

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fareston 60 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg toremifent (citrát formájában) tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

28,5 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, kerek formájú, metszett élű, lapos felületű, egyik oldalán TO 60 jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hormon-függő metasztatikus emlőrák elsővonalbeli kezelésére postmenopausában.

Ösztrogén-receptor negatív tumorok esetén a Fareston nem ajánlott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Ajánlott adag 60 mg, napi egy tabletta.

Veseelégtelenség

Dóziskorrekciónak nincs szükség a veseelégtelenséget mutató betegek esetén.

Májbetegség

Májbetegségben szenvedő betegnél a toremifen adagolása óvatosságot igényel (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A Fareston-nak gyermekeknél nincs releváns alkalmazása.

Alkalmazás módja

A toremifen szájon át alkalmazandó. A toremifen bevehető étkezés közben, vagy az étkezésektől függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

- Kezelés előtt fennálló endometrium hyperplasia és súlyos májbetegség esetén ellenjavallt a tartós toremifen kezelés.
- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Mind a preklinikai, mind a humán vizsgálatokban a toremifen expozíciót követően a szív elektrofiziológiájában változásokat észleltek, a QT-szakasz megnyúlását tapasztalták. A gyógyszerbiztonság miatt, ezért a toremifen ellenjavallt a következő betegségekben:
 - Veleszületett, vagy ismert, szerzett QT-szakasz megnyúlásakor.

- Elektrolitzavarok, különösen nem kezelt hypokalaemiában.
- Klinikailag jelentős bradycardiában.
- Klinikailag jelentős szívbetegségekben, csökkent balkamrai kiáramlás esetén.
- Előzetes kórtörténetben meglévő tüneti arrhythmia esetén.

A toremifen nem alkalmazható egyidejűleg más, a QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezelést gondos nőgyógyászati vizsgálat előzze meg az endometrium hyperplasia kizárása céljából. A kezelés során a nőgyógyászati vizsgálatot legalább évente egyszer meg kell ismételni. Az endometrium carcinomára vonatkozó további kockázatot fokozottan vizsgálni kell, pl. magas vérnyomás, diabetes, elhízottság (testtömeg index (BMI) > 30), vagy az anamnézisben szereplő hormonpótló kezelés esetén (lásd 4.8 pont).

Anaemiát, leukopeniát és thrombocytopeniát jelentettek, ezért a Fareston alkalmazása alatt a vörösvértestszámot, a leukocytaszámot és a thrombocytaszámot monitorozni kell.

Májkárosodás eseteket, köztük a májenzimek emelkedését (a normálérték felső határának több mint 10-szerese), hepatitist, sárgaságot jelentettek a toremifennel kapcsolatban. Ezek legnagyobb része a kezelés első hónapjában jelentkezett. A májkárosodás mintázata túlnyomórészt hepatocellularis volt.

Súlyos tromboembóliás betegségben szenvedő betegek általában nem kezelhetők toremifennel (lásd 4.8 pont)

A Fareston, dózisfüggő módon egyes betegek EKG-ján kimutathatóan a QT-szakasz megnyúlását okozta. A következő információk különösen fontosak a QT-szakasz megnyúlását illetően (lásd ellenjavallatok 4.3)

A QT-szakaszt vizsgáló 5 karú párhuzamos csoportos klinikai vizsgálatot (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifen 20 mg; 80 mg és 300 mg) végeztek 250 férfibeteg esetében, hogy jellemezzék a toremifennek a QTc-szakaszra gyakorolt hatásait. Ennek a vizsgálatnak az eredményei egyértelmű pozitív hatást mutattak a 80 mg-os csoportban átlagosan 21–26 ms megnyúlással. A 20 mg-os csoport esetében ez a hatás az ICH irányelvek szerint szintén szignifikáns, 10-21 ms-os konfidencia tartományban. Ezek az eredmények kifejezetten dózisfüggő hatásra utalnak. Mivel a nők, a férfiakkal szemben hajlamosabbak a hosszabb QT-szakaszra, érzékenyebbek lehetnek a QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerekkel szemben. Idősebb betegek szintén érzékenyebbek lehetnek a QT-szakaszra ható gyógyszerekre.

