

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fareston 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää toremifeenisitraattia vastaten 20 mg:aa toremifeenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 19 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, suora, viistoreunainen tabletti, johon on kaiverrettu TO20 toiselle puolelle.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metastasoituneen hormoniriippuvan isen rintasyövän ensilinjan hormonihoito postmenopausaalisille potilaille. Farestonia ei suositella potilaille, joilla on estrogeenireseptorinegatiivinen syöpäkasvain.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelava annostus on 60 mg päivässä.

Munuaisten vajaatoiminta: Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Maksan vajaatoiminta: Toremifeenin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat:

Farestonia ei pidä käyttää pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

Toremifeenia otetaan suun kautta. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

- Aikaisemmin todettu kohdun limakalvon liikakasvu ja vakava maksan vajaatoiminta ovat vasta-aiheita toremifeenin pitkäaikaiselle käytölle.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sekä prekliinisissä että ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa sydämen sähköfysiologiassa todettiin QT-ajan pidentymisenä ilmeneviä muutoksia toremifeenialtistuksen jälkeen.

- Lääketurvallisuuteen liittyvistä syistä toremifeeni on täten kontraindikoitu potilailla, joilla on
- synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen
 - elektrolyyttihäiriö erityisesti hoitamattoman hypokalemian yhteydessä
 - kliinisesti merkittävä bradykardia
 - kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
 - aiemmin todettuja symptomaattisia rytmihäiriöitä.

Toremifeenia ei pidä käyttää yhdessä muiden QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkkeiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Gynekologinen tutkimus pitäisi tehdä ennen hoidon aloittamista ja tutkia tarkkaan mahdolliset kohdun limakalvon olemassa olevat poikkeavuudet. Hoidon aloittamisen jälkeen gynekologinen tutkimus pitäisi toistaa vähintään kerran vuodessa. Potilaita, joilla on kohdun limakalvon syöpää lisääviä riskitekijöitä, kuten verenpainetauti, diabetes, korkea BMI (> 30) tai pitkään edeltänyt hormonikorvaushoito, tulisi seurata huolellisesti (ks. myös kohta 4.8).

Anemiaa, leukopeniaa ja trombosytopeniaa on raportoitu. Veren punasolu-, leukosyytti- ja trombosyyttimääriä pitää seurata Farestonin käytön aikana.

Toremifeenhoidon aikana on raportoitu maksavaurioita, mukaan lukien maksaentsyymiarvojen nousua (> 10 kertaa viitearvon yläraja), hepatiittia ja keltaisuutta. Suurin osa on ilmennyt ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Maksavaurioiden tyyppi on pääsääntöisesti ollut hepatosellulaarinen.

Potilaita, joilla on ollut vakava tromboembolinen sairaus, ei yleensä pitäisi hoitaa toremifeenilla (ks. myös kohta 4.8).

Farestonin on osoitettu pidentävän joillakin potilailla elektrokardiogrammin QTc-aikaa. Vaikutus riippuu annoksen suuruudesta. Seuraavat QT-ajan pidentymistä koskevat tiedot ovat erityisen tärkeitä (vasta-aiheet, ks. kohta 4.3).

Kliinisessä QT-tutkimuksessa, jossa oli viisi rinnakkaisryhmää (lumelääke, moksifloksasiini 400 mg, toremifeeni 20 mg, 80 mg ja 300 mg) ja johon osallistui 250 miespotilasta, selvitettiin toremifeenin vaikutuksia QTc-ajan keston. Tutkimustulosten mukaan toremifeenilla oli selkeä positiivinen vaikutus 80 mg:n ryhmässä, jossa keskimääräinen pitenemä oli 21–26 ms. Vaikutus oli ICH:n ohjeiston mukaan merkittävä myös 20 mg:n ryhmässä, jossa ylempi luottamusväli oli 10–12 ms. Tutkimustuloksista voidaan päätellä, että toremifeenilla on merkittävä annoksesta riippuvainen vaikutus. Naisilla QTc-ajat ovat lähtötilanteessa yleensä pidempiä kuin miehillä, joten he voivat olla erityisen herkkiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Myös iäkkäät potilaat voivat olla muita alttiimpia lääkkeiden QT-aikaa pidentävälle vaikutukselle.

