

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fareston 60 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 60 mg di toremifene (come citrato).

Eccipienti: 30 mg di lattosio in ogni compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Bianca, rotonda, piatta, smussata ai bordi con dicitura T0 60 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento ormonale di prima linea del carcinoma mammario metastatico ormone-dipendente, in pazienti in post-menopausa.

Fareston non è raccomandato in pazienti affette da tumori con recettore per l'estrogeno negativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 60 mg al giorno.

Danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale.

Danno epatico

Toremifene deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Uso pediatrico

Non sono disponibili indicazioni relative all'uso di Fareston nei bambini.

Modo di somministrazione

Toremifene è somministrato per via orale. Toremifene può essere assunto durante o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

• Una pregressa iperplasia dell'endometrio e una grave insufficienza epatica rappresentano controindicazioni all'impiego a lungo termine del toremifene.

• Ipersensibilità al toremifene o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

• **Sia nelle sperimentazioni precliniche che nell'uomo, a seguito dell'esposizione a toremifene, sono state osservate variazioni nell'elettrofisiologia cardiaca, sotto forma di prolungamento dell'intervallo QT. Per ragioni di sicurezza, toremifene è quindi controindicato in pazienti con:**

• **Prolungamento congenito o documentato prolungamento acquisito dell'intervallo QT**

• **Squilibri elettrolitici, specialmente in caso di ipocaliemia non trattata**

• **Bradicardia clinicamente rilevante**

• **Insufficienza cardiaca clinicamente rilevante con ridotta emissione della frazione ventricolare sinistra**

• **Precedente anamnesi di aritmia sintomatica.**

Toremifene non deve essere usato in concomitanza ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima dell'inizio del trattamento deve essere effettuata una visita ginecologica, prestando particolare attenzione a pre-esistenti anomalie dell'endometrio. Successivamente la visita ginecologica deve essere ripetuta almeno una volta l'anno. Le pazienti che presentano in aggiunta un rischio di tumore dell'endometrio, es. pazienti ipertese o diabetiche, con elevato BMI (> 30) o trattate precedentemente con terapia ormonale sostitutiva, devono essere attentamente controllate (vedere anche paragrafo 4.8). Pazienti con anamnesi positiva per grave malattia tromboembolica, in generale, non devono essere trattate con toremifene (vedere anche paragrafo 4.8).

Fareston ha mostrato di prolungare l'intervallo QTc nell'elettrocardiogramma di alcuni pazienti in modo dose-dipendente. Le seguenti informazioni sul prolungamento del QT sono di particolare importanza (per le controindicazioni vedere paragrafo 4.3).

È stato condotto uno studio clinico con un disegno a 5 bracci paralleli (placebo, moxifloxacina 400 mg, toremifene 20 mg, 80 mg e 300 mg) in 250 pazienti maschi per caratterizzare gli effetti di toremifene sulla durata dell'intervallo QTc. I risultati di questo studio evidenziano un chiaro effetto positivo di toremifene nel gruppo 80 mg con un prolungamento medio di 21-26 msec. Per quanto riguarda il gruppo 20 mg, questo effetto è ugualmente significativo, in accordo alle linee guida ICH, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza pari a 10-12 msec. Questi risultati suggeriscono fortemente un importante effetto dose-dipendente. Poiché le donne tendono ad avere un intervallo QTc più lungo al basale rispetto agli uomini, possono essere più sensibili a medicinali che prolungano il QTc. Anche i pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti legati ai farmaci sull'intervallo QT.

Fareston deve essere usato con cautela in pazienti con condizioni di proaritmia in corso (soprattutto pazienti anziani) come ischemia acuta del miocardio o prolungamento del QT, in quanto possono portare ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari (compresa la sindrome da Torsade de pointes) e arresto cardiaco (vedere anche paragrafo 4.3).

Se durante il trattamento con Fareston si verificassero segni o sintomi che potrebbero essere associati ad aritmia cardiaca, il trattamento deve essere interrotto e deve essere effettuato un ECG. Fareston non deve essere usato se l'intervallo QTc è > 500 msec.

Pazienti con insufficienza cardiaca non compensata o affette da angina pectoris grave devono essere attentamente controllate.

