

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ФАРЕСТОН**  
**(FARESTON)**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна та хімічна назви:** toremifene, 2-{p-[(Z)-4-хлор-1,2-дифеніл-1-бутеніл]феноксі}-N,N-диметиламіну цитрат;

**основні фізико-хімічні властивості:**

**таблетки по 20 мг:** білого, майже білого кольору, круглі, плоскі, зі скошеною крайкою, з позначкою TO 20 на одному боці;

**таблетки по 60 мг:** білого, майже білого кольору, круглі, плоскі, зі скошеною крайкою, з позначкою TO 60 на одному боці;

**склад:** 1 таблетка містить тореміфену цитрату в кількості, еквівалентній 20 мг або 60 мг у тореміфену;

**допоміжні речовини:** крохмаль кукурудзяний, лактоза, повідон, натрій крохмаль гліколят, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

**Форма випуску.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Антиестрогенні засоби. Код АТС L02B A02.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Тореміфен є нестероїдним похідним трифенілетилену. Як і інші представники цього класу, наприклад тамоксифен, кломіфен, тореміфен зв'язується з рецепторами естрогену і надає естрогеноподібний, антиестрогенний (або одночасно) ефект, залежно від тривалості лікування, статі, органу-мішені та інших особливостей.

При лікуванні тореміфеном хворих на рак молочної залози в 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 справляв 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 зростання, індукція апоптозу і вплив на кінетику клітинного циклу) також можуть справляти протипухлинний ефект.

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

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

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. Ще 3 менш значущих метаболіти

визначаються в плазмі: деаміногідрокситореміфен, 4-гідрокситореміфен і N,N-дидеметилтореміфен. Тореміфен елімінується в основному у вигляді метаболітів з фекаліями. Може спостерігатися ентерогепатична рециркуляція. Близько 10% застосованої дози виводиться з сечею у вигляді метаболітів. Через повільну елімінацію, steady-state концентрація в плазмі досягається протягом 4-6 тижнів.

Дані про поліморфний метаболізм відсутні. За метаболізм тореміфену у людей відповідає цитохром P<sub>450</sub>-залежний ферментний комплекс. Основний шлях - N-деметилування, опосередковане CYP 3A. Фармакокінетика тореміфену вивчалась у відкритому дослідженні на 4 паралельних групах з 10 суб'єктами: нормальні суб'єкти, пацієнти з недостатньою (АСТ 57 U/l -АЛТ 76 U/l - гама ГТ 329 U/l) або активованою функцією печінки (АСТ 25U/l - АЛТ 30 U/l - гама ГТ 91 U/l) – пацієнти, що приймали антиепілептичні препарати, а також пацієнти з нирковою недостатністю (креатинін 176 мкмоль/л). У цьому дослідженні кінетика тореміфену у пацієнтів з нирковою недостатністю не мала значних відмінностей порівняно з такою у нормальних суб'єктів. Елімінація тореміфену та його метаболітів була значно прискорена у пацієнтів з активованою функцією печінки і сповільнена при печінковій недостатності.

### **Показання для застосування.**

Фарестон застосовують як препарат першої лінії для лікування гормонозалежного метастатичного раку молочної залози у постменопаузі та для профілактики і лікування дисгормональних гіперплазій молочної залози.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Дисгормональні гіперплазії молочної залози.*

Рекомендована доза - 20 мг на добу.

*Естрогенозалежний рак молочної залози.*

Режим дозування встановлюється індивідуально.

Як стандартна доза для першої лінії гормонотерапії рекомендується прийом 60 мг перорально щодня, тривало. При призначенні Фарестону для лікування другої лінії гормонального лікування доза препарату може бути збільшена до 240 мг на добу (по 120 мг 2 рази на добу).

*Ниркова недостатність.*

При нирковій недостатності корекція дози не потрібна.

*Печінкова недостатність.*

При печінковій недостатності тореміфен повинен призначатися з обережністю.

