

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fareston 60 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 60 mg toremifena (u obliku toremifencitrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 28,5 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela, okrugla, plosnata tableta ukošenog ruba, s oznakom TO 60 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prva linija hormonskog liječenja hormonski ovisnog metastatskog raka dojke u postmenopauzalnih bolesnica. Fareston se ne preporučuje za bolesnice čiji su tumori negativni na estrogenski receptor.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 60 mg dnevno.

Oštećenje bubrežne funkcije

Prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Oštećenje jetrene funkcije

Toremifen se u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom mora primijeniti s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Farestona u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Toremifen se primjenjuje peroralno. Toremifen se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

- anamneza hiperplazije endometrija i teško zatajenje jetre kontraindikacije su za dugoročnu uporabu toremifena.
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- i u prekliničkim ispitivanjima te u ispitivanjima na ljudima, uočene su promjene u elektrofiziologiji srca nakon izloženosti toremifenu, u obliku produljenja QT segmenta. Zbog sigurnosnih razloga toremifen je stoga kontraindiciran u bolesnica s:
 - kongenitalnim ili dokumentiranim stečenim produljenjem QT segmenta

- poremećajima elektrolita, posebice neliječenom hipokalijemijom
- klinički značajnom bradikardijom
- klinički značajnim zatajenjem srca sa smanjenom ejeckijskom frakcijom lijeve klijetke
- prethodnom anamnezom simptomatskih aritmija.

Toremifen se ne smije koristiti istodobno s drugim lijekovima koji produljuju QT interval (vidjeti također dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka liječenja mora se obaviti ginekološki pregled, pažljivo motreći postojeće abnormalnosti endometrija. Naknadni ginekološki pregled se mora ponoviti najmanje jednom godišnje. Bolesnice s dodatnim rizikom od raka endometrija, primjerice bolesnice koje boluju od hipertenzije ili dijabetesa, osobe s visokim BMI (> 30) ili anamnezom hormonske nadomjesne terapije se mora pomno nadzirati (vidjeti također dio 4.8).

Zabilježene su anemija, leukopenija i trombocitopenija. Pri uporabi Fareston mora se pratiti broj crvenih krvnih stanica, leukocita i krvnih pločica.

Uz primjenu toremifena zabilježeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući povišenje jetrenih enzima (> 10 puta iznad gornje granice normale), hepatitis i žuticu. Većina ih je nastala tijekom prvih mjeseci liječenja. Oštećenje jetre pretežno je bilo hepatocelularnog tipa.

Bolesnice s anamnezom teške tromboembolijske bolesti se općenito ne smije liječiti toremifenom (vidjeti također dio 4.8).

Dokazano je da Fareston produljuje QTc interval na elektrokardiogramu u nekih bolesnica što je u vezi s primijenjenom dozom lijeka. Sljedeće informacije u vezi prolongacije QT segmenta posebno su važne (za kontraindikacije vidjeti dio 4.3).

Kliničko ispitivanje QT s dizajnom od pet usporednih skupina (placebo, moksifloksacin 400 mg, toremifen 20 mg, 80 mg i 300 mg) provedeno je na 250 muških pacijenata kako bi se odredili učinci toremifena na trajanje QTc intervala. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju jasan pozitivan učinak toremifena na skupinu koja je primala 80 mg sa srednjom vrijednosti prolongacije od 21 do 26 ms. Vezano za skupinu od 20 mg, ovaj učinak je također značajan, u skladu s ICH smjernicama, s gornjim intervalom pouzdanosti od 10 do 12 ms. Ti rezultati snažno ukazuju na važan učinak ovisan o dozi. Budući da žene u pravilu imaju dulji QTc interval od muškaraca, mogu biti osjetljivije na lijekove koji produljuju QTc. Starije bolesnice mogu također biti osjetljivije na učinke na QT interval uzrokovane lijekom.