All'inizio del trattamento con toremifene può insorgere ipercalcemia in pazienti con metastasi ossee che, pertanto, devono essere attentamente controllate.

Non sono disponibili dati sistematici in pazienti con diabete instabile, in pazienti con condizioni generali gravemente compromesse o in pazienti con insufficienza cardiaca.

Fareston compresse contiene lattosio (30 mg/compressa). Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di lattasi di Lapp o con malassorbimento di lattosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non si può escludere un effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT fra Fareston ed i seguenti altri medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc. Ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari, compresa la sindrome da Torsade de pointes. Per questo motivo la somministrazione concomitante di Fareston con uno dei seguenti medicinali è controindicata (vedere anche paragrafo 4.3):

- **antiaritmici di classe IA (p. es. chinidina, idrochinidina, disopiramide) o**
- **antiaritmici di classe III (p. es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide),**
- **neurolettici (p. es. fenotiazine, pimozide, sertindolo, aloperidolo, sultopride),**
- **alcuni agenti antimicrobici (moxifloxacina, eritromicina EV, pentamidina, antimalarici, in particolare alofantrina),**
- **alcuni antistaminici (terfenadina, astemizolo, mizolastina),**
- **altri (cisapride, vincamina EV, bepridil, difemanil).**

I farmaci che riducono l'escrezione renale di calcio, es. i diuretici tiazidici, possono aumentare il rischio di ipercalcemia.

Gli induttori enzimatici, quali il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono aumentare il metabolismo del toremifene riducendone così la concentrazione sierica allo steady-state. In casi di questo genere può essere necessario raddoppiare la dose giornaliera.

Esiste una nota interazione tra antiestrogeni e anticoagulanti tipo warfarin, la quale induce un importante aumento del tempo di sanguinamento. Pertanto la somministrazione contemporanea di toremifene con i suddetti farmaci deve essere evitata. Il metabolismo del toremifene viene teoricamente inibito da farmaci inibitori del sistema enzimatico CYP 3A, indicato come responsabile delle principali vie metaboliche del toremifene stesso. Esempi di questi farmaci sono il ketoconazolo e gli antimicotici della stessa classe, eritromicina e troleandomicina. L'uso concomitante di questi farmaci con il toremifene deve essere valutato con attenzione.

4.6 Gravidanza e allattamento

L'uso del toremifene è raccomandato nelle pazienti in post-menopausa.

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del toremifene in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Fareston non deve essere usato durante la gravidanza.

Nei ratti, nel corso dell'allattamento è stata osservata una diminuzione dell'incremento del peso corporeo della prole.

Fareston non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fareston non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequenti sono vampate di calore, sudorazione, sanguinamento uterino, leucorrea, affaticamento, nausea, rash, prurito, sensazione di instabilità e depressione. Le reazioni sono in genere di carattere lieve e per la maggior parte dovute all'azione ormonale del toremifene.

Le frequenze degli effetti indesiderati sono classificate come segue:

Molto comune (≥ 1/10)

Comune (≥ 1/100, < 1/10)

Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)

Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	MOLTO COMUNE	COMUNE	NON COMUNE	RARO	MOLTO RARO
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)					tumore dell'endometrio
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			perdita di appetito		
Disturbi psichiatrici		depressione	insonnia		
Patologie del sistema nervoso		vertigini	cefalea		
Patologie dell'occhio					opacità corneale transitoria
Patologie dell'orecchio e del labirinto				vertigini	
Patologie vascolari	vampate di calore		eventi tromboembolici		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea		
Patologie gastrointestinali		nausea, vomito	costipazione		
Patologie epatobiliari				aumento delle transaminasi	ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	sudorazione	rash, prurito			alopecia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		sanguinamento uterino, leucorrea	ipertrofia endometriale	polipi endometriali	iperplasia endometriale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento, edema	aumento di peso		

Gli eventi tromboembolici includono trombosi venosa profonda, tromboflebite ed embolia polmonare (vedere anche paragrafo 4.4).

La terapia con il toremifene è stata associata a variazioni dei livelli degli enzimi epatici (aumento delle transaminasi) e, in occasioni molto rare, a più gravi anomalie della funzionalità epatica (ittero).

