

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «___» _____ 201__ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Торемифен Вива Фарм

Торговое название

Торемифен Вива Фарм

Международное непатентованное название

Торемифен

Лекарственная форма

Таблетки 20 мг и 60 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: торемифена цитрат 29.5 мг или 88.5 мг (в пересчете на торемифен 20 мг или 60 мг),

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, микрокристаллическая целлюлоза, натрия крахмала гликолят, аэросил, магния стеарат, повидон.

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, белого или почти белого цвета (для дозировки 20 мг).

Таблетки круглой формы белого или почти белого цвета, с плоской поверхностью, с фаской и риской на одной стороне (для дозировки 60 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые гормональные препараты. Гормонов антагонисты и их аналоги. Антиэстрогены. Торемифен.

Код АТХ L02BA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После перорального приема торемифен быстро абсорбируется. Пик концентрации в плазме определяется через 3 (2-5) часа. Прием пищи не влияет на продолжительность абсорбции, но может продлить достижение пиковых концентраций на 1,5-2 часа. Изменения, связанные с приемом пищи, клинически незначимы.

Концентрация в плазме крови описывается биэкспоненциальной кривой. Период полувыведения в первой фазе (распределение) составляет 4 (2-12) часа, во второй (элиминация) – 5 (2-10) суток. CL и V не оценивались из-за отсутствия исследований внутривенных инфузий. Более 99,5% торемифена связывается с протеинами плазмы (альбуминами). Кинетика торемифена в плазме при приеме внутрь от 11 до 680 мг в сутки имеет линейный характер. Средняя steady-state концентрация торемифена при приеме рекомендуемой дозы 60 мг в сутки и составляет 0,9 (0,6-1,3) мкг/мл.

Торемифен активно метаболизируется. В плазме основным метаболитом является N-диметилторемифен со средним периодом полувыведения 11 (4-20) суток. Он обладает сходным антиэстрогенным эффектом, однако, несколько меньшим, чем торемифен. Более 99,9% метаболита связано с белками плазмы. Еще три менее значимых метаболита определяются в плазме: деаминогидрокситоремифен, 4-гидрокситоремифен и N,N-дидеметилторемифен.

Торемифен элиминируется в основном в виде метаболитов с фекалиями. Может наблюдаться энтерогепатическая рециркуляция. Около 10% примененной дозы выводится с мочой в виде метаболитов. Из-за медленной элиминации steady-state концентрация в плазме достигается в течение 4-6 недель.

Фармакодинамика

Торемифен является нестероидным производным трифенилэтилена. Как и другие представители этого класса (например: тамоксифен, кломифен) торемифен связывается с рецепторами эстрогенов и оказывает эстрогеноподобный, антиэстрогенный (или одновременно) эффект, в зависимости от длительности лечения, пола, органа-мишени и прочих особенностей.

При лечении торемифеном пациентов с раком молочной железы в постменопаузе было выявлено умеренное снижение сывороточного холестерина и ЛПНП.

Торемифен конкурентно связывается с эстрогенрецепторами и тормозит эстрогенопосредованную стимуляцию синтеза ДНК и клеточной репликации. На экспериментальных моделях рака при применении высоких доз торемифен оказывал эстрогеннезависимый противоопухолевый эффект.

Противоопухолевый эффект торемифена на рак молочной железы опосредован антиэстрогенным действием, однако, нельзя исключить, что другие механизмы (изменения в экспрессии онкогенов, секреция факторов роста, индукция апоптоза и влияние на кинетику клеточного цикла) также могут оказывать противоопухолевое действие.

Показания к применению

Для дозировки 20 мг:

Лечение гормонозависимого метастатического рака молочной железы в постменопаузе в качестве препарата первой линии.

Профилактика и лечение дисгормональных гиперплазий молочной железы.

Для дозировки 60 мг:

Лечение гормонозависимого метастатического рака молочной железы в постменопаузе в качестве препарата первой линии.

Торемифен не рекомендуется пациентам с эстрогенрецепторнегативными опухолями.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для перорального применения независимо от приема пищи.

При дисгормональной гиперплазии молочной железы рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. При эстрогенозависимом раке молочной железы рекомендованная доза - 60 мг в сутки.

Побочные действия

Очень часто (от >1/10)

- приливы крови
- повышенная потливость

Часто (от >1/100 до <1/10)

- маточные кровотечения, влагалищные выделения
- повышенная утомляемость
- головокружение
- отеки
- тошнота, рвота
- сыпь, зуд
- депрессия

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до <1/100)

- нарушение ориентации в пространстве
- потеря аппетита
- бессонница
- головная боль
- тромбоз глубоких вен, тромбозы и легочная эмболия
- диспноэ
- запор
- гипертрофия эндометрия
- повышение массы тела

Редко (от $\geq 1/10000$ до <1/1000)

- повышение уровней трансаминаз
- полипы эндометрия
- *Очень редко (< 1/10 000)*

- кратковременное помутнение роговицы
- желтуха
- алоpecia
- гиперплазия эндометрия, рак эндометрия
- гиперкальциемия, особенно у больных с метастазами в костях

