

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 таблетка содержит торемифена цитрат, эквивалент 60 мг торемифена;

*другие составляющие:* крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, повидон, натрия крахмальгликолят (тип А), магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* белого, почти белого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, с отметкой ТО 60 с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антиэстрогенные средства.

Код АТХ L02B A02.

## **Фармакодинамика**

Торемифен является нестероидным производным веществом трифенилэтилена. Как и другие представители этого класса (например, тамоксифен и кломифен), торемифен связывается с рецепторами эстрогена и оказывает эстрогенообразный и/или антиэстрогенный эффект в зависимости от длительности лечения, пола, органа-мишени и других особенностей.

При лечении торемифеном больных раком молочной железы в постменопаузе было выявлено умеренное снижение сывороточного холестерина и ЛПНП.

Торемифен конкурентно связывается с эстрогенрецепторами и тормозит эстрогенопосредованную стимуляцию синтеза ДНК и клеточную репликацию. На экспериментальных моделях рака при применении высоких доз торемифен оказывал эстрогенезависимый противоопухолевый эффект.

Противоопухолевый эффект торемифена рак молочной железы опосредован антиэстрогенным действием, однако нельзя исключить, что другие механизмы (изменения в экспрессии онкогенов, секреция факторов роста, индукция апоптоза и влияние на кинетику клеточного цикла) также могут оказывать противоопухолевый эффект.

## **Фармакокінетика**

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

*Розподіл.* Концентрація в плазмі крові описується біекспоненціальною кривою. Період напіввиведення в першій фазі (розподіл) становить 4 (2-12) години, вою другій (елімінація) – 5 (2-10) днів. Уявляемий кліренс (CL) і об'єм розподілу (V) не оцінювалися через відсутність досліджень внутрішньовенних інфузій. Більше 99,5% тореміфена зв'язується з білками плазми крові (альбумінами). Кінетика тореміфена в плазмі крові при пероральному прийомі від 11 до 680 мг/сут має лінійний характер. Середня рівноважна концентрація тореміфена при прийомі рекомендованої дози 60 мг/сут становить 0,9 (0,6-1,3) мкг/мл.

*Метаболізм.* Тореміфен активно метаболізується. Основним метаболітом в плазмі крові є N-диметилтореміфен з середнім періодом напіввиведення 11 (4-20) днів. Він має схожий антиестрогенний ефект, але трохи менше, ніж тореміфен. Більше 99,9% зв'язано з білками плазми крові. Ще 3 менш значущі метаболіти визначаються в плазмі крові: деаміногідрокситореміфен, 4-гідрокситореміфен і N,N-дидеметилтореміфен.

*Елімінація.* Тореміфен елімінується в основному в формі метаболітів з калом. Може спостерігатися ентерогепатическа рециркуляція. Більше 10% застосованої дози виводиться з сечею в формі метаболітів. Через повільну елімінацію рівноважна концентрація в плазмі крові досягається в процесі 4-6 тижнів.

## **Показання**

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

Фарестон не рекомендований пацієнтам з естрогенрецепторнегативними пухлинами.

## **Противопоказання**

Гіперплазія ендометрія в анамнезі та виражена печінкова недостатність є протипоказаннями 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.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Не исключено возникновение дополнительного эффекта удлинения интервала QT при применении Фарестона вместе с другими препаратами, которые могут пролонгировать интервал QT. Это повышает риск возникновения вентрикулярных аритмий, включая трепетание/мерцание. Поэтому одновременное применение Фарестона с лекарственными препаратами противопоказано:

- антиаритмические препараты класса IA (например, квинидин, гидроквинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- нейролептики (например, фенотиазины, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультопирид);
- некоторые антибактериальные препараты (например, моксифлоксцин, эритромицин внутривенно (в/в), пентамидин, противомаларийные средства, особенно галофантрин);
- некоторые антигистаминные средства (например, терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие (цисаприд, винкамин в/в, бепридил, дифеманил).

При одновременном применении препаратов, уменьшающих почечную экскрецию кальция (тиазидные диуретики), возможно развитие гиперкальциемии.

Индукторы ферментных систем печени (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) могут ускорять метаболизм торемифена в печени и приводить к уменьшению равновесной концентрации торемифена в плазме крови. В этом случае может возникнуть необходимость удвоить суточную дозу.

Одновременный прием антиэстрогенов и варфариноподобных антикоагулянтов может значительно увеличивать время кровотечения. Следует избегать их одновременного применения.

Теоретически, некоторые препараты, ингибирующие ферментную систему CYP3A, могут замедлять метаболизм торемифена. К этой группе лекарственных средств относятся антимикотики – производные имидазола (кетоконазол) и другие подобные средства антимикотического действия (итраконазол, вориконазол, виеконазол), ингибиторы протеазы (ритонавир, нелфинавир), макролиды (кларитромицин, эритромицин и телитромицин). При одновременном назначении таких препаратов (например, кетоконазол, эритромицин, тролеандомицин) следует учитывать этот факт.

### **Особенности применения**

Перед началом лечения пациенты должны пройти гинекологическое обследование. Особое внимание следует уделить состоянию слизистой оболочки эндометрия. Затем гинекологические обследования необходимо повторять не менее 1 раза в год. Пациентки с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и высоким уровнем индекса массы тела ( $> 30$ ) или получавшие длительную заместительную гормональную терапию находятся в группе риска рака эндометрия, и поэтому требуют тщательного мониторинга.

Сообщалось о случаях анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Красные кровяные клетки, лейкоциты или тромбоциты следует контролировать при использовании лекарственного средства Фарестон.