In pazienti con metastasi ossee sono stati riportati alcuni casi di ipercalcemia all'inizio della terapia con il toremifene.

Durante il trattamento può svilupparsi ipertrofia endometriale a causa del parziale effetto estrogenico del toremifene. Esiste un rischio di aumento di alterazioni dell'endometrio che includono iperplasia, polipi e tumore. Ciò può essere dovuto al sottostante meccanismo/stimolazione estrogenica (vedere anche paragrafo 4.4).

Fareston aumenta l'intervallo QT in modo dose-dipendente (vedere anche paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

In studi su volontari sani si sono osservate vertigini, cefalea e capogiri a dosi di 680 mg/die.

Il potenziale prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QTc di Fareston deve essere tenuto in considerazione anche in caso di sovradosaggio.

Non esiste alcun antidoto specifico e il trattamento è sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anti-estrogeni, codice ATC: L02BA02.

Il toremifene è un derivato non steroideo del trifenetilene. Come avviene per altri farmaci appartenenti a questa classe, es. tamoxifen e clomifene, il toremifene si lega ai recettori per gli estrogeni e può così svolgere un'attività estrogenica, antiestrogenica o entrambe, a seconda della durata del trattamento, della specie animale, del sesso, dell'organo bersaglio e della variabile selezionata. In genere, tuttavia, i derivati non steroidei del trifenetilene svolgono un'attività prevalentemente antiestrogenica nei ratti e nell'uomo ed estrogenica nei topi.

Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario, il trattamento con toremifene è associato ad una modesta riduzione sia del colesterolo sierico totale che delle proteine a bassa densità (LDL).

Il toremifene si lega in modo specifico ai recettori per gli estrogeni, in maniera competitiva con l'estradiolo, e inibisce la sintesi del DNA estrogeno-indotta e la replicazione cellulare. In alcuni tumori sperimentali e/o in seguito all'utilizzo di alte dosi, il toremifene mostra effetti anti-tumorali che non sono estrogeno-dipendenti.

L'effetto anti-tumorale del toremifene nel carcinoma mammario è principalmente dovuto al suo effetto antiestrogenico, anche se altri meccanismi (mutamenti dell'espressione oncogenica, della secrezione dei fattori di crescita, induzione di apoptosi ed influenza sulla cinetica del ciclo cellulare) possono essere coinvolti nella sua attività anti-tumorale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il toremifene viene assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. I picchi di concentrazione sierica si ottengono entro 3 ore (range 2 – 5 ore). L'assunzione di cibo non determina alcun effetto sull'assorbimento del farmaco ma può ritardare di 1,5 – 2 ore il raggiungimento del picco di concentrazione. Le variazioni dovute all'assunzione di cibo non sono clinicamente significative.

Distribuzione

La curva di concentrazione sierica può essere descritta secondo una equazione biesponenziale. L'emivita della prima fase (distribuzione) è di 4 ore (range 2 – 12 ore) e quella della seconda fase (eliminazione) è di 5 giorni (range 2 – 10 giorni). I parametri di disponibilità basale (CL e V) non potevano essere valutati a causa della mancanza di studi per somministrazione endovenosa. Il toremifene si lega in misura notevole (>99,5 %) alle proteine sieriche, prevalentemente all'albumina. Il toremifene segue la cinetica sierica lineare a dosi orali giornalieri comprese tra 11 e 680 mg. Al dosaggio raccomandato di 60 mg/die, la concentrazione media di toremifene allo steady-state è pari a 0,9 µg/ml (range 0,6 - 1,3 µg/ml).

Metabolismo

Il toremifene viene ampiamente metabolizzato. Nel siero umano il metabolita principale è l'N-demetiltoemifene con emivita media di 11 giorni (range 4 – 20 giorni). Le sue concentrazioni allo steady-state sono circa il doppio rispetto a quelle del composto originario. L'attività antiestrogenica è simile a quella del composto originario mentre l'effetto antitumorale è minore.

Il metabolita principale si lega alle proteine plasmatiche in maniera anche più marcata del toremifene, infatti la frazione legata alle proteine è > 99,9 %. Nel siero umano sono stati identificati tre metaboliti minori: il (deamino-idrossi)toemifene, il 4-idrossitoremifene e l'N,N-didemiltoremifene. Sebbene presentino effetti ormonali teoricamente interessanti, le loro concentrazioni durante il trattamento con toremifene sono troppo basse per avere una qualche importanza dal punto di vista biologico.

