

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fareston 60 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține toremifen (sub formă de citrat) 60 mg

Excipienți cu efect cunoscut:

Un comprimat conține lactoză 28.5 mg (sub formă de monohidrat). Pentru lista completă tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate albe, rotunde, cu marginea teșită, cu TO 60 imprimat pe fiecare parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament hormonal de primă alegere al cancerului mamar metastatic dependent hormonal pentru pacientele în postmenopauză.

Fareston nu este recomandat pentru pacientele cu tumori care nu conțin receptori estrogenici.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este 60 mg pe zi.

Insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Toremifen se va administra cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există nici o utilizare relevantă a Fareston la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Toremifen se administrează oral. Toremifen poate fi luat cu sau fără mâncare.

4.3 Contraindicații

- hiperplazia de endometru preexistentă și insuficiența hepatică severă reprezintă contraindicații pentru administrarea de toremifen pe termen lung.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
- atât în investigațiile preclinice cât și la oameni, s-au observat modificări ale electrofiziologiei cardiace în urma expunerii la toremifen, sub forma prelungirii intervalului QT. Din motive de siguranță a medicamentului, toremifen este contraindicat la pacienții cu:-

- prelungire a intervalului QT, congenitală sau dobândită, documentată
- modificări electrolitice, în special ale hipocalcemiei netratate
- bradicardie relevantă clinic
- insuficiență cardiacă relevantă clinic cu fracție de ejeție redusă a ventriculului stâng
- istoric anterior de aritmii simptomatice.

Toremifen nu trebuie utilizat simultan cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi de asemenea pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie efectuat un examen ginecologic înainte de administrarea tratamentului, cu accent pe cercetarea anomaliilor endometrice preexistente. După aceea examenul ginecologic trebuie repetat cel puțin o dată pe an. Se recomandă o monitorizare atentă a pacienților cu risc sporit de cancer de endometru, adică pacientele care suferă de hipertensiune sau diabet, cu IMC mare (>30) sau cu antecedente de terapie de substituție hormonală (vezi și pct. 4.8).

Au fost raportate anemie, leucopenie și trombocitopenie. Trebuie monitorizate valorile hematiilor, trombocitelor sau leucocitelor din sânge atunci când se utilizează Fareston.

Cazuri de insuficiență hepatică, inclusiv creșterea valorilor enzimelor hepatice (> 10 ori de limita normală), hepatită și icter au fost raportate la administrarea de toremifen. Cele mai multe dintre ele au avut loc în primele luni de tratament. Modul de afectare a ficatului a fost predominant hepatocelular.

Pacienții cu istoric de boală tromboembolică gravă nu ar trebui în general tratați cu toremifen (vezi și pct. 4.8).

S-a demonstrat că Fareston prelungește intervalul QTc pe electrocardiogramă la unii pacienți în funcție de doză. Următoarele informații referitoare la prelungirea intervalului QT au o importanță deosebită (pentru contraindicații vezi pct. 4.3).

Un studiu clinic asupra intervalului QT cu model paralel pe 5 grupuri (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifen 20 mg, 80 mg și 300 mg) a fost efectuat pe 250 de pacienți de sex masculin pentru a caracteriza efectele medicamentului toremifen pe durata intervalului QTc. Rezultatele acestui studiu indică un efect pozitiv clar al medicamentului toremifen în grupul cu 80 mg cu prelungiri medii de 21-26 ms. Referitor la grupul cu 20 mg, efectul este, de asemenea, semnificativ, conform ghidurilor ICH, cu un interval de încredere superior de 10-12 ms. Aceste rezultate sugerează puternic un efect important dependent de doză. Deoarece femeile tind să aibă un interval QTc principal prelungit comparativ cu bărbații, acestea pot fi mai sensibile la medicamentele care prelungesc intervalul QTc. Pacienții în vârstă pot fi, de asemenea, mai susceptibili la efectele medicamentelor asupra intervalului QT.

Fareston trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmice permanente (în special pacienții în vârstă) precum ischemia miocardică acută sau prelungirea intervalului QT, deoarece acesta poate conduce la un risc mărit de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) și stop cardiac (vezi și pct. 4.3).

Dacă în timpul tratamentului cu Fareston apar semne sau simptome care pot fi asociate cu aritmia cardiacă, tratamentul trebuie oprit și trebuie efectuată o electrocardiogramă.

