

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТАМОКСИФЕН-ЗДОРОВ'Я (Tamoxifen)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) лікарського засобу (ЛЗ) Тамоксифен-Здоров'я, таблетки по 10 мг та 20 мг. ПУР деталізує важливі ризики Тамоксифен-Здоров'я, як ці ризики можна мінімізувати та отримати більше інформації про ризики та відсутню інформацію цього ЛЗ.

Інструкція для медичного застосування (ІМЗ) Тамоксифен-Здоров'я надає важливу інформацію медичним працівникам та пацієнтам про те як слід використовувати цей ЛЗ.

Нові важливі ризики чи зміни до поточних будуть включені до оновленого ПУР Тамоксифен-Здоров'я.

I. Лікарський засіб, та для чого він зареєстрований

Тамоксифен-Здоров'я зареєстрований в Україні для лікування раку молочної залози та раку ендометрія у жінок та при ад'ювантній хіміотерапії раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів у жінок, лікування метастатичного раку молочної залози у жінок і чоловіків (див. “показання” в ІМЗ). Він містить тамоксифен (Tamoxifen) у якості діючої речовини і призначений для перорального застосування.

II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом та діяльність з метою мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Нижче наведено важливі ризики Тамоксифен-Здоров'я разом із заходами щодо мінімізації цих ризиків та запропонованими дослідженнями для отримання додаткової інформації про ризики Тамоксифен-Здоров'я.

Заходами з мінімізації ідентифікованих ризиків ЛЗ можуть бути:

- Конкретна інформація, наприклад, попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного використання в ІМЗ, адресовані пацієнтам і медичним працівникам;
- Важливі поради щодо пакування ліків;
- Дозволений розмір упаковки – кількість ЛЗ в упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити правильне застосування ліків;
- Правовий статус ЛЗ – спосіб, яким лікарський засіб відпускається пацієнту (наприклад, з рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи становлять звичайні (рутинні) заходи з мінімізації ризиків.

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції збирається безперервно і регулярно аналізується, включаючи оцінку регулярно оновлюваного звіту з безпеки (PSUR), щоб негайно вжити необхідних заходів. Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання Тамоксифен-Здоров'я, ще не доступна, вона вказана під рубрикою “відсутня інформація” нижче.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками Тамоксифен-Здоров'я є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, так щоб ЛЗ можна було безпечно застосовувати. Важливі ризики можуть розглядатись як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких є достатньо доказів зв'язку з використанням Тамоксифен-Здоров'я. Потенційні ризики – це проблеми, для яких можлива асоціація з використанням цього ЛЗ на основі наявних даних, але ця асоціація ще не була встановлена і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація посилається на інформацію з безпеки ЛЗ, яка зараз відсутня, і повинна бути зібрана (наприклад, щодо тривалого використання ЛЗ).

Важливі ідентифіковані ризики	Підвищений ризик кровотеч, у тому числі внаслідок тромбоцитопенії Тромбоемболічні події Зміни в ендометрії, включаючи гіперплазію, поліпи, рак і саркому матки Розвиток інших пухлин Порушення зору Печінкові розлади Застосування у період вагітності або годування груддю Серйозні шкірні реакції, у т.ч. синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)
Важливі потенційні ризики	відсутні
Відсутня інформація	Застосування у дітей

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик:	Підвищений ризик кровотеч, у тому числі внаслідок тромбоцитопенії
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Ризик за механізмом дії асоційований з естрогенною депривацією тамоксифену. Тамоксифен може посилювати дію антикоагулянтів кумаринового ряду (помітно збільшувати протромбіновий час). При комбінованому застосуванні тамоксифену та інгібіторів агрегації тромбоцитів може посилюватися тенденція до кровотеч під час можливої тромбоцитопенічної фази. Рекомендується пильно контролювати коагуляційний статус. Застосування тамоксифену головним чином через тривалість лікування, його вплив на ендометрій може спричинити збільшення вагінальних виділень та кровотечу. У різних дослідженнях відзначалися випадки зниження агрегації тромбоцитів, але клінічне значення цього не визначено. Проте потенційно можливо порушення згортання крові та виникнення /посилення шлунково-кишкової або легеневої кровотечі в пацієнтів із групи ризику.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з тяжкою тромбоцитопенією. Пацієнти, що застосовують антикоагулянти кумаринового ряду, інгібітори агрегації тромбоцитів.
Можливість запобігання	Рутинні заходи з мінімізації ризиків - розділ «особливості застосування» ІМЗ. - розділ «протипоказання» ІМЗ. - розділ «взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» ІМЗ. Рутинні інформаційні повідомлення про ризик: - розділ «побічні реакції» ІМЗ Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.

