

Fareston®

Orion Pharma

Tablett 60 mg

(vit, rund, plan med fasad kant, på ena sidan märkt TO 60)

R_x F_f

Antiöstrogener

Aktiv substans:

Toremifen

ATC-kod:

L02BA02

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-02-05

Indikationer

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

Kontraindikationer

- Tidigare endometriehyperplasi och svår leverinsufficiens är kontraindikationer för långvarigt bruk av toremifen.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- 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 Interaktioner).

Dosering

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 Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Fareston till pediatrisk population.

Administreringssätt

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

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 Biverkningar).

Anemi, leukopeni och trombocytopeni har rapporterats. Röda blodkroppar, leukocythalter och blodplätthalter ska mätas vid användning av Fareston.

Fall av leverskador, som inkluderade förhöjda leverenzymvärden (> 10 gånger övre normalgräns), hepatit och gulsot har rapporterats med toremifen. De flesta fallen inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna var övervägande hepatocellulära.

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

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 Kontraindikationer).

En klinisk studie med 5-armad 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 Kontraindikationer). Om tecken eller symtom som kan förknippas med arytmier 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 skelettmetastaser och dessa patienter bör därför övervakas noga.

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

Innehållsämnen

Fareston tabletter 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".

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 Kontraindikationer):

- 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 läkemedel som är kända för att hämma CYP3A-enzymsystemet, eftersom detta har rapporterats svara för den viktigaste metabolismvägen för toremifen. Exempel på sådana läkemedel är antimykotiska imidazoler (ketokonazol), andra antimykotiska medel (itraconazol, vorikonazol, posakonazol), proteashämmare (ritonavir, nelfinavir), makrolider (klaritromycin, erytromycin samt telitromycin). Samtidig användning av sådana läkemedel tillsammans med toremifen bör övervägas noga.

Graviditet

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Toremifen rekommenderas för postmenopausala patienter.

Amning

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

Trafik

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

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	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecifiserade (samt cystor och polyper)					endometriecancer	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet						trombocytopeni, anemi och leukopeni
Metabolism och nutrition			aptitlöshet			
Psykiska störningar		depression	sömnlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel	huvudvärk			
Ögon					övergående grumling av hornhinnan	
Öron och balansorgan				vertigo		
Blodkärl	värmedvallningar		tromboemboliska händelser			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			dyspné			
Magtarmkanalen		illamående, kräkning	förstoppning			
Lever och gallvägar				transaminasstegring	gulsot	hepatit, leversteatos
Hud och subkutan vävnad	svettning	hudutslag, klåda			håravfall	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		uterin blödning, leukorré	endometriehyperprofi	endometriehyper	endometriehyperplasi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		trötthet, ödem	viktökning			

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

Toremifenbehandling har associerats med förändringar i leverenzymvärden (transaminasstegring) och i mycket sällsynta fall med allvarigare 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 Varningar och försiktighet). Fareston ger en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Överdoser

Vertigo, huvudvärk och yrsel har observerats vid studier av friska försökspersoner vid tillförsel 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.

Farmakodynamik

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 onkogent uttryck, tillväxtfaktorsekretion, induktion av apoptos och påverkan på cellcykelkinetiken) också kan vara involverade i den antitumöra effekten.

Farmakokinetik

Absorption

Toremifen absorberas väl efter oral tillförsel. 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 (eliminerings)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 jämviktskoncentrationen 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 (x AST 57 U/liter, ALT 76 U/liter, g-GT 329 U/liter), patienter behandlade med antiepileptika och inducerad levermetabolism (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. Eliminationen av toremifen och dess metaboliter var signifikant ökad hos patienter med inducerad levermetabolism och sänkt hos patienter med försämrad leverfunktion.

Prekliniska uppgifter

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 medelvärdet 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 28,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat

Povidon

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

Cellulosa, mikrokristallin

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 60 mg (vit, rund, plan med fasad kant, på ena sidan märkt TO 60)

100 styck blister, 985:09, F

30 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*