|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігі Mедициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті Төрағасының 20\_ жылғы “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_№ \_\_\_\_\_ бұйрығыменБЕКІТІЛГЕН |

**Дәрілік затты медициналық қолдану**

**жөніндегі нұсқаулық**

**ФАРЕСТОН**

**Саудалық атауы**

Фарестон

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Торемифен

**Дәрілік түрі**

20 мг және 60 мг таблеткалар

**Құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат –* 29.5 мг немесе 88.5 мг торемифен цитраты (20 мг немесе 60 мг торемифенге баламалы),

*қосымша заттар:* жүгері крахмалы, лактоза моногидраты, повидон, натрий крахмал гликоляты, микрокристаллды целлюлоза, магний стеараты, коллоидты сусыз кремний диоксиді.

**Сипаттамасы**

Бір жағында «ТО 20» жазуы бар (20 мг доза үшін), ақ немесе ақ дерлік түсті, шеттері кесілген, тегіс беткейлі дөңгелек пішінді таблеткалар.

Бір жағында «ТО 60» жазуы бар (60 мг доза үшін), ақ немесе ақ дерлік түсті, шеттері кесілген, тегіс беткейлі дөңгелек пішінді таблеткалар.

**Фармакотерапиялық тобы**

Ісікке қарсы гормондық препараттар. Гормондардың антагонистері және олардың аналогтары. Антиэстрогендер. Торемифен.

АТХ коды L02BA02

**Фармакологиялық қасиеттері**

***Фармакокинетикасы***

Ішке қабылдағаннан кейін торемифен тез сіңеді. Плазмадағы жоғары концентрация шегі 3 (2-5) сағаттан кейін білінеді. Ас қабылдау сіңу ұзақтығына ықпалын тигізбейді, бірақ ең жоғары концентрация шегіне жетуді 1,5-2 сағатқа ұзартуы мүмкін. Ас қабылдауға байланысты өзгерістер клиникалық тұрғыдан маңызды емес.

Қан плазмасындағы концентрация биэкспоненциальді қисықты сипаттайды. Бірінші фазадағы (таралу) жартылай шығарылу кезеңі 4 (2-12) сағатты, екінші фазада (элиминация) – 5 (2-10) тәулікті құрайды. Көктамырішілік инфузиялық зерттеулер жоқ болғандықтан, CL және V бағаланған жоқ. Торемифеннің 99,5%-нан астамы плазма протеиндерімен (альбуминдермен) байланысады. Торемифенді ішке плазмадағы кинетикасы 11-ден 680 мг-ға дейін қабылдаған кезде оның плазмадағы кинетикасы желілік сипатқа ие. Тәулігіне тиісті 60 мг дозаны қабылдаған кезде торемифеннің орташа концентрациясы steady-state және 0,9 (0,6-1,3) мкг/мл құрайды.

Торемифен белсенді түрде метаболизденеді. Плазмада негізгі метаболиті N-диметилторемифен, оның орташа жартылай шығарылу кезеңі 11 (4-20) тәулік. Оның ұқсас антиэстрогенді әсері бар, алайда торемифенге қарағанда біршама аз. Метаболиттің 99,9%-дан астамы плазма ақуыздарымен байланысты. Плазмадан маңызы аздау тағы үш метаболит анықталды: деаминогидрокситоремифен, 4-гидрокситоремифен және N,N-дидеметилторемифен.

Торемифен негізінен метаболиттер түрінде нәжіспен бірге шығарылады. Энтерогепатиялық рециркуляция байқалуы мүмкін. Қолданылған дозаның 10%-ға жуығы метаболиттер түрінде несеппен бірге шығарылады. Баяу шығарылуына байланысты плазмада steady-state концентрацияға 4-6 апта ішінде жетеді.

***Фармакодинамикасы***

Фарестон трифенилэтиленнің стероидты емес туындысы болып табылады. Осы кластың басқадай өкілдері сияқты, мысалы: тамоксифен, кломифен, торемифен эстрогендер рецепторларымен байланысады және емдеу ұзақтығына, жынысына, нысана органға және басқадай ерекшеліктеріне байланысты эстрогенге ұқсас, антиэстрогенді (немесе бір мезгілде) әсер береді.

Менопаузадан кейін сүт безінің қатерлі ісігіне шалдыққан пациенттерді торемифенмен емдеген кезде сарысулық холестериннің және ТТЛП орташа төмендегені білінді.

Торемифен эстрогенрецепторлармен бәсекелес байланысады және ДНҚ синтезінің эстроген арқылы стимуляциялануын және жасушалық репликацияны тежейді. Обырдың тәжірибелік үлгілерінде торемифеннің жоғары дозаларын қолданған кезде ісікке қарсы эстрогенге тәуелді әсер етті.

