

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FARESTON 60 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 60 mg Toremifen (als Citrat).
Hilfsstoff: 30 mg Laktose pro Tablette.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Weiße, runde, biplane, facettierte Tablette mit Prägung TO 60 auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg täglich.

Nierenschwäche

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Leberfunktionsstörungen

Toremifen sollte jedoch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2) vorsichtig eingesetzt werden.

Pädiatrische Anwendung

Es gibt keine relevante Indikation für den Einsatz von Fareston bei Kindern.

Art der Anwendung

Toremifen wird oral eingenommen. Toremifen kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Gegenanzeigen bei Langzeitanwendung von Toremifen sind vorbestehende Endometriumhyperplasie und schwere Leberinsuffizienz.

Überempfindlichkeit gegenüber Toremifen oder einem der sonstigen Bestandteile.

Sowohl in vorklinischen Versuchen als auch bei der Anwendung am Menschen wurden in Reaktion auf die Einnahme von Toremifen Veränderungen in der Elektrophysiologie des Herzens, in Form einer QT-Verlängerung beobachtet. Im Sinne eines sicheren Medikamentengebrauchs wird die Einnahme von Toremifen abgeraten für Patienten mit:

- vererbter oder anderer dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
- gestörtem Elektrolythaushalt, insbesondere bei unbehandeltem Kaliummangel (Hypokaliämie)
- klinisch relevanter Bradykardie
- klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction
- symptomatischen Herzrhythmusstörungen in der medizinischen Vorgeschichte.

Toremifen sollte nicht gemeinsam mit anderen Medikamenten eingenommen werden, die das QT-Intervall verlängern (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Behandlung sollte eine gynäkologische Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung vorbestehender Endometrium-Auffälligkeiten vorgenommen werden. Gynäkologische Untersuchungen sollten wenigstens einmal jährlich wiederholt werden. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom, z. B. Patienten, die unter Hypertonie oder Diabetes leiden, einen hohen BMI ($> 30 \text{ kg/m}^2$) haben oder mit einer Hormonersatzbehandlung in der Anamnese sollten sorgfältig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Patienten mit schweren thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese sollten generell nicht mit Toremifen behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.8)

Fareston verlängert in Abhängigkeit von der Dosierung bei einigen Patienten das QT-Intervall des EKGs. Die folgenden Informationen bezüglich der QT-Verlängerung ist von besonderer Bedeutung (zu Gegenindikationen siehe Abschnitt 4.3).

Eine klinische QT-Studie in einem 5-Arm Paralleldesign (Placebo, Moxifloxacin 400 mg, Toremifen 20 mg, 80 mg und 300 mg) wurde mit 250 männlichen Patienten durchgeführt, um die Effekte von Toremifen auf die Dauer des QTc-Intervalls zu charakterisieren. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen klaren positiven Effekt von Toremifen in der 80-mg-Gruppe mit mittleren Verlängerungen von 21–26 ms. In der 20-mg-Gruppe gibt es auch einen signifikanten Effekt, entsprechend den ICH-Richtlinien mit einem oberen Konfidenzintervall von 10–12 ms. Diese Ergebnisse weisen deutlich auf einen stark dosisabhängigen Effekt hin. Da Frauen im Vergleich zu Männern generell zu einem längeren QTs-Intervall tendieren, könnten sie auf QTc-Intervall verlängernde Medikamente empfindlicher reagieren. Ältere Patienten könnten auch anfälliger sein für medikamentöse Einflüsse auf das QT-Intervall.

Fareston sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit bestehendem proarrhythmischen Zustand (besonders ältere Patienten) wie beispielsweise akute Herzmuskelischämie oder QT-Verlängerung, da dies zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen (inkl. Torsade de pointes) und Herzstillstand führen kann (siehe auch Abschnitt 4.3).

Wenn sich während der Behandlung mit Fareston Anzeichen oder Symptome zeigen, die mit akuter Herzmuskelischämie assoziiert werden, sollte die Behandlung beendet und ein EKG durchgeführt werden.

Wenn das QTc-Intervall grösser als 500 ms ist, sollte Fareston nicht angewendet werden.

Patienten mit nicht-kompensierter Herzinsuffizienz oder schwerer Angina pectoris sollten sorgfältig überwacht werden.

Da zu Beginn der Behandlung bei Patienten mit Knochenmetastasen eine Hyperkalzämie auftreten kann, sollten diese Patienten unter genauer Beobachtung stehen.