Fennálló proarrhythmias állapotban a Fareston csak óvatosan alkalmazható (különösen idősebb betegeknél) akut myocardialis ischaemia vagy QT-szakasz megnyúlása esetén, mivel ez a kamrai arrhythmia (beleértve a *Torsade de pointes*-t) és a szívmegállás (lásd 4.3 pont) kockázatának növekedéséhez vezethet.

Ha kardiális arrhythmia jelei, vagy tünetei jelentkeznek a Fareston kezelés során, a kezelést le kell állítani és EKG-vizsgálatot kell végezni.

Ha a QTc-szakasz > 500 ms, a Fareston nem alkalmazható.

Dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő, vagy súlyos angina pectoris mutató beteg szoros monitorozása szükséges.

Hypercalcaemia előfordulhat csontmetasztázisos betegek toremifennel való kezelésének kezdetekor, ezért folyamatos megfigyelésük szükséges.

Nem állnak rendelkezésre elegendő klinikai adatok rendszertelenül vagy ritkán kontrollált diabeteses betegekről, legyengült (csökkent teljesítőképességű) betegekről, valamint szívelégtelenségben szenvedő betegekről.

Segédanyagok

A Fareston laktózt tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem zárható ki a QT-szakasz megnyúlásának összeadódása a Fareston és további, a QTc-szakaszt megnyújtó gyógyszer, vagy más gyógyhatású termék között. Ez a kamrai arrhythmia, beleértve a *Torsade de pointes*-t, fokozott kockázatához vezethet. Ezért a Fareston együttes alkalmazása az alábbi gyógyszerek bármelyikével kontraindikált (lásd 4.3 pont)

- IA csoportba tartozó antiarrhythmia szerek (pl.: kinidin, hidrokinidin, dizopiramid), vagy
- III. osztályba tartozó antiarrhythmia szerek (pl.: amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid),
- Neuroleptikumok (pl.: fenotiazinok, pimozid, szertindol, haloperidol, szultoprid),
- Egyes mikrobaellenes szerek (sparfloxacin, erythromycin iv., pentamidin, antimalária szerek, különösen halofantrin),
- Egyes antihisztaminok (terfenadin, asztemizol, mizolasztin),
- Egyéb szerek (cizaprid, vinkamin iv., bepridil, difemanil). Ez a hatás a kamrai arrhythmia, különösen a *Torsade de pointes* fokozott kockázatához vezethet. Ezért a Fareston ellenjavallt a fenti gyógyszert szedő betegek esetében (lásd 4.3 pont).

Azok a gyógyszerek, amelyek csökkentik a vesén át történő Ca-kiürülést, mint pl. a tiazid típusú diureticumok, növelik a hypercalcaemia kockázatát.

Enzim induktorok, mint pl. a fenobarbital, fenitoin, karbamazepin meggyorsítják a toremifen metabolizmusát, így csökkentve a steady-state szérumkoncentrációt. Ez esetben a napi adag kétszeresére lehet szükség.

Az antiösztrogének és a warfarin-típusú véralvadásgátlók közötti ismert gyógyszerinterakció súlyos mértékben megnövekedett vérzési időhöz vezethet. Ezért a toremifen és a hasonló vegyületek egyidejű alkalmazását kerülni kell.

Elméletileg a toremifen metabolizmusát gátolják a CYP3A enzim-rendszert-gátló anyagok, pl. a imidazol típusú gombaellenes szerek (ketokonazol), egyéb gombaellenes szerek (itraconazol, vorikonazol, pozakonazol); proteáz-inhibitorok (ritonavir, nelfinavir), makrolidok (klaritromicin, eritromicin, telitromicin, mivel ezen enzimrendszer felelős a toremifen fő metabolikus átalakulásáért is. Toremifennel együttadásuk során fokozott óvatosság szükséges.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre elegendő adat terhes nők Fareston kezeléséről. Állatkísérletekben reprodukciós toxicitást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A várható humán kockázat nem prognosztizálható. Fareston adása terhességben tilos.

