

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fareston 60 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 60 mg toremifen (als citraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 28,5 mg lactose (als monohydraat). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, platte tablet met schuine rand, met TO 60 op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eerstelijns hormonale behandeling van hormoonafhankelijke gemetastaseerde borstkanker bij postmenopauzale patiënten.

Fareston wordt niet aanbevolen voor patiënten met oestrogeenreceptornegatieve tumoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis bedraagt 60 mg per dag.

Nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is niet vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverfunctiestoornis

Toremifen moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Fareston bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Toremifen wordt oraal toegediend. Toremifen kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- reeds bestaande endometriumhyperplasie en ernstig leverfalen zijn contra-indicaties voor het langdurig gebruik van toremifen
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- zowel bij preklinisch onderzoek als bij mensen zijn veranderingen waargenomen in de elektrofysiologie van het hart na blootstelling aan toremifen, in de vorm van verlengd

QT-interval. Omwille van geneesmiddelenveiligheid is het toedienen van toremifen een contra-indicatie bij patiënten met:

- congenitale of gedocumenteerde verworven QT-verlenging
- verstoring van elektrolyten, met name bij niet-gecorrigeerde hypokaliëmie
- klinisch significante bradycardie
- klinisch significant hartfalen met verminderde linkerventriculaire ejectiefractie
- voorgeschiedenis van symptomatisch aritmieën.

Toremifen mag niet worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie ook rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vóór toediening van de behandeling dient gynaecologisch onderzoek plaats te vinden, waarbij nauwgezet gekeken wordt naar vooraf bestaande endometriumabnormaliteit. Vervolgens dient gynaecologisch onderzoek ten minste eenmaal per jaar te worden herhaald. Patiënten met een bijkomend risico voor endometriumkanker, bijvoorbeeld patiënten die lijden aan hypertensie of diabetes, en een hoge BMI (> 30) of voorgeschiedenis van hormoonsubstitutie therapie, moeten nauwgezet worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.8).

Anemie, leukopenie en trombocytopenie zijn gemeld. Wanneer Fareston wordt gebruikt, moet het aantal rode bloedcellen, leukocyten of trombocyten worden gemonitord.

Gevallen van leverschade, met inbegrip van verhoogde leverenzymen (> 10 keer de normale bovengrens), hepatitis en geelzucht zijn gemeld met toremifen. De meeste deden zich voor tijdens de eerste maanden van de behandeling. Het patroon van de leverschade was voornamelijk hepatocellulair.

Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige trombo-embolische aandoening mogen doorgaans niet worden behandeld met toremifen (zie ook rubriek 4.8).

Bij sommige patiënten werd aangetoond dat Fareston het QTc-interval van het electrocardiogram verlengde op een dosisafhankelijke manier. De hierna volgende informatie met betrekking tot de verlenging van het QT-interval is van speciaal belang (zie voor contra-indicaties rubriek 4.3).

Een klinische studie over QT met 5 parallele groepen (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifen 20 mg, 80 mg en 300 mg) is uitgevoerd bij 250 mannelijke patiënten om de effecten van toremifen op de duur van het QTc-interval te bepalen. De resultaten van deze studie tonen een duidelijk positief effect van toremifen aan in de 80 mg-groep met een gemiddelde verlenging van 21–26 ms. Ten aanzien van de 20 mg-groep is dit effect eveneens significant, volgens de ICH-richtlijnen, met een bovenste betrouwbaarheidsinterval van 10–12 ms. Deze resultaten wijzen sterk op een belangrijk dosisafhankelijk effect. Daar vrouwen gewoonlijk een langer *baseline* QTc-interval hebben in vergelijking tot mannen, zijn ze mogelijk gevoeliger voor QTc-verlengende medicatie. Ook oudere patiënten zijn mogelijk gevoeliger voor met geneesmiddelen gerelateerde effecten op het QT-interval.

Fareston dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met bestaande proaritmische aandoeningen (met name oudere patiënten), zoals acute myocardiale ischemie of QT-verlenging, omdat dit tot een verhoogd risico op ventrikularitmie (waaronder torsade de pointes) en hartstilstand (zie ook rubriek 4.3) kan leiden.

Als tijdens de behandeling met Fareston tekenen of symptomen optreden die wijzen op hartaritmie, dient de behandeling gestaakt te worden en een ECG te worden gemaakt.

