

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fareston 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää toremifeenisitraattia, joka vastaa 20 mg toremifeenia.

Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 20 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, suora, viistoreunainen tabletti, jossa on kaiverrus TO20 toisella puolella.

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 vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta: Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

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

Käyttö lapsilla:

Farestonin käyttöä lasten lääkkeeksi ei ole hyväksytty.

Antotapa

Toremifeenia otetaan suun kautta. Tabletit voidaan ottaa ruuan 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 (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 4.8).

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 proarytmien 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 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.

Fareston-tabletit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). 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 lääkeaineiden kanssa olisi vältettävä.

Toremifeenin aineenvaihdunnasta pääasiallisesti vastaavaa CYP3A-entsyymijärjestelmää inhiboivat lääkeaineet voivat teoreettisesti estää toremifeenin aineenvaihduntaa. Esimerkkejä sellaisista aineista 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 yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Erittäin harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					kohdun limakalvon syöpä
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt		masennus	unettomuus		
Hermosto		huimaus	päänsärky		
Silmät					ohimenevä sarveiskalvon samentuma
Kuulo ja tasapainoelin				kiertohuimaus	
Verisuonisto	kuumat aallot		tromboemboliset häiriöt		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenahdistus		
Ruuansulatuselimistö		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 kohta 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 etäpesäkkeitä 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/ estrogeenisesta stimulaatiosta (ks. myös kohta 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 päiväannostuksella. 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 trifenylylietyleenijohdos. 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-elimestä ja valitusta tutkimuskohteesta tai -menetelmästä. Yleensä kuitenkin ei-steroidiset trifenylylietyleenijohdannaiset 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Toremifeeni imeytyy helposti suun kautta annettuna. Korkeimmat pitoisuudet seerumissa saavutetaan 3 tunnin kuluessa (vaihteluväli 2 - 5 tuntia). Ruuan nauttiminen ei vaikuta imeytyneen lääkkeen määrään, mutta saattaa siirtää huippupitoisuutta 1,5 - 2 tunnilla. Ruuan 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) µg/ml suositellulla 60 mg päiväannoksella.

Metabolia

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 antiestrogeninen, 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-didemetyyli-toremifeeni. 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 (ryhmäkooko 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 µmol/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 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 antiestrogenina.

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 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 (Tyyppi A)
Magnesiumstearaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia, PVC/Al-läpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9841

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.1988 / 28.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2009