Неизвестно

- тромбоцитопения, анемия и лейкопения
- гепатит

Противопоказания

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту препарата
- гиперплазия эндометрия в анамнезе
- выраженная недостаточность функций печени
- изменение сердечной проводимости с врожденным или приобретенным удлинением интервала *QT*
- нарушения электролитного баланса, особенно некорректированная гипокалиемия
- клинически значимая брадикардия
- клинически значимая сердечная недостаточность со снижением фракции выброса левого желудочка
- симптоматическая асистолия в анамнезе

Лекарственные взаимодействия

Не исключено возникновение дополнительного эффекта удлинения интервала *QT* при применении торемифена вместе с другими препаратами, которые пролонгируют интервал *QT*. Это может привести к повышенному риску возникновения вентрикулярных аритмий, включая трепетание/мерцание. Поэтому одновременное применение торемифена со следующими лекарственными препаратами противопоказано:

- антиаритмические препараты класса IA (например: квинидин, гидроквинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (например: амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- нейролептики (например: фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультопирид)
- антибактериальные препараты (например: моксифлоксацин, эритромицин в/в, пентамидин, противомаларийные средства, особенно галофантрин)
- антигистаминные средства (например: терфенадин, астемизол, мизоластин).
- другие (цисаприд, винкамин в/в, бепридил, дифеманил).

При одновременном применении препаратов, которые уменьшают почечную экскрецию кальция (тиазидные диуретики) возможно развитие гиперкальциемии.

Индукторы ферментных систем печени (например: фенобарбитал, карбамазепин) могут ускорять метаболизм торемифена в печени и приводить к снижению равновесной концентрации торемифена в плазме крови. В таком случае может возникнуть необходимость удвоить суточную дозу.

Одновременный прием антиэстрогенов и варфариноподобных антикоагулянтов может значительно увеличивать время кровотечения. Необходимо избегать их одновременного применения.

Некоторые препараты, ингибирующие ферментную систему CYP 3A, могут замедлять метаболизм торемифена, поэтому при одновременном назначении таких препаратов (например: имидазолы (кетконазол); другие противогрибковые средства (итраконазол, вориконазол, позаконазол); ингибиторы протеазы (ритонавир, нелфинавир), макролиды (klarитромицин, эритромицин, телитромицин)) нужно учитывать этот факт.

Особые указания

Перед началом лечения необходимо провести гинекологическое обследование. Особое внимание должно быть уделено состоянию слизистой оболочки эндометрия. Затем гинекологические обследования должны повторяться не менее одного раза в год. Пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и высоким уровнем индекса массы тела (>30), или, которые получали длительную заместительную гормональную терапию, находятся в группе риска по раку эндометрия и поэтому нуждаются в тщательном мониторинге.

Сообщалось об анемии, лейкопении и тромбоцитопении. При использовании торемифена следует контролировать количество клеток крови, лейкоцитов или тромбоцитов.

Сообщалось о случаях поражения печени, гепатита и желтухи при применении торемифена, включая повышение уровня ферментов печени (>10 раз выше предела нормы). Большинство из них выявлены в первые месяцы лечения. Характер повреждения печени был преимущественно гепатоцеллюлярным.

Торемифен не рекомендуется для лечения пациентов, у которых в анамнезе были случаи тяжелых тромбоэмболических заболеваний.

У некоторых пациентов может наблюдаться дозозависимое удлинение интервала QT . Торемифен необходимо применять с осторожностью пациентам с проаритмическими состояниями (особенно у пациентов преклонного возраста), таких как миокардиальная ишемия или удлинение интервала QT , что могут привести к повышению риска возникновения вентрикулярной аритмии (включая трепетание/мерцание) и остановке сердца. При возникновении симптомов, которые могут ассоциироваться с сердечной аритмией и возникают в течение применения торемифена, терапию необходимо прекратить и провести ЭКГ исследование.

Не следует применять препарат, если интервал $QTc > 500$ мс.

Пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью или пациенты со стенокардией тяжелой степени, а также пациенты с метастазами в костях в начале лечения, у которых может развиваться гиперкальцемия, нуждаются в тщательном мониторинге.

Информация о применении препарата пациентами с нестабильным диабетом, сердечной недостаточностью или тяжелым общим состоянием отсутствует.

Препарат содержит лактозу. При редкой наследственной непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа или мальабсорбции глюкозы/галактозы применение препарата противопоказано.

Беременность и период лактации

Торемифен не следует применять в течение беременности и кормления грудью из-за отсутствия информации относительно его безопасности и эффективности.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Обычно препарат не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, но в единичных случаях возможно головокружение, слабость и нарушение зрения. В таких случаях необходимо воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Передозировка

Симптомы: нарушение ориентации в пространстве, головокружение, головная боль могут возникать при применении препарата в дозе 680 мг в сутки. Также следует принимать во внимание удлинение интервала QT , который может возникнуть при передозировке.

Лечение: симптоматическая терапия, специфического антидота нет.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток упаковывают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) и алюминиевой фольги.

По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

По 30 таблеток упаковывают во флакон из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) белого цвета с закручивающейся крышкой из полипропилена, с контролем первого вскрытия.

Один флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

1.5 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ТОО «ВИВА Фарм», Республика Казахстан
ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы

Владелец регистрационного удостоверения

ТОО «ВИВА Фарм», Республика Казахстан
ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ВИВА Фарм», Республика Казахстан
ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы, 050030
тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56
e-mail: pv@vivapharm.kz