Fareston treba koristiti oprezno u bolesnica s aktualnim proaritmijским stanjima (posebice u starijih bolesnica) kao što su akutna ishemija miokarda ili produljenje QT intervala jer to može povećati rizik od ventrikularnih aritmija (uklj. torsade de pointes) i srčanog aresta (vidjeti također dio 4.3). Ako se tijekom liječenja Farestonom pojave znakovi ili simptomi koji mogu biti povezani sa srčanom aritmijom, liječenje se mora prekinuti i mora se učiniti EKG.

Ako je QTc interval > 500 ms, Fareston se ne smije primjenjivati.

Bolesnice s dekompenziranom srčanom insuficijencijom ili teškom anginom pectoris se mora pomno nadzirati.

Hiperkalcijemija se može pojaviti u početku liječenja toremifenom u bolesnica s metastazama u kostima, i stoga te bolesnice moraju biti pomno nadzirane.

Nisu dostupni sistematizirani podaci za bolesnice s nereguliranim dijabetesom, bolesnica s teško promijenjenim funkcionalnim stanjem ili za bolesnice sa zatajenjem srca.

Pomoćne tvari

Tablete Fareston sadrže laktozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dodatni učinak prolongacije QT intervala između Farestona i sljedećih lijekova te drugih lijekova koji mogu produljiti QTc interval ne može se isključiti. To može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija uključujući Torsade de pointes. Stoga je kontraindicirana istovremena primjena Farestona s bilo kojim od sljedećih lijekova (vidjeti također dio 4.3):

- antiaritmici skupine IA (primjerice kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmici skupine III (primjerice amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neuroleptici (primjerice fenotiazini, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- određeni antimikrobni lijekovi (moksifloksacin, eritromicin i.v., pentamidin, antimalarici posebice halofantrin)
- određeni antihistaminici (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- drugi lijekovi (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

Lijekovi koji smanjuju bubrežno izlučivanje kalcija poput tiazidskih diuretika mogu povećati rizik od hiperkalcemije.

Induktori enzima poput fenobarbitala, fenitoina i karbamazepina mogu povećati brzinu metabolizma toremifena snižavajući tako stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u serumu. U takvim slučajevima može biti potrebno udvostručiti dnevnu dozu.

Poznata je interakcija između antiestrogena i varfarinskih antikoagulanasa koja uzrokuje ozbiljno povećanje vremena krvarenja. Stoga se mora izbjegavati istodobna primjena toremifena s takvim lijekovima.

Teoretski, metabolizam toremifena je inhibiran lijekovima za koje se zna da inhibiraju sustav enzima CYP3A koji je odgovoran za glavne putove metaboličke razgradnje toremifena. Primjeri takvih lijekova su imidazolski antimikotici (ketokonazol), drugi antimikotici (itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), inhibitori proteaze (ritonavir, nelfinavir), makrolidi (klaritromicin, eritromicin, telitromicin). Istodobna primjena tih lijekova s toremifenom mora se pažljivo razmotriti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Farestona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Fareston se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

U štakora je uočena smanjena tjelesna težina potomaka tijekom dojenja.

Fareston se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Toremifen se preporučuje za liječenje postmenopauzalnih bolesnica.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Toremifen ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave su navale vrućine, znojenje, krvarenje maternice, leukoreja, umor, mučnina, osip, svrbež, omaglica i depresija. Reakcije su obično blage i uzrokovane hormonskim djelovanjem toremifena.

Učestalosti nuspojava klasificirane su kako slijedi:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)					rak endometrija	
Poremećaji krvi i limfnog sustava						trombocitopenija, anemija i leukopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane			gubitak apetita			hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji		depresija	nesanica			
Poremećaji živčanog sustava		omaglica	glavobolja			
Poremećaji oka					prolazna zamućenost rožnice	
Poremećaji uha i labirinta				vertiglavica		
Krvožilni poremećaji	navale vrućine		tromboembolijski događaji			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			dispneja			
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, povraćanje	konstipacija			
Poremećaji jetre i žuči				povišene transaminaze	žutica	hepatitis, steatoza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	znojenje	osip, svrbež			alopecija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		krvarenje maternice, leukoreja	hipertrofija endometrija	polipi endometrija	hiperplazija endometrija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, edem	porast tjelesne težine			

Tromboembolijski događaji uključuju duboku vensku trombozu, tromboflebitis i plućnu emboliju (vidjeti također dio 4.4).

