

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fareston 60 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää toremifeenisitraattia joka vastaa 60 mg toremifeenia.

Apuaineet: yksi tabletti sisältää 30 mg laktoosia .

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, johon on kaiverrettu TO 60 toiselle puolelle.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metastasoituneen hormoniriippuvaisen 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. 5.2).

Käyttö lapsilla:

Farestonin käyttöä lasten lääkkeeksi ei ole hyväksytty.

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 toremifeenille tai 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 (katso 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 4.8).

Potilaita, joilla on ollut vakava tromboembolinen sairaus, ei yleensä pitäisi hoitaa toremifeenilla (ks. myös 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 proarytmien tila kuten akuutti sydäniskemia tai QT-ajan pidentymä, koska tämä voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardian) ja sydänpysähdyksen vaaraa (katso 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 toremifeenihoidon alussa luometastaasipotilailla, 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.

Fareston-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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 (katso 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 pääasiassa vastaavaa CYP3A-entsyymijärjestelmää inhiboivat lääkeaineet voivat teoreettisesti estää toremifeenin aineenvaihduntaa. Esimerkkejä tällaisista lääkkeistä ovat ketokonatsoli ja muut samankaltaiset antimykootit, erytromysiini ja troleandomysiini. Tällaisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä toremifeenin kanssa on harkittava huolellisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Toremifeenia suositellaan postmenopausaalisille potilaille.

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 pitäisi käyttää raskauden aikana.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farestonilla ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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:

Erittäin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Elinjärjestelmä	Erittäin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Erittäin harvinaiset
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					kohdun limakalvon syöpä
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			ruokahaluttomuus		
Psykkiset häiriöt		masennus	unettomuus		
Hermosto		huimaus	päänsärky		
Silmät					ohimenevä sarveiskalvon samentuma
Korva- ja sisäkorvahäiriöt				kiertohuimaus	
Verisuonisto	kuumat aallot		tromboemboliset häiriöt		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi, oksentelu	ummetus		
Maksa ja sappi				transaminaasien nousu	keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudokset	hikoilu	ihottuma, kutina			hiusten lähtö
Sukupuolielimet ja rinnat		Kohtuverenvuoto, valkovuoto	kohdun limakalvon paksuuntuminen	kohdun limakalvon polyypit	kohdun limakalvon liikakasvu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsymys turvotus	painonnousu		

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

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

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

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

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

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

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 trifenylyletyleeni-johdos. 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.

Postmenopausaalilla 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 (onkogeneenien ilmenemisen säätely, kasvutekijöiden erittyminen, apoptoosin induktio ja vaikutus solusyklin kinetiikkaan) ilmeisesti liittyy kasvun estoon.

5.2 Farmakokinetiikka

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 annoksilla 11 - 680 mg päivässä oraalilla annoksilla. Keskimääräinen vakaan tilan toremifeenipitoisuus on 0,9 (0,6 - 1,3) µg/ml suositellulla 60 mg päiväannoksella.

Metabolia

Toremifeeni metaboloituu useaa tietä. Ihmisen seerumissa pääasiallinen aineenvaihdunta-tuote on N-demetyylitoremifeeni, jonka keskimääräinen puoliintumisaika on 11 (4 - 20) päivää. Sen vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksinkertaiset verrattuna toremifeenin pitoisuuksiin. Sillä on samanlainen antiestrogeninen, vaikkakin heikompi kasvaimia ehkäisevä vaikutus kuin toremifeenillä. 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 toremifeenihoidon 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.

a) 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, gammaGT 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 µmol/L). Tässä tutkimuksessa munuaisten vajaatoiminta ei muuttanut toremifeenin farmakokinetiikkaa normaalihenkilöihin verrattuna. Toremifeenin ja sen metaboliittien eliminaatio oli merkitsevästi 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 LD-50 on yli 2000 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-kliinisissä *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 toimintapotentialiaa 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
Laktoosi
Povidoni
Natriumtarkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Vihreä PVC-kalvo- ja alumiiniläpipainopakkaus pahvirasiassa.

Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FIN-02200 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/004/001
EU/1/96/004/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.2.1996
14.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.1.2009

Lisätietoa tästä lääkevalmisteen säilytys on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.eu.int/>

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fareston 60 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 60 mg toremifen (i form av citrat).

Hjälpämnen: 30 mg laktos per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, rund, plan tablett med fasade kanter, på ena sidan märkt TO 60.

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 dos är 60 mg dagligen.

Nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering behövs vid njurinsufficiens.

Nedsatt leverfunktion:

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

Barn

Det finns ingen relevant indikation för användning av Fareston till barn.

