

## **Состав**

*действующее вещество:* tamoxifen citrate;

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

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* почти белого цвета, круглые таблетки с чертой с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **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, который объясняется связыванием тамоксифена с гормонзввязывальным доменом рецептора эстрогенов и блокировкой действия эстрадиола.

## **Фармакокинетика**

При пероральном применении тамоксифен быстро абсорбируется. Максимальная концентрация тамоксифена в плазме крови достигается через 4-7 ч после приема, а равновесная концентрация - после 4-6 недель терапии. После однократного приема тамоксифена в виде раствора максимальная концентрация тамоксифена в плазме крови у добровольцев составляла 42 мкг / л, а концентрация метаболита N дезметилтамоксифена - 12 мкг / л. Период полувыведения тамоксифена и его 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, вследствие длительного периода полувыведения метаболита. 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-дезметилтамоксифена - 481 мкг / л (диапазон 300-851 мкг / л).

При терапии тамоксифеном в дозе 40 мг / сут концентрации тамоксифена и N-дезметилтамоксифена в тканях опухолей составляли соответственно 5,4-117 нг / мг (в среднем 25,1 нг / мг) белка и 7,8-210 нг / мг (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 человеческом организме тамоксифен метаболизируется в печени и выводится преимущественно с желчью. Экскреция исходного соединения с мочой очень незначительна. Главным путем метаболической трансформации тамоксифена у человека есть деметилирование с образованием активного метаболита N-дезметилтамоксифена, а затем N-деметилирования с образованием N-дездиметиловый метаболита.

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

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

Особенности фармакокинетики тамоксифена и его основных метаболитов у больных пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции печени, а также при приеме натощак и после еды, видимо, не изучались.

## **Показания**

- Адьювантная химиотерапия после первичного лечения рака молочной железы;
- Метастатический рак молочной железы.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к тамоксифену или другим компонентам препарата.
- Тяжелая тромбоцитопения, лейкопения.
- Тяжелая гиперкальциемия.
- Одновременное применение анастрозола и тамоксифена.
- Беременность и период кормления грудью.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

При применении тамоксифена в сочетании с другими гормональными препаратами, содержащими эстрогены, возможно снижение эффективности обоих лекарственных средств (в частности 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 фазы.

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

Одновременное применение тамоксифена и ингибиторов ароматазы при адъювантной терапии не показали повышение эффективности по сравнению с применением одного только тамоксифена.

Основным известным путем метаболизма тамоксифена у человека есть деметилирование, вызванное энзимами CYP3A4. В литературе сообщалось о фармакокинетическое взаимодействие с индуктором CYP3A4 рифампицином, в результате которой происходит снижение уровня тамоксифена в плазме крови.

*Клиническая значимость этого снижения неизвестна.*

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

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

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

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

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

## **Особенности применения**

*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, тромбоэмболические заболевания в анамнезе, а также офтальмологическими нарушениями.

У женщин предклимактерического возраста, применяют 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 мюллеровский смешанные опухоли) у больных, лечившихся тамоксифеном. Частота и характер этих изменений свидетельствуют о том, что они могут быть вызваны эстрогенной действием тамоксифена.

Перед началом лечения, а также каждые 6 месяцев в дальнейшем пациентки должны проходить гинекологическое обследование. При появлении каких-либо необычных симптомов (в частности аномальных вагинальных кровотечений, нарушений менструального цикла, вагинальных выделений, боли или чувство 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. В случае развития атипичной гиперплазии эндометрия тамоксифен отменяют, назначают соответствующее лечение и оценивают целесообразность проведения гистерэктомии, прежде чем продолжать терапию тамоксифеном.

Во время клинических исследований 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 установлен и клиническая значимость этих наблюдений остается неясной.

Сообщалось о нарушении зрения, в частности снижение остроты зрения, помутнение роговицы, развитие катаракты и ретинопатии у пациентов, принимавших тамоксифен. Поэтому до начала терапии и периодически в процессе лечения тамоксифеном рекомендуется проводить офтальмологическое обследование с целью раннего выявления поражений роговицы или сетчатки, которые могут быть обратимыми в случае своевременного прекращения 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 и 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 скоростью метаболической биотрансформации с участием цитохрома CYP2D6 отмечается низкий уровень эндоксифену, одного из важнейших активных метаболитов тамоксифена. Одновременное применение препаратов, ингибирующих цитохром CYP2D6, может привести к снижению концентрации активного метаболита эндоксифену. Соответственно, если возможно, во время терапии тамоксифеном следует избегать применения мощных ингибиторов цитохрома CYP2D6, таких как пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцета 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, в которых обнаружено несколько факторов риска развития венозной тромбоэмболии, следует рассмотреть возможность назначения долгосрочного лечения антикоагулянтами. Если у пациента выявлено венозную тромбоэмболию, 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 микроваскулярных осложнений, связанных с пересаженным лоскутом.

Применение тамоксифена может давать положительные результаты при проверке на допинг.

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

Препарат содержит лактозу, что надо учитывать больным с непереносимостью лактозы и галактозы.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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 быть осторожными во время управления автотранспортом и использования других механизмов.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

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

установлена.

До начала терапии тамоксифеном необходимо убедиться, что пациентка не беременна. Больные репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами во время и в течение не менее 3 месяцев после окончания лечения тамоксифеном «Эбеве». Учитывая возможность взаимодействия, гормональные противозачаточные средства применять нельзя.

