

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fareston 60 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 60 mg Toremifen (als Citrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 28,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, runder, biplaner, facettierter Tablette mit Prägung TO 60 auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg täglich.

Nierenschwäche

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Fareston bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Gegenanzeigen bei Langzeitanwendung von Toremifen sind vorbestehende Endometriumhyperplasie und schwere Leberinsuffizienz.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Sowohl in vorklinischen Versuchen als auch bei der Anwendung am Menschen wurden in Reaktion auf die Einnahme von Toremifen Veränderungen in der Elektrophysiologie des Herzens, in Form einer QT-Verlängerung beobachtet. Im Sinne eines sicheren Gebrauchs des Arzneimittels wird die Einnahme von Toremifen abgeraten für Patienten mit:
 - vererbter oder anderer dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
 - gestörtem Elektrolythaushalt, insbesondere bei unbehandeltem Kaliummangel (Hypokaliämie)
 - klinisch relevanter Bradykardie
 - klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen mit reduzierter linksventrikulärer Auswurffraktion
 - symptomatischen Herzrhythmusstörungen in der medizinischen Vorgeschichte

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Über Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie wurde berichtet. Die Anzahl von roten Blutkörperchen, Leukozyten oder Blutplättchen sollte während einer Behandlung mit Fareston überwacht werden.

Während der Behandlung mit Toremifen wurde über Schädigungen der Leber, einschließlich Erhöhung der Leberenzyme (auf mehr als das Zehnfache des oberen Grenzwerts des Normalbereichs), Hepatitis und Gelbsucht, berichtet. Die meisten Fälle traten während der ersten Monate der Behandlung auf. Die Schädigungen waren zumeist von hepatozellulärem Muster.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile

Fareston-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

Theoretisch kann der Toremifen-Metabolismus von Arzneimitteln gehemmt werden, die das CYP3A-Enzymsystem blockieren, welches für seinen Hauptstoffwechselweg verantwortlich ist. Beispiele für solche Arzneimittel sind antimykotisch wirksame Imidazol-Derivate (Ketoconazol); andere Antimykotika (Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol); Proteasehemmer (Ritonavir, Nelfinavir), Makrolide (Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin). Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Toremifen sollte sorgfältig bedacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Fareston darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

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

Fareston darf nicht während der Stillzeit verwendet werden.

Fertilität

Toremifen wird für Patientinnen nach der Menopause empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$),

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

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

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

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

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					Gebärmutter- krebs	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Thrombo- zytopenie, Anämie und Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungs-			Appetitlosigkeit			Hypertrigly- zeridämie

störungen						
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Schlafstörungen			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel	Kopfschmerz			
Augenerkrankungen					Vorübergehende Hornhauttrübung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel		
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen		Thromboembolische Erkrankungen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen	Verstopfung			
Leber- und Gallenerkrankungen				Transaminasenanstieg	Gelbsucht	Hepatitis, hepatische Steatose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen	Hautausschlag, Juckreiz			Alopezie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gebärmutterblutung, Leukorrhoe	Schwellung der Gebärmutter-schleimhaut	Polypen in der Gebärmutter	Endometriale Hyperplasie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Ödeme	Gewichtszunahme			

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studien mit gesunden freiwilligen Probanden wurden bei einer Tagesdosis von 680 mg Vertigo, Kopfschmerzen und Schwindelanfälle beobachtet. Im Falle einer Überdosierung sollte auch die Veränderung des QTc Intervals in Abhängigkeit von der Fareston-Dosierung beachtet werden. Ein spezifisches Gegenmittel existiert nicht, die Behandlung ist symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiöstrogen, ATC-Code: L02BA02. Toremifen ist ein nichtsteroidales Triphenyläthylen-Derivat und gehört zu der Gruppe der Antiöstrogene. Wie andere Vertreter seiner Klasse, z. B. Tamoxifen oder Clomifen, geht Toremifen mit den Östrogenrezeptoren eine Bindung ein und kann in Abhängigkeit von Behandlungsdauer, Versuchstierspezies, Geschlecht, Erfolgsorgan oder der Prüfparameter entweder östrogene oder antiöstrogene oder beide Wirkungen entfalten. Im Allgemeinen wirken jedoch nichtsteroidale Triphenyläthylen-Derivate bei Ratten und beim Menschen hauptsächlich antiöstrogen, bei Mäusen östrogen.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Toremifen wird nach oraler Verabreichung sofort absorbiert. Spitzenkonzentrationen im Serum werden innerhalb von ca. 3 h (2 – 5 h) erreicht. Eine etwaige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf den Umfang der Absorption, kann aber die Spitzenkonzentrationen um 1,5 – 2 Stunden verzögern. Die durch die Nahrungsaufnahme bedingten Veränderungen sind klinisch nicht relevant.

Verteilung

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

Durchschnittskonzentration von Toremifen im Gleichgewichtszustand beträgt bei einer empfohlenen Dosis von 60 mg täglich 0,9 µg/ml (0,6 – 1,3 µg/ml).

