

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1 НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТОРЕМИФЕН, 20 мг, таблетки

ТОРЕМИФЕН, 60 мг, таблетки

2 КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: торемифен.

ТОРЕМИФЕН, 20 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 20 мг торемифена (в виде торемифена цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 20,0 мг (см. раздел 4.4).

ТОРЕМИФЕН, 60 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 60 мг торемифена (в виде торемифена цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 30,0 мг (см. раздел 4.4). Полный перечень вспомогательных веществ указан в разделе 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

ТОРЕМИФЕН, 20 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые, плоские со скошенными краями, с кодом ТО20 на одной стороне.

ТОРЕМИФЕН, 60 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые, плоские со скошенными краями, с кодом ТО60 на одной стороне.

4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

ТОРЕМИФЕН показан к применению у взрослых при:

Эстрогенозависимом метастатическом раке молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде (терапия первой линии.).

ТОРЕМИФЕН не рекомендуется к применению у пациентов с опухолью, не связанной с эстрогеновыми рецепторами.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза – 60 мг/сут.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью коррективка дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Торемифен следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата ТОРЕМИФЕН у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Торемифен применяют внутрь. Торемифен можно принимать во время или независимо от приема пищи

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к торемифену или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.

Имеющиеся в анамнезе указания на гиперплазию эндометрия, тяжелую печеночную недостаточность являются противопоказаниями для длительного применения торемифена.

Тромбоэмболические явления в анамнезе.

Беременность и период грудного вскармливания.

Врожденное или приобретенное документально подтвержденное удлинение интервала QT.

Нарушение электролитного баланса, в особенности нескорректированная гипокалиемия.

Клинически значимая брадикардия.

Клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Симптоматическая аритмия в анамнезе.

Одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT.

Детский возраст (эффективность и безопасность не изучались).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Лейкопения, тромбоцитопения, гиперкальциемия (в том числе на фоне метастазирования в костную ткань), декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелая

стенокардия, проаритмогенные состояния (острая ишемия миокарда, удлинение интервала QT), пожилой возраст, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, одновременное применение с ингибиторами СYP3A.

Перед началом лечения пациентка должна пройти обследование у гинеколога. Особое внимание должно быть уделено состоянию эндометрия. Затем гинекологические обследования должны повторяться не менее одного раза в год. Пациентки с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, имеющие высокий уровень индекса массы тела (> 30) или получавшие длительную заместительную гормональную терапию, находятся в группе риска по развитию рака эндометрия, и поэтому нуждаются в тщательном мониторинге (см. раздел 4.8).

Отмечались анемия, лейкопения и тромбоцитопения. При приеме торемифена следует контролировать число эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов.

Отмечались случаи печеночной недостаточности, в том числе повышение уровня печеночных ферментов (более чем в 10 раз выше верхней границы нормы), гепатита и желтухи при приеме торемифена. Большинство из них возникали в первые месяцы применения. Структура повреждения печени была преимущественно гепатоцеллюлярной.

Торемифен не рекомендуется применять у пациенток, у которых в анамнезе были тяжелые тромбэмболические осложнения (см. раздел 4.8).

На электрокардиограммах некоторых пациентов при приеме торемифена было замечено дозозависимое удлинение интервала QT (см. раздел 4.3).

Было проведено клиническое исследование с участием 5 параллельных групп (плацебо, моксифлоксацин 400 мг, торемифен 20 мг, 80 мг и 300 мг) на 250 пациентах мужского пола для описания влияния торемифена на длительность интервала QT. Результаты этого исследования демонстрируют четкий положительный эффект торемифена в дозе 80 мг со средним удлинением на 21 – 26 мс. Что касается группы приема 20 мг, этот эффект также является значимым, с верхним доверительным интервалом 10 – 12 мс. Эти результаты убедительно свидетельствуют о дозозависимом эффекте. Поскольку женщины, как правило, имеют более длительный исходный интервал QT по сравнению с мужчинами, они могут быть более чувствительными к лекарственным средствам, пролонгирующим QT. Пожилые пациенты могут также быть более восприимчивыми к связанному с препаратом воздействию на интервал QT.