Важливий ідентифікований ризик: Тромбоемболічні події	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Ризик за механізмом дії асоційований з естрогенною депривацією тамоксифену. Повідомлялося про збільшення частоти тромбоемболічних подій при терапії тамоксифеном у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами.</p> <p>Тромбоз глибоких вен та тромбоемболія є серйозними побічними реакціями. Ці погіршення були зареєстровані з частотою 1,9-4,5% на тлі ад'ювантної гормональної терапії. У дослідженнях по профілактичному застосуванню тамоксифену у здорових жінок відмічено дворазове збільшення відносно ризику венозних тромбоемболічних явищ, за винятком тромбофлебітів поверхневих вен. Ці ризики можна порівняти з тими же при прийомі оральний контрацептивів або замісної гормональної терапії. У ад'ювантних дослідженнях у групі тамоксифену у порівнянні з плацебо відмічалася 1,5-7,1 збільшення ризику венозної тромбоемболії. В більшості у пацієток в постменопаузі, хоча 40% випадків реєструвалися після крупних хірургічних втручань, тобто були ситуаційними.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Тамоксифен слід з обережністю призначати пацієнтам із тромбоемболічними захворюваннями в анамнезі.</p> <p>При лікуванні тамоксифеном збільшується ризик розвитку венозної тромбоемболії. Такий ризик зростає у пацієнтів із високим ступенем ожиріння, зі збільшенням віку, при супутній хімотерапії та при наявності інших факторів розвитку тромбоемболічних явищ. Для деяких пацієнтів, хворих на рак молочної залози, у яких виявлено декілька факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії, слід розглянути можливість призначення довгострокового лікування антикоагулянтами. Якщо у пацієнта виявлено венозну тромбоемболію, необхідно негайно припинити лікування тамоксифеном та розпочати антитромбоцитарну терапію. Не слід застосовувати тамоксифен для лікування пацієнтів, у яких у минулому були зафіксовані випадки тромбоемболічних явищ.</p>
Можливість запобігання	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none"> - розділ «особливості застосування» ІМЗ; - розділ «протипоказання» ІМЗ. - розділ «взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» ІМЗ. <p>Рутинні інформаційні повідомлення про ризик:</p> <ul style="list-style-type: none"> - розділ «побічні реакції» ІМЗ <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

Важливий ідентифікований ризик: Зміни в ендометрії, включаючи гіперплазію, поліпи, рак і саркому матки	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>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 імовірність розвитку раку ендометрія у жінок, які 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</p>

Важливий ідентифікований ризик: Зміни в ендометрії, включаючи гіперплазію, поліпи, рак і саркому матки

	<p>ендометрія.</p> <p>Повідомлялося про підвищену частоту розвитку змін в ендометрії, включаючи гіперплазію, поліпи, рак і саркому матки (переважно злоякісні мюллерівські змішані пухлини) у хворих, які лікувалися тамоксифеном. Частота та характер цих змін свідчать про те, що вони можуть бути спричинені естрогенною дією тамоксифену.</p> <p>Необхідно уважно стежити за ознаками можливого розвитку гіперплазії ендометрія у хворих, які приймають тамоксифен для профілактики раку молочної залози. У разі розвитку атипової гіперплазії ендометрія тамоксифен відмінити, призначити відповідне лікування та оцінювати доцільність проведення гістеректомії, перш ніж продовжувати терапію тамоксифеном.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Наявність в анамнезі гіперплазії, поліпів та інших змін в ендометрії.</p> <p>Обов'язкове регулярне гінекологічне дослідження для вияву змін в ендометрії.</p>
Можливість запобігання	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</p> <p>щенту частоту розвитку змін в ендометрії, включаючи гіперплазію, поліпи, рак і саркому матки (переважно злоякісні мюллерівські змішані пухлини) у хворих, які лікувалися тамоксифеном.</p> <p>Рутинні інформаційні повідомлення про ризик:</p> <ul style="list-style-type: none">- розділ «побічні реакції» ІМЗ <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

Важливий ідентифікований ризик: Розвиток інших пухлин

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Причинний взаємозв'язок цих подій не встановлений і клінічна значущість цих спостережень залишається неясною.</p> <p>Після лікування тамоксифеном раку молочної залози були відзначені випадки розвитку інших первинних пухлин, локалізованих не в ендометрії або протилежній молочній залозі.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Пацієнти з дооброякісними та злоякісними новоутвореннями (включаючи кісти і поліпи): відзначено випадки загострення захворювання.</p>
Можливість запобігання	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none">- розділ «особливості застосування» ІМЗ: Після лікування тамоксифеном раку молочної залози були відзначені випадки розвитку інших первинних пухлин, локалізованих не в ендометрії або протилежній молочній залозі. Причинний взаємозв'язок цих подій не встановлений і клінічна значущість цих спостережень залишається неясною. <p>Рутинні інформаційні повідомлення про ризик:</p> <ul style="list-style-type: none">- розділ «побічні реакції» ІМЗ <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

Важливий ідентифікований ризик: Порушення зору

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Повідомлялося про порушення зору, зокрема зниження гостроти зору, помутніння рогівки, розвиток катаракти та ретинопатії у пацієнтів, які приймали тамоксифен. Тому до початку терапії та періодично у процесі лікування тамоксифеном рекомендується</p>
--	--