Dacă intervalul QTc este > 500 ms, Fareston nu trebuie utilizat.

Se recomandă o monitorizare atentă a pacienților care suferă de insuficiență cardiacă necompensată sau angină pectorală gravă.

Hipercalcemia se poate manifesta la începutul tratamentului cu toremifen la pacienții cu metastază osoasă, de aceea acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape.

Nu sunt disponibile date sistematice legate de pacienții cu diabet labil, cu capacitate funcțională redusă sau pacienții cu insuficiență cardiacă.

Excipienți

Comprimatele de Fareston conțin lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1mmol sodiu (23mg) per comprimat, ceea ce înseamnă practic ”fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu poate fi exclus un efect aditiv asupra prelungirii intervalului QT între Fareston și alte medicamente care ar putea prelungi intervalul QTc, incluzând și următoarele medicamente. Acesta poate conduce la sporirea riscului de aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfulor. Prin urmare, administrarea simultană a medicamentului Fareston cu oricare dintre următoarele medicamente este contraindicată (vezi și pct. 4.3):

- antiaritmice clasa IA (de ex. chinidină, hidrochinidină, disopiramidă) sau
- antiaritmice clasa III (de ex. amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă),
- neuroleptice (de ex. fenotiazine, pimozidă, sertindol, haloperidol, sultopridă),
- anumiți agenți antimicrobieni (moxifloxacin, eritromicină IV, pentamidină, antimalarice, în special halofantrină),
- anumite antihistaminice (terfenadină, astemizol, mizolastină),
- altele (cisapridă, vincamină IV, bepridil, difemanil).

Medicamentele care scad excreția renală de calciu, de exemplu diureticele tiazidice, pot crește riscul de hipercalemie.

Inductorii enzimatici, cum ar fi fenobarbitalul, fenitoina sau carbamazepina, pot crește viteza de metabolizare a toremifenului, reducând astfel concentrația serică la starea de echilibru. În aceste cazuri poate fi necesară dublarea dozei zilnice.

Există o interacțiune cunoscută între antiestrogeni și anticoagulantele de tipul warfarinei care duce la creșterea marcată a timpului de sângerare. De aceea se recomandă evitarea administrării concomitente a acestor medicamente.

Teoretic, metabolismul toremifenului este inhibat de medicamente cunoscute ca inhibitoare ale sistemului enzimatic CYP 3A, sistem considerat responsabil de principalele căi metabolice ale toremifenului. Exemple de astfel de medicamente sunt imidazoli antifungici (ketoconazolul) și alte medicamente antifungice (itraconazol, voriconazol, posaconazol); inhibitori de proteaze (ritonavir, nelfinavir), macolide (claritromicină, eritromicină, telitromicină) Se recomandă multă prudență în cazul administrării concomitente a acestor medicamente cu toremifen.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date corespunzătoare privind administrarea de Fareston la femeile gravide. Studiile la animale au semnalat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Fareston nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

Alăptarea

La șobolani, s-a observat încetinirea creșterii în greutate a puilor pe perioada alăptării. Fareston nu trebuie administrat pe perioada alăptării.

Fertilitatea

Toremifen se recomandă la pacientele în postmenopauză.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Toremifen nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții: bufeuri, transpirație, hemoragie uterină, leucoree, oboseală, greață, erupții cutanate, mâncărimi, amețeli și depresii. Reacțiile sunt în general moderate și se datorează în special acțiunii hormonale a toremifenului.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$)

Foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Grup de organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)					cancer endometrial	
Tulburări hematologice și limfatice						trombocitopenie, anemie și leucopenie
Tulburări ale metabolismului și nutriției			pierderea apetitului			hipertrigliceridemie
Tulburări psihice		depresii	insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos		amețeli	dureri de cap			
Tulburări de vedere					opacitate temporară a corneei	
Tulburări de auz și ale urechii interne				vertij		
Tulburări vasculare	bufeuri		evenimente tromboembolice			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			dispnee			
Tulburări gastrointestinale		greață, vărsături	constipație			
Tulburări				creșterea	icter	hepatită

hepatobiliare				transaminazelor		steatoză hepatică
Modificări la nivelul pielii și țesutului subcutanat	transpirație	erupții cutanate, mâncărimi			alopecie	
Modificări la nivelul sistemului de reproducere și al sânilor		hemoragie uterină, leucoree	hipertrofie endometrială	polipi endometriali	hiperplazie de endometru	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		oboseală, edeme	creșteri în greutate			

Afecțiunile tromboembolitice includ tromboza venoasă profundă, tromboflebita și embolia pulmonară (vezi și pct. 4.4).