Szoptatás

Patkánykísérletekben a laktáció ideje alatt az utódok csökkent súlygyarapodást mutattak. Fareston kezelés a szoptatás alatt nem alkalmazható.

Termékenység

A toremifen postmenopauzában lévő betegeknek ajánlott.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Toremifen nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakoribb mellékhatás hőhullámok, izzadás, hüvelyi vérzések, fehérfolyás, fáradtság, hányinger, kivörösödés, viszketés, álmoság, depresszió. A reakció legtöbbször enyhe és a toremifen hormonszerű hatásának tulajdonítható.

A mellékhatásokat az alábbiakban szervrendszer és gyakoriság szerint soroljuk fel. A gyakoriság osztályozása:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$),

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$),

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$),

Ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$),

Nagyon ritka ($< 1/10000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori*	Gyakori*	Nem gyakori*	Ritka*	Nagyon ritka*	Nem ismert
Jó- és rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)					endometrium carcinoma	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek						thrombocyto penia, anaemia és leukopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			étvágytalanság,			hyper-triglyceridaemia
Pszichiátriai kórképek		depresszió	álmatlanság			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		szédülés	fejfájás			
Szembetegségek és szemészeti tünetek					cornea átmeneti homályossága	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv				vertigo		

betegségei és tünetei						
Érbetegségek és tünetek	forró áramlásérzés		thromboembóliás események			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			dyspnoe			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hányinger, hányás	székrekedés			
Máj- és epebetegségek és tünetek				transzaminázszint megemelkedés	sárgaság	hepatitis, steatosis hepatis
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	izzadás	bőrvörösség, viszketés			alopecia	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	méh vérzése, leukorrhea	endometrium hypertrofia	endometriális polip	endometriális hyperplasia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság, oedema	testtömeg-növekedés			

Thromboembóliás események: mélyvénás thrombosis, tromboflebitis és tüdőembólia (Lásd még a 4.4 pontban a Különleges figyelmeztetéseknél)

Toremifen-kezelés a májenzimszint megváltozásával jár együtt (megnövekszik a transzaminázok szintje) és nagyon ritkán súlyos májfunkció zavar is kialakulhat (sárgaság).

Csontáttéteknél néhány hypercalcaemiás esetet is jelentettek, amely a toremifen-kezelés kezdetén alakult ki.

A toremifen részleges ösztrogén hatása következtében endometrium megvastagodása is kialakulhat. Fokozódik az endometriális elváltozások kockázata, beleértve a hyperplasiát, polipokat és rákos megbetegedéseket.

Előbbi az ösztrogén stimuláció következményeként alakulhat ki (Lásd még 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Vertigo, fejfájás és szédülés volt megfigyelhető egészséges önkénteseknél napi 680 mg adása esetén. A Fareston dózis-függő QTc-szakasz megnyúlási potenciálját szintén figyelembe kell venni a túladagolási esetekben. Specifikus antidotuma nincs, tüneti kezelés alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Endokrin terápia, Antiösztrogén, ATC kód: L02BA02

A toremifen nem-szteroid trifeniletilénszármazék. A csoport más tagjaihoz hasonlóan pl. tamoxifene, clomifen, a toremifen az ösztrogénreceptorokhoz kötődve fejti ki ösztrogénszerű és antiösztrogénszerű hatását a kezelés időtartamától, faj- és szexspecifikus módon a vizsgált szervtől és a választott más paramétertől függően. Általánosan ismert, hogy a nem-szteroid trifeniletilén származék főleg antiösztrogén hatású a patkánynál és az embernél, de ösztrogén hatású az egérnél.