Als het QTc-interval > 500 ms is, mag Fareston niet worden toegediend.

Patiënten met gedecompenseerde hartinsufficiëntie of ernstige angina pectoris dienen nauwgezet te worden gecontroleerd.

Bij het begin van de behandeling met toremifen kan hypercalciëmie optreden bij patiënten met botmetastasen, en daarom moeten deze patiënten nauwgezet worden gecontroleerd.

Er zijn geen systematische gegevens beschikbaar bij patiënten met labiele diabetes, bij patiënten met een ernstig gewijzigde prestatiestatus of bij patiënten met hartfalen.

Hulpstoffen

Fareston-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een aanvullend effect op de verlenging van het QT-interval tussen Fareston en de volgende geneesmiddelen en andere geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen, mag niet worden uitgesloten. Dit kan leiden tot een groter risico op ventrikularitmie, waaronder torsade de pointes. Daarom is het toedienen van Fareston in combinatie met een van de volgende geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.3):

- antiaritmica klasse IA (bijvoorbeeld quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- antiaritmica klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- neuroleptica (bijvoorbeeld fenothiazines, pimozide, sertindol, haloperidol, sultopride)
- bepaalde antimicrobiële middelen (moxifloxacin, erytromycine IV, pentamidine, geneesmiddelen tegen malaria, met name halofantrine)
- bepaalde antihistaminica (terfenadine, astemizol, mizolastine)
- overige (cisapride, vincamine IV, bepridil, difemanil).

Geneesmiddelen die de renale calciumexcretie verminderen, bijvoorbeeld thiazidediuretica, kunnen de kans op hypercalciëmie vergroten.

Enzyminductoren, zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine, kunnen de snelheid van het metabolisme van toremifen doen toenemen en kunnen derhalve de *steady-state* concentratie in serum verlagen. In dergelijke gevallen kan een verdubbeling van de dagelijkse dosis noodzakelijk zijn.

Bekend is de interactie tussen anti-oestrogenen en anticoagulantia van het warfarinetype, leidend tot een ernstig verlengde bloedingstijd. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van toremifen en dergelijke geneesmiddelen vermeden worden.

Theoretisch gezien wordt het metabolisme van toremifen geïnhibeed door geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het enzymstelsel CYP3A, gerapporteerd als zijnde verantwoordelijk voor zijn voornaamste metabole reacties, inhiberen. Voorbeelden van zulke geneesmiddelen zijn schimmeldodende imidazolen (ketoconazol), andere schimmeldodende middelen (itraconazol, voriconazol, posaconazol), proteaseremmers (ritonavir, nelfinavir), macroliden (claritromycine, erytromycine, telitromycine). Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met toremifen moet zorgvuldig worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Fareston bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Fareston mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Bij ratten werd een verminderde toename van het lichaamsgewicht bij de nakomelingen tijdens de lactatie waargenomen.

Fareston mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Toremifen is bestemd voor postmenopauzale patiënten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Toremifen heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen zijn opvliegers, transpiratie, bloeding van de uterus, leukorroe, vermoeidheid, nausea, huiduitslag, jeuk, duizeligheid en depressie. De bijwerkingen zijn doorgaans mild en zijn meestal het gevolg van de hormonale activiteit van toremifen.

De frequentie van de bijwerkingen is als volgt geclassificeerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Neoplasma's, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					Endometrium- kanker	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen						Trombo- cytopenie, anemie, leukopenie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Verlies van eetlust			Hyper- triglyceridemie
Psychische stoornissen		Depressie	Slapeloosheid			
Zenuwstelsel- aandoeningen		Duizeligheid	Hoofdpijn			
Oogaandoeningen					Voorbijgaande opaciteit van cornea	
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen				Vertigo		
Bloedvat- aandoeningen	Opvliegers		Trombo- embolische voorvallen			
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en			Dyspneu			

mediastinum-aandoeningen						
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea, braken	Constipatie			
Lever- en gal-aandoeningen				Verhoging van transaminases	Geelzucht	Hepatitis, hepatische steatose
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Transpiratie	Huiduitslag, jeuk			Alopecia	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Bloeding van de uterus, leukorroe	Endometriumhypertrofie	Endometriumpoliepen	Endometriumhyperplasie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, oedeem	Gewichtstoename			

Trombo-embolische voorvallen omvatten diepe veneuze trombose, tromboflebitis en longembolie (zie ook rubriek 4.4).