Торемифен следует с осторожностью применять у пациентов с проаритмогенными состояниями (в особенности у пожилых пациентов), такими как острая ишемия миокарда или удлинённый интервал QT, поскольку это может привести к увеличению риска возникновения желудочковой аритмии (включая желудочковую аритмию «по типу пируэт») и остановке сердца (см. раздел 4.3).

Если во время лечения торемифеном проявляются симптомы или признаки, которые могут говорить об аритмии, следует отменить терапию и сделать ЭКГ.

Если интервал QT > 500 мс, не следует принимать торемифен.

Больные с декомпенсированной сердечной недостаточностью или тяжелой стенокардией нуждаются в тщательном мониторинге. Гиперкальциемия может развиваться у пациенток с метастазами в кости в начале лечения препаратом, они нуждаются в тщательном мониторинге.

Отсутствуют систематические данные по пациентам с лабильным диабетом, пациентам в тяжелом состоянии или пациентам с сердечной недостаточностью.

Таблетки ТОРЕМИФЕН содержат лактозу (28,5 мг/таблетка). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данное средство.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нельзя исключить аддитивное действие на удлинение интервала QT между торемифеном и нижеуказанными препаратами, которое может привести к увеличению риска возникновения желудочковой аритмии, включая желудочковую аритмию «по типу пируэт» (см. раздел 4.3):

- антиаритмические препараты IA класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- нейрорептики (например, фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
- определенные противомикробные средства (моксифлоксацин, эритромицин, пентамидин, противомалярийные средства, в особенности галофантрин);
- определенные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- прочие (цизаприд, винкамин внутривенно, бепридил, дифеманил).

Препараты, снижающие почечную экскрецию кальция (в том числе тиазидные диуретики), могут увеличивать риск возникновения гиперкальциемии.

Препараты, стимулирующие интенсивность микросомального окисления (например, фенobarбитал, фенитоин или карбамазепин), могут ускорять метаболизм торемифена, снижая таким образом его равновесную концентрацию в сыворотке. В таких случаях может быть необходимо удвоить суточную дозу.

Взаимодействие между антиэстрогенами и антикоагулянтами варфаринного ряда может привести к выраженному увеличению времени свертывания крови (следует избегать одновременного применения торемифена и препаратов этой группы).

Теоретически метаболизм торемифена может ингибироваться препаратами, ингибирующими ферментную систему цитохрома CYP3A, которая отвечает за основные пути метаболизма. Примерами таких препаратов являются противогрибковые препараты-производные имидазола (кетоназол); другие противогрибковые препараты (итраконазол, вориконазол, позаконазол); ингибиторы протеазы (ритонавир, нелфинавир), макролиды (кларитромицин, эритромицин, телитромицин). Одновременный прием этих препаратов с торемифеном назначается после тщательного анализа клинической ситуации.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан для применения в период беременности. В исследованиях на животных было продемонстрировано токсическое действие на репродуктивную функцию. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Лактация

Торемифен не должен быть использован в период грудного вскармливания.

Фертильность

Торемифен рекомендован пациенткам в постменопаузальном периоде

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ТОРЕМИФЕН не оказывает влияния на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: приступообразные ощущения жара («приливы»), повышенная потливость, маточные кровотечения или вагинальные выделения (бели), повышенная утомляемость, тошнота, сыпь, зуд, головокружение, депрессия. Эти побочные эффекты выражены обычно в легкой степени и вызваны гормональным действием торемифена.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом:

Очень частые ($\geq 1/10$)

Частые ($\geq 1/100, < 1/10$)

Нечастые ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Редкие ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

Очень редкие ($< 1/10\ 000$)

Частота неизвестна (не удается оценить по имеющимся данным).