### **Побічна дія.**

Часті або менш часті побічні ефекти (<1/100), що зустрічаються: нападоподібне відчуття жару (припливи), підвищена пітливість, вагінальні кровотечі або виділення, підвищена стомлюваність, нудота, висип, свербіж у ділянці геніталій, затримка рідини, запаморочення і депресія. Ці побічні ефекти виражені звичайно в легкій формі і спричинені антиестрогенною дією тореміфену.

Менш часто або рідко (<1/1000, <1/100) спостерігалися такі побічні реакції: збільшення маси тіла, анорексія, блювання, запор, задишка, головний біль, безсоння, шкірний висип, порушення зору, що включали зміни рогівки, катаракту, тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, алопеція, зміна рівня печінкових ферментів (підвищення рівня трансаміназ) і дуже рідко – такі, що включають одиничні повідомлення (<1/10 000) про тяжкі порушення функції печінки (жовтуха).

У пацієнок з метастазами в кістках зустрічалися випадки розвитку гіперкальціємії на самому початку

лікування.

Ризик появи змін ендометрія, таких як гіперплазія, поліпоз і рак, збільшується. Це може бути спричинено головною фармакологічною властивістю препарату - естрогенною стимуляцією.

#### **Протипоказання.**

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

#### **Передозування.**

Випадків передозування відмічено не було.

Запаморочення, головний біль, нудота та/або блювання зустрічалися при дозі 680 мг на добу. Теоретично передозування може виявлятися посиленням антиестрогенних ефектів (припливи) або естрогенних ефектів (вагінальні кровотечі). Лікування: симптоматична терапія.

#### **Особливості застосування.**

Перед початком лікування пацієнтка повинна пройти обстеження у гінеколога. Особлива увага повинна бути приділена стану слизової оболонки ендометрія. Потім гінекологічні обстеження повинні повторюватися не менше одного разу на рік. Пацієнтки, які хворіють на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет і мають високий рівень індексу маси тіла (>30), або такі, що отримували тривалу замісну гормональну терапію, знаходяться в групі ризику щодо раку ендометрія, і тому потребують ретельного моніторингу.

Тореміфен не рекомендується для лікування пацієнок, у яких в анамнезі були випадки тяжкої тромбоемболічної хвороби.

Пацієнти з декомпенсованою серцевою недостатністю або хворі на тяжку стенокардію потребують ретельного моніторингу.

Оскільки у хворих з метастазами в кістки на початку лікування препаратом може розвинути гіперкальціємія, ці пацієнтки потребують ретельного моніторингу.

Тореміфен рекомендований до застосування в постменопаузальному віці. Оскільки специфічні дані відсутні або недостатні, тореміфен не слід застосовувати в період вагітності і лактації.

Під час досліджень на тваринах тореміфен перешкоджав імплантації, спричинював слабкість пологової діяльності та зменшував перинатальну виживаність. Крім того, застосування в період органогенезу призводило до порушень осифікації, розвитку аномалій ребер, розвитку набряків у плода.

*Вплив на здатність керувати транспортом і працювати з механізмами.* Не впливає.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

Специфічних досліджень лікарської взаємодії проведено не було.

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

Індуктори ферментних систем печінки (наприклад фенобарбітал, карбамазепін) можуть прискорювати метаболізм тореміфену в печінці і призводити до зменшення рівноважної концентрації у плазмі крові. В 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 CYP3A4-6, можуть сповільнювати метаболізм тореміфену. При одночасному призначенні таких препаратів (наприклад кетоконазолу, еритроміцину, тролеандоміцину) треба враховувати цей факт.

**Умови та термін зберігання.**

Зберігати при кімнатній температурі (15-25°C), недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 5 років.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі; в картонній коробці.

**Виробник.** Орїон Корпорейшн / Orion Corporation.

**Адреса.** Орїонїнтїє 1, 02200 Еспоо, Фїнляндїя / Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.