Farestonia on käytettävä varoen potilailla (erityisesti iäkkäillä potilailla), joilla on jokin proarytmisen tila kuten akuutti sydäniskemia tai QT-ajan pidentymä, koska tämä voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardian) ja sydänpysähdyksen vaaraa (ks. myös kohta 4.3).

Jos Fareston-hoidon aikana ilmenee oireita, jotka voivat liittyä sydämen rytmihäiriöön, hoito on lopetettava ja potilaalle tehtävä EKG.

Jos QTc-aika on > 500 ms, Farestonia ei pidä käyttää.

Potilaita, joilla on kompensoimaton sydämen vajaatoiminta tai vakava angina pectoris, on tarkkailtava huolellisesti.

Hyperkalsemiaa voi esiintyä toremifeenin hoidon alussa luumetastaasipotilailla, joten näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Kliinisiä tutkimustuloksia toremifeenin käytöstä ei ole potilailla, joilla on huonossa tasapainossa oleva diabetes, vakavasti alentunut yleiskunto tai sydämen vajaatoiminta.

Apuaineet

Fareston-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

On mahdollista, että Farestonia käyttö samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden ja muiden QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä QT-ajan pidentymistä aiheuttavaa vaikutusta. Tämä voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardian, riskiä. Siksi Fareston on vasta-aiheinen potilailla, jotka käyttävät jotakin seuraavista lääkevalmisteista (ks. myös kohta 4.3):

- IA-luokan rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi) tai
- III-luokan rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- neuroleptit (esimerkiksi fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi)
- eräät mikrobilääkkeet (moksifloksasiini, erytromysiini IV, petamidiini, malarialääkkeet, etenkin halofantriini),
- eräät antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- muut lääkkeet (sisapridi, laskimoon annettava vinkamiini, bepridiili ja difemaniili).

Munuaisten kalsiumineritystä vähentävät lääkkeet, esim. tiatsididiureetit, saattavat lisätä hyperkalsemian riskiä.

Entsyymi-induktorit, kuten fenobarbitaali, fenytoiini ja karbamatsepiini saattavat nopeuttaa toremifeenin aineenvaihduntaa ja näin alentaa sen pitoisuutta seerumissa. Tällaisissa tapauksissa päivittäisen annoksen kaksinkertaistaminen saattaa olla tarpeellista.

Antiestrogeenien ja varfariinin kaltaisten antikoagulanttien välillä on tunnettu yhteisvaikutus, joka johtaa vaarallisesti pidentyneeseen vuotoaikaan. Tämän vuoksi toremifeenin käyttöä samanaikaisesti tällaisten lääkkeiden kanssa olisi vältettävä.

Toremifeenin aineenvaihdunnasta pääasiallisesti vastaavaa CYP3A-entsyymijärjestelmää inhiboivat lääkeaineet voivat teoreettisesti estää toremifeenin aineenvaihduntaa. Esimerkkeinä sienilääkkeistä imidatsolijohdokset (ketokonatsoli) ja muut samankaltaiset sienilääkkeet (itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli), proteaasintäjäät (ritonaviiri, nelfinaviiri), makrolidit (klaritromysiini, erytromysiini ja telitromysiini). Tällaisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä toremifeenin kanssa on harkittava huolellisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja toremifeenin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Farestonia ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Imetyksen aikana toremifeenin on havaittu hidastavan poikasten painonkehitystä rotilla. Farestonia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Toremifeenia suositellaan postmenopausaalisille potilaille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Farestonilla ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat kuumat aallot, hikoilu, emätinverenvuoto, valkovuoto, väsymys, pahoinvointi, ihottuma, kutina, huimaus ja masennus. Nämä haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja johtuvat pääasiassa toremifeenin hormonaalisesta vaikutuksesta.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					kohdun limakalvon syöpä	
Veri ja imukudos						trombo-sytopenia, anemia ja leukopenia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			ruokahaluttomuus			hypertriglyseridemia
Psyykkiset häiriöt		masennus	unettomuus			
Hermosto		huimaus	päänsärky			
Silmät					ohimenevä sarveiskalvon samentuma	
Kuulo ja tasapainoelin				kiertohuimaus		
Verisuonisto	kuumat aallot		trombo-emboliset häiriöt			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenhaardistus			
Ruuansulatuselimistö		pahoinvointi, oksentelu	ummetus			

Maksa ja sappi				trans- aminaasien nousu	keltaisuus	hepatiitti, rasvamaksa
Iho ja ihonalainen kudos	hikoilu	ihottuma, kutina			hiustenlähtö	
Sukupuoli- elimet ja rinnat		kohtu- verenvuoto, valkovuoto	kohdun limakalvon paksuun- tuminen	kohdun limakalvon polyypit	kohdun limakalvon liikakasvu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsytys, turvotus	painon nousu			

Tromboembolisiin häiriöihin kuuluvat syvät laskimotukokset, tromboflebiitti ja keuhkoemboliat (ks. myös kohta 4.4).