Eliminazione

Il toremifene viene eliminato soprattutto sotto forma di metaboliti attraverso le feci, ipotizzandone una circolazione enteropatica. Circa il 10 % della dose somministrata viene eliminata attraverso le urine sotto forma di metaboliti. A causa della lenta eliminazione, le concentrazioni sieriche allo steady-state si raggiungono in un periodo che va dalle 4 alle 6 settimane.

Caratteristiche osservate nelle pazienti

L'efficacia clinica antitumorale e le concentrazioni sieriche non hanno correlazioni positive alla dose giornaliera raccomandata di 60 mg.

Non sono disponibili informazioni per quanto riguarda il polimorfismo metabolico. Il complesso enzimatico riconosciuto come responsabile del metabolismo del toremifene nell'uomo è una ossidasi epatica a funzione mista citocromo P450-dipendente. La principale via metabolica, vale a dire l'N-demetilazione, viene mediata prevalentemente dal CYP 3A.

La farmacocinetica del toremifene è stata valutata in uno studio aperto con quattro gruppi paralleli di dieci soggetti: soggetti normali, pazienti con funzionalità epatica compromessa (AST media 57 U/l - ALT media 76 U/l - gamma GT media 329 U/l) o attivata (AST media 25 U/l - ALT media 30 U/l - gamma GT media 91 U/l - pazienti trattati con antiepilettici) e pazienti con funzionalità renale compromessa (creatinina: 176 µmol/l). In questo studio le cinetiche del toremifene in pazienti con funzionalità renale compromessa non erano alterate in modo significativo se confrontate con quelle dei soggetti normali. L'eliminazione del toremifene e dei suoi metaboliti aumentava in modo significativo nei pazienti con funzionalità epatica attivata e diminuiva nei pazienti con funzionalità epatica compromessa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del toremifene è bassa con una DL-50 superiore a 2000 mg/kg nei ratti e nei topi. In studi di tossicità ripetuta, la causa di decesso nei ratti è rappresentata da dilatazione gastrica. In studi di

tossicità acuta e cronica la maggior parte dei risultati sono correlabili agli effetti ormonali del toremifene. Gli altri risultati non sono significativi dal punto di vista tossicologico. Il toremifene non ha mostrato alcuna attività genotossica e non si è rivelato cancerogeno nel ratto. Nei topi gli estrogeni provocano tumori dell'ovaio e del testicolo nonché iperostosi e osteosarcoma. Il toremifene ha un effetto specie-specifico estrogeno-simile nei topi ed è causa di tumori di questo tipo. Si ritiene che questi risultati abbiano scarsa importanza ai fini della sicurezza del farmaco nell'uomo, dove il toremifene agisce prevalentemente come antiestrogeno.

Studi non clinici in vitro ed in vivo hanno evidenziato il potenziale di toremifene e del suo metabolita di prolungare la ripolarizzazione cardiaca, che può essere attribuito al blocco dei canali hERG.

In vivo, elevate concentrazioni plasmatiche nelle scimmie hanno causato un prolungamento del 24 % nel QTc, che è in linea con i risultati sul QTc nell'uomo.

Bisogna notare anche che la C_{max} osservata nelle scimmie (1800 ng/ml) è due volte superiore alla C_{max} media osservata nell'uomo alla dose giornaliera di 60 mg/die.

Studi sull'azione potenziale su cuore isolato di coniglio hanno mostrato che toremifene induce variazioni cardiache elettrofisiologiche che iniziano a svilupparsi a concentrazioni circa 10 volte superiori se confrontate alla concentrazione plasmatica libera considerata terapeutica per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais
Lattosio
Povidone
Glicolato di amido di sodio
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister costituito dall'accoppiamento di una pellicola di PVC verde con un foglio di alluminio, contenuto in scatola di cartone.

Confezioni: 30 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orion Corporation

Orionintie 1

FIN-02200 Espoo

Finlandia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/004/001

EU/1/96/004/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14 febbraio 1996 / 2 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

(MM/AAAA)

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>