

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ТАМОКСИФЕН-ЗДОРОВ'Я (TAMOXIFEN-ZDOROVYE)

### **Склад:**

*діюча речовина:* tamoxifen

1 таблетка містить тамоксифенуцитрату у перерахуванні на тамоксифен 10 мг або 20 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль картопляний; лактоза, моногідрат; кальцію стеарат; повідон; кремнію діоксид колоїдний безводний.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні і імуномодулюючі засоби. Антиестрогенні засоби. Тамоксифен Код АТС L02B A01.

### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Рак молочної залози і ракендометрія у жінок.

Препарат застосовують для ад'ювантної терапії раку молочної залози у жінок з враженими лімфатичними вузлами, а також метастатичного раку молочної залози у чоловіків і жінок.

### **Протипоказання.**

Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка ромбоцитопенія, лейкопенія або гіперкальціємія

### **Спосіб застосування та дози.**

Таблетки призначають внутрішньо, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю води. У разі призначення двох або більшої кількості таблеток препарату на добу їх можна приймати за один або два прийоми.

Рекомендована добова доза тамоксифену для дорослих становить 20 мг. У разі поширених форм хвороби дози можуть бути збільшені до 30 - 40 мг на добу.

Максимальна добова доза тамоксифену становить 40 мг. Об'єктивно ефект від терапії звичайно відмічається після 4 - 10 тижнів лікування, однак у разі метастазів у кістках ефект може спостерігатися лише після кількох місяців лікування.

Тривалість лікування тамоксифеном визначається тяжкістю і перебігом хвороби. Звичайно лікування є тривалим.

При лікуванні хворих літнього віку або пацієнтів з порушеннями функції печінки або нирок коригування дози не потрібне.

Рекомендації стосовно доз для дітей дотепер не розроблені.

### **Побічні реакції.**

*Порушення з боку системи крові:* рідко – тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів знижується до 80000 - 90000/мм<sup>3</sup>), лейкопенія; дуже рідко – нейтропенія, панцитопенія.

*Порушення з боку органів зору:* зниження гостроти зору, ретинопатія, кератопатія, катаракта. Ймовірно, ці ефекти залежать від доз і тривалості терапії і можуть бути частково оборотними після припинення лікування тамоксифеном.

*Ендокринні розлади:* внаслідок антиестрогенної дії тамоксифену найчастіше відмічаються такі небажані побічні ефекти, як припливи жару, аномальні вагінальні кровотечі, порушення менструального циклу, вагінальні виділення, свербіж статевих органів. Також можливі затримка рідини в організмі, нудота, блювання. Рідше відмічаються транзиторне прискорення росту пухлин, запаморочення, висипання на шкірі, стомлюваність, головний біль. У чоловіків можлива імпотенція або втрата лібідо. У поодиноких випадках спостерігаються анорексія, порушення смакових відчуттів, запори, діарея, конвульсії ніг, депресія,

алопеція або інтенсивний ріст волосся. У жінок упередменопаузі можливе припинення менструацій, а також інколи оборотний кистозний набряк яєчників. У невеликої кількості пацієнтів з метастазами у кістках на початку терапії розвивається гіперкальціємія. Можливе початкове посилення болю у кістках і пухлинах, а також поширення еритеми навколо уражень шкіри, що може бути свідченням наявності терапевтичного ефекту. Також можливе збільшення існуючих уражень шкіри або поява нових.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* дуже рідко – тригліцеридемія, інколи з панкреатитом.

*Доброякісні та злоякісні новоутворення:* терапія тамоксифеном асоціюється з підвищеним ризиком розвитку проліферативних змін в ендометрії, зокрема, можливі гіперплазія ендометрія, поліпи, ендометріоз і, в поодиноких випадках, рак ендометрія. Ймовірність розвитку раку ендометрія зростає при збільшенні тривалості терапії тамоксифеном і приблизно у 2 - 3 рази перевищує ймовірність раку ендометрія у жінок, які не отримували препарат. Однак клінічна користь від застосування тамоксифену при лікуванні раку молочної залози у жінок перевищує можливий ризик розвитку неопластичних утворень ендометрія.

*Судинні розлади:* досить часто – тромбози; дуже рідко – легенева емболія. При паралельному застосуванні тамоксифену і цитотоксичних препаратів ризик тромбоемболічних ускладнень зростає.