При применении торемифена сообщалось о случаях повреждения печени, в том числе отмечалось повышение уровня печеночных ферментов (в более чем 10 раз выше верхнего предела нормы), случаях гепатита и желтухи. Большинство из этих случаев возникало в первые месяцы лечения. Характер повреждения печени в основном был гепатоцеллюлярным.

Торемифен не рекомендуется для лечения пациентов, у которых в анамнезе были случаи тяжелых тромбоэмболических заболеваний.

У некоторых пациентов Фарестон может вызвать дозозависимое удлинение интервала QT.

Фарестон необходимо применять с осторожностью пациентам с проаритмическими состояниями (особенно у пациентов пожилого возраста), такими как миокардиальная ишемия или удлинение интервала QT, которые могут привести к повышению риска возникновения вентрикулярной аритмии (включая трепетание/мерцание) и остановки сердца. При возникновении симптомов, которые могут ассоциироваться с сердечной аритмией, возникающих в течение применения препарата Фарестон, необходимо прекратить терапию и провести ЭКГ исследования.

Не следует применять препарат, если интервал QTc > 500 мс.

Пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью или пациенты со стенокардией тяжелой степени нуждаются в тщательном мониторинге.

Поскольку у пациентов с метастазами в костях в начале лечения препаратом может развиваться гиперкальциемия, эти пациенты нуждаются в тщательном мониторинге.

Информация о применении препарата пациентам с нестабильным диабетом, сердечной недостаточностью или тяжелым общим состоянием отсутствует.

Препарат содержит лактозу (таблетки по 20 мг – 19,0 мг/таблетку, таблетки по 60 мг – 28,5 мг/таблетку). При редкой наследственной непереносимости галактозы, лактазной недостаточности или мальабсорбции глюкозы/галактозы применение препарата не показано.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Обычно препарат не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами, но в редких случаях возможно возникновение головокружения. В таких случаях следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Лекарственное средство рекомендовано для применения пациенткам в менопаузе.

Фарестон не следует применять в период беременности или кормления грудью из-за отсутствия информации о его безопасности и эффективности. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

## **Способ применения и дозы**

Препарат предназначен для перорального применения, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза составляет 60 мг/сут.

### *Почечная недостаточность*

При почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

### *Печеночная недостаточность*

При печеночной недостаточности торемифен следует назначать с осторожностью.

## **Дети**

Информация о применении препарата детям отсутствует, поэтому применение препарата этой категории пациентов не показано.

## **Передозировка**

Головокружение, головные боли, вертиго могут возникать при применении препарата в дозе 680 мг/сут. Также следует учитывать удлинение интервала QT, которое может возникнуть при передозировке.

Терапия передозировки симптоматическая, специфического антидота не существует.

## **Побочные реакции**

Чаще возникают следующие побочные реакции: приливы, повышенная потливость, маточные кровотечения, вагинальные выделения, повышенная утомляемость, тошнота, сыпь, зуд, головокружение и депрессия. Обычно эти побочные реакции выражены в легкой форме и вызваны антиэстрогенным действием торемифена.

Частота побочных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); чрезвычайно редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

## Доброкачественные и злокачественные новообразования

Очень редко: рак эндометрия.

*Со стороны крови и лимфатической системы*

Частота неизвестна: тромбоцитопения, анемия, лейкопения.

*Со стороны метаболизма и питания*

Нечасто: потеря аппетита.

*Психические нарушения*

Часто депрессия.

Нечасто: бессонница.

*Со стороны нервной системы*

Часто: головокружение.

Нечасто: головные боли.

*Со стороны органов зрения*

Очень редко: кратковременное помутнение роговицы.

*Со стороны органов слуха*

Редко: вертиго.

*Со стороны сосудистой системы*

Очень часто: прилив крови.

Нечасто: тромбоэмболические эпизоды.

*Со стороны дыхательной системы*

Нечасто: диспное.

*Со стороны пищеварительного тракта*

Часто: тошнота, рвота.

Нечасто: запор.

*Со стороны гепатобилиарной системы*

Редко: повышение уровня трансаминаз.

Очень редко: желтуха.

Частота неизвестна: гепатит, стеатоз печени.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Очень часто: повышенная потливость.

Часто: сыпь, зуд.

Чрезвычайно редко: алопеция.

*Со стороны репродуктивной системы*

Часто: маточные кровотечения, влагалищные выделения.

Нечасто: гипертрофия эндометрия.

Редко: полипы эндометрия.

Очень редко: гиперплазия эндометрия.

Общие нарушения

Часто: повышенная утомляемость, отек.

Нечасто: увеличение массы тела.

Реакции гиперчувствительности

Тромбоэмболические эпизоды включают глубокий тромбоз вен, тромбозы и легочную эмболию.

Лечение торемифеном ассоциировано с изменениями уровней печеночных ферментов (повышение уровней трансаминаз) и очень редко – с тяжелыми нарушениями функции печени (желтуха).

В начале терапии у пациентов с метастазами в костях сообщалось о случаях развития гиперкальциемии.

Во время терапии торемифеном может возникнуть гипертрофия эндометрия вследствие частичного эстрогенного действия торемифена. Существует риск возникновения изменений эндометрия, таких как гиперплазия, полипоз и рак. Это может быть вызвано основным механизмом действия препарата – эстрогенной стимуляцией.



Удлинение QT интервала при применении лекарственного средства Фарестон является дозозависимым.

### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

60 мг – по 30 таблеток во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Орион Корпорейшн.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Джоэнсуунката 7, 24100 Сало, Финляндия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).