Liječenje toremifenom povezano je s promjenama u razinama jetrenih enzima (porasti transaminaza) te u vrlo rijetkim slučajevima s teškim abnormalnostima jetrene funkcije (žutica).

Nekoliko slučajeva hiperkalcijemije uočeno je u bolesnica s metastazama u kostima u početku liječenja toremifenom.

Hipertrofija endometrija može se razviti tijekom liječenja zbog parcijalnog estrogenog učinka toremifena. Postoji rizik od pojačanih promjena na endometriju uključujući hiperplaziju, polipe i rak. To može biti zbog postojećih temeljnih mehanizama/estrogene stimulacije (vidjeti također dio 4.4). Fareston povećava QT interval na način ovisan o dozi (vidjeti također dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima uočeni su vrtoglavica, glavobolja i omaglica pri dnevnoj dozi od 680 mg. O dozi ovisno produljenje QTc intervala koje može uzrokovati Fareston također se mora uzeti u obzir u slučaju predoziranja. Ne postoji specifičan antidot, a liječenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, anti-estrogeni, ATK oznaka: L02BA02

Toremifen je nesteroidni derivat trifeniletilena. Kao i drugi lijekovi ove skupine primjerice tamoksifen i klomifen, toremifen se veže na estrogenske receptore i može imati estrogene, antiestrogene ili obje vrste učinka ovisno o trajanju liječenja, životinjskoj vrsti, spolu, ciljnom organu i odabranoj varijabli. Općenito su nesteroidni trifeniletilenski derivati uglavnom antiestrogeni u štakora i ljudi dok u miševa iskazuju estrogeno djelovanje.

U postmenopauzalnih bolesnica s rakom dojke, liječenje toremifenom povezano je s umjerenom redukcijom i serumskog kolesterola i lipoproteina niske gustoće (LDL).

Toremifen se specifično veže na estrogenske receptore, natječući se s estradiolom, te inhibirajući estrogenom induciranu stimulaciju sinteze DNK i replikaciju stanica. U nekim eksperimentalnim liječenjima raka i/ili kod uporabe visokih doza toremifen iskazuje antitumorske učinke koji ne ovise o estrogenu.

Antitumorski učinak toremifena u raku dojke je uglavnom uzrokovan antiestrogenim učinkom, iako i drugi mehanizmi (promjene u ekspresiji onkogena, lučenje faktora rasta, indukcija apoptoze i utjecaj na kinetiku staničnog ciklusa) također mogu sudjelovati u antitumorskom učinku.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Toremifen se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Vršne koncentracije u serumu postižu se unutar 3 sata (2 – 5 sati). Unos hrane nema utjecaja na stupanj apsorpcije, ali može odgoditi pojavu vršnih koncentracija za 1,5 – 2 sata. Promjene uzrokovane unosom hrane nisu klinički značajne.

Distribucija

Krivulja koncentracije u serumu može se opisati bieksponecijalnom jednadžbom. Poluvijek prve faze (distribucija) je četiri (2 – 12 sati) sata, a druge faze (eliminacija) 5 (2 – 10 dana) dana. Parametri bazalne raspoloživosti (CL i V) ne mogu se procijeniti zbog manjka ispitivanja s intravenskom primjenom lijeka. Toremifen se opsežno veže na proteine seruma (> 99,5%), uglavnom na albumin. Toremifen slijedi linearnu serumsku kinetiku pri dnevnim oralnim dozama između 11 i 680 mg. Prosječna koncentracija toremifena u stanju dinamičke ravnoteže je 0,9 (raspon 0,6 – 1,3) µg/ml pri preporučenoj dozi od 60 mg na dan.

Biotransformacija

Toremifen podliježe opsežnom metabolizmu. U ljudskom serumu glavni metabolit je N-demiltoremifen s prosječnim poluvijekom od 11 (4–20 dana) dana. Njegove koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže su oko dva puta veće u usporedbi s koncentracijama ishodišnog spoja. Ima sličnu antiestrogenu, iako slabiju antitumorsku aktivnost od ishodišnog spoja.

