

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФАРЕСТОН

(FARESTON)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить тореміфену цитрат, еквівалент 20 мг або 60 мг тореміфену;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, целюлоза мікрोकристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 20 мг: білого, майже білого кольору, круглі, плоскі, зі скошеними краями, з позначкою TO 20 з одного боку;

таблетки по 60 мг: білого, майже білого кольору, круглі, плоскі, зі скошеними краями, з позначкою TO 60 з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антиестрогенні засоби.

Код АТХ L02B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тореміфен є нестероїдною похідною речовиною трифенілетилену. Як і інші представники цього класу (наприклад, тамоксифен і кломіфен), тореміфен зв'язується з рецепторами естрогену і чинить естрогеноподібний та/або антиестрогенний ефект, залежно від тривалості лікування, статі, органа-мішені та інших особливостей.

При лікуванні тореміфеном хворих на рак молочної залози у постменопаузі було виявлено помірне зниження сироваткового холестеролу і ЛПНЩ.

Тореміфен конкурентно зв'язується з естрогенрецепторами і гальмує естрогенопосередковану стимуляцію синтезу ДНК і клітинну реплікацію. На експериментальних моделях раку при

застосуванні високих доз тореміфен чинив естрогеннезалежний протипухлинний ефект.

Протипухлинний ефект тореміфену на рак молочної залози опосередкований антиестрогенною дією, проте не можна виключити, що інші механізми (зміни в експресії онкогенів, секреція чинників росту, індукція апоптозу і вплив на кінетику клітинного циклу) також можуть чинити протипухлинний ефект.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому тореміфен швидко абсорбується. Пік концентрації у плазмі крові визначається в середньому через 3 (у межах 2-5) години. Їжа не впливає на тривалість абсорбції, але може відкладати набуття пікових концентрацій на 1,5-2 години. Зміни, пов'язані з прийомом їжі, клінічно незначущі.

Розподіл. Концентрація у плазмі крові описується біекспоненціальною кривою. Період напіввиведення у першій фазі (розподіл) становить 4 (2-12) години, у другій (елімінація) – 5 (2-10) діб. Уявний кліренс (CL) та об'єм розподілу (V) не оцінювалися через відсутність досліджень внутрішньовенних інфузій. Понад 99,5 % тореміфену зв'язується з протеїнами плазми крові (альбумінами). Кінетика тореміфену у плазмі крові при пероральному прийомі від 11 до 680 мг на добу має лінійний характер. Середня рівноважна концентрація тореміфену при прийомі рекомендованої дози 60 мг на добу становить 0,9 (0,6-1,3) мкг/мл.

Метаболізм. Тореміфен активно метаболізується. Основним метаболітом у плазмі крові є N-диметилтореміфен із середнім періодом напіввиведення 11 (4-20) діб. Він має схожий антиестрогенний ефект, але дещо менший, ніж тореміфен. Більше 99,9 % пов'язані з білками плазми крові. Ще 3 менш значущих метаболіти визначаються у плазмі крові: деаміногідрокситореміфен, 4-гідрокситореміфен і N,N-дидеметилтореміфен.

Елімінація. Тореміфен елімінується в основному у вигляді метаболітів з фекаліями. Може спостерігатися ентерогепатична рециркуляція. Понад 10 % застосованої дози виводиться з сечею у вигляді метаболітів. Через повільну елімінацію рівноважна концентрація у плазмі крові досягається протягом 4-6 тижнів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гормонозалежного метастатичного раку молочної залози у постменопаузі у якості препарату першої лінії.

Фарестон не рекомендований пацієнтам з естрогенрецепторнегативними пухлинами.

Протипоказання.

Гіперплазія ендометрія в анамнезі та виражена печінкова недостатність є протипоказанням до тривалого застосування тореміфену.

Гіперчутливість до тореміфену або до будь-якої з допоміжних речовин.

При застосуванні тореміфену спостерігалися зміни серцевої електропровідності, а саме – подовження інтервалу QT, тому лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із:

- уродженим або набутих подовженням інтервалу QT;
- порушеннями електролітного балансу, особливо з невідкоригованою гіпокаліємією;
- клінічно значущою брадикардією;
- клінічно значущою серцевою недостатністю зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка;
- симптоматичними аритміями в анамнезі.

