

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fareston 60 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera: 60 mg toremifenu (w postaci cytrynianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletka zawiera 28,5 mg laktozy (w postaci jednowodzianu). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, okrągłe, płaskie tabletki o ostrych kantach z wytłoczonym napisem TO 60 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek pierwszego rzutu w leczeniu hormonalnym hormonozależnego raka piersi z przerzutami u kobiet po menopauzie. Nie zaleca się stosowania leku Fareston w leczeniu nowotworów pozbawionych receptorów estrogenowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 60 mg na dobę.

Stosowanie w niewydolności nerek.

Nie ma konieczności zmniejszania dawki.

Stosowanie w niewydolności wątroby

Toremifen powinien być stosowany ostrożnie w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkt 5.2.).

Dzieci i młodzież

Nie ma właściwego wskazania do stosowania leku Fareston u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Toremifen jest podawany doustnie. Toremifen może być przyjmowany z posiłkiem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

- rozrost endometrium i ciężka niewydolność wątroby są przeciwwskazaniami do długotrwałego stosowania
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- zarówno w badaniach nieklinicznych, jak i u ludzi wykazano odchylenia elektrofizjologiczne, w obrębie mięśnia sercowego, po ekspozycji na toremifen, przyjmujące postać wydłużenia

odstępu QT. W związku z tym, ze względów bezpieczeństwa, toremifen jest przeciwwskazany u pacjentek, u których stwierdza się:

- wrodzony lub udokumentowany nabyty zespół wydłużenia odstępu QT,
- zaburzenia elektrolitowe, szczególnie niewyrównaną hipokaliemię,
- klinicznie istotny rzadkoskurcz,
- klinicznie istotną niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory,
- arytmie objawowe w przeszłości.

Toremifenu nie powinno się zatem stosować jednocześnie z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT (porównaj punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie ginekologiczne, zwracając uwagę na istniejące zmiany endometrium. Badanie ginekologiczne powinno się powtórzyć co najmniej raz w roku. Pacjentki z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia raka endometrium, np. pacjentki z nadciśnieniem tętniczym krwi lub cukrzycą, mające duży współczynnik BMI (> 30) lub stosujące w przeszłości hormonalną terapię zastępczą powinny być pod szczególną obserwacją (patrz także punkt 4.8).

Zgłaszano przypadki niedokrwistości, leukopenii i trombocytopenii. W trakcie stosowania produktu leczniczego Fareston należy kontrolować liczbę czerwonych krwinek, leukocytów i płytek krwi.

Przypadki uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (> 10-krotnie górnej granicy normy), zapalenie wątroby i żółtaczka były zgłaszane podczas stosowania toremifenu. Większość z nich wystąpiła w trakcie pierwszych miesięcy leczenia. Uszkodzenie wątroby występowało przeważnie na poziomie komórek wątroby.

Pacjentki z ciężką chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie zasadniczo nie powinny być leczone toremifenem (patrz także punkt 4.8).

Wykazano, że Fareston powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie u części pacjentów. Poniżej podano szczególnie istotne informacje dotyczące wydłużenia odstępu QT (przeciwwskazania – patrz punkt 4.3).

Przeprowadzono badanie kliniczne w 5 grupach (placebo, moksyflokscyna w dawce 400 mg oraz toremifen w dawce 20 mg, 80 mg i 300 mg) z udziałem 250 mężczyzn w celu scharakteryzowania wpływu toremifenu na czas trwania odstępu QTc. Badanie wykazało wyraźnie pozytywny wpływ toremifenu w grupie otrzymującej dawkę 80 mg, w której odstęp QTc uległ wydłużeniu średnio o 21-26 ms. W grupie otrzymującej dawkę 20 mg efekt ten był również dość znaczny, według wytycznych ICH, a górna granica przedziału ufności wynosiła 10-12 ms. Wyniki tego badania zdecydowanie wskazują na istnienie istotnego efektu zależnego od dawki. Ponieważ u kobiet odstęp QTc jest zazwyczaj wyjściowo dłuższy niż u mężczyzn, mogą być one bardziej wrażliwe na działanie leków powodujących wydłużenie odstępu QTc. Również pacjentki w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwe na wywoływane przez lek wydłużenie odstępu QT.

Fareston powinno się ostrożnie stosować u pacjentek ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia arytmii (szczególnie u pacjentek w podeszłym wieku), takimi jak ostre niedokrwienie mięśnia sercowego lub zespół wydłużenia odstępu QT, gdyż może to prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia arytmii komorowych (w tym *torsade de pointes*) i nagłego zatrzymania krążenia (patrz również punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych, które mogą być związane z arytmią serca, w trakcie leczenia produktem Fareston, leczenie należy przerwać i wykonać badanie EKG.