Возможные нежелательные явления представлены по системам органов и распределены по частоте развития.

Класс систем органов	Очень частые	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие	Частота неизвестна
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)					рак эндометрия	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы						Тромбоцитопения, анемия и лейкопения
Нарушения со стороны метаболиз-			потеря аппетита			

ма и питания						
Психичес- кие нарушения		депрессия	бессонница			
Нарушения со стороны нервной системы		головокру жение	головная боль			
Нарушения со стороны органа зрения					временное помутнени е роговицы	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта				вертиго		
Нарушения со стороны сосудов	«приливы»		Тромбоэм- болические осложне- ния			
Нарушения со стороны дыхательн- ой системы, органов грудной клетки и средосте- ния			одышка			
Желудочно- кишечные нарушения		тошнота, рвота	запор			
Нарушения со стороны печени и желчевы- водящих путей				повышение транс- аминаз	желтуха	гепатит, стеатоз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	потливость	сыпь, зуд			алопеция	
Нарушения репродук- тивной		маточные кровотече-	гипертро- фия эндометрия	полипы эндометрия	гиперпла- зия эндометрия	

системы и молочных желез		ния или бели				
Общие нарушения и реакции в месте введения		усталость, отеки	увеличение массы тела			

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромбоэмболические осложнения включают в себя тромбоз глубоких вен, тромбофлебит и тромбоэмболию легочной артерии (см. раздел 4.4).

Терапия торемифеном сопровождается изменениями уровня печеночных ферментов (повышение активности «печеночных» трансаминаз) и в очень редких случаях более тяжелыми нарушениями функции печени (желтуха).

Есть сообщения о нескольких случаях гиперкальциемии пациенток с костными метастазами в начале лечения торемифеном.

Гипертрофия эндометрия может развиваться в ходе лечения из-за частичного эстрогенного эффекта торемифена. Существует риск усиления изменений эндометрия таких как гиперплазия, полипоз и рак. Это может быть вызвано главным фармакологическим свойством торемифена – эстрогенной стимуляцией (см. раздел 4.4).

Торемифен увеличивает интервал QT дозозависимым образом (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

В исследованиях с участием здоровых добровольцев при суточной дозе 680 мг наблюдались вертиго, головная боль и головокружение. В случаях передозировки также следует учитывать потенциальную способность препарата ТОРЕМИФЕН дозозависимо удлинять интервал QTc.

Лечение

Специфического антидота не найдено, лечение симптоматическое.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиэстроген.

Код АТХ: L02BA02

Механизм действия

Торемифен специфически связывается с эстрогенными рецепторами, конкурируя с эстрадиолом, ингибирует эстроген-индуцированный синтез ДНК и репликацию клеток. В высоких дозах торемифен может оказывать противоопухолевый эффект, не связанный с эстрогенами.

Фармакодинамические эффекты

Торемифен является нестероидным антиэстрогенным средством, производным трифенилэтилена. Как другие представители этого класса, (например, тамоксифен и кломифен) торемифен связывается с рецепторами эстрогенов и может вызывать эстрогенный, анти-эстрогенный или оба эффекта, в зависимости от продолжительности терапии, вида животного, пола, органа мишени и выбранного параметра. В целом, однако, нестероидные производные трифенилэтилена преимущественно являются анти-эстрогенными у человека.

У пациенток с раком молочной железы в постменопаузальном периоде, лечение торемифеном приводит к умеренному снижению как общего уровня холестерина, так и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови.

Противоопухолевый эффект торемифена у больных раком молочной железы в основном связан с его антиэстрогенной активностью, хотя нельзя исключить и другие механизмы (регуляция экспрессии онкогена, секреции фактора роста, индукция апоптоза, влияние на кинетику клеточного цикла), которые могут участвовать в развитии противоопухолевого эффекта.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Торемифен быстро всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация в сыворотке крови наступает в течение 3 часов (2 – 5 часов). Прием пищи не оказывает влияния на всасывание, но может отодвинуть время достижения максимальной концентрации на 1,5 – 2 часа. Изменения, связанные с приемом пищи, клинически незначимы.