Tratamentul cu toremifen a fost asociat cu modificări ale valorilor enzimelor hepatice (creșterea transaminazelor) și în foarte rare cazuri cu disfuncții hepatice mai grave (icter).

Au fost semnalate puține cazuri de hipercalcemie la pacienții cu metastază osoasă, la începutul tratamentului cu toremifen.

Hipertrofia endometrială se poate dezvolta în timpul tratamentului din cauza efectului parțial estrogenic al toremifenului. Există riscul de modificări accentuate la nivel de endometru, inclusiv hiperplazie, polipi și cancer. Acest lucru se poate datora mecanismului de bază/stimularea estrogenică (vezi și pct. 4.4).

Fareston mărește intervalul QTc în funcție de doză (vezi și pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au observat vertigo, dureri de cap și amețeli în urma studiilor pe voluntari sănătoși la o doză zilnică de 680 mg. În cazurile de supradoză trebuie, de asemenea, luat în considerare potențialul de prelungire a intervalului QTc al medicamentului Fareston în funcție de doză. Nu există antidot specific și tratamentul este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Terapie endocrină, Antiestrogeni, Codul ATC: L02BA02

Toremifen este un derivat nonsteroidian al trifeniletilenei. Ca și alți membri ai acestei clase, precum tamoxifen și clomifen, toremifen se leagă de receptorii estrogenici și poate produce un efect estrogenic, antiestrogenic sau ambele efecte, în funcție de durata tratamentului, speciile de animale, sexul acestora, organul țintă și variabilele selectate. În general, totuși, derivații nonsteroidieni ai trifeniletilenei au efect predominant antiestrogenic la șobolani și oameni și estrogenic la șoareci.

La pacientele cu cancer mamar aflate în postmenopauză, tratamentul cu toremifen este însoțit de mici scăderi ale concentrației totale serice de colesterol și ale lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL).

Toremifen se leagă specific de receptorii estrogenici, competitiv cu estradiol, și inhibă stimularea indusă de estrogen a sintezei de ADN și a replicării celulare. În anumite forme experimentale de cancer și/sau prin folosirea unor doze mari, toremifen demonstrează efecte antitumorale care nu sunt estrogen-dependente.

Efectul antitumoral al toremifen în cancerul mamar se datorează în principal efectului antiestrogenic, deși alte mecanisme (schimbări ale expresiei oncogene, secreția factorului de creștere, inducerea apoptozei și influența asupra cineticii ciclului celular) pot fi de asemenea implicate în efectul antitumoral.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Toremifen este absorbit rapid după administrarea pe cale orală. Concentrațiile maxime în ser se obțin după circa 3 ore (interval de 2-5 ore). Consumul de alimente nu are nici un efect asupra gradului de absorbție, dar poate întârzia atingerea concentrației maxime cu 1,5 – 2 ore. Modificările survenite în urma consumului de alimente nu prezintă importanță clinică.

Distribuție

Curba concentrației serice poate fi descrisă printr-o ecuație biexponențială. Timpul de înjumătățire al primei faze (faza de distribuție) este de 4 ore (interval de 2 – 12 ore), iar al fazei a 2-a (faza de eliminare) este de 5 zile (interval de 2 – 10 zile). Parametrii de dispunere bazală (CL și V) nu pot fi estimați din cauza lipsei studiilor intravenoase. Toremifen se leagă masiv (> 99,5 %) de proteinele serice, în special de albumină. Toremifen se supune cineticii serice lineare în cazul dozelor orale între 11 și 680 mg. Concentrația principală de toremifen în stare stabilă este de 0,9 (interval 0,6 – 1,3) μg/ml la o doză recomandată de 60 mg pe zi.

Metabolizare

Toremifen este metabolizat extensiv. În serul uman principalul metabolit este N-demetiltoremifen cu timpul de înjumătățire principal de 11 zile (interval de 4 – 20 zile). Concentrațiile sale la starea de echilibru sunt aproape duble în comparație cu cele ale compusului nemetabolizat. Are activitate antiestrogenică similară, și totuși activitate antitumorală mai redusă decât compusul nemetabolizat.

