформацией с участием цитохрома CYP2D6 отмечается низкий уровень эндоксифена, одного из важнейших активных метаболитов тамоксифена. Одновременное применение препаратов, ингибирующих действие цитохрома CYP2D6, может привести к снижению концентрации активного метаболита эндоксифена. Соответственно, если возможно, во время терапии тамоксифеном следует избегать применения мощных ингибиторов цитохрома CYP2D6, таких как пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет или бупропион.

При лечении тамоксифеном увеличивается риск развития венозной тромбоэмболии. Такой риск возрастает у пациентов с высокой степенью ожирения, с увеличением возраста, при сопутствующей химиотерапии и при наличии других факторов развития тромбоэмболических явлений. Для некоторых пациентов, больных раком молочной железы, у которых выявлено несколько факторов риска развития венозной тромбоэмболии, следует рассмотреть возможность назначения долгосрочного лечения антикоагулянтами. Если у пациента обнаружена венозная тромбоэмболия, необходимо немедленно прекратить лечение тамоксифеном и начать антитромбоцитарную терапию. Не следует применять тамоксифен для лечения пациентов, у которых в прошлом были зафиксированы случаи тромбоэмболических явлений.

При отсроченной микрохирургической реконструкции груди тамоксифен может увеличить риск микроаскулярных осложнений, связанных с пересаженным лоскутом.

Применение тамоксифена может давать положительные результаты при проверке на допинг.

Влияние пищи на абсорбцию тамоксифена не изучалось. Однако маловероятно, что употребление пищи может влиять на равновесные фармакокинетические показатели тамоксифена.

Препарат содержит лактозу, которую следует учитывать больным с непереносимостью лактозы и галактозы.

В связи с лечением тамоксифеном наблюдались тяжелые кожные побочные реакции, включая синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), который может угрожать жизни или привести к летальному исходу. При назначении лекарственного средства пациентам следует сообщать о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и тщательно наблюдать за ними. Если появляются признаки и симптомы, указывающие на эти реакции, следует немедленно отменить препарат и рассмотреть альтернативное лечение (при необходимости). Если при применении тамоксифена у пациента развилась такая серьезная реакция, как синдром Стивенса - Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, лечение препаратом необходимо немедленно прекратить и никогда не применять его в дальнейшем.

У пациентов с наследственным ангионевротическим отеком тамоксифен может индуцировать или усугублять симптомы ангионевротического отека.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть считается «не содержащим натрия».

Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, снижение активности лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать это лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Тамоксифен Сандоз противопоказан к применению в период беременности или кормления грудью. Сообщалось об единичных случаях спонтанных аборт и врожденных пороков развития детей, матери которых принимали тамоксифен в период беременности, однако причинная взаимосвязь этих событий не установлена.

Результаты исследований влияния на репродуктивную функцию у крыс, кроликов и обезьян указывают на отсутствие тератогенного потенциала.

При исследовании влияния на репродуктивную функцию у крыс, проводившихся для мониторинга внутриутробного развития репродуктивного тракта, при применении тамоксифена наблюдались изменения, подобные тем, которые отмечали при применении этилстильбестрола (DES). Клиническая значимость этих изменений неизвестна. Некоторые из этих изменений, в частности вагинальный аденоз, также наблюдались у женщин, подвергавшихся внутриутробному влиянию DES; у этих женщин риск развития рака шейки матки или влагалища светлоклеточного типа составляет 1 до 1 000. Информация о

применении тамоксифена во время беременности недостаточна. Никаких данных о вагинальном аденозе или раке шейки матки или влагалища после пренатального воздействия тамоксифена не поступало.

До начала терапии тамоксифеном необходимо убедиться, что пациентка не беременна. Больные репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами, использовать механические или другие негормональные средства контрацепции. Женщины должны быть проинформированы о возможном риске для плода во время и по меньшей мере в течение 9 месяцев после окончания лечения Тамоксифеном Сандоз. Учитывая возможность взаимодействия, гормональные противозачаточные средства применять нельзя.