Jeśli odstęp QTc przekracza 500 ms, leku Fareston nie należy stosować.

Pacjentki z niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężką postacią dławicy piersiowej powinny być pod ścisłą obserwacją.

Na początku leczenia toremifenem u pacjentek z przerzutami do kości może wystąpić hiperkalcemia. Pacjentki te powinny być pod ścisłą obserwacją.

Brak dostępnych systematycznych danych na temat pacjentek z niestabilną cukrzycą, w ciężkim stanie ogólnym i z niewydolnością serca.

Substancje pomocnicze

Lek Fareston w tabletkach zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć addytywnego w stosunku do leku Fareston wpływu wymienionych poniżej leków oraz innych produktów leczniczych, które mogą powodować wydłużenie odstępu QTc. Może to prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia arytmii komorowych, w tym *torsade de pointes*. Z tego też względu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie leku Fareston i któregośkolwiek z następujących produktów leczniczych (patrz również punkt 4.3):

- leków przeciwartmicznych klasy IA (np. chinidyny, hydrochinidyny, dyzopiramidu)
- leków przeciwartmicznych klasy III (np. amiodaronu, sotalolu, dofetylidu, ibutylidu)
- neuroleptyków (np. pochodnych fenotiazyny, pimozydu, sertyndolu, haloperydolu, sultoprydu)
- niektórych leków przeciwdrobnoustrojowych (moksyflokscyny, erytromycyny *iv*, pentamidyny, leków przeciwmalarycznych, zwłaszcza halofantryny)
- niektórych leków przeciwhistaminowych (terfenadyny, astemizolu, mizolastyny)
- innych leków (cyzaprydu, winkaminy *i.v.*, beprydylu, difemanilu).

Leki zmniejszające wydzielanie nerkowe wapnia np. tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko podwyższenia jego stężenia we krwi.

Leki indukujące aktywność enzymatyczną, np. fenobarbital, fenytoina i karbamazepina, mogą przyspieszać metabolizm toremifenu i w konsekwencji, obniżać jego stężenie w stanie stacjonarnym w surowicy. W tych przypadkach może być konieczne podwojenie dobowej dawki leku.

Należy unikać jednoczesnego stosowania środków przeciwzakrzepowych typu warfaryny z toremifenem, gdyż następuje wówczas interakcja prowadząca do istotnego wydłużenia czasu krwawienia.

Metabolizm toremifenu jest hamowany przez leki blokujące układ enzymatyczny CYP3A (odpowiedzialny za metabolizm tego leku) takie, jak przeciwgrzybicze imidazole (ketokonazol); inne leki przeciwgrzybicze (itraconazol, worykonazol, posakonazol); inhibitory proteazy (rytonawir, nelfinawir), makrolidy (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna). Należy dokładnie rozważyć zastosowanie tych leków jednocześnie z toremifenem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku Fareston u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Leku Fareston nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Obserwowano zmniejszanie masy ciała u potomstwa w trakcie laktacji u szczurów.

Leku Fareston nie należy stosować w czasie laktacji.

Płodność

Toremifen przeznaczony jest dla kobiet po menopauzie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Toremifen nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: uderzenia gorąca, pocenie się, krwawienia z macicy, upławy białe, zmęczenie, nudności, wysypka, świąd, zawroty głowy, depresja. Objawy są zazwyczaj łagodne i najczęściej związane z hormonalnym działaniem toremifenu.

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana następująco:

bardzo częste ($\geq 1/10$);

częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$);

rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$);

bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					Rak endometrium	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						Trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Utrata apetytu			Hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne		Depresja	Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy	Bóle głowy			
Zaburzenia oka					Przemijające zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika				Zaburzenia równowagi		

Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca		Zaburzenia zatorowo-zakrzepowe			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty	Zaparcia			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Żółtaczka	Zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pocenie się	Wysypka, świąd			Łysienie	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi,		Krwawienia z macicy, białe upławy	Przerost endometrium	Polipy endometrium	Hiperplazja endometrium	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, obrzęki	Zwiększenie masy ciała			

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe dotyczą zakrzepicy żył głębokich, zakrzepowego zapalenia żył i zatorowości płucnej (patrz także punkt 4.4).