Zu Patienten mit labilem Diabetes, zu Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder zu Patienten mit Herzinsuffizienz liegen keine systematischen Daten vor.

Fareston-Tabletten enthalten Lactose (30 mg pro Tablette). Patienten mit der seltenen Problematik vererblicher Lactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption, sollten dieses Medikament nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Fareston und die folgenden Medikamente und medizinischen Substanzen in ihrer verlängernden Wirkung auf das QT-Intervall gegenseitig verstärken. Dies kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, einschliesslich eines Torsade de pointes führen. Daher wird von einer Verschreibung von Fareston zusammen mit einem der im Folgenden aufgeführten medizinischen Produkte abgeraten (siehe auch Abschnitt 4.3):

- Antiarrhythmika Klasse IA (z. B. Quinidine, Hydroquinidine, Disopyramide) oder
- Antiarrhythmika Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilide, Ibutilide),
- Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Pimozide, Sertindole, Haloperidol, Sultopride),
- einige antimikrobielle Substanzen (Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalariamittel, insbesondere Halofantrin),
- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin),
- andere (Cisapride, Vincamine IV, Bepridil, Diphemanil).

Medikamente, die die renale Kalziumausscheidung vermindern, zum Beispiel Thiazid-Diuretika, können die Hyperkalzämiegefahr erhöhen.

Enzyminduktoren wie Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin können die Stoffwechselrate von Toremifen erhöhen und dadurch die Serumkonzentration reduzieren. In solchen Fällen kann eine Verdopplung der Tagesdosis angebracht sein.

Bekanntlich kann die Interaktion zwischen Antiestrogenen und warfarinartigen Antikoagulantien zu einer bedenklich verlängerten Blutungszeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Toremifen mit solchen Medikamenten sollte deshalb vermieden werden.

Theoretisch kann der Toremifen-Metabolismus von Medikamenten gehemmt werden, die das CYP3A-Enzymsystem blockieren, welches für seinen Hauptstoffwechselweg verantwortlich ist. Beispiele für solche Medikamente sind Ketoconazol und ähnliche Antimykotika, Erythromycin und Troleandomycin. Die gleichzeitige Anwendung dieser Medikamente mit Toremifen sollte sorgfältig bedacht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Toremifen wird für Patientinnen nach der Menopause empfohlen.

FARESTON 60 mg Tabletten

Baxter Oncology

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					Gebärmutterkrebs
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitlosigkeit		
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel	Kopfschmerz		
Augenerkrankungen					Vorübergehende Hornhauttrübung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen		Thromboembolische Erkrankungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen	Verstopfung		
Leber- und Gallenerkrankungen				Transaminasenanstieg	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen	Hautausschlag, Juckreiz			Alopezie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gebärmutterblutung, Leukorrhoe	Schwellung der Gebärmutter Schleimhaut	Polypen in der Gebärmutter	Endometriale Hyperplasie,
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Ödeme	Gewichtszunahme		

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Toremifen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Fareston darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

Bei Ratten wurde eine verminderte Körpergewichtszunahme der Nachkommenschaft während der Sägezeit beobachtet.

Fareston darf nicht während der Stillzeit verwendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Toremifen hat keinen Einfluß auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Hitzewallungen, Schwitzen, Gebärmutterblutung, Leukorrhoe, Müdigkeit, Übelkeit, Hautausschlag, Juckreiz, Schwindel und Depression. Diese Reaktionen sind in der Regel leichter Natur und meist durch die Hormonwirkung von Toremifen bedingt.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$),
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht bestimmt werden).

Siehe Tabelle oben.

Es liegen Berichte über thromboembolische Erkrankungen einschließlich tiefer Venenthrombosen, Thrombophlebitis und Lungenembolien vor (siehe auch Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Toremifen-Behandlung wurde über Veränderungen der Leberenzymwerte (Transaminasenanstieg) und in sehr seltenen Fällen über schwere Leberfunktionsstörungen (Gelbsucht) berichtet.

Zu Beginn der Toremifen-Behandlung wurde bei Patienten mit Knochenmetastasen in wenigen Fällen eine Hyperkalzämie beobachtet.

Während der Behandlung kann es aufgrund der teilweise östrogenen Wirkung von Toremifen zu einer Endometriumhypertrophie kommen.

Wegen des zugrundeliegenden Wirkmechanismus/der östrogenen Stimulation besteht ein erhöhtes Risiko von Endometriumveränderungen einschließlich Hyperplasie, Polypen und Krebs (siehe auch Abschnitt 4.4).