Behandeling met toremifen is geassocieerd met wijzigingen in leverenzymwaarden (verhoging van transaminases) en in zeer zeldzame gevallen met ernstigere leverfunctie afwijkingen (geelzucht).

Enkele gevallen van hypercalciëmie zijn gemeld bij patiënten met botmetastasen tijdens het begin van de behandeling met toremifen.

Als gevolg van het partieel oestrogeeneffect van toremifen kan tijdens de behandeling endometriumhypertrofie ontstaan. Er bestaat een risico op verhoogde endometriumveranderingen, waaronder hyperplasie, poliepen en kanker. Dit kan het gevolg zijn van het onderliggende mechanisme/oestrogeenstimulatie (zie ook rubriek 4.4).

Fareston verlengt het QT-interval in een dosisafhankelijke manier (zie ook rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In studies met gezonde vrijwilligers werden bij een dagelijkse dosis van 680 mg vertigo, hoofdpijn en duizeligheid waargenomen. In het geval van overdosering moet ook rekening gehouden worden met de dosisgerelateerde mogelijkheid tot QTc-intervalverlenging als gevolg van Fareston. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie, Anti-oestrogenen, ATC-code: L02BA02

Toremifen is een niet-steroïde trifenylethyleenderivaat. Zoals andere middelen van deze klasse, bijvoorbeeld tamoxifen en clomifen, bindt toremifen zich aan oestrogeenreceptoren en kan afhankelijk

van de duur van de behandeling, de diersoort, het geslacht, het doelorgaan en de geselecteerde variabelen oestrogeen-, anti-oestrogeen- of beide effecten vertonen. Doorgaans vertonen niet-steroïde trifenylethyleenderivaten evenwel een overwegend anti-oestrogeenactiviteit bij ratten en bij de mens en een oestrogeenactiviteit bij muizen.

Bij postmenopauzale borstkankerpatiënten gaat de behandeling met toremifen gepaard met een matige afname in totale serumcholesterol- en *Low Density Lipoprotein* (LDL)-concentraties.

Toremifen bindt specifiek aan oestrogeenreceptoren, competitief met oestradiol, en inhibeert oestrogeengeïnduceerde stimulatie van de DNA-synthese en de celrepletatie. In bepaalde experimentele kankers en/of bij gebruik van een hoge dosis, vertoont toremifen antitumoreffecten die niet oestrogeenafhankelijk zijn.

Het antitumoreffect van toremifen in borstkanker is voornamelijk te wijten aan het anti-oestrogeeneffect, hoewel andere mechanismen (veranderingen in oncogene expressie, groeifactorsecretie, inductie van apoptose en invloed op de celcycluskinetiek) ook betrokken kunnen zijn bij het antitumoreffect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Toremifen wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Piekconcentraties in het serum worden binnen 3 uur (spreiding 2–5) verkregen. De inname van voedsel heeft geen invloed op de mate van absorptie maar kan de piekconcentraties met 1,5–2 uur uitstellen. De veranderingen als gevolg van de inname van voedsel zijn klinisch niet significant.

Distributie

De serumconcentratiecurve kan beschreven worden door een bi-exponentiële vergelijking. De halfwaardetijd van de eerste fase (distributie) bedraagt 4 uur (spreiding 2–12) en van de tweede fase (eliminatie) 5 dagen (spreiding 2–10). De basale dispositieparameters (CL en V) konden wegens het ontbreken van een intraveneuze studie niet geschat worden. Toremifen bindt zich in hoge mate (meer dan 99,5%) aan serumeiwitten, hoofdzakelijk aan albumine. Toremifen vertoont een lineaire serumkinetiek bij orale dagelijkse doses tussen 11 en 680 mg. De gemiddelde *steady-state* concentratie van toremifen bedraagt 0,9 µg/ml (spreiding 0,6–1,3) bij de aanbevolen dosis van 60 mg/dag.

Biotransformatie

Toremifen wordt sterk gemetaboliseerd. In het menselijke serum is het N-demethyltoremifen de belangrijkste metaboliet met een gemiddelde halfwaardetijd van 11 dagen (spreiding 4–20). De *steady-state* concentraties zijn ongeveer tweemaal hoger in vergelijking met de moederverbinding. Het vertoont een vergelijkbare anti-oestrogeenactiviteit maar een zwakkere antitumoractiviteit dan de moederverbinding.