Se leagă de proteinele plasmatice în proporție și mai mare decât toremifen, fracția de legare de proteine fiind > 99,9 %. Trei metaboliti minori au fost detectați în serul uman: (deaminohidroxi) toremifen, 4-hidroxitoremifen, și N,N-didemiltoremifen. Deși teoretic aceștia au efecte hormonale interesante, concentrațiile lor pe durata tratamentului cu toremifen sunt prea mici pentru a prezenta o importanță biologică semnificativă.

Eliminare

Toremifen este eliminat în special sub formă de metaboliti pe cale fecală. Ne putem aștepta la circulație enterohepatică. Circa 10 % din doza administrată se elimină pe cale urinară sub formă de metaboliti. Din cauza eliminării lente, concentrațiile în stare stabilă din serul sanguin se ating în 4 - 6 săptămâni.

Caracteristici la pacienți

Eficacitatea clinică antitumorală și concentrațiile serice nu au o corelare pozitivă la doza zilnică recomandată de 60 mg.

Nu există informații disponibile despre metabolismul polimorfic. Complexul de enzime, cunoscut ca fiind responsabil de metabolismul toremifenului la oameni, este oxidaza hepatică cu funcție mixtă

dependentă de citocromul P450. Principala cale metabolică, N-demetilarea, este mediată în special de CYP 3A.

Caracteristicile farmacocinetice ale toremifenului au fost investigate în cadrul unui studiu deschis cu 4 grupuri paralele de câte 10 subiecți: subiecți normali, pacienți cu insuficiență hepatică (media AST 57 U/L - media ALT 76 U/L – media gamma GT 329 U/L) sau cu funcție hepatică activată (media AST 25 U/L - media ALT 30 U/L - media gamma GT 91 U/L – pacienți tratați cu antiepileptice) și pacienți cu insuficiență renală (creatinină: 176 μ mol/L). În acest studiu proprietățile cinetice ale toremifenului la pacienții cu insuficiență renală nu au fost modificate semnificativ în comparație cu pacienții normali. Eliminarea toremifenului și a metaboliților acestuia s-a mărit considerabil la pacienții cu funcție hepatică activată și a scăzut la cei cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută a toremifenului este scăzută cu o valoare LD-50 la șobolani și șoareci de peste 2000 mg/kg. În studii repetate de toxicitate cauza morții la șobolani este gastrodilatația. În studiile de toxicitate acută și cronică, majoritatea rezultatelor evidențiază efectele hormonale ale toremifenului. Celelalte rezultate nu sunt semnificative din punct de vedere toxicologic. Toremifen nu a manifestat nici un fel de genotoxicitate și nu s-a dovedit a fi carcinogenic la șobolani. La șoareci, estrogenii induc tumori ovariene și testiculare precum și hiperostoza și osteosarcome. Toremifen are la șoareci un efect de tip estrogen cu specificitate de specie și provoacă tumori similare. Se afirmă că aceste date nu sunt foarte relevante pentru siguranța la oameni, deoarece în cazul acestora toremifenul acționează mai mult ca un antiestrogen.

Studiile non-clinice *in vitro* și *in vivo* au demonstrat potențialul medicamentului toremifen și al metabolitului său de a prelungi repolarizarea cardiacă și acest lucru poate fi atribuit blocării canalelor hERG.

In vivo, concentrațiile plasmatice crescute, la maimuțe, au cauzat o prelungire de 24% a intervalului QTc, care este similară cu constatările privind intervalul QTc la oameni.

Trebuie, de asemenea, menționat faptul că C_{max} observat la maimuțe (1800 ng/ml) este de două ori mai mare față de C_{max} mediu observat la oameni, la o doză zilnică de 60 mg.

Studiile privind potențialul de acțiune pe inimă izolată de iepure au indicat faptul că toremifen induce modificări electrofiziologice cardiace care încep să se dezvolte la concentrații de aproximativ 10 ori mai mari față de concentrația terapeutică a formei libere calculate în plasma umană.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Lactoză monohidrat
Povidonă
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Oxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din folie verde de PVC și folie din aluminiu într-o cutie de carton.