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

- Tidigare endometriehyperplasi och svår leverinsufficiens är kontraindikationer för långvarigt bruk av toremifen.
- Överkänslighet mot toremifen eller mot något av hjälpämnen.
- **Förändringar i hjärtats elektrofysiologi i form av QT-förlängning, har observerats både prekliniskt och i människa efter intag av toremifen. Av säkerhetsskäl är toremifen därför kontraindicerat för patienter med:**

- Medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- Elektrolytrubbningar, särskilt obehandlad hypokalemi
- Kliniskt signifikant bradykardi
- Kliniskt signifikant hjärtsvikt med reducerad vänsterkammarejektionsfraktion
- Tidigare symtomatiska arytmier.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Gynekologisk undersökning bör genomföras före initiering av behandlingen, med särskild uppmärksamhet riktad på tidigare endometrieabnormitet. Därefter bör gynekologisk undersökning upprepas minst en gång per år. Patienter med ökad risk för endometriecancer, t.ex. patienter med hypertoni eller diabetes, med högt BMI (>30) eller tidigare hormonersättningsbehandling, bör övervakas noggrant (se även avsnitt 4.8).

Patienter med tidigare svår tromboembolisjukdom bör normalt inte behandlas med toremifen (se även avsnitt 4.8).

Fareston har visats orsaka en dosrelaterad förlängning av QTc-intervallet i vissa patienters elektrokardiogram. Följande information om QT-förlängning är speciellt viktig att beakta (för kontraindikationer se avsnitt 4.3).

En klinisk studie med 5-armed parallell design (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifen 20 mg, 80 mg och 300 mg) där QT-intervallet undersöktes i 250 manliga patienter har genomförts för att karakterisera hur toremifen påverkar QTc-intervallets längd. Resultaten från denna studie visar en tydlig förlängande effekt av toremifen med medelförlängningar på 21 – 26 ms för 80 mg-gruppen. Enligt ICHs riktlinjer är effekten signifikant även för 20 mg-gruppen med ett övre konfidensintervall på 10 – 12 ms. Dessa resultat tyder starkt på en viktig dosberoende effekt. Eftersom det finns en tendens till att kvinnor har längre QTc-intervall normalt än vad män har kan de vara känsligare för läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Äldre patienter kan också påverkas mer av läkemedelsrelaterade effekter på QT-intervallet.

Fareston ska användas med försiktighet av patienter med pågående proarytmiska tillstånd (speciellt äldre patienter) såsom akut myokardischemi eller QT-förlängning eftersom detta kan öka risken för ventrikulära arytmier (inklusive Torsade de pointes) och hjärtstillestånd (se även avsnitt 4.3). Om tecken eller symtom som kan förknippas med arythmi uppstår under behandling med Fareston ska behandlingen avbrytas och EKG tas.

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

Patienter med icke-kompenserad hjärtinsufficiens eller svår angina pectoris bör övervakas noga.

Hyperkalcemi kan utvecklas i början av toremifenbehandlingen hos patienter med skelettmastaser och dessa patienter bör därför övervakas noga.

Systemuppgifter saknas från patienter med instabil diabetes, allvarligt försämrat allmäntillstånd eller hjärtsvikt.

Fareston tabletter innehåller laktos (30 mg/tablett). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En additiv effekt med avseende på förlängning av QT-intervallet mellan Fareston och följande läkemedel samt även andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet kan inte uteslutas. Denna effekt kan öka risken för ventrikulära arytmier inklusive Torsade de pointes. Samtidig användning av Fareston och något av följande läkemedel är därför kontraindicerad (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 fenotiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- vissa antimikrobiella medel (moxifloxacin, erytromycin i.v, pentamidin, malariamedel speciellt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- vissa övriga läkemedel (cisaprid, vincamin i.v, bepridil, difemanil).

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

Enzyminducerare, som t.ex. fenobarbital, fenytoin och karbamazepin, kan öka toremifenmetabolismen och därmed sänka jämviktskoncentrationen i serum. I sådana fall kan en fördubbling av dygnsdosen vara nödvändig.

Det finns en känd interaktion mellan antiöstrogener och antikoagulantia av warfarintyp som kan medföra allvarligt ökad blödningstid, varför samtidigt intag av dessa läkemedel bör undvikas.

Teoretiskt hämmas metabolismen för toremifen av ketokonazol och andra liknande antimykotiska ämnen, erytromycin samt troleandomycin. Dessa läkemedel hämmar CYP3A-enzymssystemet som har rapporterats svara för toremifens metaboliska huvudpassage, varför samtidig behandling bör övervägas noga.