Тамоксифен в дозе 20 мг 2 раза в сутки угнетает лактацию у женщин, которая не восстанавливается даже после окончания терапии. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что тамоксифен и його активные метаболиты выводятся в грудное молоко, где накапливаются со временем, поэтому препарат не рекомендуется применять при кормлении грудью. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении лечения тамоксифеном должно учитывать важность приема лекарственного средства для женщины.

Способность влиять на скорость реакций при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Влияние тамоксифена на скорость реакции при управлении автотранспортом и использовании других механизмов маловероятно. Однако во время лечения тамоксифеном сообщалось об истощении, сонливости и ухудшении остроты зрения. Пациентам, у которых наблюдаются указанные симптомы, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и использовании других механизмов.

Способ применения и дозы

Обычная дозировка

Адъювантная терапия: 1 x 20 мг/сут.

Паллиативная терапия: 1 x 20-40 в сутки.

При адъювантной терапии рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 лет. Польза более длительной терапии пока не установлена.

Корректировка дозы в связи с побочными эффектами/взаимодействиями

При серьезных побочных эффектах дозу следует уменьшить. В случае отсутствия улучшения лечения следует прекратить.

Особые указания по дозировке

Корректировка дозы по возрасту не требуется.

Данные о дозировке у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью отсутствуют.

Способ применения

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, всегда следует принимать в одно и то же время суток, например, во время завтрака. Препарат можно принимать до, во время или после еды.

Дети.

Тамоксифен Сандоз не предназначен для применения у детей и подростков.

Передозировка

Симптомы передозировки.

О случаях острой передозировки у людей не сообщалось. В исследовании с участием пациенток с распространенным метастатическим раком молочной железы была определена максимальная переносимая доза тамоксифена. Эти пациентки получали начальные дозы > 400 мг/м². Терапию поддерживали на уровне 150 мг/м² дважды в сутки. Наблюдаемые нейротоксические симптомы возникали в течение 3-5 дней после начала терапии и проходили через 2-5 дней после прекращения терапии тамоксифеном. Постоянной неврологической токсичности не наблюдалось. В том же исследовании сообщалось о случаях удлинения интервала QT на ЭКГ при применении тамоксифена в кратной стандартной дозе (начальная доза: > 250 мг/м², поддерживающая доза: 80 мг/м² в сутки).

Терапевтические меры в случае передозировки.

Специального антидота не существует. При передозировке проводят симптоматическое лечение.

Побочные эффекты

Большинство из указанных ниже побочных эффектов являются обратимыми, часто они проходят после снижения доз.

Следующие категории: используются для указания частоты побочных реакций: Очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100 - <1/10$), нечастые ($\geq 1/1000 - <1/100$), одиночные ($\geq 1/10000 - <1/1000$), редкие ($<1/10000$), неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии.

Буллезный пемфигOID.

Доброкачественные и злокачественные новообразования. (включая кости и полипы).

Отмечены случаи обострения заболевания. У небольшого количества больных с метастазами в костях в начале терапии тамоксифеном развивается гиперкальциемия. В этот начальный период может усиливаться боль в костях и опухоли, а также увеличиваться эритема вокруг поражений кожи, что является свидетельством реакции на терапию. Также могут увеличиваться имеющиеся поражения кожи или появляться новые.

Терапия тамоксифеном ассоциируется с увеличением частоты случаев развития пролиферативных изменений в эндометрии, в частности полипов и рака эндометрия. Риск развития рака эндометрия возрастает с увеличением продолжительности терапии тамоксифеном и примерно в 2-3 раза превышает вероятность развития рака эндометрия у женщин, не принимавших препарат. Также несколько возрастает частота случаев развития саркомы матки (преимущественно злокачественных смешанных мюллеровских опухолей). Однако клиническая польза от лечения тамоксифеном рака молочной железы преобладает потенциальный риск развития новообразований эндометрия.

Частые: миома матки.

Нечасто: рак эндометрия.

Редкие: саркома матки (в основном смешанные мюллеровские злокачественные опухоли).

Со стороны системы крови и лимфотической системы.

Часто: транзиторная анемия.

Нечасто: лейкопения, транзиторная тромбоцитопения.