Leczenie toremifenem powoduje zmiany w aktywności enzymów wątrobowych (zwiększenie aktywności aminotransferaz) i, w bardzo rzadkich przypadkach, inne poważniejsze zaburzenia czynności wątroby (żółtaczka).

U kilku pacjentek z przerzutami do kości na początku leczenia występowała hiperkalcemia.

W trakcie leczenia może wystąpić przerost endometrium z powodu częściowego wpływu estrogenowego toremifenu. Istnieje ryzyko wzrostu częstości występowania innych zmian endometrium, w tym hiperplazji, polipów i raka. Może to być spowodowane podstawowym mechanizmem/stymulacją estrogenową (patrz także punkt 4.4).

Fareston powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT (porównaj punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zaburzenia równowagi, bóle i zawroty głowy obserwowano u zdrowych ochotników po podaniu dawki 680 mg na dobę. Możliwość powodowania przez Fareston zależnego od dawki wydłużenia odstępu QTc należy również brać pod uwagę w przypadkach przedawkowania.

Nie istnieje swoista odtrutka przeciw zatruciu toremifenem. Leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, Antyestrogeny, kod ATC: L02 BA 02

Toremifen jest niesteroidową pochodną trójfenyloetylenu. Podobnie jak inni przedstawiciele tej grupy leków, np.: tamoksyfen, klomifen, toremifen wiąże się z receptorami estrogenowymi i, w zależności od czasu stosowania, gatunku zwierzęcia, płci i organu, działa estrogenowo lub przeciwestrogenowo. Jednakże, zasadniczo, niesteroidowe pochodne trójfenyloetylenu u szczurów i ludzi wykazują głównie działanie przeciwestrogenowe, a u myszy estrogenowe.

U pacjentek po menopauzie z rakiem piersi podczas leczenia toremifenem występuje nieznaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu i lipoprotein niskiej gęstości (LDL) w surowicy krwi.

Toremifen wykazuje powinowactwo do receptorów estrogenowych, konkurencyjnie do estradiolu i hamuje indukowaną przez estrogen syntezę DNA oraz replikację komórek. W przypadku niektórych raków eksperymentalnych i (lub) stosowania wysokich dawek toremifenu, produkt wykazywał nieestrogenozależne działanie przeciwnowotworowe.

Przeciwnowotworowe działanie toremifenu na raka piersi w znacznej mierze wynika z jego działania przeciwestrogenowego, mimo że inne mechanizmy działania (zmiany w ekspresji onkogenowej, wydzielanie czynnika wzrostu, indukcja apoptozy oraz wpływ na kinetykę cyklu komórkowego) mogą także uczestniczyć w działaniu przeciwnowotworowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Toremifen jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 3 godzinach (od 2 – 5 godzin). Przyjmowanie pokarmu nie zmniejsza stopnia absorpcji, ale może opóźnić wystąpienie stężenia maksymalnego o 1,5 – 2 godzin, co jednak nie ma znaczenia klinicznego. Zmiany w wyniku równoczesnego przyjmowania pokarmu nie mają znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

Krzywa przedstawiająca stężenie leku w surowicy może być opisana równaniem dwuwykładniczym. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 4 godziny (zakres od 2 – 12 godzin), a w fazie eliminacji 5 dni (2 – 10 dni). Podstawowe parametry farmakokinetyczne (CL – klirens całkowity i V- objętość dystrybucji) nie mogą być oznaczone z powodu braku badania po podaniu leku dożylnie. Toremifen wiąże się w >99,5% z białkami surowicy, głównie z albuminami. Toremifen w dawce dobowej od 11 mg do 680 mg, wykazuje liniową kinetykę stężeń w surowicy. Po podaniu zalecanej dobowej dawki toremifenu 60 mg w stanie stacjonarnym uzyskiwano średnie wartości stężeń 0,9 µg/ml (zakres od 0,6 – 1,3 µg/ml).

Metabolizm

Toremifen jest szybko metabolizowany, a głównym metabolitem występującym w surowicy ludzkiej jest N-demetylotoremifen, charakteryzujący się średnim okresem półtrwania 11 dni (zakres 4 – 20 dni). W stanie stacjonarnym jego stężenie w surowicy jest dwukrotnie wyższe niż stężenie substancji macierzystej. Charakteryzuje się podobnym przeciwestrogenowym i słabszym przeciwnowotworowym działaniem w porównaniu z substancją macierzystą. Metabolit ten wiąże się z białkami surowicy nawet w większym stopniu niż toremifen, a frakcja związana stanowi > 99,9%. W surowicy ludzkiej zidentyfikowano trzy inne metabolity, występujące w niższym stężeniu: deaminohydroksytoremifen, 4-hydroksytoremifen i N,N-didemetylotoremifen.