Toremifeenihoito on yhdistetty maksaentsyymitasojen muutoksiin (transaminaasien nousu) ja erittäin harvoin vakaviin maksan toiminnan häiriöihin (keltaisuus).

Muutamia hyperkalsemiatapauksia on raportoitu toremifeenihoidon alkuvaiheessa potilailla, joilla on etäispeäkkeitä luustossa.

Hoidon aikana saattaa kehittyä kohdun limakalvon paksuuntumista (hypertrofiaa), joka johtuu toremifeenin osittaisesta estrogeenisestä vaikutuksesta.

Kohdun limakalvomuutosten, kuten liikakasvun (hyperplasian), polyypien tai syövän, mahdollisuus on lisääntynyt. Tämä saattaa johtua farmakologisesta perusmekanismista / estrogeenisestä stimulaatiosta (ks. myös kohta 4.4).

Fareston pidentää QT-aikaa suhteessa annokseen (ks. myös kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kiertohuimausta, päänsärkyä ja huimausta havaittiin terveillä vapaaehtoisilla suoritetuissa tutkimuksissa 680 mg:n päiväannoksilla. Yliannostustapauksissa on myös otettava huomioon Farestonin annosriippuvainen kyky pidentää QTc-aikaa. Spesifistä vasta-ainetta ei ole olemassa, joten hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiestrogeenit, ATC-koodi: L02BA02

Toremifeeni on ei-steroidinen trifenylyletyleenijohdos. Kuten muutkin tähän ryhmään kuuluvat lääkkeet, esim. tamoksifeeni ja klomifeeni, toremifeeni sitoutuu estrogeenireseptoreihin ja voi saada aikaan joko estrogeenisia tai antiestrogeenisia, tai molempia vaikutuksia riippuen hoidon kestosta, eläinlajista, sukupuolesta, kohde-elimistä ja valitusta tutkimuskohteesta tai -menetelmästä. Yleensä kuitenkin ei-steroidiset trifenylyletyleeni-johdannaiset vaikuttavat rotilla ja ihmisillä ensisijaisesti antiestrogeenisesti ja hiirillä estrogeenisesti.

Postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla toremifeenihoitoon liittyy seerumin kokonais- ja LDL-kolesterolin lievä lasku.

Toremifeeni sitoutuu spesifisesti estrogeenireseptoreihin kilpaillen estradiolin kanssa ja estää estrogeenista johtuvaa DNA-synteesiä ja solunjakautumista. Eräissä kokeellisissa tuumoreissa ja/tai suurilla annoksilla toremifeenilla on havaittu antituumorivaikutuksia, jotka eivät ole estrogeenista riippuvia.

Toremifeenin rintasyövän kasvua estävä vaikutus johtuu ensisijaisesti antiestrogeenisuudesta, vaikka muitakin mekanismeja (onkogeenien ilmenemisen säätely, kasvutekijöiden erittyminen, apoptoosin induktio ja vaikutus solusyklin kinetiikkaan) ilmeisesti liittyy kasvun estoon.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Toremifeeni imeytyy helposti suun kautta annettuna. Korkeimmat pitoisuudet seerumissa saavutetaan 3 tunnin kuluessa (vaihteluväli 2–5 tuntia). Ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytyneen lääkkeen määrään, mutta saattaa siirtää huippupitoisuutta 1,5–2 tunnilla. Ruoan aiheuttamat vaihtelut eivät ole kliinisesti merkitseviä.