Редкие: агранулоцитоз, нейтропения.

Единичные: панцитопения.

Со стороны иммунной системы.

Частые: реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы.

Очень частые: приливы.

Нечасто: гиперкальциемия.

Расстройства метаболизма.

Очень часто: задержка жидкости в организме.

Частые: увеличение уровня триглицеридов в сыворотке крови, анорексия.

Единичные: тяжелая гипертриглицеридемия, иногда сопровождающаяся панкреатитом.

3 стороны нервной системы.

Частые: головокружение, головная боль, сонливость, нарушение чувствительности (парестезия, дисгевзия).

Психические расстройства.

Редкие: депрессия.

3 стороны органов зрения.

Часто: снижение остроты зрения, помутнение роговицы, развитие катаракты и ретинопатии. Вероятно, эти эффекты зависят от доз тамоксифена и продолжительности терапии. Они могут быть частично обратимы после прекращения лечения тамоксифеном.

Редкие: оптическая нейропатия, неврит зрительного нерва (в редких случаях наблюдалась потеря зрения).

3 стороны сосудистой системы.

Часто: приливы крови к лицу, ишемические цереброваскулярные события, судами нижних конечностей, тромбоз, инсульт. При терапии: тамоксифеном в сочетании с другими цитотоксическими препаратами может возрасти риск тромбоэмболических событий, в том числе венозная тромбоэмболия: тромбоз глубоких вен, микрососудистый тромбоз и тромбоэмболия легочной.

Нечасто: инсульт.

Неизвестно: тромбофлебит.

Со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения.

Нечасто: интерстициальный пневмонит.

3 стороны желудочно-кишечного тракта.

Очень часты: тошнота

Частые: рвота, запор, диарея.

Нечасто: панкреатит.

Редкие: потеря вкусовой чувствительности, расстройства аппетита.

Со стороны гепатобилиарной системы.

Частые: изменение уровня печеночных энзимов, жировая инфильтрация печени.

Нечасто: цирроз, жировой гепатоз.

Единичные: холестаз, гепатит, желтуха, некротический гепатит, гепатоцеллюлярные поражения, печеночная недостаточность.

Иногда более тяжелые печеночные расстройства приводили к летальным исходам.

3 стороны кожи и подкожных тканей.

Очень часты: кожные высыпания (в том числе сообщали об единичных случаях развития мультиформной эритемы, или буллезного пемфигоида).

Частые: аллопеция, реакции гиперчувствительности, увеличение существующих или возникновение новых поражений кожи.

Редкие: гипертрихоз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, кожный васкулит, ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз.

Единичники: также зафиксированы случаи красной волчанки кожи.

Неизвестно: обострение наследственного ангионевротического отека.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительных тканей.

Частые: судами ног, миалгия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Очень часто: вагинальные выделения, нарушение менструального цикла и угнетение менструаций в период пременопаузы, вагинальные кровотечения.

Частые: генитальный зуд, увеличение размеров маточных фиброидов, пролиферативные смеси эндометрия (неоплазия эндометрия, гиперплазия и полипы, изредка эндометриоз).

Нечасто: рак эндометрия.

Редкие: импотенция у мужчин, кистозный отек яичников, саркома матки (преимущественно смешанные мюллеровские злокачественные опухоли), вагинальные полипы.

Врожденные наследственные и генетические расстройства.

Единичные: хроническая гематопорфирия.

Эффекты общего характера и местных реакций.

Очень часты: приливы жара, что частично обусловлены антиэстрогенным эффектом тамоксифена, усталость.

Редкие: в начале терапии - боль в костях и в области пораженной ткани в ответ на терапию тамоксифеном.

Изменения лабораторных показателей.

Изменения липидного профиля сыворотки крови, повышение активности печеночных ферментов.

Травмы, отравления и процедурные осложнения

Единичные: реакции облучения.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при комнатной температуре (15-25 °C) для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере; по 3 или по 10 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Салютас Фарма ГмбХ.

Местонахождение производителей и адрес места производства их деятельности:

Отто-вон-Гюрике-Аллее 1, 39179, Барлебен, Германия.