Fareston erhöht in Abhängigkeit von der Dosierung das QT-Intervall (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

In Studien mit gesunden freiwilligen Probanden wurden bei einer Tagesdosis von 680 mg Vertigo, Kopfschmerzen und

Schwindelanfälle beobachtet. Im Falle einer Überdosierung sollte auch die Veränderung des QTc-Intervalls in Abhängigkeit von der Fareston-Dosierung beachtet werden. Ein spezifisches Gegenmittel existiert nicht, die Behandlung ist symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiöstrogen, ATC-Code: L02BA02.

Toremifen ist ein nichtsteroidales Triphenyläthylen-Derivat und gehört zu der Gruppe der Antiöstrogene. Wie andere Vertreter seiner Klasse, z. B. Tamoxifen oder Clomifen, geht Toremifen mit den Östrogenrezeptoren eine Bindung ein und kann in Abhängigkeit von Behandlungsdauer, Versuchstierspezies, Geschlecht, Erfolgsorgan oder der Prüfparameter entweder östrogene oder antiöstrogene oder beide Wirkungen entfalten. Im Allgemeinen wirken jedoch nichtsteroidale Triphenyläthylen-Derivate bei Ratten und beim Menschen hauptsächlich antiöstrogen, bei Mäusen östrogen.

Bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen ist die Behandlung mit Toremifen mit einer mäßigen Reduktion des Gesamtcholesterins und der Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) verbunden.

Toremifen bindet kompetitiv zu Estradiol spezifisch an die Östrogenrezeptoren und hemmt die durch Östrogen induzierte Stimulation der DNS-Synthese und der Zellreplikation. Bei experimentell hervorgerufenen Karzinomen und/oder hohen Dosierungen

zeigt Toremifen nichtöstrogenabhängige tumorhemmende Wirkungen.

Die Tumorhemmwirkung von Toremifen auf Mammakarzinome ist in erster Linie durch die Antiöstrogenwirkung bedingt, obgleich auch andere Mechanismen (wie Onkogen-Expression, Sekretion von Wachstumsfaktor, Apoptoseauslösung und Beeinflussung der Zellzykluskinetik) bei der tumorhemmenden Wirkung eine Rolle spielen können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Toremifen wird nach oraler Verabreichung sofort absorbiert. Spitzenkonzentrationen im Serum werden innerhalb von ca. 3 h (2–5 h) erreicht.

Eine etwaige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluß auf den Umfang der Absorption, kann aber die Spitzenkonzentrationen um 1,5–2 Stunden verzögern. Die durch die Nahrungsaufnahme bedingten Veränderungen sind klinisch nicht relevant.

Verteilung

Die Serumkonzentrationskurve lässt sich als Biexponentialgleichung beschreiben. Die Halbwertszeit der ersten (der Verteilungs-) Phase beträgt durchschnittlich 4 h (2 h–12 h), die der zweiten (der Eliminations-) Phase durchschnittlich 5 Tage (2–10 Tage). Die Parameter (CL und V) konnten in Ermangelung intravenöser Untersuchungen nicht bestimmt werden. Toremifen geht in erheblichem Maße (>99,5 %) Bindungen mit Serumproteinen, darunter vor allem Albumin, ein. Toremifen weist bei oral verabreichten Tagesdosen zwischen 11 mg und 680 mg eine lineare Serumkinetik auf. Die Durchschnittskonzentration von Toremifen im Gleichgewichtszustand beträgt bei einer empfohlenen Dosis von 60 mg täglich 0,9 µg/ml (0,6–1,3 µg/ml).

Metabolismus

Toremifen unterliegt einem intensiven Metabolismus. Im menschlichen Serum ist N-demethyltoremifen mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 11 Tagen (4–20 Tagen) der wichtigste Metabolit. Seine Gleichgewichtskonzentrationen sind ungefähr zweimal höher als die der Ausgangsverbindung. Es wirkt ähnlich antiöstrogen, aber etwas weniger tumorhemmend als die Ausgangsverbindung und bindet noch stärker an Plasmaproteine als Toremifen; die Proteinbindungsfraction beträgt >99,9 %.

Im menschlichen Serum wurden drei weitere, unbedeutendere Stoffwechselprodukte entdeckt: (Deaminohydroxy)toremifen, 4-Hydroxytoremifen und N,N-didemethyltoremifen. Obwohl sie theoretisch interessante Hormonwirkungen haben, sind ihre Konzentrationen während der Toremifenbehandlung zu gering, um biologisch relevant zu sein.