Mărimea ambalajului: 30 și 100 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 februarie 1996
Data ultimei reautorizări: 2 februarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII ȘAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil cu eliberarea seriei

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo Finlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele de depunere a RPAS pentru acest medicament sunt redată în lista de date de referință și frecvența de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare vor fi publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

AMBALAJ DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fareston 60 mg comprimate
toremifen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat conține toremifen (sub formă de citrat) 60 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Conține lactoză monohidrat. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

30 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORION CORPORATION
Orionintie 1
FI-02200 ESPOO
FINLANDA

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

fareston 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]
SN: {număr} [număr de serie]
NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fareston 60 mg comprimate

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORION CORPORATION

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria:

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Fareston 60 mg comprimate toremifen

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Fareston și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Fareston
3. Cum să luați Fareston
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fareston
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Fareston și pentru ce se utilizează

Fareston conține substanța activă toremifen, un antiestrogen. Fareston se utilizează pentru tratamentul anumitor forme de tumoră mamară la femeile în postmenopauză.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Fareston

Nu luați Fareston

- dacă sunteți alergic la toremifen sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul. 6).
- dacă suferiți de îngroșarea peretelui uterin
- dacă aveți afecțiuni hepatice grave
- dacă v-ați născut cu sau aveți orice afecțiune care determină anumite modificări anormale ale înregistrării electrice a activității inimii (electrocardiogramă sau EKG)
- dacă aveți un dezechilibru al sărurilor din sânge, în special concentrații scăzute de potasiu în sânge (hipocalcemie) care nu sunt în prezent remediate prin tratament
- dacă aveți un ritm cardiac foarte redus (bradicardie)
- dacă suferiți de o afecțiune cardiacă
- dacă aveți un istoric de ritmuri cardiace anormale (aritmii)
- dacă luați alte medicamente care vă pot afecta inima (vezi punctul 2. Alte medicamente si Fareston).

Aceasta deoarece Fareston vă poate afecta inima prin întârzierea conducerii semnalelor electrice în inima dumneavoastră (prelungirea intervalului QT).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Fareston , adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți diabet zaharat instabil
- dacă starea dumneavoastră generală este deteriorată sever

- dacă ați avut anterior o boală în care sângele formează cheaguri în vase, de exemplu la nivelul plămânilor (embolie pulmonară) sau la nivelul venelor picioarelor (tromboză venoasă profundă).
- dacă aveți un ritm anormal al inimii în timp ce luați Fareston. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să încetați să luați Fareston și să efectuați o analiză pentru a vedea cum funcționează inima dumneavoastră (EKG). (vezi punctul 2 Nu luați Fareston)
- în cazul în care cancerul de care suferiți s-a răspândit la nivelul oaselor (metastază osoasă), deoarece concentrațiile de calciu din sânge pot crește la începutul tratamentului cu Fareston. Medicul dumneavoastră va efectua controale medicale periodice.
- dacă medicul dumneavoastră v-a spus că este posibil să aveți o intoleranță la anumite zaharuri, precum lactoză (vezi punctul 2 Fareston conține lactoză).

Trebuie să efectuați examinări ginecologice înainte de a începe tratamentul cu Fareston și cel puțin o dată pe an după începerea tratamentului cu Fareston. Medicul dumneavoastră va efectua controale regulate în cazul în care aveți hipertensiune arterială, diabet zaharat, ați efectuat terapie de substituție hormonală sau dacă suferiți de obezitate (IMC peste 30).

Alte medicamente și Fareston

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil ca dozele unora dintre acestea să trebuiască să fie ajustate în timp ce luați Fareston. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele:

- comprimate pentru eliminarea apei (diuretice de tipul tiazidelor)
- medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui, precum warfarina
- medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei, precum carbamazepină, fenitoină, fenobarbital)
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice, precum ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (antibiotice), precum eritromicină, claritomicină, telitromicină.
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecției virale, cum ar fi ritonavir și nelfinavir.

Nu luați Fareston împreună cu următoarele medicamente, deoarece există un risc crescut ca ritmul inimii dumneavoastră să fie modificat (vezi punctul 2 Nu luați Fareston):

- medicamente utilizate pentru tratamentul ritmului anormal al inimii (antiaritmice); precum chinidină, hidrochinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol, dofetilidă și ibutilidă
- medicamente utilizate pentru tratamentul tulburărilor mentale și comportamentele (neuroleptice); precum fenotiazine, pimozidă, sertindol, haloperidol și sultopridă
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor (anumite antibiotice; precum moxifloxacină, eritromicină (perfuzie), pentamidină și antimalarice (în special halofantrină)
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul alergiilor; precum terfenadină, astemizol și mizolastină)
- altele: cisapridă, vincamină administrată intravenos, bepridil, difemanil.