Mają one teoretycznie działanie hormonalne, ale ich stężenie w czasie terapii toremifenem jest za małe, żeby miało większe znaczenie biologiczne.

Eliminacja

Większość leku jest wydalana z kałem w postaci metabolitów. Można się spodziewać leku w krążeniu wątrobowo-jelitowym. Z moczem wydalane jest około 10% podanej dawki. Wskutek powolnej eliminacji, lek osiąga stan stacjonarny w surowicy po 4 do 6 tygodniach.

Charakterystyka grup pacjentów

Po podaniu toremifenu w dawce 60 mg na dobę nie występuje korelacja dodatnia pomiędzy klinicznym oddziaływaniem przeciwnowotworowym i stężeniem leku w surowicy.

Brak danych na temat metabolizmu polimorficznego. Metabolizm toremifenu powiązany jest z występowaniem w organizmie ludzkim, zależnej od cytochromu P-450, wielofunkcyjnej oksydazy wątrobowej, a szlak metaboliczny N-demetylacji zależy głównie od aktywności układu enzymatycznego CYP 3A.

Badania farmakokinetyczne toremifenu były prowadzone jako badania otwarte z udziałem 4 równoległych, dziesięcioosobowych grup: zdrowi pacjenci, pacjenci z uszkodzoną wątrobą (średnie wartości AspAT 57 j.m./l – średnie wartości AlAT 76 j.m./l – średnie gamma GT 329 j.m./l), pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (średnie wartości AspAT 25 j.m./l – średnie wartości AlAT 30 j.m./l – średnie gamma GT 91 j.m./l – pacjenci leczeni przeciwpadaczkowo) oraz pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny: 176 μ mol/l). Parametry kinetyczne toremifenu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek były nieznacznie zmienione w porównaniu z parametrami kinetycznymi toremifenu osób zdrowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po dawce jednorazowej toremifenu jest mała, LD₅₀ u szczurów i myszy jest wyższa niż 2000 mg/kg. W badaniach toksyczności po dawce wielokrotnej przyczyną śmierci szczurów było rozszerzenie żołądka. Inne zmiany kliniczne nie miały znaczenia toksykologicznego. W badaniach na szczurach toremifen nie wykazuje oddziaływania genotoksycznego i rakotwórczego. W badaniach na myszach, estrogeny indukowały powstawanie nowotworów jajników i jąder, a także nadmierny rozrost kości i raka kości. Toremfifen charakteryzuje się gatunkowo specyficznym dla myszy działaniem estrogenopodobnym i wywołuje podobne nowotwory. Te zmiany kliniczne mogą mieć niewielkie znaczenie w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku u ludzi, u których toremifen wykazuje głównie działanie przeciwestrogenowe.

W nieklinicznych badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, iż toremifen i jego metabolit mogą powodować wydłużenie okresu repolaryzacji mięśnia sercowego, co może być wywołane blokadą kanałów hERG.

W warunkach *in vivo*, wysokie stężenie w osoczu u małp powodowało 24% wydłużenie odstępu QTc, co pokrywa się z obserwacjami dotyczącymi odstępu QTc u ludzi.

Należy też zauważyć, że $C_{\max}$ u małp (1800 ng/ml) jest dwukrotnie wyższy niż $C_{\max}$ u ludzi po dawce dobowej wynoszącej 60 mg.

Badania oceniające potencjały czynnościowe w izolowanych sercach królików wykazały, że toremifen wywołuje zmiany elektrofizjologiczne pojawiające się przy stężeniach mniej więcej 10-krotnych w porównaniu z wyliczonym wolnym stężeniem terapeutycznym u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna
Powidon
Karboksymetyloskrobia sodowa
Stearynian magnezu
Celuloza mikrokrystaliczna
Koloidalny dwutlenek krzemu bezwodny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z zielonej folii PCW/Al. w kartonowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 luty 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 luty 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekcznych <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fareston 60 mg tabletki
toremifen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletka zawiera 60 mg toremifenu w postaci cytrynianu,

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki

30 tabletek

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia
(logo podmiotu odpowiedzialnego)

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

fareston 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}, jeśli lokalnie dotyczy

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fareston 60 mg tabletki
toremifen

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Orion Corporation
(logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Fareston 60 mg tabletki toremifen