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Kinetik bei Patienten

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Toremifen ist gering, die LD-50 liegt bei Ratten und Mäusen bei über 2.000 mg/kg. Bei wiederholten Toxizitätsstudien war eine Magenerweiterung die Todesursache bei Ratten. In Studien zur akuten und chronischen Toxizität beziehen sich die meisten Befunde auf die hormonalen Wirkungen von Toremifen. Die anderen Befunde sind toxikologisch nicht signifikant. Toremifen zeigte kein genotoxisches Potential und keine kanzerogene Wirkung bei Ratten. Bei Mäusen verursachen Östrogene Ovarialtumore und testikuläre Tumore sowie Hyperostose und Knochensarkome. Toremifen wirkt bei Mäusen artspezifisch östrogenartig und führt zur Bildung entsprechender Tumore. Es wird angenommen, dass diese Befunde für die Sicherheit bei der Anwendung beim Menschen, bei dem Toremifen hauptsächlich als Antiöstrogen wirkt, von geringer Bedeutung sind.

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

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

Es muss auch erwähnt werden, dass bei einer täglichen Dosis von 60 mg der C_{max} in Affen (1.800 ng/ml) zweimal so hoch ist wie der beim Menschen beobachtete Mittelwert für C_{max} .

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Grüne PVC-Blisterpackung und Aluminiumfolie in Faltschachteln.
Packungsgrößen: 30 und 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orion Corporation
Orionintie 1

FI - 02200 Espoo
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Februar 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finnland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fareston 60 mg Tabletten
Toremifen

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 60 mg Toremifen (als Citrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

30 Tabletten
100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ORION CORPORATION
Orionintie 1
FI-02200 ESPOO
Finnland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

fareson 60 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer} [Produktcode]
SN: {Nummer} [Seriennummer]
NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fareston 60 mg Tabletten
Toremifen

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMENS

ORION CORPORATION

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fareston 60 mg Tablette Toremifen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Fareston und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Fareston beachten?
3. Wie ist Fareston einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fareston aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Fareston und wofür wird es angewendet?

Fareston enthält als Wirkstoff Toremifen, ein Antiöstrogen. Fareston wird bei der Behandlung einer bestimmten Form von Brusttumoren bei Frauen nach der Menopause angewandt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Fareston beachten?

Fareston darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Toremifen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine vorbestehende Gebärmutterschleimhautverdickung haben
- wenn bei Ihnen schwere Leberfunktionsstörungen vorliegen.
- wenn die Registrierung der elektrischen Aktivitäten Ihres Herzens (Elektrokardiogramm, EKG) eine angeborene oder eine andere erworbene Abweichung aufweist.)
- wenn Ihr Elektrolythaushalt gestört ist, insbesondere bei unbehandeltem Kaliummangel (Hypokaliämie),
- wenn Sie einen extrem niedrigen Puls haben (Bradykardie),
- wenn Sie unter Herzinsuffizienz leiden,
- wenn Sie in der Vergangenheit Herzrhythmusstörungen hatten (Arrhythmie),
- oder wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die möglicherweise die Funktion Ihres Herzens beeinflussen (siehe Abschnitt 2. „Einnahme von Fareston zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Dies ist wichtig, da Fareston die Funktion Ihres Herzens durch eine verlangsamte Bildung von elektrischen Signalen beeinflussen kann (Verlängerung des QT-Intervalls).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Fareston einnehmen:

- wenn bei Ihnen ein schlecht eingestellter Diabetes vorliegt.
 - wenn Sie sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden.
 - wenn Sie in der Vergangenheit Verstopfungen der Blutgefäße, z. B. in Ihrer Lunge (Lungenembolien) oder in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombosen) gehabt haben
 - wenn bei Ihnen, während der Einnahme von Fareston eine Herzrhythmusstörung auftritt. Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise raten, die Einnahme von Fareston zu beenden, und einen medizinischen Test zur Untersuchung der Funktion Ihres Herzens (EKG) durchführen (siehe Abschnitt 2 „Fareston darf nicht eingenommen werden“).
 - wenn Sie irgendeine Erkrankung des Herzens, einschließlich Brustschmerzen (Angina), haben.
 - wenn Ihr Krebs sich auf die Knochen ausgebreitet hat (Knochenmetastasen), kann zu Beginn der Behandlung ein erhöhter Kalziumgehalt im Blut auftreten. Ihr Arzt wird regelmäßige medizinische Untersuchungen vornehmen.
- wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern wie Lactose leiden (siehe Abschnitt 2 „Fareston enthält Lactose“).

Bei Ihnen sollten vor Beginn der Behandlung mit Fareston und anschließend mindestens einmal jährlich gynäkologische Untersuchungen durchgeführt werden. Wenn Sie hohen Blutdruck, Diabetes, eine Hormonersatzbehandlung angewendet oder starkes Übergewicht (BMI über 30) haben, wird Ihr Arzt regelmäßige medizinische Untersuchungen durchführen.