*Порушення з боку імунної системи:* рідко – реакції гіперчутливості, включаючи шкірне висипання, ангіоневротичний набряк, поліморфну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, бульозний пемфігоїд

*Розлади гепатобілярної системи:* підвищення активності печінкових ферментів; у поодиноких випадках – жирова інфільтрація печінки, холестази, гепатит.

Більшість із зазначених побічних ефектів є оборотними і можуть бути послаблені або усунені шляхом зменшення доз.

### ***Передозування.***

Випадки гострого передозування у людей не описані; можливе підсилення побічних ефектів. Лікування симптоматичне.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.*** Препарат протипоказаний у період вагітності.

Пацієток у період передменопаузи до початку лікування необхідно ретельно обстежити з метою виключення вагітності. Протягом усього періоду лікування і щонайменше протягом трьох місяців після його закінчення слід користуватися контрацептивними засобами. Не слід застосовувати пероральні контрацептиви.

Невідомо, чи екскретується тамоксифен із грудним молоком. При необхідності застосування препарату в період годування груддю слід перервати годування.

***Діти.*** Препарат не застосовується у педіатричній практиці.

### ***Особливості застосування.***

Пацієнтки з естрогенрецепторпозитивними пухлинами і жінки в період постменопаузи краще реагують на терапію тамоксифеном.

Тамоксифен можна застосовувати у поєднанні з іншими хіміопрепаратами і променевою терапією.

Особлива обережність і регулярний контроль необхідні при лікуванні тамоксифеном пацієнтів із захворюваннями печінки та нирок, хворих на цукровий діабет, з тромбоемболічною хворобою в анамнезі, а також з офтальмологічними порушеннями.

Лікування тамоксифеном асоціюється з підвищеною частотою змін ендометрії зокрема, з гіперплазією, поліпами і раком. Ймовірно, це пов'язано з естрогенними властивостями тамоксифену.

Перед початком лікування у пацієток, які раніше приймали тамоксифен, необхідно протягом щонайменше 6 місяців проводити гінекологічні та терапевтичні обстеження і при виявленні будь-яких незвичних симптомів (аномальних вагінальних кровотеч, нерегулярності менструального циклу, вагінальних виділень, болю або відчуття тиску в ділянці таза) з'ясувати їх причини.

Жінок, які приймають тамоксифен для запобігання раку молочної залози, слід регулярно обстежувати для своєчасного виявлення гіперплазії ендометрія. У разі розвитку атипової гіперплазії тамоксифен слід відмінити і призначити відповідне лікування. Перед продовженням терапії тамоксифеном слід розглянути доцільність гістеректомії

Враховуючи, що тамоксифен може спричинити офтальмологічні порушення (зниження гостроти зору, помутніння рогівки, розвиток катаракти, ретинопатії), до початку терапії і періодично в процесі лікування рекомендується проводити офтальмологічні обстеження з метою виявлення ранніх уражень рогівки або сітківки, які можуть бути оборотними у разі своєчасного припинення лікування тамоксифеном.

Перед початком лікування тамоксифеном жінки повинні проходити всебічне гінекологічне обстеження (зокрема, для виключення вагітності), а також терапевтичне обстеження. В період лікування тамоксифеном гінекологічні обстеження потрібно проводити не рідше, ніж 1 раз в 6 місяців для своєчасного виявлення змін або уражень ендометрія.

За наявності у пацієнтів захворювань печінки необхідно ретельно контролювати її функцію.

Під час лікування тамоксифеном слід періодично контролювати кількість формених елементів крові (особливо тромбоцитів), функцію печінки та нирок, кальцій сироватки крові і цукор крові.

З метою раннього виявлення метастазів рекомендується проводити рентгенологічні обстеження легенів і кісток, а також ультразвукові обстеження печінки.

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

Враховуючи те, що під час застосування препарату існує можливість погіршення гостроти зору, слід бути обережним при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

При супутній терапії гормональними лікарськими засобами, що містять естрогени, можливе зниження ефективності обох препаратів (зокрема, контрацептивні засоби можуть не забезпечувати надійного ефекту). Тамоксифен може посилювати дію антикоагулянтів кумаринового ряду (спричинювати значне збільшення протромбінового часу).