Het wordt in nog grotere mate dan toremifen aan plasma-eiwitten gebonden en de eiwitgebonden fractie bedraagt meer dan 99,9%. Drie minder belangrijke metabolieten werden in menselijk serum aangetroffen: (deaminohydroxy)-toremifen, 4-hydroxytoremifen, en N,N-didemethyltoremifen. Hoewel deze theoretisch interessante hormonale effecten vertonen, zijn de concentraties bij behandeling met toremifen te laag om enig belangrijk biologisch belang te hebben.

Eliminatie

Toremifen wordt hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten met de feces uitgescheiden. Een enterohepatische circulatie kan worden verwacht. Ongeveer 10% van de toegediende dosis wordt via de urine in de vorm van metabolieten geëlimineerd. Wegens de langzame eliminatie worden de *steady-state* concentraties in het serum na 4 tot 6 weken bereikt.

Eigenschappen bij patiënten

De klinische antitumorwerkzaamheid en de serumconcentraties zijn niet positief gecorreleerd bij de aanbevolen dosis van 60 mg per dag.

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot een polymorf metabolisme. Een enzymcomplex, waarvan bekend is dat het verantwoordelijk is voor het metabolisme van toremifen bij de mens, is het cytochroom P450-*dependent hepatic mixed function* oxidase. De belangrijkste metabole weg, N-demethylering, wordt hoofdzakelijk door CYP3A gemedieerd.

De farmacokinetiek van toremifen werd onderzocht in een open studie met vier parallelle groepen van tien patiënten: normale vrijwilligers, patiënten met verminderde (gemiddeld AST 57 E/l - gemiddeld ALT 76 E/l - gemiddeld gamma GT 329 E/l) of geactiveerde leverfunctie (gemiddeld AST 25 E/l - gemiddeld ALT 30 E/l - gemiddeld gamma GT 91 E/l - patiënten behandeld met anti-epileptica) en patiënten met verminderde nierfunctie (creatinine: 176 µmol/l). In deze studie was de kinetiek van toremifen bij patiënten met verminderde nierfunctie niet significant gewijzigd in vergelijking met normale proefpersonen. De eliminatie van toremifen en zijn metabolieten was significant verhoogd bij patiënten met geactiveerde leverfunctie en verminderd bij patiënten met verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van toremifen is laag en de LD50 bij ratten en muizen is meer dan 2.000 mg/kg. Bij herhaalde toxiciteitstudies is een dilatatie van de maag de overlijdensoorzaak bij ratten. In de acute en chronische toxiciteitstudies zijn de meeste bevindingen gerelateerd met de hormonale effecten van toremifen. De andere bevindingen zijn niet toxicologisch significant. Toremifen vertoonde geen genotoxiciteit en werd niet carcinogeen bevonden bij ratten. Bij muizen induceren oestrogenen ovariële en testiculaire tumoren evenals hyperostose en osteosarcomen. Toremifen heeft een soortspecifiek oestrogeenachtig effect bij muizen en veroorzaakt soortgelijke tumoren. Men postuleert dat deze bevindingen weinig relevantie hebben voor de veiligheid bij de mens, waar toremifen hoofdzakelijk als een anti-oestrogeen werkt.

Niet-klinische *in vitro* en *in vivo* studies hebben het potentieel aangetoond van toremifen en zijn metaboliet om hartrepolarisatie te verlengen en dit kan worden toegedicht aan de blokkering van hERG-kanalen.

In vivo veroorzaakten hoge plasmaconcentraties bij apen een verlenging van 24% in QTc, wat overeenkomt met de bevindingen van QTc bij mensen.

Eveneens dient te worden opgemerkt dat de C_{max} waargenomen bij apen (1.800 ng/ml) het dubbele is vergeleken met de gemiddelde C_{max} waargenomen bij mensen bij een dagelijkse dosis van 60 mg.