Jakautuminen

Toremifeenin pitoisuudet seerumissa voidaan esittää 2-vaiheisella kuvaajalla. Jakautumisvaihetta, jonka keskimääräinen puoliintumisaika on 4 (2–12) tuntia, seuraa hidas eliminaatiovaihe, jonka puoliintumisaika on 5 (2–10) päivää. Kineettisistä parametreista puhdistumaa ja jakautumisvaihetta (CL ja V) ei voida tarkasti arvioida laskimonsisäisen annostelun puuttuessa. Toremifeeni sitoutuu voimakkaasti (> 99,5 %) seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Toremifeeni noudattaa lineaarista seerumin kinetiikkaa oraalilla annoksilla 11–680 mg päivässä. Keskimääräinen vakaan tilan toremifeenipitoisuus on 0,9 (0,6–1,3) mikrog/ml suositellulla 60 mg päiväannoksella.

Biotransformaatio

Toremifeeni metaboloituu useaa tietä. Ihmisen seerumissa pääasiallinen aineenvaihduntatuote on N-demetyylitoremifeeni, jonka keskimääräinen puoliintumisaika on 11 (4–20) päivää. Sen vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksinkertaiset verrattuna toremifeenin pitoisuuksiin. Sillä on samanlainen antiestrogeeninen, vaikkakin heikompi kasvaimia ehkäisevä vaikutus kuin toremifeenilla. Se on sitoutunut plasman proteiineihin vielä voimakkaammin kuin toremifeeni, proteiiniin sitoutuneen osan ollessa > 99,9 %. Ihmisen seerumista on löydetty kolme muuta metaboliittia: (deaminohydroksi)toremifeeni, 4-hydroksitoremifeeni ja N,N-didemetyylitoremifeeni. Vaikka niillä on teoreettisesti mielenkiintoisia hormonaalisia vaikutuksia, niiden pitoisuudet toremifeenihoitoa aikana ovat liian alhaiset, jotta niillä olisi oleellista biologista merkitystä.

Eliminaatio

Toremifeeni poistuu pääasiassa aineenvaihduntatuotteina ulosteeseen. Sappikierto on odotettavissa. Noin 10 % annoksesta erittyy aineenvaihduntatuotteina virtsaan. Hitaasta erittymisestä johtuen vakaan tilan pitoisuudet seerumissa saavutetaan 4–6 viikon kuluessa.

Ominaisuudet potilailla

Kliinisellä antituumoriteholla ja seerumin pitoisuuksilla ei ole positiivista korrelaatiota käytettäessä suositeltua 60 mg:n annostusta.

Polymorfista aineenvaihduntaa koskevaa tietoa ei ole olemassa. Entsyymikompleksi, jonka tiedetään osallistuvan toremifeenin aineenvaihduntaan ihmisellä, on sytokromi P450-riippuvainen maksan sekatoiminen oksidaasi. Tärkein aineenvaihduntatie, N-demetylaatio, on pääasiassa CYP3A:n välittämä.

Toremifeenin farmakokinetiikkaa on tutkittu avoimessa 4 rinnakkaisryhmän (ryhmäkoko 10 henkilöä) tutkimuksessa: Normaalihenkilöillä, potilailla, joilla oli maksan vajaatoiminta (ASAT 57 U/l, ALAT 76 U/l, gamma GT 329 U/l, keskiarvoja) tai maksan aktivoitunut toiminta (ASAT 25 U/l, ALAT 30 U/l, gamma GT 91 U/l, keskiarvoja – potilaita, joilla oli epilepsialääkitys) ja potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini 176 mikromol/l). Tässä tutkimuksessa munuaisten vajaatoiminta ei muuttanut toremifeenin farmakokinetiikkaa normaalihenkilöihin verrattuna. Toremifeenin ja sen metaboliittien eliminaatio oli merkittävästi nopeutunut potilailla, joilla maksan toiminta oli aktivoitunut, ja hidastunut potilailla, joilla maksan toiminta oli heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toremifeenin akuutti toksisuus on vähäinen, rotilla ja hiirillä LD₅₀ on yli 2 000 mg/kg. Toistetuissa toksisuustutkimuksissa rottien kuolinsyy on mahalaukun laajentuma. Akuuteissa ja kroonisissa toksisuustutkimuksissa useimmat löydöksistä liittyvät toremifeenin hormonivaikutuksiin. Rottatutkimuksissa toremifeenin ei ole havaittu olevan genotoksinen eikä karsinogeeninen. Hiirillä estrogeenit aiheuttavat munasarja- ja kiveskasvaimia sekä hyperostoosia (luuston liikakasvua) ja luusarkoomia. Toremifeenilla on tyypillinen estrogeeninkaltainen vaikutus hiiriin ja se aiheuttaa samanlaisia kasvaimia. Tällä löydöksellä on todennäköisesti vähän merkitystä ihmisen turvallisuuden kannalta, koska ihmisellä toremifeeni toimii pääasiassa antiestrogeeninä.