Postmenopausas emlőrákosoknál a toremifen-kezelés a szérumkoleszterin-szint és az LDL-szint mérsékelt csökkenésével jár együtt.

A toremifen specifikusan az ösztrogénreceptorokhoz, az ösztradiollal kompetitív módon kötődik, és gátolja a DNS szintézis ösztrogén-indukálta aktiválását, valamint a sejtosztódást. Néhány más típusú rosszindulatú daganatos elváltozásban az ajánlott vagy emelt dózisban alkalmazva tumorelles hatású ösztrogénreceptor-független mechanizmussal fejti ki.

A daganatellenes hatás emlőrák esetén elsősorban az antiösztrogén hatásnak tulajdonítható, de egyéb mechanizmusoknak, mint az onkogén expresszió, növekedési faktor szekréció szabályozás, apoptózis indukció és sejtciklus kinetika befolyásolása – szintén szerepet játszhatnak a tumorelles aktivitásban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A toremifen orálisan adva jól felszívódik. A plazma csúcskoncentráció 3 órán belül (2-5) alakul ki. A felszívódást egyidejű ételfogyasztás nem befolyásolja, de a csúcskoncentráció kialakulásában 1,5-2 óra késés lehetséges. Az étkezés miatti változások klinikailag nem szignifikánsak.

Eloszlás

A szérumkoncentráció görbe másodfokú egyenlettel írható le. A megoszlási fázist, melynél a felezési idő kb. 4 óra (2-12 óra) egy lassú eliminációs szakasz követi, mely alatt a felezési idő kb. 5 nap (2-10 nap). A toremifen nagymértékben (99,5%) a szérum-fehérjékhez, főleg az albuminhoz kötődik. Orálisan adva napi 11 mg és 680 mg közötti adagban lineáris szérum-kinetikát követ. A steady-state kialakulása után a toremifen átlagos szérum-koncentrációja 0,9 (0,6-1,3) µg/ml az ajánlott 60 mg napi dózissal.

Biotranszformáció

Nagy részben átalakul a szervezetben. Fő metabolitja az N-demethyltoremifen, felezési ideje 11 (4-20) nap, a steady-state plazmakoncentrációja kb. kétszerese az eredeti vegyületnek. Hasonló antiösztrogén, de gyengébb daganatellenes aktivitása van, mint az eredeti vegyületnek. Még kifejezettebben, 99,9%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. Három további metabolitja mutatható ki a szérumban (deaminohydroxy) toremifen, 4-hydroxytoremifen, és N,N-didemethyltoremifen, azonban olyan kicsi a koncentrációjuk, hogy biológiai jelentőségük elhanyagolható.

Elimináció

A toremifen metabolitja főleg a széklettel ürül, az enterohepatikus körforgásnak szerepe lehet. Összesen a dózis 10%-a választódik ki metabolitként a vizeletbe. A lassú elimináció miatt a steady-state szérumkoncentráció 4-6 hét alatt alakul ki.

Kezelt betegek esetében tapasztalható jellemzők

Klinikai antitumor hatása és a szérumkoncentráció között nincs pozitív korrelláció az ajánlott napi dózisonál.

A polimorf metabolizmusáról nincsenek adatok. A szervezetben, a toremifen metabolizmusáért a citokróm P450-függő kevert funkciójú oxidáz enzimszisztéma felelős. A fő metabolikus lépésben, az N-demethylációt a CYP 3A végzi.