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Fareston i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fareston
3. Jak stosować Fareston
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fareston
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Fareston i w jakim celu się go stosuje

Fareston zawiera substancję czynną toremifen, jest antyestrogenem. Fareston jest lekiem stosowanym w leczeniu określonego typu guza piersi u kobiet po menopauzie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fareston

Kiedy nie stosować leku Fareston:

- jeśli pacjentka ma uczulenie na toremifen lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
 - jeśli występuje pogrubienie śluzówki macicy
 - w przypadku ciężkiej choroby wątroby
 - jeśli u pacjentki występuje wrodzone lub nabyte schorzenie powodujące pewne nieprawidłowe zmiany w badaniu rejestrującym czynność elektryczną serca (w elektrokardiogramie lub EKG)
 - jeśli u pacjentki występują zaburzenia elektrolitowe, szczególnie niewyrównany lekami obniżony poziom potasu we krwi (hipokaliemia)
 - jeśli u pacjentki występuje bardzo wolna akcja serca (rzadkoskurcz, inaczej bradykardia)
 - jeśli u pacjentki występuje niewydolność serca
 - jeśli u pacjentki występowały zaburzenia rytmu serca (arytmie)
 - jeśli pacjentka przyjmuje inne leki mające wpływ na serce (patrz punkt 2 podpunkt zatytułowany „Lek Fareston a inne leki”)
- Jest to spowodowane tym, że Fareston może mieć wpływ na serce poprzez wydłużenie przewodzenia pobudzeń elektrycznych w sercu (wydłużenie odstępu QT).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Fareston należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- w przypadku niestabilnej cukrzycy
- jeśli pacjentka jest w ciężkim stanie ogólnym
- jeśli w wywiadzie stwierdzono występowanie stanu, w którym tworzyły się zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych i na przykład w płucach (zatorowość płucna) lub zakrzepy krwi w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich)

- jeśli pacjentka doświadcza nieprawidłowości rytmu serca podczas stosowania leku Fareston. Lekarz może zalecić zaprzestanie stosowania leku Fareston i wykonanie badań medycznych by potwierdzić czynność serca (EKG). (patrz punkt 2 „Kiedy nie stosować leku Fareston:”).
- jeśli występują choroby serca, w tym ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa)
- jeśli nowotwór rozprzestrzenił się do kości (przerzuty do kości), w początkowym okresie leczenia lekiem Fareston może wystąpić zwiększenie stężenia wapnia we krwi. Lekarz zaleci regularną kontrolę.
- jeśli pacjentka została poinformowana przez lekarza, że występuje u niej nietolerancja niektórych cukrów, takich jak laktoza (patrz punkt 2 „Fareston zawiera laktozę”).

Pacjentka powinna zgłosić się na badania ginekologiczne, które powinny zostać wykonane przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fareston i regularnie przynajmniej raz w roku po rozpoczęciu leczenia lekiem Fareston. Lekarz zaleci regularną kontrolę, jeśli u pacjentki występuje wysokie ciśnienie krwi, cukrzyca, pacjentka przyjmuje hormonalną terapię zastępczą lub jeśli u pacjentki występuje otyłość (BMI powyżej 30).

Lek Fareston a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. W trakcie leczenia lekiem Fareston, dawki niektórych leków należy dostosować. W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniżej wymienionych leków:

- leki moczopędne (w tym tiazydowe leki moczopędne)
- leki stosowane w celu utrzymania prawidłowej krzepliwości krwi, takie jak warfaryna
- leki stosowane w leczeniu padaczki takie, jak: karbamazepina, fenytoina, fenobarbital
- leki stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych takie jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, posakonazol
- leki stosowane w leczeniu infekcji bakteryjnych (antybiotyki) takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna
- leki stosowane w leczeniu infekcji wirusowych takie jak: rytonawir, nelfinawir.

Nie należy stosować leku Fareston jednocześnie z następującymi lekami, ponieważ powoduje to zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentki (patrz punkt 2 „Kiedy nie stosować leku Fareston:”):

- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (leki przeciwarytmiczne), takie jak: chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol, dofetylid oraz ibutyliid
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania (neuroleptyki), takie jak pochodne fenotiazyny, pimozyd, sertyndol, haloperydol oraz sultopryd
- leki stosowane w leczeniu infekcji (leki przeciwdrobnoustrojowe), takie jak: moksyflokscyna, erytromycyna (do infuzji), pentamidyna oraz leki przeciwmalaryczne (zwłaszcza halofantryna)
- niektóre leki stosowane w leczeniu alergii, takie jak: terfenadyna, astemizol oraz mizolastyna
- inne leki: cyzapryd, winkamina *iv.*, beprydyl, difemanil.