Ei-kliniisissä *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa on todettu toremifeenin ja sen metaboliittien voivan pidentää sydämen repolarisatioita, mikä johtuu hERG-kanavien salpautumisesta.

Apinoilla tehdyissä *in vivo*-tutkimuksissa plasman suuret pitoisuudet pidensivät QTc-aikaa 24 prosentilla, mikä vastaa ihmisillä havaittuja QTc-ajan pitenemisiä.

Apinoilla havaittu C_{max}-pitoisuus (1 800 ng/ml) on kaksinkertainen verrattuna ihmisillä todettuun keskimääräiseen C_{max}-pitoisuuteen käytettäessä 60 mg:n päiväannosta.

Eristetyllä jäniksen sydämellä tehdyissä toimintapotentiaalia koskevissa tutkimuksissa on todettu, että toremifeeni aiheuttaa muutoksia sydämen sähköfysiologiaan. Muutokset alkavat kehittyä pitoisuuksilla, jotka ovat noin kymmenkertaisia verrattuna plasman laskennalliseen vapaaseen lääkeainepitoisuuteen ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Natriumtarkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

100 tablettia, PVC/Al-läpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9841

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 joulukuu 1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28 tammikuu 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.7.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fareston 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller toremifencitrat motsvarande 20 mg toremifen.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 19 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit eller nästan vit, rund, jämn tablett med fasade kanter, på ena sidan märkt TO20.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förstahands hormonbehandling av hormonberoende metastaserad bröstcancer hos postmenopausala patienter. Fareston rekommenderas inte till patienter med östrogenreceptornegativa tumörer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dosering är 60 mg per dag.

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering krävs vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: Toremifen ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population:

Fareston ska inte användas som behandling till pediatrisk population.

Administreringsätt

Toremifen intas oralt. Tabletterna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Tidigare endometriehyperplasi och allvarlig leversvikt är kontraindikationer för långvarig användning av toremifen.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Både prekliniskt och i studier på människor observerades förändringar i hjärtats elektrofysiologi i form av QT-förlängning efter toremifenexponering. På grund av skäl angående läkemedelssäkerheten är toremifen kontraindicerat hos patienter med

- medfödd eller dokumenterad förvärvad förlängning av QT-tiden
- elektrolyttrubbning speciellt i samband med obehandlad hypokalemi
- kliniskt signifikant bradykardi
- kliniskt signifikant hjärtsvikt, med reducerad vänsterkammarejektionsfraktion
- tidigare symtomatiska arytmier.

Toremifen ska inte användas samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-tiden (se även avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

En gynekologisk undersökning bör göras innan behandlingen inleds och möjliga avvikelser som förekommer i endometriet ska undersökas noggrant. Efter att behandlingen inletts bör en gynekologisk undersökning upprepas minst en gång per år. Patienter med riskfaktorer för endometrie-cancer såsom hypertension, diabetes, högt BMI (> 30) eller tidigare hormonersättningbehandling bör följas noggrant (se även avsnitt 4.8).

Anemi, leukopeni och trombocytopeni har rapporterats. Mängden erythrocyter, leukocyter och trombocyter i blodet ska följas vid användning av Fareston.

Lever-skador, inklusive förhöjda leverenzymvärden (> 10 gånger över referensvärdet), hepatit och gulsot har rapporterats i samband med toremifenbehandling. Största delen har uppkommit under de första behandlingsmånaderna. Typen av lever-skada har i allmänhet varit hepatocellulär.

Patienter med tidigare allvarlig tromboembolisk sjukdom, bör i allmänhet inte behandlas med toremifen (se även avsnitt 4.8).

Fareston har visats förlänga QTc-tiden i vissa patienters elektrokardiogram och effekten är dosberoende. Följande information om förlängning av QT-tiden är speciellt viktiga (kontraindikationer, se avsnitt 4.3).