A toremifen farmakokinetikáját négy, 10-10 főből álló, párhuzamos csoportos nyílt klinikai vizsgálatban vizsgálták: kontrollcsoport, májkárosodásban szenvedő betegek (átlag ASAT más néven GOT 57 U/L – átlag ALAT más néven GPT 76 U/L – átlag gamma GT 329 U/L), fokozott májfunkciós aktivitást mutató betegek (átlag ASAT más néven GOT 25 U/L – átlag ALAT 30 U/L – átlag gamma GT 91 U/L – antiepileptikummal kezelt), valamint vesekárosodásban szenvedő (creatinine 176 $\mu\text{mol/L}$). Ebben a vizsgálatban a vesekárosodásban szenvedő betegeknél a toremifen kinetikája nem mutatott szignifikáns eltérést a kontrollcsoportéhoz képest. A toremifen és metabolitjainak eliminációja szignifikánsan megnőtt a kontroll csoportéhoz képest a fokozott májaktivitású betegeknél, míg szignifikánsan alacsonyabb volt a májkárosodásban szenvedők esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toremifen akut toxicitása patkányoknál és egereknél is alacsony az LD50 több mint 2000 mg/ttkg. Ismételt dózissal toxicitási vizsgálatokban a patkányoknál tapasztalható elhullás oka gyomortágulás volt. Az akut és krónikus toxicitási vizsgálatok eredményeinek nagy része a toremifen hormonhatásával hozható összefüggésbe. Az egyéb tünetek toxikológiai szempontból nem jelentősek. A toremifen patkányoknál vizsgálva nem genotoxikus és nem carcinogén. Egereknél az ösztrogének petefészek- és heretumort, valamint hypertostosis és osteosarcomát is okoznak. A toremifen faj-specifikus ösztrogénszerű hatása révén egereknél szintén hasonló tumorokat okoz. Ezeknek az eredményeknek azonban az emberi alkalmazás során nincs jelentősége, mivel embernél főleg anti-ösztrogénként hat.

Preklinikai *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban bizonyították, hogy a toremifen és metabolitjai megnyújtják a kardiális repolarizációt és gátolják a hERG csatornákat.

In vivo nagy dózisok majmokban a QTc-szakasz 24%-os megnyúlását okozták, mely összhangban van az embereknél észlelt QTc-szakasz változásokkal. Az is ismert, hogy a majmokban megfigyelt C_{max} (1800 ng/ml) kétszerese az emberek megfigyelt átlagos C_{max} -ának, 60 mg-os napi dózis mellett.

Izolált nyúl szíven végzett akciós potenciál vizsgálatok azt mutatták, hogy a toremifen kardiális elektrofiziológiai változásokat idéz elő, ennek kifejlődése a számolt emberi szabad terápiás plazmakoncentráció 10-szeresénél kezdődik.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

kukorica keményítő
laktóz-monohidrát
povidon
karboximetil-keményítő-nátrium
magnézium-sztearát
mikrokristályos cellulóz

vízmentes kolloid szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Zöldszínű PVC fólia és alumínium buboréksomagolás kartondobozban.

Kiszerelési egységek: 30 és 100 tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. február 14.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. február 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finnország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fareston 60 mg tabletta

toremifen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg toremifent tartalmaz toremifen-citrát formájában tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

30 tabletta

100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

fareston 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]>

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fareston 60 mg tabletta

toremifen

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Orion Corporation

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Fareston 60 mg tabletta

toremifen

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fareston és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fareston szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Fareston-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fareston-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fareston és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Fareston hatóanyaga a toremifen, mely antiösztrogén hatású gyógyszer.

A Fareston bizonyos típusú emlőrák kezelésére alkalmas a menopauza után lévő nők esetén.

2. Tudnivalók a Fareston szedése előtt

Ne szedje a Fareston-t:

- ha allergiás a toremifenre, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
 - ha méhfala megvastagodott;
 - súlyos májkárosodásban szenved;
 - ha bármilyen olyan veleszületett, vagy szerzett betegsége van, amely bizonyos abnormális változásokat okoz szív elektromos változásait regisztráló vizsgálatban (elektrokardiogram vagy EKG);
 - ha az Ön vérében lévő sók egyensúlya nem megfelelő, különösen a jelenleg nem megfelelően kezelt alacsony vérkáliumszint (hipokalémia) esetén;
 - ha Önnek nagyon alacsony a szívfrekvenciája (bradikardia);
 - ha Önnek gyenge a szíve (szívelégtelensége van);
 - ha az Ön kórtörténetében előfordult szívritmuszavar (arritmia);
 - vagy ha Ön olyan egyéb gyógyszerkészítményeket szed, melyek hatnak az Ön szívműködésére (lásd 2. pont „Egyéb gyógyszerek és a Fareston”);
- Ez azért fontos, mert a Fareston a szív elektromos jel vezetésének elhúzódását okozhatja, (QT-szakasz megnyúlása).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fareston alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnek instabil cukorbetegsége van;
- ha Önnek súlyosan romlott az általános állapota;
- ha az Ön kórtörténetében előfordult vérrögök kialakulása, például a tüdejében, vagy a láb vénáiban (mélyvénás trombózis);

- ha Ön a Fareston szedése során abnormális szívritmust tapasztalt. Kezelőorvosa javasolhatja a Fareston szedésének abbahagyását és olyan vizsgálatra küldheti, melyen a szív működését vizsgálhatják (EKG) (lásd 2. pont „Ne szedje a Fareston”);
- ha daganata a csontjaira is áttért (csontáttéte van), mivel a vérben megnövekedhet a kalcium koncentrációja a Fareston-kezelés kezdetekor. Kezelőorvosa rendszeres ellenőrzést fog előírni;
- ha kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy bizonyos cukrokkal szemben, mint például a laktóz-intolerancia (lásd 2. pont „Ne szedje a Fareston”)

Nőgyógyászati vizsgálatok végzése szükséges Önnél a Fareston-kezelés megkezdése előtt, és legalább évente egyszer a Fareston-kezelés folyamán. Kezelőorvosa rendszeres orvosi ellenőrzést fog előírni, ha Önnek magas a vérnyomása, cukorbetegsége van, hormonpótló kezelést kap, vagy túlsúlyos (testsúly indexe, BMI, 30 felett van).

Egyéb gyógyszerek és a Fareston

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Lehetséges, hogy ezeknek a gyógyszereknek a dózisát a Fareston kezelés alatt módosítani kell. Különösképpen mondja el kezelőorvosának, ha a következők bármelyikét szedi:

- vizelethajtók (tiazid-típusú diuretikumok),
- véralvadásgátlók, mint a warfarin,
- epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál,
- gomba által okozott fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint a ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antibiotikum), mint például eritromicin, klaritromicin és troleandomicin,
- vírusfertőzések kezelésére használt gyógyszerek, mint a ritonavir és nelfivavir.

Ne szedje együtt a Fareston-t a következő gyógyszerekkel, mivel fokozott a kockázata, hogy megváltozik a szív működése (lásd 2. pont „Ne szedje a Fareston”):

- szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek (antiarritmiás szerek), mint a kinidin, hidrokinidin, dizopiramid, amiodaron, szotalol, dofetilid és ibutilid,
- mentális és viselkedési zavarokra alkalmazott szerek (neuroleptikumok), mint a fenotiazinok, pimozid, szertindol, haloperidol és szultoprid,
- fertőzés elleni szerek (mikrobaellenes szerek) sparfloxacín, eritromicin infúzió, pentamidin és malária-ellenes szerek, (különösen a halofantrin),
- allergia kezelésére alkalmazott szerek, mint a terfenadin, asztemizol és mizolasztin,
- egyéb szerek: cizaprid, intravénásan adott vinkamin, bepridil, difemanil.

Ha kórházba kerülne, vagy kezelőorvosa más gyógyszert írna fel, kérjük, tájékoztassa orvosát, hogy Ön Fareston-t szed.

Terhesség és szoptatás

Ne használja a Fareston-t a terhesség és a szoptatás idején.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fareston nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

A Fareston laktózt tartalmaz

A Fareston 28,5 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) tablettaként.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Egyéb segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Fareston-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A szokásos adagja naponta egy darab 60 mg-os tableta, szájon át bevéve.