Тореміфен не рекомендується для застосування разом з препаратами, що подовжують інтервал QT.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не виключено виникнення додаткового ефекту подовження інтервалу QT при застосуванні Фарестону разом з іншими препаратами, що можуть пролонгувати інтервал QT. Це підвищує ризик виникнення вентрикулярних аритмій, включаючи тріпотіння/мерехтіння. Тому одночасне застосування Фарестону з нижченаведеними лікарськими препаратами протипоказано:

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- нейролептики (наприклад, фенотіазини, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультопірид);
- деякі антибактеріальні препарати (наприклад, моксифлоксцин, еритроміцин внутрішньовенно (в/в), пентамідин, протималарійні засоби, особливо галофантрин);
- деякі антигістамінні засоби (наприклад, терфенадін, астемізол, мізоластин);
- інші (цисапідрид, вінкамін в/в, бепридил, дифеманіл).

При одночасному застосуванні препаратів, що зменшують ниркову екскрецію кальцію (тіазидні діуретики), можливий розвиток гіперкальціємії.

Індуктори ферментних систем печінки (наприклад, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін) можуть прискорювати метаболізм тореміфену у печінці і призводити до зменшення рівноважної концентрації тореміфену у плазмі крові. У такому разі може виникнути необхідність подвоїти добову дозу.

Одночасний прийом антиестрогенів і варфариноподібних антикоагулянтів може значно збільшувати час кровотечі. Треба уникати їх одночасного застосування.

Теоретично деякі препарати, що інгібують ферментну систему CYP 3A, можуть сповільнювати метаболізм тореміфену. До цієї групи лікарських засобів належать антимікотики – похідні імідазолу (кетоконазол) та інші подібні засоби антимікотичної дії (ітраконазол, вориконазол, позаконазол), інгібітори протеази (ритонавір, нелфінавір), макроліди (klarитроміцин,

еритроміцин и телітроміцин). При одночасному призначенні таких препаратів (наприклад, кетоконазол, еритроміцин, тролеандоміцин) слід враховувати цей факт.

Особливості застосування.

Перед початком лікування пацієнти мають пройти гінекологічне обстеження. Особливу увагу слід приділити стану слизової оболонки ендометрія. Потім гінекологічні обстеження необхідно повторювати не менше 1 разу на рік. Пацієнтки з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та високим рівнем індексу маси тіла (> 30) або які отримували тривалу замісну гормональну терапію, знаходяться у групі ризику щодо раку ендометрія, і тому потребують ретельного моніторингу.

Повідомлялося про випадки анемії, лейкопенії і тромбоцитопенії. Червоні кров'яні клітини, лейкоцити або тромбоцити слід контролювати при застосуванні лікарського засобу Фарестон.

При застосуванні тореміфену повідомлялося про випадки ушкодження печінки, в тому числі відмічалось підвищення рівня печінкових ферментів (у понад 10 разів вище верхньої межі норми), випадках гепатиту і жовтяниці. Більшість із цих випадків виникало протягом перших місяців лікування. Характер ушкодження печінки переважно був гепатоцелюлярним.

Тореміфен не рекомендується для лікування пацієнтів, у яких в анамнезі були випадки тяжких тромбоемболічних захворювань.

У деяких пацієнтів Фарестон може спричинити дозозалежне подовження інтервалу QT.

Фарестон необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з проаритмічними станами (особливо у пацієнтів літнього віку), таких як міокардіальна ішемія чи подовження інтервалу QT, що можуть призвести до підвищення ризику виникнення вентрикулярної аритмії (включаючи тріпотіння/мерехтіння) та зупинки серця. При виникненні симптомів, що можуть асоціюватися з серцевою аритмією, які виникають протягом застосування препарату Фарестон, терапію необхідно припинити та провести ЕКГ дослідження.

Не слід застосовувати препарат, якщо інтервал QTc > 500 мс.

Пацієнти з декомпенсованою серцевою недостатністю або пацієнти зі стенокардією тяжкого ступеня потребують ретельного моніторингу.

Оскільки у пацієнтів з метастазами у кістках на початку лікування препаратом може розвинути гіперкальціємія, ці пацієнти потребують ретельного моніторингу.