I en klinisk QT-studie med fem parallella grupper (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifen 20 mg, 80 mg och 300 mg) där 250 manliga patienter deltog, undersöktes effekten av toremifen på QTc-tidens längd. Enligt studieresultaten hade toremifen en tydlig positiv effekt i gruppen som fick 80 mg, där förlängningen i medeltal var 21–26 ms. Enligt ICHs riktlinjer var effekten signifikant också i gruppen som fick 20 mg, där det övre konfidensintervallet var 10–12 ms. Av studieresultaten kan man dra slutsatsen att toremifen har en signifikant dosberoende effekt. Eftersom kvinnor normalt ofta har längre QTc-tider än män, kan kvinnor vara extra känsliga för läkemedel som förlänger QTc-tiden. Även äldre patienter kan vara mera utsatta än andra för läkemedelsrelaterade effekter som förlänger QT-tiden.

Fareston ska användas med försiktighet hos patienter (speciellt äldre patienter) med något proarytmiskt tillstånd såsom hjärtischemi eller förlängning av QT-tiden, eftersom dessa kan öka risken för ventrikulära arytmier (inklusive *torsades de pointes*) och hjärtstillestånd (se även avsnitt 4.3).

Om det under behandling med Fareston uppstår symtom som kan kopplas till hjärtarytmier, ska behandlingen avslutas och EKG utföras på patienten.

Om QTc-tiden är > 500 ms, ska Fareston inte användas.

Patienter med icke-kompenserad hjärtsvikt eller allvarlig *angina pectoris* ska övervakas noggrant.

Hyperkalcemi kan förekomma i början av toremifenbehandlingen hos patienter med skelettmetastaser och dessa patienter ska övervakas noggrant.

Kliniska data saknas kring användningen av toremifen hos patienter med instabil diabetes, allvarligt nedsatt allmäntillstånd eller hjärtsvikt.

Hjälpämnen

Fareston tablettarna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det är möjligt att samtidig användning av Fareston och följande läkemedel eller andra läkemedel som förlänger QT-tiden kan öka effekten som förlänger QT-tiden. Detta kan öka risken för ventrikulära arytmier, inklusive *torsades de pointes*. Därför är Fareston kontraindicerat hos patienter som använder något av följande läkemedel (se även avsnitt 4.3):

- klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid) eller
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neuroleptika (t.ex. fentiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- vissa antimikrobiella medel (moxifloxacin, erytromycin IV, petamidin, malariamedel speciellt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- övriga läkemedel (cisaprid, intravenös vinkamin, bepridil, difemanil).

Läkemedel som minskar utsöndring av kalcium via njurarna, t.ex. tiaziddiuretika, kan öka risken för hyperkalcemi.

Enzyminducerare såsom fenobarbital, fenytoin och karbamazepin kan försnabba metabolismen av toremifen och därmed sänka dess koncentration i serum. I sådana fall kan en fördubbling av den dagliga dosen vara nödvändig.

Det finns en känd interaktion mellan antiöstrogener och antikoagulantia av warfarintyp som kan leda till farligt förlängd blödningstid. På grund av detta ska samtidig användning av toremifen med dessa läkemedel undvikas.

Toremifen metaboliseras i huvudsak via CYP3A-enzymssystemet och teoretiskt kan läkemedel som hämmar CYP3A hämma metabolismen av toremifen. Exempel på sådana läkemedel är antimykotiska imidazolderivat (ketokonazol) och andra liknande antimykotika (itrakonazol, vorikonazol och posakonazol), proteashämmare (ritonavir, nelfinavir), makrolider (klaritromycin, erytromycin och telitromycin). Samtidig användning av dessa läkemedel med toremifen ska övervägas noggrant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas exakta data om användningen av toremifen hos gravida kvinnor. Djurförsök har visat reproduktionstoxiska effekter (se avsnitt 5.3). Möjlig risk för människan är okänd.

Fareston ska inte användas under graviditet.

Amning

Vid amning har toremifen observerats fördröja avkommans viktökning hos råttor. Fareston ska inte användas under amning.

Fertilitet

Toremifen rekommenderas för postmenopausala patienter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fareston har ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är värmevallningar, svettning, vaginal blödning, leukorré, trötthet, illamående, utslag, klåda, svindel och depression. Dessa biverkningar är vanligtvis milda och beror främst på den hormonella effekten hos toremifen.