4.6 Graviditet och amning

Toremifen rekommenderas för postmenopausala patienter.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Fareston saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Fareston ska inte användas under graviditet.

Hos råttor sågs minskad viktökning hos avkomman under digivningsperioden. Fareston ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Toremifen har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är värmevallningar, svettning, uterin blödning, leukorré, trötthet, illamående, hudutslag, klåda, yrsel och depression. Biverkningarna är som regel lindriga och orsakas i de flesta fall av toremifens hormonella verkan.

Biverkningsfrekvenserna klassificeras 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
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					endometrie-cancer
Metabolism och nutrition			aptitlöshet		
Psykiska störningar		depression	sömlöshet		
Centrala och perifera nerv- systemet		yrsel	huvudvärk		
Ögon					övergående grumling av hornhinnan
Öron och balansorgan				vertigo	
Blodkärl	värmevallningar		tromboemboli- ska händelser		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			dyspné		
Magtarmkanalen		illamående, kräkning	förstoppning		
Lever och gallvägar				transaminas- stegring	gulsot
Hud och subkutan vävnad	svettning	hudutslag, klåda			håravfall
Reproduktions- organ och bröst- körtel		uterin blödning, leukorré	endometrie- hypertrofi	endometrie- polyper	endometrie- hyperplasi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrer- ingsstället		trötthet, ödem	viktökning		

Tromboemboliska händelser inkluderar djup ventrombos, tromboflebit och lungemboli (se även avsnitt 4.4).

Toremifenbehandling har associerats med förändringar i leverenzymvärden (transaminasstegring) och i mycket sällsynta fall med allvarligare fall av leverfunktionsnedsättning (gulsot).

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

Endometriehypertrofi kan utvecklas under behandlingen p.g.a. toremifens partiella östrogeneffekt. Det finns risk för ökade endometrieförändringar inkluderande hyperplasi, polyper och cancer. Detta kan bero på den underliggande mekanismen/östrogenstimulering (se även avsnitt 4.4).

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

4.9 Överdoser

Vertigo, huvudvärk och yrsel har observerats vid studier av friska försökspersoner vid tillförel av 680 mg dagligen. Vid överdosering ska även Farestons potential för att orsaka en dosberoende förlängning av QTc-intervallet beaktas. Någon speciell antidot finns inte och behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiöstrogener, ATC-kod: L02BA02.

Toremifen är ett trifenyletylenderivat av icke-steroid typ. Liksom andra preparat inom denna kategori, t.ex. tamoxifen och klomifen, binder toremifen till östrogenreceptorer och kan ha östrogen eller antiöstrogen verkan eller båda, beroende på behandlingens varaktighet, djurslag, kön, målorgan och valt effektmått. Som regel är emellertid icke-steroida trifenyletylenderivat i de allra flesta fall antiöstrogena vid behandling av råttor och människor och östrogena vid behandling av möss.

Hos postmenopausala bröstcancerpatienter är toremifenbehandling associerad med lindrig reduktion av både totalt serumkolesterol och LDL (low density lipoprotein).

Toremifen har specifik bindning till östrogenreceptorer i konkurrens med östradiol och hämmar östrogeninducerad stimulering av DNA-syntes och cellreplikation. Hos vissa experimentellt framkallade cancrar och/eller vid användning av höga doser, visar toremifen antitumöra effekter som inte är östrogenberoende.

Toremifens tumörhämmande verkan vid bröstcancer beror huvudsakligen på medlets antiöstrogena verkan, även om andra mekanismer (ändring av onkogen uttryck, tillväxtfaktorsekretion, induktion av apoptos och påverkan på cellcykelkinetiken) också kan vara involverade i den antitumöra effekten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Toremifen absorberas väl efter oral tillförel. Maximal koncentration i serum erhålls inom 3 (2-5) timmar. Födointag påverkar inte graden av absorption, men kan fördröja maximal koncentration med 1,5-2 timmar. Förändringar p.g.a. födointag är inte kliniskt signifikanta.

Distribution

Serumkoncentrationskurvan kan beskrivas med en biexponentiell ekvation. Den första (distributions)fasen som har en genomsnittlig halveringstid av 4 (2-12) timmar följs av den andra (eliminering)fasen med genomsnittlig halveringstid av 5 (2-10) dagar. De basala elimineringsparametrarna (CL och V) har inte kunnat beräknas p.g.a. frånvaron av intravenösa studier. Toremifen binds kraftigt till serumproteiner (>99,5%), huvudsakligen till albumin. Toremifens serumkinetik är linjär vid orala dagliga doser av 11-680 mg. Den genomsnittliga jämviktsskoncentrationen av toremifen är 0,9 (0,6-1,3) µg/ml vid den rekommenderade dosen 60 mg dagligen.