Studies naar het actiepotentiaal in een geïsoleerd konijnenhart hebben aangetoond dat toremifen cardiale elektrofysiologische veranderingen teweegbrengt die zich beginnen te ontwikkelen bij concentraties die ongeveer het tienvoudige bedragen vergeleken met de berekende vrije therapeutische plasmawaarde bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Povidon
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat
Cellulose, microkristallijn
Silica, colloïdaal watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Groen PVC folie en aluminiumfolieblisterverpakking in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 30 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 1996
Datum van laatste verlenging: 2 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fareston 60 mg tabletten
toremifen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 tablet bevat 60 mg toremifen (als citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

tablet
30 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/004/001 30 tabletten
EU/1/96/004/002 100 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fareston 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fareston 60 mg tabletten
toremifen

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Orion Corporation

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Fareston 60 mg tabletten toremifen

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Fareston en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Fareston en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Fareston bevat de actieve stof toremifen, een anti-oestrogeen. Fareston wordt gebruikt voor de behandeling van een bepaald type van borsttumor bij postmenopauzale vrouwen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een verdikking van het baarmoederslijmvlies.
- U heeft een ernstige leveraandoening.
- U bent geboren met een aandoening die bepaalde abnormale veranderingen in de elektrische registratie van het hart (elektrocardiogram of ECG) veroorzaakt of u heeft een dergelijke aandoening gehad.
- U heeft een onevenwichtige zoutbalans in het bloed, met name lage concentraties kalium in het bloed (hypokaliëmie) die op dit moment niet door een behandeling wordt gecorrigeerd.
- U heeft een hele trage hartslag (bradycardie).
- U heeft hartfalen.
- U heeft een geschiedenis met abnormale hartritmes (aritmie).
- U gebruikt andere geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op uw hart (zie rubriek 2, Neemt u nog andere geneesmiddelen in?).
Dit is omdat Fareston effect kan hebben op uw hart doordat het de geleiding van elektrische signalen in uw hart vertraagt (verlenging van het QT-interval).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u onstabiele diabetes heeft
- als uw algemeen welzijn ernstig verslechterd is
- als u eerder een aandoening heeft gehad waarbij zich bloedklonters vormden in bloedvaten, bijvoorbeeld in uw longen (longembolie) of in de aderen van uw benen (diepe veneuze trombose)

- als u een abnormaal hartritme krijgt terwijl u Fareston gebruikt. Het is mogelijk dat uw arts u aanraadt de inname van Fareston stop te zetten en een medische test te ondergaan (een ECG) om te controleren hoe uw hart werkt (zie rubriek 2, Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?)
- als u een hartaandoening heeft, met inbegrip van pijn op de borst (angina)
- als uw kanker is uitgezaaid naar de botten (botmetastasen) omdat het calciumgehalte in het bloed kan stijgen in het begin van de behandeling met Fareston. Uw arts zal regelmatig medische controles uitvoeren
- indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, zoals lactose (zie rubriek 2, Fareston bevat lactose).

U moet gynaecologische onderzoeken ondergaan voordat u start met de behandeling met Fareston en ten minste eenmaal per jaar nadat u de behandeling met Fareston heeft gestart. Uw arts zal regelmatig medische controles uitvoeren als u een hoge bloeddruk of diabetes heeft, een hormoonvervangende therapie heeft ondergaan, of als u overgewicht heeft (BMI meer dan 30).

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Fareston nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. De dosis van sommige van deze geneesmiddelen moet misschien worden aangepast terwijl u met Fareston behandeld wordt. Vertel het met name uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- plastabletten (diuretica van het thiazidetype)
- geneesmiddelen om bloedklonters te voorkomen, zoals warfarine
- geneesmiddelen die worden gebruikt om epilepsie te behandelen, zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital
- geneesmiddelen die worden gebruikt om schimmelinfecties te behandelen, zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- geneesmiddelen die worden gebruikt om bacteriële infecties te behandelen (antibiotica), zoals erytromycine, claritromycine en telitromycine
- geneesmiddelen die worden gebruikt om virale infecties te behandelen, zoals ritonavir en nelfinavir.

Neem Fareston niet tegelijkertijd met de volgende geneesmiddelen in omdat het risico groter kan zijn dat uw hartslag verandert (zie rubriek 2, Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?):

- geneesmiddelen die worden gebruikt om een abnormaal hartritme te behandelen (antiarritmica), zoals quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodaron, sotalol, dofetilide en ibutilide
- geneesmiddelen die worden gebruikt om geestelijke en gedragsstoornissen te behandelen (neuroleptica), zoals fenothiazines, pimozide, sertindol, haloperidol en sultopride
- geneesmiddelen die worden gebruikt om infecties te behandelen (antimicrobiële middelen), zoals moxifloxacin, erytromycine (infusie), pentamidine en antimalariamiddelen (met name halofantrine)
- bepaalde geneesmiddelen om allergieën te behandelen, zoals terfenadine, astemizol en mizolastine
- overige: cisapride, intraveneus vincamine, bepridil, difemanil.