Frekvensen för biverkningarna har definierats enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					endometrie-cancer	
Blodet och lymfsystemet						trombocytopeni, anemi och leukopeni
Metabolism och nutrition			aptitlöshet			hypertriglyceridemi
Psykiska störningar		depression	sömnlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet		svindel	huvudvärk			
Ögon					övergående grumling av hornhinnan	
Öron och balansorgan				vertigo		
Blodkärl	värmevallningar		tromboemboliska störningar			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné			
Magtarmkanalen		illamående, kräkning	förstoppning			
Lever och gallvägar				förhöjda transaminaser	gulsot	hepatit, fettlever
Hud och subkutan vävnad	svettning	utslag, klåda			håravfall	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		uterin blödning, leukorré	endometriehypertrofi	endometriepolyper	endometriehyperplasi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet, ödem	viktökning			

Tromboemboliska störningar som djup ventrombos, tromboflebit och lungemboli (se även avsnitt 4.4).

Toremifenbehandling har associerats med förändringar i leverenzymvärden (förhöjda transaminaser) och i mycket sällsynta fall allvarigare störningar i leverfunktionen (gulsot).

Ett fåtal fall av hyperkalcemi har rapporterats i början av toremifenbehandlingen hos patienter med skelettmetastaser.

Under behandlingen kan endometriehypertrofi utvecklas, som beror på toremifens partiella östrogeneffekt.

Det finns en ökad risk för förändringar i endometriet, såsom hyperplasi, polyper eller cancer. Detta kan bero på den grundläggande farmakologiska mekanismen / östrogenstimulering (se även avsnitt 4.4).

Fareston ger en dosberoende förlängning av QT-tiden (se även avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vertigo, huvudvärk och svindel har observerats vid studier av friska frivilliga med en daglig dos på 680 mg. Vid fall av överdosering ska även Farestons dosberoende förmåga att förlänga QTc-tiden beaktas. En specifik antidot saknas och behandlingen är symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiöstrogener, ATC-kod: L02BA02

Toremifen är ett trifenyletylenderivat av icke-steroid typ. Liksom andra läkemedel inom denna klass, t.ex. tamoxifen och klomifen, binder toremifen till östrogenreceptorer och kan ge upphov till östrogen eller antiöstrogen verkan eller båda, beroende på behandlingens varaktighet, djurslag, kön, målorgan och valt studieobjekt eller -metod. I allmänhet påverkar ändå icke-steroida trifenyletylenderivat i förstahand antiöstrogen hos råttor och människa och östrogen hos möss.

Hos postmenopausala bröstcancerpatienter är toremifenbehandling associerat med en lindrig reduktion av totala- och LDL-kolesterol i serum.

Toremifen binder specifikt till östrogenreceptorer i konkurrens med estradiol och hämmar DNA-syntes och celledelning som är östrogenberoende. I vissa experimentella tumörer och/eller vid höga toremifendoser har antitumöra effekter observerats, som inte är östrogenberoende.

Toremifens effekt som hämmar bröstcancertillväxt beror i första hand på den antiöstrogena effekten, även om andra mekanismer också är kopplade till tillväxthämning (reglering av onkogenuttryck, utsöndring av tillväxtfaktorer, induktion av apoptos och påverkan på cellcykelkinetiken).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Toremifen absorberas lätt efter oral administrering. Maximala koncentrationer i serum uppnås inom 3 timmar (variationsintervall 2–5 timmar). Födointag påverkar inte mängden absorberat läkemedel, men kan förskjuta den maximala koncentrationen med 1,5–2 timmar. Förändringar p.g.a. födointag är inte kliniskt signifikanta.

Distribution

Koncentrationen av toremifen i serum kan presenteras enligt en bifasisk graf. Distributionsfasen, med en halveringstid på i medeltal 4 (2–12) timmar, följs av en långsam eliminationsfas med en halveringstid på 5 (2–10) dagar. Av de kinetiska parametrarna har clearance och distributionsvolym (CL och V) inte kunnat uppskattas exakt på grund av avsaknad av intravenös administrering. Toremifen binder kraftigt (> 99,5 %) till proteiner i serum, huvudsakligen till albumin. Toremifen följer en linjär serumkinetik vid orala doser på 11–680 mg per dag. Den genomsnittliga koncentrationen av toremifen vid steady state är 0,9 (0,6–1,3) mikrog/ml vid den rekommenderade dagliga dosen på 60 mg.