Jeśli pacjentka zostaje przyjęta do szpitala lub zostały jej przepisane nowe leki powinna poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowaniu leku Fareston.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Fareston w okresie ciąży i okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Fareston nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Fareston zawiera laktozę

Fareston zawiera 28,5 mg laktozy (w postaci jednowodzianu) w tabletkach. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Inne substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Fareston

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj stosowana dawka leku Fareston, to 1 tabletkę (60 mg) na dobę. Przyjmować doustnie. Fareston może być przyjmowany z posiłkiem lub bez.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Fareston

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza prowadzącego, farmaceutę lub najbliższy szpital. Objawy przedawkowania leku Fareston to zawroty i bóle głowy.

Pominięcie przyjęcia dawki leku Fareston

W przypadku pominięcia jednej dawki należy przyjąć kolejną tabletkę jak zwykle i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pominięto kilka dawek należy poinformować lekarza prowadzącego i postępować zgodnie z jego zaleceniami.

Przerwanie stosowania leku Fareston

Leczenie lekiem Fareston może być przerwane tylko na zlecenie lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- uderzenia gorąca, pocenie się.

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- zmęczenie, zawroty głowy, depresja
- nudności (mdłości), wymioty
- wysypka, świąd, obrzęki (obrzemienia)
- krwawienia z macicy, białe upławy.

Niezbędnie często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

- bóle głowy, zaburzenia snu
- zwiększenie masy ciała, zaparcia, utrata apetytu
- pogrubienie błony śluzowej macicy (przerost endometrium)
- zakrzepy w krwi np. w płucach (zaburzenia zatorowo-zakrzepowe)
- duszność.

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób)

- uczucie zwrotów głowy (zaburzenia równowagi)
- rozrost błony śluzowej macicy (polipy endometrium)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (zwiększenie aminotransferaz wątrobowych).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u 1 na 10 000 osób)

- zmiany w śluzówce macicy (endometrium), nowotwór błony śluzowej macicy (rak endometrium)
- wypadanie włosów (łysienie)
- zmętnienie powierzchni oka (przemijające zmętnienie rogówki)

- zażółcenie skóry lub białek oka (żółtaczka).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- mała liczba białych krwinek, które pełnią ważną rolę w zwalczaniu zakażeń (leukopenia)
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- mała liczba płytek krwi (trombocytopenia)
- zapalenie wątroby
- duże stężenie triglicerydów, rodzaju tłuszczów, we krwi.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią następujące działania niepożądane:

- obrzęki, bolesność w łydkach
- duszność, nagły ból w klatce piersiowej
- krwawienia z pochwy lub zmiany w wydzielinie z pochwy.

Fareston powoduje pewne nieprawidłowe zmiany w zapisie elektrycznym rytmu serca (elektrokardiogram lub EKG). Patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Fareston

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Fareston

- Substancją czynną jest toremifen: każda tabletka zawiera 60 mg (w postaci cytrynianu).
- Pozostałe składniki leku to: skrobia kukurydziana, laktoza jednowodna, powidon, karboksymetyloskrobia sodowa, celuloza mikrokrystaliczna, koloidalny dwutlenek krzemu bezwodny, stearynian magnezu.

Jak wygląda lek Fareston i co zawiera opakowanie

Białe, okrągłe, płaskie tabletki o ostrych kantach z wytłoczonym napisem TO 60 po jednej stronie.

30 lub 100 tabletek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo
Finlandia

Wytwórca

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Italia

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

Κύπρος

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Latvija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenská republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA
(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji toremifenu, wnioski naukowe przyjęte przez komitet PRAC są następujące:

W oparciu o dostępne dane, pochodzące z piśmiennictwa oraz ze spontanicznych zgłoszeń, dotyczące hipertriglicerydemii, w tym występowanie w kilku przypadkach ścisłego związku czasowego, a także powrotu objawów po wznowieniu leczenia i (lub) pozytywnego efektu odstawienia leku oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uznał, że związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem toremifenu i występowaniem hipertriglicerydemii jest przynajmniej prawdopodobny. Komitet PRAC zdecydował, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów leczniczych, zawierających toremifen.

Po zapoznaniu się z zaleceniem komitetu PRAC, komitet CHMP zgodził się z ogólnymi wnioskami i podstawami zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji toremifenu komitet CHMP uznał, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną (substancje czynne) toremifen pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.