Тамоксифен в дозе 20 мг 2 раза в сутки подавляет лактацию у женщин, не восстанавливается даже после окончания терапии. Неизвестно, проникает тамоксифен в грудное молоко, поэтому рекомендуется отказаться от кормления грудью в период лечения этим препаратом.

### **Способ применения и дозы**

Начальная доза регулируется в соответствии с общим состоянием пациента. Доза в норме составляет 20-40 мг в сутки, которую следует принимать в один прием или разделить на два приема. Обычно доза 20 мг / сут достаточно эффективна для лечения. Продолжительность лечения зависит от тяжести течения болезни. Обычно лечение длительное.

Для адъювантной терапии раннего гормон-рецептор положительного подтипа рака молочной железы рекомендуемая продолжительность лечения составляет не менее 5 лет. Оптимальная длительность терапии тамоксифеном до сих пор не установлена.

Таблетки глотают не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

*Лечение особых групп пациентов.*

Для пожилых больных, а также пациентов с нарушениями функции печени или почек коррекция доз не требуется.

### **Дети**

Рекомендации по лечению тамоксифеном детей до сих пор не разработаны.

### **Передозировка**

*Симптомы передозировки.*

Тамоксифен в высоких дозах вызывал эстрогенные эффекты у животных. В теории ожидается, что передозировка вызывает усиление антиэстрогенной побочных эффектов.

Случаи острой передозировки у человека не зафиксировано. О передозировке у людей известно мало. При дозах 160 мг / м<sup>2</sup> и более возникали изменения ЭКГ (передвижной время QT), а при дозах 300 мг / м<sup>2</sup> ежедневно - нейротоксичность (тремор, гиперрефлексия, неустойчивая походка и вертиго).

*Терапевтические меры в случае передозировки.*

Специального антидота не существует. При передозировке проводят симптоматическое лечение.

### **Побочные реакции**

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

*Следующие категории используются для указания частоты побочных реакций:*

Очень часто (> 1/10), часто (≥ 1/100 - 1/1000 -

*Инфекции и инвазии.*

Буллезный пемфигоид.

*Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы).*

Отмечены случаи обострения заболевания. У небольшого числа 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 длительности 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 мюллеровский смешанных опухолей). Однако клиническая польза от лечения тамоксифеном рака молочной железы



превышает потенциальный риск развития новообразований эндометрия.

Часто: миома матки.

Нечасто: рак эндометрия.

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

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.*

Часто: транзиторная анемия.

Нечасто: лейкопения, транзиторная тромбоцитопения.

Редкие: агранулоцитоз, нейтропения.

Редкие: панцитопения.

*Со стороны иммунной системы.*

Часто: реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек.

*Со стороны эндокринной системы.*

Очень часто: приливы.

Нечасто: гиперкальциемия.

*Расстройства метаболизма.*

Очень часто: задержка жидкости в организме.

Часто: повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, анорексия.

Редкие: тяжелая гипертриглицеридемия, что иногда сопровождается панкреатитом.

*Со стороны нервной системы.*

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

*Психические расстройства.*

Редкие: депрессия.

*Со 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 обратимыми после прекращения лечения тамоксифеном.

Редкие: оптическая нейропатия, неврит зрительного нерва (редко наблюдалась потеря зрения).

*Со стороны сосудистой системы.*

Часто: приливы крови к лицу, ишемические цереброваскулярные события, судороги 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, микрососудистая тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии.

Нечасто: инсульт.

Неизвестно: тромбофлебит.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.*

Нечасто: интерстициальный пневмонит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Очень часто: тошнота

Часто: рвота, запор, диарея.

Нечасто: панкреатит.

Редкие: потеря вкусовой чувствительности, расстройства аппетита.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Часто: изменение уровня печеночных ферментов, жировая инфильтрация печени.

Нечасто: цирроз, жировой гепатоз.

Редкие: холестаза, гепатит, желтуха, некротический гепатит, гепатоцеллюлярные поражения, печеночная недостаточность.

Иногда более тяжелые печеночные расстройства приводили к летальному исходу.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Очень часто: кожные высыпания (в том числе сообщали о единичных случаях развития полиморфной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона или буллезного Пемфигоид).

Частые алопеция, реакции гиперчувствительности, в том числе единичные случаи ангионевротического отека, увеличение имеющихся или появление новых поражений кожи.

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

Редкие: также зафиксированы случаи красной волчанки кожи.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей.*

Часто: судороги ног, миалгия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Очень часто: вагинальные выделения, нарушения менструального цикла и подавления менструаций в период пременопаузы, вагинальные кровотечения.

Часто: генитальный зуд, увеличение размеров маточных фиброид, пролиферативные изменения эндометрия (неоплазия эндометрия, гиперплазия и полипы, изредка эндометриоз).

Нечасто: рак эндометрия.

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

*Врожденные, наследственные и генетические расстройства.*

Редкие: хроническая гематопорфирия.

*Эффекты общего характера и местные реакции.*

Очень часто: приливы жара, частично обусловленные антиэстрогенным эффектом тамоксифена, усталость.

Редкие: в начале терапии - боли 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*

Редкие: реакции облучения.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 30 таблеток в контейнере; по 1 контейнеру вместе с инструкцией по применению в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Мондзеештрассе 11 4866 унтер ам Аттерзее, Австрия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).