Metabolism

Toremifen metaboliseras via flera vägar. I humant serum är den huvudsakliga metaboliten N-demetyltoremifen, vars genomsnittliga halveringstid är 11 (4–20) dagar. Dess koncentration vid steady state är ungefär det dubbla jämfört med koncentrationen av toremifen. Metaboliten har motsvarande antiöstrogen effekt, men svagare antitumöreffekt än toremifen. Den binds ännu kraftigare till plasmaproteiner jämfört med toremifen, då proteinbindningsgraden är > 99,9 %. I humant serum har tre andra metaboliter återfunnits: (deaminohydroxi)toremifen, 4-hydroxitemifen och N,N-didemetyltoremifen. Även om de teoretiskt har intressanta hormonella effekter är deras koncentrationer vid en toremifenbehandling för låga för att ha en biologisk signifikans.

Eliminering

Toremifen utsöndras huvudsakligen som metaboliter via avföringen. Enterohepatiskt kretslopp kan förväntas. Ca 10 % av dosen utsöndras som metaboliter via urinen. På grund av den långsamma utsöndringen nås steady state koncentrationer i serum inom 4–6 veckor.

Patientfaktorer

Klinisk antitumör effekt korrelerar inte positivt med serumkoncentrationen vid användning av den rekommenderade dosen på 60 mg.

Information saknas kring polymorfisk metabolism. Enzymkomplexet som är känt för att delta i metabolismen av toremifen hos människan är leverns cytokrom P450-beroende "mixed function" oxidas. Den viktigaste metabolismvägen är N-demetylering och sker huvudsakligen via CYP3A.

Farmakokinetiken hos toremifen har undersökts i en öppen studie med 4 parallella grupper (gruppstorlek 10 personer): normala personer, patienter med leversvikt (medeltal på ASAT 57 U/l, ALAT 76 U/l, gamma GT 329 U/l) eller inducerad leverfunktion (medeltal på ASAT 25 U/l, ALAT 30 U/l, gamma GT 91 U/l – patienter med epilepsimedicinering) och patienter med njursvikt (kreatinin 176 mikromol/l). I denna studie förändrades inte farmakokinetiken hos toremifen hos patienter med njursvikt jämfört med normala personer. Elimineringen av toremifen och dess metaboliter var

signifikant ökad hos patienter med inducerad leverfunktion och sänkt hos patienter med försämrad leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos toremifen är låg, LD50 är över 2 000 mg/kg hos råttor och möss. Vid upprepade toxicitetsstudier var dödsorsaken hos råttor gastrisk dilatation. Vid akuta och kroniska toxicitetsstudier var de flesta fynden kopplade till toremifens hormonella effekter. I studier med råttor har ingen genotoxicitet eller karcinogenicitet observerats hos toremifen. Hos möss inducerar östrogen äggstocks- och testikeltumörer samt hyperostos (skelettets hyperplasi) och osteosarkom. Toremifen har en typisk östrogenlik effekt på möss och orsakar liknande tumörer. Detta fynd har troligen en liten betydelse ur human säkerhetsaspekt, eftersom hos människan fungerar toremifen som ett antiöstrogen.

Icke-kliniska *in vitro*- och *in vivo*-studier har visat att toremifen och dess metaboliter kan förlänga hjärtats repolarisation, vilket orsakas av blockering av hERG-kanaler.

I *in vivo*-studier med apor förlängde höga plasmakoncentrationer QTc-tiden med 24 procent, vilket motsvarar förlängning av QTc-tiden hos människor.

Hos apor var den observerade C_{max} koncentrationen (1 800 ng/ml) fördubblad jämfört med den genomsnittliga C_{max} koncentrationen hos människor vid användning av 60 mg per dag.

Studier av aktionspotential i isolerat kaninhjärta har visat att toremifen inducerar elektrofysiologiska förändringar i hjärtat. Förändringarna börjar utvecklas vid koncentrationer som är ca 10 gånger högre än beräknad fri läkemedelskoncentration i plasma hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Povidon
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat
Cellulosa, mikrokristallin
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter, PVC/Al-blistarförpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9841

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 december 1988
Datum för den senaste förnyelsen: 28 januari 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.7.2024