Торемифеннің обырға қарсы әсері сүт безінің обырына эстрогенге қарсы әсер арқылы жүзеге асады, алайда басқа механизмдердің де (онкогендердің экскрециясының экспрессиясындағы өзгерулер, өсу факторының секрециясы, апоптоз индукциясы және жасушалық оралымның кинетикасына ықпалы) ісікке қарсы әсер етуі мүмкін екендігін жоққа шығаруға болмайды.

**Қолданылуы**

*20 мг доза үшін:*

Бірінші линиядағы препарат ретінде менопаузадан кейін сүт безінің гормонға тәуелді метастатикалық обырын емдеу.

Сүт безінің дисгормональдік гиперплазияның профилактикасы және оны емдеу.

*60 мг доза үшін:*

Бірінші линиядағы препарат ретінде менопаузадан кейін сүт безінің гормонға тәуелді метастикалық обырын емдеу.

Фарестон эстрогенрецепторнегативтік ісіктері бар пациенттерге ұсынылмайды.

**Қолдану тәсілдері және дозасы**

Препарат, ас қабылдауға қарамай, ішіп қолдануға арналған.

Сүт безінің дисгормональдік гиперплазиясында тиісті доза – тәулігіне 20 мг.

Сүт безінің эстрогенге тәуелді обырында тиісті доза тәулігіне 60 мг құрайды.

**Жағымсыз әсерлері**

*Өте жиі (>1/10-нан)*

- қан тебулер

- қатты тершеңдік

*Жиі (>1/100 <1/10 дейін)*

- жатырлық қан кетулер, қынаптық бөлінділер

- қатты қажығыштық

- бас айналуы

- ісінулер

- жүрек айнуы, құсу

- бөртпе, қышыну

- депрессия

*Жиі емес (≥ 1/1000 <1/100 дейін)*

- кеңістіктегі бағыттан жаңылысу

- тәбеттің жоғалуы

- ұйқысыздық

- бас ауыру

- тромбоэмболиялық эпизодтар: терең көктамырлардың тромбозы, тромбофлебиттер және өкпе эмболиясы

- диспноэ

- іш қату

- эндометрий гипертрофиясы

- дене салмағының жоғарылауы

*Сирек (≥ 1/10000 <1/1000 дейін)*

- трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы

- эндометрий полиптері

*Өте сирек (< 1/10 000)*

- мөлдір қабықтың қысқа мерзімдік бұлдырауы

- сарғаю

- алопеция

- эндометрий гиперплазиясы, эндометрий обыры.

- гиперкальциемия, әсіресе сүйектерінде метастазалары бар науқастар

**Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- препараттың қандай да бір компонентіне аса жоғары сезімталдық

- сыртартқысындағы эндометрий гиперплазиясы

- бауыр функциясының айқын жеткіліксіздігі

- жүрек өткізгіштігінің өзгеруі, QT аралығының туа біткен немесе жүре біткен ұзаруымен

- электролиттік тепе-теңдік бұзылғанда, әсіресе түзетілмеген гипокалиемияда

- клиникалық тұрғыдан маңызды брадикардия

- клиникалық тұрғыдан маңызды жүрек жеткіліксіздігі, сол жақ қарыншаның лықсу фракциясының төмендеуімен

- сыртарқыдағы симптоматикалық асистолия

**Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

QT аралығын ұзартатын басқа препарттармен бірге қолданған кезде QT аралығының қосымша ұзару әсері жойылмайды. Бұл вентрикулярлы аритмиялардың, жыбырлау/жыпылықтауды қосқанда, пайда болу қаупінің жоғарылауына әкеп соқтыруы мүмкін. Сондықтан Фарестонды келесі дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдануға болмайды:

- аритмияға қарсы ІА класты препараттар (мысалы: квинидин, гидроквинидин, дизопирамид);

- аритмияға қарсы ІІІ класты препараттар (мысалы: амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);

- нейролептиктер (мысалы: фенотиазини, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультопирид)

- бактерияға қарсы препараттар (мысалы: моксифлоксацин, эритромицин к/і, пентамидин, безгекке қарсы дәрілер, әсіресе галофантрин)

- гистаминге қарсы дәрілер (мысалы: терфенадин, астемизол, мизоластин).

- тағы басқалар (цисапирид, винкамин к/і, бепридил, дифеманил).

Кальцийдің бүйректен шығарылуын азайтатын препараттар (тиазидті диуретиктер) бір мезгілде қолданған кезде гиперкальциемия дамуы мүмкін.

Бауырдың ферменттік жүйесінің индукторлары (мысалы: фенобарбитал, карбамазепин) бауырда торемифен метаболизмін жылдамдатуы және қан плазмасында торемифеннің тепе-тең концентрациясының төмендеуіне әкеп соқтыруы мүмкін. Мұндай жағдайда тәуліктік дозаны екі еселеу қажеттілігі пайда болуы мүмкін.