Распределение

Кривая изменения концентрации в сыворотке крови может быть описана биэкспоненциальным уравнением. За быстрой фазой распределения со средним периодом полувыведения около 4 часов (диапазон 2 – 12 часов), наступает фаза медленного выведения со средним периодом полувыведения около 5 дней (диапазон 2 – 10 дней). Торемифен интенсивно связывается (> 99,5 %) с белками плазмы крови, главным образом с альбумином. Средняя концентрация торемифена в равновесном состоянии составляет 0,9 мкг/мл (диапазон 0,6 – 1,3 мкг/мл) при рекомендуемой дозе 60 мг в сутки.

Биотрансформация

Торемифен подвергается активному метаболизму в печени. Главный метаболический путь, N-деметилирование, опосредуется главным образом цитохромом CYP3A. В сыворотке крови основным метаболитом является N-деметилторемифен со средним периодом полувыведения 11 суток (диапазон 4 – 20 суток). Его равновесная концентрация примерно вдвое выше, чем у исходного соединения. Он обладает сходной антиэстрогенной, хотя и более слабой противоопухолевой активностью, чем исходное соединение.

N-деметилторемифен связывается с белками плазмы более интенсивно, чем торемифен, связанная с белками фракция составляет > 99,9 %. В сыворотке крови обнаружено три второстепенных метаболита: (деаминогидрокси)торемифен, 4-гидрокситоремифен, и N,N-дидеметилторемифен. Хотя они вызывают теоретически интересные гормональные эффекты, их концентрация при терапии торемифеном слишком низкая, чтобы оценить существенную биологическую значимость.

Элиминация

Торемифен выводится в основном в виде метаболитов через кишечник. Можно ожидать энтерогепатическую циркуляцию. Примерно 10 % принятой дозы выводится через почки

в виде метаболитов. Из-за медленного выведения равновесная концентрация в сыворотке крови достигается в течение от 4 до 6 недель.

Линейность

Торемифен подчиняется линейной фармакокинетике в сыворотке при суточных пероральных дозах от 11 до 680 мг.

Особые группы пациентов

Клиническая противоопухолевая эффективность и концентрация в сыворотке не имеют положительной корреляции при рекомендуемой суточной дозе 60 мг.

Информация относительно полиморфного метаболизма отсутствует. Комплекс ферментов, ответственный за метаболизм торемифена у людей, представляет собой цитохром P450-зависимую печёночную оксидазу смешанной функции.

Фармакокинетика торемифена была изучена в открытом исследовании с четырьмя параллельными группами по десять человек каждая: здоровые добровольцы, пациенты с нарушенной функцией печени, пациенты, получающие противосудорожные препараты, и пациенты с нарушенной функцией почек. Фармакокинетика торемифена у пациентов с нарушенной функцией почек не отличалась существенным образом от таковой у здоровых добровольцев. Выведение торемифена и его метаболитов было существенно выше у пациентов, получающих противосудорожные препараты, и ниже у пациентов с нарушенной функцией печени.

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая 50 М, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон К 30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 15 до 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 30, 60 или 100 таблеток во флаконе из ПЭВП с завинчивающейся крышкой из ПЭВП с контролем первого вскрытия.

По 1 флакону в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «ФИНН ФАРМА», Россия,

119234, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Раменки, тер Ленинские Горы, д. 1, стр. 77.

E-mail: info@finnpharma.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «ФИНН ФАРМА», Россия,

119234, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Раменки, тер Ленинские Горы, д. 1, стр. 77.

Телефон горячей линии по фармаконадзору: +7 (800) 777 20 48.

E-mail для приема претензий: finpharm@x7research.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ТОРЕМИФЕН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>