Важливий ідентифікований ризик: Порушення зору	
	<p>проводити офтальмологічні обстеження з метою раннього виявлення уражень рогівки або сітківки, які можуть бути оборотними у разі своєчасного припинення лікування препаратом.</p> <p>З боку органів зору: зниження гостроти зору, помутніння рогівки, розвиток катаракти та ретинопатії. Імовірно, ці ефекти залежать від доз тамоксифену та тривалості терапії. Вони можуть бути частково оборотними після припинення лікування тамоксифеном. Відзначено випадки оптичної нейропатії, невриту зорового нерва (у поодиноких випадках спостерігалася втрата зору).</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Тамоксифен слід з обережністю призначати пацієнтам із офтальмологічними порушеннями.</p> <p>ому до початку терапії та періодично у 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.</p>
Можливість запобігання	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</p> <p>- розділ «особливості застосування» ІМЗ:</p> <p>Рутинні інформаційні повідомлення про ризик:</p> <p>- розділ «побічні реакції» ІМЗ</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

Важливий ідентифікований ризик: Печінкові розлади	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>У людському організмі тамоксифен метаболізується у печінці та виводиться переважно із жовчю. Екскреція початкової сполуки з сечею дуже незначна. Головним фактором розвитку печінкових розладів є довготривалість застосування тамоксифену (9 місяців та більше).</p> <p>З боку гепатобіліарної системи: зміна рівня печінкових ензимів, жирова інфільтрація печінки, цироз, жировий гепатоз. Були окремі повідомлення про холестаза, гепатит, жовтяницю, некротичний гепатит, гепатоцелюлярні ураження, печінкову недостатність. Іноді більш тяжкі печінкові розлади призводили до летальних наслідків.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Тамоксифен слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функцій печінки.</p> <p>При наявності у пацієнта захворювань печінки в анамнезі необхідно ретельно контролювати функцію печінки. У всіх хворих необхідно періодично визначати показники функції печінки .</p>
Можливість запобігання	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</p> <p>- розділ «особливості застосування» ІМЗ:</p> <p>Рутинні інформаційні повідомлення про ризик:</p> <p>- розділ «побічні реакції» ІМЗ</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

Важливий ідентифікований ризик: Застосування у період вагітності або годування груддю	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Повідомлялося про поодинокі випадки спонтанних абортів і вроджених вад розвитку у дітей, матері яких приймали тамоксифен у період вагітності.</p>

Важливий ідентифікований ризик: Застосування у період вагітності або годування груддю	
	Тамоксифен у дозі 20 мг 2 рази на добу пригнічує лактацію у жінок, яка не відновлюється навіть після закінчення терапії. Невідомо, чи проникає тамоксифен у грудне молоко, тому рекомендується припинити годування груддю на період лікування цим препаратом.
Фактори ризику та групи ризику	Тамоксифен протипоказаний для застосування у період вагітності або годування груддю До початку терапії тамоксифеном необхідно впевнитися, що пацієнтка не вагітна. Пацієнтам репродуктивного віку слід користуватися ефективними контрацептивними засобами під час і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення лікування тамоксифеном. Враховуючи можливість взаємодії, гормональні протизаплідні засоби застосовувати не можна. При застосуванні тамоксифену у поєднанні з іншими гормональними препаратами, що містять естрогени, можливе зниження ефективності обох лікарських засобів (зокрема ненадійний контрацептивний ефект відповідних препаратів).
Можливість запобігання	Рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують особливі клінічні заходи для вирішення питання ризику: - розділ «взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» ІМЗ. - розділ «застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗ: Тамоксифен протипоказаний для застосування у період вагітності або годування груддю. Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.

Важливий ідентифікований ризик: Серйозні шкірні реакції, у т.ч. синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Повідомлялося про випадки ТЕН, асоційовані з тамоксифеном [4]. Основною причиною, за якою повідомляється ТЕН, є реакції на лікарські засоби, це до 80–95% випадків ТЕН.
Фактори ризику та групи ризику	Приблизно 30 % небажаних медикаментозних реакцій є шкірними і зустрічаються у 2-3 % госпіталізованих пацієнтів. Незважаючи на рідкість, з частотою випадків 0,4–1,9 випадків на мільйон на рік, ТЕН вимагає ранньої діагностики, враховуючи потенціал, що загрожує життю. [2]. Токсичний епідермальний некроліз є потенційно небезпечним для життя станом із приблизним рівнем смертності 30% .
Можливість запобігання	Рутинні заходи з мінімізації ризиків - розділ «особливості застосування» ІМЗ: Рутинні інформаційні повідомлення про ризик: - розділ «побічні реакції» ІМЗ Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.

Відсутня інформація: Застосування у дітей	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків - розділ «Діти» ІМЗ Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.

П.С. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

П.С.1 Дослідження, які є умовами видачі реєстраційного посвідчення

Відсутні дослідження або спеціальні зобов'язання, які були б умовою видачі реєстраційного посвідчення на ЛЗ Тамоксифен-Здоров'я

П.С.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку

Для ЛЗ Тамоксифен-Здоров'я дослідження не вимагаються.