Wanneer u wordt opgenomen in het ziekenhuis of wanneer u een nieuw geneesmiddel wordt voorgeschreven, vertel uw arts dan dat u Fareston inneemt.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Fareston niet tijdens de zwangerschap of in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Fareston heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Fareston bevat lactose

Fareston bevat 28,5 mg lactose (als monohydraat) per tablet. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Andere hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De aanbevolen dosering is één tablet van 60 mg per dag, oraal ingenomen. Fareston kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Symptomen van overdosering kunnen duizeligheid en hoofdpijn zijn.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Indien u een dosis bent vergeten, neem dan de volgende tablet zoals gewoonlijk en zet de behandeling voort zoals aanbevolen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Indien u meerdere doses bent vergeten, stel dan uw arts op de hoogte en volg zijn aanwijzingen op.

Als u stopt met het innemen van dit middel

De behandeling met Fareston mag alleen gestopt worden op advies van uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- opvliegers, zweten.

Vaak (kan tot 1 op de 10 personen treffen):

- vermoeidheid, duizeligheid, depressie
- misselijkheid (ziek gevoel), overgeven
- huiduitslag, jeuk, oedeem (zwellings)
- bloeding van de baarmoeder, witte vloed.

Soms (kan tot 1 op de 100 personen treffen):

- hoofdpijn, slaapstoornissen
- gewichtstoename, verstopping, verlies van eetlust
- verdikking van het baarmoederslijmvlies (endometriumhypertrofie)
- bloedklonter, bijvoorbeeld in de long (trombo-embolische voorvallen)
- kortademigheid.

Zelden (kan tot 1 op de 1.000 personen treffen):

- een ronddraaiend gevoel (vertigo)
- aangroei op het baarmoederslijmvlies (endometriumpoliepen)
- stijging van leverenzymwaarden (toename van levertransaminases).

Zeer zelden (kan tot 1 op de 10.000 personen treffen):

- veranderingen van het baarmoederslijmvlies (endometrium), kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker)
- haaruitval (alopecia)

- troebel oogoppervlak (voorbijgaande opaciteit van het hoornvlies)
- gele verkleuring van de huid of van het wit van de ogen (geelzucht).

Niet bekend (*frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald*):

- laag aantal witte bloedcellen, die belangrijk zijn bij het bestrijden van infecties (leukopenie)
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- meer vetten (triglyceriden) in uw bloed.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende situaties waarneemt:

- zwelling of gevoeligheid in uw kuit
- onverklaarbare kortademigheid of plotselinge pijn op de borst
- vaginale bloeding of veranderingen in de vaginale afscheiding.

Fareston veroorzaakt bepaalde abnormale veranderingen in de elektrische registratie van het hart (elektrocardiogram of ECG). Zie rubriek 2, Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is toremifen; elke tablet bevat 60 mg (als citraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn maïszetmeel, lactosemonohydraat, povidon, natriumzetmeelglycolaat, microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Fareston eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte, ronde, platte tablet met schuine rand met op één zijde "TO 60".

30 en 100 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

Fabrikant

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

Lietuva

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

България

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Luxembourg/Luxemburg

Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

Česká republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Magyarország

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Danmark

Orion Corporation
Tlf.: +358 10 4261

Malta

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Deutschland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Nederland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Eesti

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Norge

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

Ελλάδα

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Österreich

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

España

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Polska

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

France

Orion Pharma
Tél: +33 (0) 1 85 18 00 00

Portugal

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Hrvatska

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ireland

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

Slovenija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ísland

Orion Corporation
Sími: +358 10 4261

Slovenská republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Italia

Orion Pharma S.r.l.
Tel: + 39 02 67876111

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Κύπρος

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Latvija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor toremifen, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over hypertriglyceridemie uit de literatuur en spontane gevallen, waaronder enkele gevallen met een nauw tijdsverband, een positieve de-challenge en/of re-challenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen toremifen en hypertriglyceridemie ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die toremifen bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor toremifen is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat toremifen bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.