Einnahme von Fareston zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bei einigen dieser Arzneimittel muss möglicherweise die Dosierung geändert werden, solange Sie mit Fareston behandelt werden. Teilen Sie Ihrem Arzt insbesondere mit, wenn Sie irgendeins der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Entwässerungsmittel (thiazidartige Diuretika),
- blutgerinnungshemmende Mittel (Warfarin),
- Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital),
- Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol,
- Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen (Antibiotika) wie Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin,
- Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen wie Ritonavir und Nelfinavir.

Wenden Sie Fareston nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln an, da sonst ein erhöhtes Risiko für Veränderungen Ihres Herzschlages besteht (siehe Abschnitt 2 „Fareston darf nicht eingenommen werden“):

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika) wie Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid und Ibutilid,
- Arzneimittel zur Behandlung mentaler Störungen bzw. von Verhaltensstörungen (Neuroleptika) wie Phenothiazin, Pimozid, Sertindol, Haloperidol und Sultoprid,
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen (antimikrobielle Mittel) wie Moxifloxacin, Erythromycin (Infusionslösung), Pentamidin, und Malariamittel (insbesondere Halofantrin),
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien (wie Terfenadin, Astemizol und Mizolastin),
- andere: Cisapride intravenöses Vincamin, Bepiridil, Diphemanil.

Für den Fall eines Krankenhausaufenthaltes oder falls Ihnen neue Arzneimittel verschrieben werden, weisen Sie Ihren Arzt bitte darauf hin, dass Sie Fareston einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenden Sie Fareston während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht an.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

Die Einnahme von Fareston beeinträchtigt nicht Ihre Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen.

Fareston enthält Lactose

Fareston enthält 28,5 mg Lactose (als Monohydrat) pro Tablette. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Weitere sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Fareston einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis beträgt eine 60-mg-Tablette, die 1-mal täglich einzunehmen ist. Fareston kann mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Fareston eingenommen haben als Sie sollten

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem nächstgelegenen Krankenhaus in Verbindung. Symptome einer Überdosierung können Schwindel und Kopfschmerzen sein.

Wenn Sie die Einnahme von Fareston vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die nächste Tablette wie gewohnt bzw. verordnet ein. Bitte nehmen Sie nicht die doppelte Dosis, um eine vergessene Tablette zu ersetzen. Falls Sie mehrere Einnahmen vergessen haben, setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung und befolgen Sie seine Anweisungen.

Wenn Sie die Einnahme von Fareston abbrechen

Die Behandlung mit Fareston sollte nur auf Anraten Ihres Arztes abgebrochen werden. Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, obwohl diese nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hitzewallungen, Schwitzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Müdigkeit, Schwindel, Depression
- Übelkeit, Erbrechen
- Hautausschlag, Juckreiz, Wassereinlagerungen
- Gebärmutterblutungen, weißer Ausfluss

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen, Schlafstörung
- Gewichtszunahme, Verstopfung, Appetitlosigkeit
- Schwellung der Gebärmutter Schleimhaut (Hypertrophie des Endometriums)
- Bildung von Blutgerinnseln, z. B. in der Lunge (Thrombose)

- Kurzatmigkeit

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Schwindelgefühl
- Bildung von Polypen in der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium)
- Anstieg der Leberenzyme (Transaminasen)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Veränderungen in der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium), Gebärmutterkrebs,
- Haarausfall,
- vorübergehende Hornhauttrübung,
- gelbe Verfärbung der Haut und der Augäpfel (Gelbsucht)

Nicht bekannt (Häufigkeit kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht bestimmt werden):

- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, welche für die Abwehr von Infektionen wichtig sind (Leukopenie),
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie),
- niedrige Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- Leberentzündung (Hepatitis),
- Erhöhte Werte von Triglyzeriden (eine Art Blutfett) im Blut.

Bitte sprechen Sie sofort Ihren Arzt an, wenn Sie Folgendes feststellen:

- Anschwellen oder Druckgefühl in der Wade
- unerklärliche Kurzatmigkeit oder plötzliche Brustschmerzen
- Blutungen aus der Scheide oder Veränderungen des Scheidenausflusses.

Fareston kann bestimmte Abweichungen bei der Registrierung der elektrischen Aktivitäten Ihres Herzens (Elektrokardiogramm, EKG) verursachen. Siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Fareston aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fareston enthält:

- Der Wirkstoff ist Toremifen, jede Tablette enthält 60 mg (als Citrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Povidon, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

Wie Fareston aussieht und Inhalt der Packung

Weiss, rund, flach, mit abgeflachtem Rand und dem Aufdruck TO 60 auf einer Seite.

30 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

Hersteller:

Orion Corporation Orion Pharma
Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finnland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

España

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

France

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

Hrvatska

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Ireland

Orion Corporation
Tlf: +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

Österreich

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Polska

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

Portugal

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenija

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANNEX IV

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG
DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Toremifen zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Hypertriglyzeridämie in der Literatur, der spontanen Einzelfallberichte, die in mehreren Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, einer positiven De-Challenge und/oder Re-Challenge sowie in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Toremifen und Hypertriglyzeridämie zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von Toremifen-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Nach Überprüfung der PRAC-Empfehlung stimmt der CHMP den allgemeinen Schlussfolgerungen und Begründungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Toremifen der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Toremifen enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.