Антиэстрогендерді және варфаринге ұқсас антикоагулянттарды бір мезгілде қабылдау қан кету уақытын елеулі арттыруы мүмкін. Оларды бір мезгілде қолданбау қажет.

CYP 3А ферменттік жүйесін тежейтін кейбір препараттар торемифеннің метаболизмін бәсеңдетуі мүмкін, сондықтан мұндай препараттарды (мысалы: кетоконазол, эритромицин, тролеандомицин) бір мезгілде тағайындаған кезде осы фактіні есепке алу керек.

**Айрықша нұсқаулар**

Емді бастау алдында пациент гинекологиялық тексерілуден өтуі тиіс. Эндометрийдің шырышты қабығының жағдайына ерекше көңіл бөлінуі тиіс. Содан кейін гинекологиялық тексерілулер жылына кем дегенде бір рет қайталануға тиіс. Артериялық гипертензияға, қантты диабетке шалдыққан және дене салмағының индексі жоғары деңгейде (>30) болатын, немесе алмастырылған гормондық емді ұзақ уақыт қабылдаған пациенттер эндометрий қатерлі ісігі бойынша қатерлі топқа жатады, сондықтан мұқият бақылауды керек етеді.

Торемифенді сыртартқысында ауыр тромбоэмболиялық аурулар жағдайлары болған пациенттерді емдеу үшін қолданбау керек.

Кейбір пациенттерде QT аралығының дозаға байланысты ұзарғаны байқалуы мүмкін. Фарестонды (әсіресе егде жастағы пациенттерде) миокардиальді ишемия немесе QT аралығының ұзаруы сияқты проаритмиялық жағдайдағы пациенттерге сақтықпен қолдану қажет, ол вентрикулярлы аритмияның (жыпылықтау/жыбырлауды қосқанда) пайда болу қаупінің артуына және жүректің тоқтап қалуына әкеп соқтыруы мүмкін. Жүрек аритмиясымен ассоциациялануы мүмкін және Фарестон препаратын қолдану кезінде туындайтын белгілер пайда болған кезде емдеуді тоқтату және ЭКГ зерттеу жүргізу қажет.

Егер QТс аралық > 500 мс. болса, препаратты қолданбаған жөн.

Жүрек функциясының декомпенсацияланған жеткіліксіздігі бар пациенттер немесе ауыр дәрежелі стенокардияға шалдыққан пациенттер, сондай-ақ емнің басында сүйектерінде метастазасы бар пациенттер, гиперкальциемия дамуы мүмкін адамдар мұқият бақылануды керек етеді.

Тұрақсыз диабетке шалдыққан, жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар немесе жалпы жағдайы ауыр пациенттерге препаратты қолдану жөнінде мәлімдемелер жоқ.

Препаратта лактоза бар. Сирек тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығында, лактазалық Лапп жеткіліксіздігінде немесе глюкоза/галактоза мальабсорбциясында препаратты қолдануға болмайды.

*Жүктілік және лактация кезеңі*

Фарестонды, оның қауіпсіздігі мен тиімділігіне қатысты мәлімдемелер жоқ болуына байланысты жүктілік және бала емізу кезеңінде қолданбаған жөн.

*Дәрілік заттың көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Әдетте препарат автокөлікті басқарған кезде немесе басқа механизмдермен жұмыс жасаған кезде реакция жылдамдығына әсерін тигізбейді, бірақ жекелеген жағдайларда бас айналу, әлсіздік және көрудің нашарлауы мүмкін. Мұндай жағдайларда автокөлікті басқаруды немесе басқа механизмдермен жұмыс жасауды тоқтата тұру қажет.

**Артық дозалануы**

*Симптомдары*: кеңістікте бағдардың бұзылуы, бас айналу, бас ауыру препаратты тәулігіне 680 мг дозада қолданған кезде пайда болуы мүмкін. Сондай-ақ QT аралығының ұзаруына назар аударған жөн, ол артық дозаланған кезде пайда болуы мүмкін.

*Емдеу*: симптоматикалық ем, арнайы у қайтарғысы жоқ.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

30 таблеткадан алғашқы ашылуы бақыланатын, тығыздығы жоғары полиэтилен (ТЖПЭ) бұрандалатын ақ түсті қақпақпен ТЖПЭ құтыға салынады.

1 құтыдан қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

**Сақтау шарттары**

15°С -ден 25°С-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Сақтау мерзімі**

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші**

Орион Корпорейшн,

Орионинтие 1, 02200 Эспоо,

Финляндия

**Тіркеу куәлігінің иесі**

Орион Корпорейшн,

Орионинтие 1, 02200 Эспоо,

Финляндия

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы:***

«ВИВА Фарм» ЖШС

2-ші Остроумов көшесі, 33, Алматы қ., ҚР

тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56;

e-mail: PV@vivapharm.kz