Dacă vă internați în spital sau dacă vi se prescrie un nou medicament, vă rugăm să-i spuneți medicului că luați Fareston.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Fareston în timpul sarcinii sau alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Fareston nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Fareston conține lactoză

Fareston conține 28,5 mg lactoză (sub formă de monohidrat) per comprimat. Dacă medicul v-a spus că aveți o intoleranță la anumite zaharuri, consultați medicul înainte de a lua acest medicament.

Alți excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1mmol sodiu (23mg) per comprimat, ceea ce înseamnă practic ”fără sodiu”.

3. Cum sa luați Fareston

Luați întotdeauna acest medicament întotdeauna exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza obișnuită este un comprimat de 60 mg luat pe cale orală, o dată pe zi. Fareston poate fi luat cu sau fără mâncare.

Dacă luați o doză mai mare de Fareston

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau celui mai apropiat spital. Printre simptomele posibile în caz de supradoză se numără amețelile și durerile de cap.

Dacă uitați să luați Fareston

Dacă uitați să luați o doză luați următorul comprimat ca de obicei și continuați tratamentul așa cum vi s-a recomandat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Dacă ați sărit mai multe doze, înștiințați-vă medicul și urmați instrucțiunile acestuia.

Dacă încetați să luați Fareston

Tratamentul cu Fareston nu se poate opri decât la recomandarea medicului.

Dacă aveți întrebări suplimentare legate de administrarea acestui medicament, întrebați medicul sau farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- bufeuri, transpirație.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- oboseală, amețeli, depresie
- greață (stări de vomă), vărsături
- erupții cutanate, mâncărimi, edem (umflare)
- hemoragie uterină, scaun alb.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- dureri de cap, tulburări de somn
- creșteri în greutate, constipație, pierderea apetitului pentru alimente
- îngroșarea mucoasei uterine (hipertrofie endometrială),
- cheaguri de sânge, de exemplu la nivelul plămânilor (evenimente tromboembolice)
- dificultăți în respirație.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- o senzație de rotire (vertij)
- formațiuni în mucoasa uterină (polipi endometriali)
- creșterea valorilor enzimelor hepatice (creșterea transaminazelor hepatice).

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- modificări ale mucoasei uterine (endometru), cancer al mucoasei uterine (cancer endometrial)
- căderea părului (alopecie)
- tulburarea suprafeței oculare (opacitate temporară a corneei)
- îngălbenirea pielii și a albului ochilor (icter).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- număr redus de celule albe din sânge, care sunt importante pentru combaterea infecțiilor (leucopenie)
- număr redus de celule roșii din sânge (anemie)
- număr redus de trombocite (trombocitopenie).
- inflamație a ficatului (hepatită)
- nivel ridicat în sânge al trigliceridelor, care sunt un tip de grăsimi

Trebuie să-l contactați pe medicul dumneavoastră imediat dacă observați oricare din următoarele:

- balonări sau sensibilitate la nivelul gambelor
- scurtarea inexplicabilă a respirațiilor sau dureri bruște la nivelul pieptului
- hemoragii vaginale sau modificări ale secreției vaginale.

Fareston determină anumite modificări anormale în înregistrarea activității inimii (electrocardiogramă sau EKG). Vezi punctul 2 Atenționări și precauții.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse posibile, nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.**

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fareston

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament Fareston după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Fareston

- Substanța activă este citrat de toremifen; fiecare comprimat conține 60 mg (sub formă de citrat).
- Celelalte componente sunt amidon de porumb, lactoză monohidrat, povidonă, glicolat de amidon de sodiu, celuloză microcristalină, oxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de magneziu.

Cum arată Fareston și conținutul ambalajului

Comprimate albe, rotunde, plate, cu marginea teșită având TO 60 înscris pe o parte.

30 și 100 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo

Finlanda

Producătorul

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în data de

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS (-uri) pentru toremifen, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile privind hipertrigliceridemia, provenite din literatură și din cazurile spontane, inclusiv unele cazuri cu o relație temporală strânsă, dispariția reacțiilor adverse după întreruperea medicamentului (de-challenge pozitiv) și/sau reapariția reacțiilor adverse după readministrarea medicamentului (re-challenge pozitiv), și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între toremifen și hipertrigliceridemie este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin torefemifen ar trebui modificate în consecință.

După ce a revizuit recomandarea PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și motivele PRAC pentru recomandare.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru toremifen, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin toremifen rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.