Vezan je za proteine plazme čak i snažnije od toremifena, s frakcijom vezanja za proteine većom od 99,9%. U ljudskom serumu uočena su tri manje važna metabolita: (deaminohidroksi)toremifen, 4-hidroksitoremifen i N,N-didemiltoremifen. Iako imaju teoretski zanimljive hormonske učinke njihove koncentracije tijekom liječenja toremifenom preniske su da bi imali veći biološki značaj.

Eliminacija

Toremifen se eliminira uglavnom u obliku metabolita u stolici. Može se očekivati ulazak u enterohepatičku cirkulaciju. Otprilike 10% primijenjene doze eliminira se mokraćom u obliku metabolita. Zahvaljujući sporij eliminaciji, koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u serumu dostižu se unutar 4 – 6 tjedana.

Karakteristike u bolesnica

Klinička antitumorska djelotvornost i serumske koncentracije nemaju pozitivnu korelaciju pri preporučenoj dnevnoj dozi od 60 mg.

Nisu dostupne informacije u vezi polimorfnog metabolizma. Enzimski kompleks za koji se zna da je odgovoran za metabolizam toremifena u ljudi je citokrom P450 ovisna jetrena oksidaza mješovite funkcije. Glavni metabolički put razgradnje, N-demetilacija je uglavnom posredovana enzimom CYP3A.

Farmakokinetika toremifena ispitivana je u otvorenom ispitivanju s četiri usporedne skupine od deset ispitanica: zdrave ispitanice, bolesnice s oštećenom (srednja vrijednost AST-a 57 U/l – srednja vrijednost ALT-a 76 U/l – srednja vrijednost gama GT-a 329 U/l) ili aktiviranom jetrenom funkcijom (srednja vrijednost AST-a 25 U/l – srednja vrijednost ALT-a 30 U/l – srednja vrijednost gama GT-a 91 U/l - bolesnice liječene antiepilepticima) i bolesnice s oštećenom bubrežnom funkcijom (kreatinin: 176 µmol/l). U ovom ispitivanju kinetika toremifena u bolesnica s oštećenom bubrežnom funkcijom nije se značajnije mijenjala u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Eliminacija toremifena i njegovih metabolita znatno je povećana u bolesnica s aktiviranom jetrenom funkcijom i smanjena u bolesnica s oštećenom jetrenom funkcijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost toremifena je niska s LD-50 u štakora i miševa s više od 2000 mg/kg. U ponovljenim ispitivanjima toksičnosti uzrok smrti u štakora je bila dilatacija želuca. U ispitivanjima

akutne i kronične toksičnosti većina nalaza bila je povezana s hormonskim učincima toremifena. Drugi nalazi nisu toksikološki značajni. Toremifen nije pokazao nikakvu genotoksičnost i nije se pokazao kancerogenim u štakora. U miševa, estrogeni su inducirali tumore jajnika i testisa, kao i hiperostozu i osteosarkome. Toremifen ima za vrstu specifičan učinak nalik estrogenu kao u miševa te uzrokuje slične tumore. Smatra se da ti nalazi nisu jako važni za sigurnost u ljudi gdje toremifen djeluje uglavnom kao anti-estrogen.

Neklinička ispitivanja *in vitro* te *in vivo* dokazala su potencijal toremifena i njegovih metabolita za produljivanjem srčane repolarizacije, što se može pripisati blokadi hERG kanala.

Visoke plazmatske koncentracije *in vivo* u majmuna uzrokovale su 24%-tnu QTc prolongaciju, što je u skladu s nalazima QTc u ljudi.

Također treba naglasiti da je $C_{\max}$ uočena u majmuna (pri dozi od 1800 ng/ml) dvostruko veća od prosječne $C_{\max}$ uočene u ljudi pri dnevnoj dozi od 60 mg.