Ausscheidung

Toremifen wird hauptsächlich als Metabolit über den Stuhl ausgeschieden. Es ist von einem enterohepatischen Kreislauf auszugehen. Etwa 10 % der verabreichten Dosis wird als Metabolit über den Urin ausgeschieden. Aufgrund der langsamen Ausscheidung werden Gleichgewichtskonzentrationen im Serum innerhalb von 4 bis 6 Wochen erreicht.

Kinetik bei Patienten

Die klinische Antitumorwirkung und die Serumkonzentrationen bei der empfohlenen Dosierung von 60 mg täglich zeigen keine positive Korrelation.

Zum polymorphen Stoffwechsel liegen keine Informationen vor. Als Enzymkomplex, der bekanntermaßen für den Metabolismus von Toremifen beim Menschen verantwortlich ist, kann die Zytochrom P450-abhängige Lebermischfunktions-Oxidase angegeben werden. Die wichtigste Stoffwechselbahn, die N-demethylierung, wird vor allem von CYP3A vermittelt.

Die Pharmakokinetik von Toremifen wurde in einer offenen Studie mit vier parallelen Gruppen mit jeweils 10 Probanden/Patienten untersucht: Gesunde Probanden, Patienten mit eingeschränkter (mittlerer SGOT-Wert 57 U/L – mittlerer SGPT-Wert 76 U/L – mittlerer gamma GT-Wert 329 U/L) oder aktivierter Leberfunktion (mittlerer SGOT-Wert 25 U/L – mittlerer SGPT-Wert 30 U/L – mittlerer gamma GT-Wert 91 U/L – Patienten mit Antiepileptikabehandlung) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 176 µmol/L).

In dieser Studie war die Toremifenkinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht signifikant verändert verglichen mit der von gesunden Probanden. Die Ausscheidung von Toremifen und seinen Metaboliten war signifikant erhöht bei Patienten mit aktivierter Leberfunktion und erniedrigt bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Toremifen ist gering, die LD₅₀ liegt bei Ratten und Mäusen bei über 2000 mg/kg. Bei wiederholten Toxizitätsstudien war eine Magenerweiterung die Todesursache bei Ratten. In Studien zur akuten und chronischen Toxizität beziehen sich die meisten Befunde auf die hormonalen Wirkungen von Toremifen. Die anderen Befunde sind toxikologisch nicht signifikant. Toremifen zeigte kein genotoxisches Potential und keine kanzerogene Wirkung bei Ratten. Bei Mäusen verursachen Östrogene Ovarialtumore und testikuläre Tumore sowie Hyperostose und Knochensarkome. Toremifen wirkt bei Mäusen artspezifisch östrogenartig und führt zur Bildung entsprechender Tumore. Es wird angenommen, daß diese Befunde für die Sicherheit bei der Anwendung beim Menschen, bei dem Toremifen hauptsächlich als Antiöstrogen wirkt, von geringer Bedeutung sind.

Nicht klinische *in vitro* und *in vivo* Studien haben gezeigt, das Toremifen und sein Metabolit zu einer Verlängerung der Repolarisation des Herzens führen kann. Dies ist auf die Blockade der hERG Kanäle zurückzuführen.

In vivo führten hohe Plasmakonzentrationen in Affen zu einer 24 % Verlängerung des QTc, was den Beobachtungen zum QTc bei Menschen entspricht.

Es muss auch erwähnt werden, das bei einer täglichen Dosis von 60 mg der C_{max} in Affen (1800 ng/ml) zweimal so hoch ist wie der beim Menschen beobachtete Mittelwert für C_{max}.

Studien zum Wirkungspotential in isolierten Rattenherzen haben gezeigt, das Toremifen Veränderungen in der Elektrophysiologie des Herzens auslöst ab einer Konzentration, die zehnmal höher liegt als die Konzentration, die als frei im Plasma wirksam für den Menschen berechnet wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Polyvidone
Poly (O-carboxymethyl)stärke (Natriumsalz)
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Grüne PVC-Blister und Aluminiumfolie in Faltschachteln.
Packungsgrößen: 30 und 100 Tabletten.
Nicht alle Packungsgrößen könnten vermarktet werden.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Orion Corporation
Orionintie 1
FIN – 02200 Espoo
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14. Februar 1996
14. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

02. März 2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin