ЛП-№(000304)-(РГ-RU) от 27.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ФАРЕСТОН

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Фарестон

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: торемифен

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки

СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество:

Торемифен 20,0 мг или 60,0 мг (в виде торемифена цитрата);

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

ОПИСАНИЕ

Таблетки дозировкой 20 мг: белые или почти белые, круглые, плоские со скошенными краями, с кодом ТО20 на одной стороне.

Таблетки дозировкой 60 мг: белые или почти белые, круглые, плоские со скошенными краями, с кодом ТО60 на одной стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, антиэстроген.

КОД АТХ: L02BA02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

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 постменопазуальном периоде лечение торемифеном приводит к умеренному снижению как общего уровня холестерина, так и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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.

Фармакокинетика

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

Метаболизм

Торемифен подвергается активному метаболизму в печени. Главный метаболический путь, N-деметилирование, опосредуется главным образом цитрохромом CYP 3A. 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

их концентрация при терапии торемифеном слишком низкая, чтобы оценить существенную биологическую значимость.

Выведение

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 4 – 6 недель.

Отдельные 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 энзимов, ответственный за метаболизм торемифена у людей, представляет собой цитохром Р450-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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эстрогенозависимый метастатический рак молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде (терапия первой линии.).

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- повышенная чувствительность к торемифену и/или любому другому ингредиенту препарата;
- имеющиеся в анамнезе указания на гиперплазию эндометрия, тяжелую печеночную недостаточность являются противопоказаниями для длительного применения торемифена;
- тромбоэмболические явления в анамнезе являются противопоказанием для использования торемифена;
- беременность и период грудного вскармливания;
- врожденное или приобретенное документально подтвержденное удлинение интервала QT;
- нарушение электролитного баланса, в особенности нескорректированная гипокалиемия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

– 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).

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 CYP3A.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Торимифен рекомендован пациенткам в постменопаузальном периоде.

Препарат противопоказан для применения в период беременности. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность, потенциальный риск для человека не известен. Торемифен не должен быть использован в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, во время приемов пищи или не связано с ними.

Рекомендуемая суточная доза – 60 мг.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью корректировка дозы не требуется.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Торемифен следует назначать с осторожностью пациентам с нарушенной функцией печени (см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение у детей

В педиатрии обычно не назначают Фарестон.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом:

Очень частые (≥ 1/10)

Частые (≥ 1/100, < 1/10)

Нечастые (≥ 1/1000, <1/100)

Редкие (≥ 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 обмена веществ и питания			потеря аппетита			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения психики		депрессия	бессонница			
Нарушения со стороны нервной системы		голово-кружение	головная боль			
Нарушения со стороны органа зрения					временное помутнение роговицы	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринт-ные нарушения				вертиго		
Нарушения со стороны сосудов	«приливы»		тромбо-эмболи-ческие осложнения			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			одышка			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		тошнота, рвота	запор			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				повышение транс-аминаз	желтуха	гепатит, стеатоз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	потливость	сыпь, зуд			алопеция	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		маточные кровотечения или бели	гипер-трофия эндометрия	полипы эндометрия	гиперплазия эндометрия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		усталость, отеки	увеличение массы тела			

Тромбоэмболические осложнения включают в себя тромбоз глубоких вен, тромбофлебит и тромбоэмболию легочной артерии (см. раздел «Особые указания»).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

гиперплазия, полипоз и рак. Это может быть вызвано главным фармакологическим свойством торемифена – эстрогенной стимуляцией (см. раздел «Особые указания»).

Торемифен увеличивает интервал QT дозозависимым образом (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: вертиго, головокружение, головная боль, тошнота и/или рвота отмечались при суточных дозах 680 мг. Следует учитывать возможность дозозависимого удлинения интервала QT. Специфического антидота не найдено.

Лечение: симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

Препараты, стимулирующие интенсивность микросомального окисления (например, фенобарбитал, 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 варфариного 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 цитрохрома CYP3A, которая отвечает за основные пути метаболизма. Примерами таких препаратов являются противогрибковые препараты-производные имидазола (кетоконазол); другие противогрибковые препараты (итраконазол, вориконазол, позаконазол); ингибиторы протеазы (ритонавир, нелфинавир); макролиды (кларитомицин, эритромицин, телитромицин). Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении этих лекарственных средств с торемифеном.

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 «Противопоказания»):

– антиаритмические препараты IA класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);

– нейролептики (например, фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

– определенные противомикробные средства (моксифлоксацин, эритромицин, пентамидин, противомалярийные средства, в особенности галофантрин);

– определенные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);

– прочие (цизаприд, винкамин внутривенно, бепридил, дифеманил).

Одновременный прием торемифена с данными препаратами противопоказан.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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 развитию рака эндометрия, и поэтому нуждаются в тщательном мониторинге (см. раздел «Побочное действие»).

Торемифен не рекомендуется применять у пациенток, у которых в анамнезе были тяжелые тромбоэмболические осложнения (см. раздел «Побочное действие»).

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

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

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

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.

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

Таблетки Фарестон содержат лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данное средство.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов

Специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов не требуется.

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Торемифен не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и прочими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки по 20 мг или 60 мг.

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.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет

Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы

Орион Корпорейшн, Тенгстрёминкату 8, FI-20360 Турку, Финляндия

Фасовщик (первичная упаковка)

Орион Корпорейшн, Йоэнсуункату 7, FI-24100 Сало, Финляндия

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Орион Корпорейшн, Йоэнсуункату 7, FI-24100 Сало, Финляндия

Выпускающий контроль качества

Орион Корпорейшн, Орионинтие 1, FI-02200 Эспоо, Финляндия

Орион Корпорейшн, Йоэнсуункату 7, FI-24100 Сало, Финляндия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2022 № 10176
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Держатель регистрационного удостоверения

АО «САНТЭНС СЕРВИС»

Российская Федерация, 119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 156.

Тел.: +7 (495) 781-84-94 (доб. 1445)

E-mail: info@santens.ru

Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «САНТЭНС СЕРВИС»,

Российская Федерация, 119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 156.

Почтовый адрес: 119571, Москва, а/я 10.

Тел.: +7 (495) 781-84-94 (доб. 1445),

E-mail: info@santens.ru

Телефон горячей линии по фармаконадзору: +7 (800) 777 38 91.