Ispitivanja akcijskog potencijala na izoliranom srčanom tkivu kunića pokazala su da toremifen inducira elektrofiziološke promjene na srcu koje se počinju razvijati pri koncentracijama od približno 10 puta većim od izračunate slobodne terapijske koncentracije u ljudskoj plazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
laktoza hidrat
povidon
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od zelene PVC folije i aluminijske folije u kartonskoj kutiji.

Veličine pakiranja: 30 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. veljače 1996.
Datum posljednje obnove odobrenja: 2. veljače 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Fareston 60 mg tablete
toremifen

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 60 mg toremifena (u obliku toremifencitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

laktoza hidrat

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

30 tableta

100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

fareston 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}, ako je primjenjivo na nacionalnoj razini

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Fareston 60 mg tablete
toremifen

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orion Corporation

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Fareston 60 mg tablete toremifen

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fareston i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fareston
3. Kako uzimati Fareston
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fareston
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fareston i za što se koristi

Fareston sadrži djelatnu tvar toremifen, anti-estrogen. Fareston se koristi za liječenje određene vrste tumora dojke u žena poslije menopauze.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fareston

Nemojte uzimati Fareston

- ako ste alergični na toremifen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate zadebljanje sluznice maternice
- ako imate teških problema s jetrom
- ako ste rođeni s ili imate bilo koje stanje koje uzrokuje određene nenormalne promjene u snimanju električne aktivnosti srca (elektrokardiogram ili EKG)
- ako imate neravnotežu elektrolita u krvi, a posebice niske koncentracije kalija u krvi (hipokalijemija), koja nije pod liječničkom kontrolom
- ako imate vrlo spore otkucaje srca (bradikardija)
- ako imate srčano zatajenje
- ako imate anamnezu poremećenog srčanog ritma (aritmije)
- ako uzimate druge lijekove koji mogu djelovati na Vaše srce (pogledajte dio 2 Drugi lijekovi i Fareston).

To je stoga jer Fareston može djelovati na Vaše srce odgađajući provođenje električnih signala u srcu (prolongacija QT intervala).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Fareston:

- ako imate neregulirani dijabetes
- ako je Vaše opće stanje jako narušeno
- ako ste ranije imali stanje u kojem je dolazilo do stvaranja ugrušaka u krvnim žilama, na primjer u plućima (plućna embolija) ili u venama nogu (duboka venska tromboza)

- ako osjetite poremećaj srčanog ritma dok uzimate Fareston. Liječnik Vam može savjetovati da prestanete uzimati Fareston i obavite medicinsku pretragu koja će pokazati kako Vaše srce radi (EKG) (pogledajte dio 2. „Nemojte uzimati Fareston“).
- ako imate bolest srca, uključujući bol u prsima (angina)
- ako se rak proširio na kosti (metastaze u kostima) jer može doći do povišenja razine kalcija u krvi na početku liječenja lijekom Fareston. Vaš će liječnik redovito obavljati medicinske provjere.
- ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, poput laktoze (pogledajte dio 2. „Fareston sadrži laktozu“).

Prije početka liječenja Farestonom morate obaviti ginekološke preglede i najmanje jednom godišnje nakon početka liječenja Farestonom. Vaš će liječnik redovito obavljati medicinske provjere ako imate visoki krvni tlak, dijabetes, ako ste uzeli nadomjesnu hormonsku terapiju ili ako ste pretili (indeks tjelesne mase iznad 30).

Drugi lijekovi i Fareston

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Doza nekih od ovih lijekova možda će se morati prilagođavati dok se liječite Farestonom. Naročito molimo da obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo što od sljedećeg:

- tablete za izlučivanje vode (diuretici tiazidnog tipa)
- lijekove koji sprječavaju stvaranje krvnih ugrušaka poput varfarina
- lijekove za liječenje epilepsije kao što su karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola
- lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (antibiotici) kao što su eritromicin, klaritromicin i telitromicin
- lijekove za liječenje virusne infekcije poput ritonavira i nelfinavira.