Ha az előírtnál több Fareston-t vett be

Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a legközelebbi kórházat. A túladagolás tünetei szédülés és fejfájás lehetnek.

Ha elfelejtette bevenni a Fareston-t:

Amennyiben elfelejtett bevenni egy adagot, a következő tablettát az esedékes időpontban vegye be, és folytassa a kezelést az orvos utasításának megfelelően. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!

Amennyiben több adagot felejtett el bevenni, értesítse orvosát és kövesse utasításait.

Ha idő előtt abbahagyja a Fareston szedését:

Csak a kezelőorvosa utasítására hagyja abba a Fareston szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint egy beteget érinthet):

- hőhullámok, izzadás,

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb egy beteget érinthet):

- fáradtság, szédülés, depresszió,
- hányinger (émelygés), hányás,
- bőrkiütés, viszketés, ödéma (duzzanat),
- méhvérzés, fehérfolyás.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb egy beteget érinthet):

- fejfájás, alvászavar,
- testtömeg-növekedés, székrekedés, étvágyvesztés,
- a méhnyálkahártya megvastagodása (endometriális hipertrófia)
- vérrögök például a tüdőben (tromboembóliás események)
- légszomj

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb egy beteget érinthet):

- forgó szédülés (vertigo),
- méhnyálkahártya polipja (endometriális polip)
- májenzimek növekedése (máj transzamináz-értékek emelkedése),

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ból legfeljebb egy beteget érinthet):

- méhfal vastagságának megváltozása, (endometrium), méhnyálkahártya daganata,
- hajhullás (alopécia)
- a szem felszínének homálya (ideiglenes szaruhártya homály)
- a bőr és a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság)

Nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- alacsony fehérvérsejtszám, ami csökkenti a fertőzésekkel szembeni ellenállóképességet (leukopénia)
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- májgyulladás (hepatitisz)

- magas triglicerid (vérzsír) szint a vérben

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyikét észleli

- lábikra duzzanata vagy nyomásérzékenysége,
- megmagyarázhatatlan légszomj, vagy hirtelen fellépő mellkasi fájdalom,
- hüvelyi vérzés vagy a hüvelyváladék megváltozása.

A Fareston bizonyos abnormális változásokat okoz a szív elektromos elvezetésében (elektrokardiogramm, vagy EKG). Lásd 2. pont Figyelmeztetések és óvintézkedések.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Fareston-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Fareston tabletta

- A készítmény hatóanyaga a toremifen-citrát.
- Egyéb összetevők: kukorica keményítő, laktóz-monohidrát, povidon, karboximetil-keményítő-nátrium, mikrokristályos cellulóz, koloid vízmentes szilícium-dioxid és magnézium-sztearát.

Milyen a Fareston külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Fareston fehér, kerek formájú, metszett élű, lapos felületű tabletta, egyik oldalán TO 60 jelzéssel. Csomagolás: zöld PVC fólia és alumínium buboréksomagolás, karton dobozban.

30 illetve 100 tabletta/doboz.

Nem minden csomagolási egység kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnország

Gyártó

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finnország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

България

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Česká republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Danmark

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

Deutschland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Eesti

Orion Corporation
Tel: +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

Lietuva

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Luxembourg/Luxemburg

Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

Magyarország

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Malta

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Nederland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Norge

Orion Corporation
Tlf: +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

Κύπρος
Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Latvija
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a toremifenre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a PRAC a következő tudományos következtetésekre jutott.

Áttekintve a hypertriglyceridemiára vonatkozó, klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és spontán esetjelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve a szoros időbeli kapcsolatot, a pozitív de-challenge-et és a valószínűsíthető hatásmechanizmust is, a PRAC úgy véli, hogy a toremifen és a hypertriglyceridemia közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a toremifent tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlását áttekintve a CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A toremifenre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a toremifen hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh állásfoglalása szerint a forgalomba hozatali engedély(ek)et módosítani kell.