Metabolism

Toremifen genomgår omfattande metabolism. I humant serum är huvudmetaboliten N-demetyltoremifen som har en genomsnittlig halveringstid av 11 (4-20) dagar. Vid jämvikt är koncentrationen av metaboliten cirka 2 gånger högre än modersubstansen. Metaboliten har motsvarande antiöstrogen aktivitet, men svagare antitumöraktivitet än modersubstansen.

Den binds till plasmaproteiner i ännu större utsträckning än toremifen och dess proteinbundna fraktion är >99,9%. Tre metaboliter har detekterats i låga koncentrationer i humant serum: (deaminohydroxi)toremifen, 4-hydroxitoremifen och N,N-didemetyltoremifen. Även om de har teoretiskt intressanta hormonella verkningar är deras koncentrationer vid toremifenbehandling för låga för att vara av någon större biologisk betydelse.

Eliminering

Toremifen elimineras huvudsakligen som metaboliter via avföringen. Enterohepatiskt kretslopp kan förväntas. Omkring 10% av den tillförda dosen utsöndras via urinen som metaboliter. På grund av den långsamma elimineringen uppnås jämviktskoncentrationer i serum inom 4-6 veckor.

Patientfaktorer

Klinisk antitumör effekt korrelerar inte positivt till serumkoncentrationen vid den rekommenderade dosen 60 mg dagligen.

Ingen information föreligger beträffande polymorfisk metabolism. Toremifen metaboliseras hos människa via cytokrom P450-komplexet. N-demetylering via CYP3A är den viktigaste metabolismvägen.

Toremifens farmakokinetik har undersökts i en öppen studie med fyra parallella grupper med 10 patienter i vardera gruppen: normala patienter, patienter med nedsatt leverfunktion (\bar{x} AST 57 U/liter, ALT 76 U/liter, g-GT 329 U/liter), patienter behandlade med antiepileptika och inducerad levermetabolism (\bar{x} AST 25 U/liter, ALT 30 U/liter, g-GT 91 U/liter) samt patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin 176 mikromol/liter). I denna studie var kinetiken av toremifen hos patienter med försämrad njurfunktion ej signifikant förändrad jämfört med normala patienter. Elimineringen av toremifen och dess metaboliter var signifikant ökad hos patienter med inducerad levermetabolism och sänkt hos patienter med försämrad leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toremifens akuta toxicitet är låg, med LD-50 högre än 2000 mg/kg hos råttor och möss. Vid upprepade toxicitetstester har dödsorsaken hos råttor konstaterats vara gastrisk dilatation. Vid studier av akut och kronisk toxicitet är de flesta av resultaten relaterade till toremifens hormonella verkningar. Andra fynd är inte toxiskt signifikanta. Toremifen har inte visat någon genotoxicitet och har inte befunnits vara carcinogent i råttor. Hos möss inducerar östrogen äggstocks- och testikeltumörer liksom hyperostos och osteosarkom. Toremifen har en artspezifisk östrogenliknande effekt på möss och förorsakar liknande tumörer. Dessa resultat förutsätts vara av liten betydelse ur human säkerhetsaspekt, eftersom toremifen hos människa fungerar huvudsakligen som ett antiöstrogen.

Icke-kliniska *in vitro*- och *in vivo*-studier har visat att toremifen och dess metabolit har potential att förlänga hjärtats repolariseringstid, vilket kan härledas till blockad av hERG-kanaler.

Höga plasmakoncentrationer i apor *in vivo* orsakade QTc-förlängning med 24 % vilket stämmer väl överens med QTc-fynd i människa.

Det bör även noteras att apornas C_{\max} (1800 ng/ml) är dubbelt så högt som det observerade medelvärde för C_{\max} i människa vid en dos på 60 mg dagligen.

Studier av aktionspotential i isolerat kaninhjärta har visat att toremifen inducerar elektrofysiologiska förändringar i hjärtat. Dessa förändringar ger sig först tillkänna vid koncentrationer ca 10 gånger högre än beräknad fri plasmakoncentration i människa vid terapeutisk dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Laktos
Povidon
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat
Cellulosa, mikrokristallin
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Grön PVC-folie och blisterförpackning i form av aluminiumfolie i kartong.

Förpackningsstorlekar: 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FIN-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/004/001
EU/1/96/004/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

14 februari 1996

2 februari 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.1.2009

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida

<http://www.emea.europa.eu>