Nemojte uzimati Fareston zajedno sa sljedećim lijekovima jer postoji povećani rizik za promjenu otkucaja Vašeg srca (pogledajte dio 2. „Nemojte uzimati Fareston“):

- lijekove za liječenje nenormalnog srčanog ritma (antiaritmici); poput kinidina, hidrokinidina, dizopiramida, amiodarona, sotalola, dofetilida i ibutilida
- lijekove za liječenje mentalnih i bihevioralnih poremećaja (neuroleptici); poput fenotiazina, pimozida, sertindola, haloperidola i sultoprida
- lijekove za liječenje infekcija (antimikrobni lijekovi); poput moksifloksacina, eritromicina (infuzija), pentamidina i antimalarika (posebice halofantrin)
- određene lijekove za liječenje alergija, poput terfenadina, astemizola i mizolastina
- druge; cisaprid, intravenski vinkamin, bepridil, difemanil.

Ako ste primljeni u bolnicu ili Vam je propisan novi lijek, molimo obavijestite svog liječnika da uzimate Fareston.

Trudnoća i dojenje

Ne uzimajte Fareston za vrijeme trudnoće ili dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Fareston ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Fareston sadrži laktozu

Fareston sadrži 28,5 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata) po tableti. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Druge pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Fareston

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uobičajena doza je jedna tableta od 60 mg uzeta kroz usta, jednom dnevno. Fareston se može uzeti s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više Farestona nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili najbližu bolnicu. Simptomi predoziranja mogu biti omaglica i glavobolja.

Ako ste zaboravili uzeti Fareston

Ako propustite jednu dozu, uzmite sljedeću tabletu prema uobičajenom rasporedu i nastavite liječenje prema preporuci. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Ako ste propustili nekoliko doza, obavijestite svog liječnika i pridržavajte se njegovih uputa.

Ako prestanete uzimati Fareston

Liječenje Farestonom se mora prekinuti samo prema savjetu liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- navale vrućine, znojenje.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- umor, omaglica, depresija
- mučnina, povraćanje
- osip, svrbež, edem (oticanje)
- krvarenje maternice, bijeli iscjedak.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- glavobolja, poremećaji spavanja
- porast tjelesne težine, zatvor, gubitak teka
- zadebljanje sluznice maternice (hipertrofija endometrija)
- krvni ugrušci, na primjer u plućima (tromboembolijski događaji)
- nedostatak zraka.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- izraslina na sluznici maternice (polipi endometrija)
- porast jetrenih enzima (porast jetrenih transaminaza).

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- promjene u sluznici maternice (endometrij), rak sluznice maternice (rak endometrija)
- gubitak kose (alopecija)
- zamagljenost površine oka (prolazna zamućenost rožnice)
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- nizak broj bijelih krvnih stanica koje su važne u borbi protiv infekcija (leukopenija)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)

- upala jetre (hepatitis)
- visoke razine triglicerida (vrste masnoće) u krvi.

Morate odmah obavijestiti svog liječnika ako primijetite bilo koje od sljedećeg:

- oticanje ili osjetljivost u stražnjem dijelu potkoljenice
- neobjašnjiv nedostatak zraka ili iznenadna bol u prsnoj koži
- vaginalno krvarenje ili promjene u vaginalnom iscjetku.

Fareston može izazvati promjene u snimanju električne aktivnosti srca (elektrokardiogram ili EKG). Pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fareston

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fareston sadrži

- Djelatna tvar je toremifen; svaka tableta sadrži 60 mg toremifena (u obliku toremifencitrata).
- Drugi sastojci su kukuruzni škrob, laktoza monohidrat, povidon, natrijev škroboglikolat, mikrokristalična celuloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

Kako Fareston izgleda i sadržaj pakiranja

Bijela, okrugla, plosnata tableta ukošenog ruba, s oznakom TO 60 na jednoj strani. 30 i 100 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

Proizvođač

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za toremifen, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o hipertrigliceridemiji dostupne iz literature i spontanijh prijava slučajeva, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *de-challenge* i/ili *re-challenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna-posljedična povezanost između toremifena i hipertrigliceridemije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže toremifen.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za toremifen, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) toremifen nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.