При паралельному застосуванні тамоксифену і інгібіторів агрегації тромбоцитів збільшується ймовірність кровотеч. Рекомендується уважно контролювати коагуляційний статус.

При застосуванні тамоксифену в поєднанні з цитотоксичними препаратами зростає частота тромбоемболічних явищ.

У разі супутньої терапії бромкриптином підвищується концентрація тамоксифену і його активного метаболіту N-дезметилтамоксифену в сироватці крові.

Вплив харчових продуктів на абсорбцію тамоксифену не вивчався. Однак мало ймовірно, що вони можуть впливати на рівноважні фармакокінетичні параметри.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Тамоксифен-Здоров'я – потужний протипухлинний антиестрогенний нестероїдний засіб; містить діючу речовину тамоксифен.

Механізм протипухлинної дії обумовлений конкурентним зв'язуванням з естрогенними рецепторами в органах-мішенях та інгібуванням тим самим утворення естрогенрецепторного комплексу з ендогенним лігандом 17- $\beta$ -естрадіолом. Тамоксифен разом з рецептором транслокується в ядро пухлинної клітини, у результаті гальмується прогресування пухлинного захворювання, яке стимулюється ендогенними естрогенами.

**Фармакокінетика.** Після прийому внутрішньо добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту.

Максимальна концентрація в крові досягається протягом 4 - 7 годин після прийому, рівноважна концентрація досягається після 4 - 6 тижнів терапії. Після одноразового перорального прийому препарату максимальна концентрація тамоксифену в плазмі чоловіків-добровольців становить 42 мкг/л, максимальна концентрація основного циркулюючого метаболіту – N-дезметилтамоксифену – 12 мкг/л.

Періоди напіввиведення тамоксифену і N-дезметилтамоксифену становлять відповідно 4 і 9 діб.

Співвідношення між концентраціями N-дезметилтамоксифену і тамоксифену змінюється від 20 % після першого прийому до приблизно 200 % після досягнення рівноважного стану. Ймовірно, це пов'язано з більш тривалим періодом напіввиведення метаболіту. При терапії тамоксифеном у дозі 20 мг двічі на день середня рівноважна концентрація тамоксифену в плазмі крові становить 310 мкг/л (діапазон 164 - 494 мкг/л).

л), а середня рівноважна концентрація N-дезметилтамоксифену – 481 мкг/л (діапазон 300 - 851 мкг/л). Після лікування тамоксифеном у дозі 40 мг на добу концентрації тамоксифену і N-дезметилтамоксифену в зразках пухлин становлять відповідно 5,4 - 117 (у середньому 25,1) нг/мг протеїну і 7,8 - 210 (у середньому 52) нг/мг протеїну. Концентрації сполук у плазмі становлять відповідно 27 - 520 (у середньому 300) нг/мл і 210-761 (у середньому 462) нг/мл. Зв'язок з альбумінами сироватки – майже 99 %.

Метаболізується в печінці шляхом гідроксилювання, деметилювання і подальшої кон'югації, у результаті чого утворюється ряд метаболітів, які мають з вихідною речовиною однаковий фармакологічний профіль. Шляхом деметилювання тамоксифену метаболізується в N-дезметилтамоксифен, який, у свою чергу, шляхом N-деметилювання трансформується в N-дезметил метаболіт. Виводиться переважно з жовчю. Виведення тамоксифену із сечею в незміненому вигляді дуже незначне. Процес виведення тамоксифену має двофазний характер. У жінок тривалість періоду напіввиведення у початковій фазі становить 7 - 14 годин, в термінальній фазі – близько 7 діб. Період напіввиведення N-дезметилтамоксифену становить близько 14 діб.

Клінічна відповідь спостерігається при концентраціях тамоксифену в плазмі крові вище 70 мкг/л. Спеціальні дослідження фармакокінетики тамоксифену і його головних метаболітів у осіб похилого віку і пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводилися. Також немає відомостей про зміни фармакокінетики у разі прийому препарату після їди або натще.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки по 10 мг білого або білого зкремуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою;  
таблетки по 20 мг білого або білого зкремуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою та рискою.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

Таблетки по 10 мг № 60 (10х6) у блістерах у коробці; № 60 у контейнері у коробці; № 60 у контейнері.

Таблетки по 20 мг № 30 (10х3), № 60 (10х6) у блістерах у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров'я”.

**Місцезнаходження.** Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.