Інформація про застосування препарату пацієнтам з нестабільним діабетом, серцевою недостатністю чи тяжким загальним станом відсутня.

Препарат містить лактозу (таблетки по 20 мг – 19,0 мг/таблетку, таблетки по 60 мг – 28,5 мг/таблетку). При рідкісній спадковій непереносимості галактози, лактазній недостатності або мальабсорбції глюкози/галактози застосування препарату не показано.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб рекомендований для застосування пацієнткам у менопаузі.

Фарестон не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю через відсутність інформації щодо його безпечності та ефективності. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Зазвичай препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, але у поодиноких випадках можливе виникнення запаморочення. У таких випадках необхідно утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування незалежно від прийому їжі.

Рекомендована доза становить 60 мг на добу.

Ниркова недостатність.

При нирковій недостатності корекція дози не потрібна.

Печінкова недостатність.

При печінковій недостатності тореміфен слід призначати з обережністю.

Діти.

Інформація щодо застосування препарату дітям відсутня, тому застосування цієї категорії пацієнтів не показане.

Передозування.

Запаморочення, головний біль, вертиго можуть виникати при застосуванні препарату у дозі 680 мг на добу. Також слід брати до уваги подовження інтервалу QT, що може виникнути при передозуванні.

Терапія передозування є симптоматичною, специфічного антидоту не існує.

Побічні реакції.

Найчастіше виникають такі побічні реакції: припливи, підвищена пітливість, маткові кровотечі, вагінальні виділення, підвищена втомлюваність, нудота, висип, свербіж, запаморочення і депресія. Зазвичай ці побічні реакції виражені у легкій формі та спричинені антиестрогенною дією тореміфену.

Частота виникнення побічних реакцій класифікована таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); надзвичайно рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Доброякісні та злоякісні новоутворення.

Надзвичайно рідко: рак ендометрія.

З боку крові та лімфатичної системи.

Частота невідома: тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія.

З боку метаболізму та харчування.

Нечасто: втрата апетиту.

Частота невідома: гіпертригліцеридемія.

Психічні порушення.

Часто: депресія.

Нечасто: безсоння.

З боку нервової системи.

Часто: запаморочення.

Нечасто: головний біль.

З боку органів зору.

Надзвичайно рідко: короткочасне помутніння рогівки.

З боку органів слуху.

Рідко: вертиго.

З боку судинної системи.

Дуже часто: припливи крові.

Нечасто: тромбоемболічні епізоди.

З боку дихальної системи.

Нечасто: диспное.

З боку травного тракту.

Часто: нудота, блювання.

Нечасто: запор.

З боку гепатобіліарної системи.

Рідко: підвищення рівнів трансаміназ.

Надзвичайно рідко: жовтяниця.

Частота невідома: гепатит, стеатоз печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже часто: підвищена пітливість.

Часто: висип, свербіж.

Надзвичайно рідко: алопеція.

З боку репродуктивної системи.

Часто: маткові кровотечі, вагінальні виділення.

Нечасто: гіпертрофія ендометрія.

Рідко: поліпи ендометрія.

Надзвичайно рідко: гіперплазія ендометрія.

Загальні порушення.

Часто: підвищена втомлюваність, набряк.

Нечасто: збільшення маси тіла.

Реакції гіперчутливості.

Тромбоемболічні епізоди включають глибокий тромбоз вен, тромбофлебіти та легеневу емболію.

Лікування тореміфеном асоційоване зі змінами рівнів печінкових ферментів (підвищення рівнів трансаміназ) та надзвичайно рідко - з тяжкими порушеннями функції печінки (жовтяниця).

На початку терапії у пацієнтів з метастазами у кістках повідомлялося про випадки розвитку гіперкальціємії.

Протягом терапії тореміфеном може виникнути гіпертрофія ендометрія внаслідок часткової естрогенної дії тореміфену. Існує ризик появи змін ендометрія, таких як гіперплазія, поліпоз і рак. Це може бути спричинено основним механізмом дії препарату - естрогенною стимуляцією.

Подовження QT інтервалу при застосуванні лікарського засобу Фарестон є дозозалежним.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

20 мг - по 30 таблеток у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці;

60 мг - по 30 таблеток у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оріон Корпорейшн / Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Джоенсуункату 7, 24100 Сало, Фінляндія / Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland.