

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fareston 60 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 60 mg de toremifeno (sob a forma de citrato).

Excipiente com efeito conhecido

Um comprimido contém 28,5 mg de lactose (como monohidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco, redondo, achatado, de bordos chanfrados e com a impressão TO 60 numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento hormonal de primeira linha do cancro da mama metastático, hormono-dependente, nas doentes pós-menopáusicas. O uso de Fareston não está recomendado em doentes com tumores cujos recetores do estrogénio sejam negativos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 60 mg diariamente.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em caso de insuficiência renal.

Compromisso hepático

Toremifeno deverá ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Fareston na população pediátrica.

Modo de administração

O toremifeno é administrado por via oral. O toremifeno pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- hiperplasia do endométrio pré-existente e insuficiência hepática grave são contraindicações para o uso do toremifeno a longo prazo.
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- têm sido observadas alterações na eletrofisiologia cardíaca após a exposição ao toremifeno, tanto nos estudos pré-clínicos como em seres humanos, sob a forma de prolongamento do intervalo QT. Por razões de segurança do medicamento, o toremifeno está, portanto, contraindicado em doentes com:
- prolongamento do intervalo QT congénito ou adquirido e documentado
- alterações eletrolíticas, particularmente na hipocaliemia não corrigida
- bradicardia clinicamente relevante
- insuficiência cardíaca clinicamente relevante com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida
- antecedentes de arritmias sintomáticas.

O toremifeno não deve ser utilizado concomitantemente com outros fármacos que prolongam o intervalo QT (ver também secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deverá efetuar-se um exame ginecológico antes da administração do tratamento, para verificação cuidadosa de qualquer lesão pré-existente do endométrio. Posteriormente o exame ginecológico deverá ser repetido pelo menos uma vez por ano. Doentes com risco adicional de cancro do endométrio, por ex. doentes com hipertensão ou diabetes, com um IMC elevado (> 30) ou antecedentes de terapêutica hormonal de substituição devem ser cuidadosamente vigiadas (ver também secção 4.8).

Tem sido notificada anemia, leucopenia e trombocitopenia. As contagens de eritrócitos, leucócitos ou plaquetas devem ser monitorizadas quando se utiliza Fareston.

Têm sido notificados casos de lesão hepática, incluindo elevação de enzimas hepáticas (> 10 vezes o limite superior do normal), hepatite e icterícia com toremifeno. A maioria destes casos ocorreu durante os primeiros meses de tratamento. O padrão da lesão hepática foi predominantemente hepatocelular.

Doentes com antecedentes de doença tromboembólica grave não deverão, geralmente, receber tratamento com toremifeno (ver também secção 4.8).

O Fareston revelou prolongar o intervalo QTc no eletrocardiograma de alguns doentes, de uma forma relacionada com a dose. A informação seguinte sobre o prolongamento QT é de especial importância (para as contraindicações ver secção 4.3).

Foi efetuado um estudo clínico sobre o intervalo QT, com um desenho de grupos paralelos com 5 braços (placebo, moxiflocacina 400 mg, toremifeno 20 mg, 80 mg e 300 mg) em 250 doentes do sexo masculino, para caracterizar os efeitos do toremifeno na duração do intervalo QTc. Os resultados deste estudo demonstram um efeito claramente positivo do toremifeno no grupo de 80 mg com prolongamentos médios de 21-26 ms. Relativamente ao grupo de 20 mg, este efeito é também significativo, de acordo com as Normas Orientadoras ICH, com um intervalo de confiança superior de 10-12 ms. Estes resultados são uma forte sugestão de um efeito importante, dependente da dose. Uma vez que as mulheres tendem a ter um intervalo QTc de base mais longo, em comparação com os homens, elas podem ser mais sensíveis a medicação que prolongue o intervalo QT. Os doentes idosos também podem ser mais suscetíveis a efeitos associados ao medicamento no intervalo QT.

O Fareston deve ser utilizado com precaução em doentes com situações pró-arrítmicas em progresso (especialmente doentes idosos), tais como isquémia aguda do miocárdio ou prolongamento do intervalo QT, uma vez que isto pode levar a um aumento do risco de arritmias ventriculares (incluindo Torsades de pointes) e paragem cardíaca (ver também secção 4.3).

Se durante o tratamento com o Fareston ocorrerem sinais ou sintomas que podem estar associados com arritmias cardíacas, o tratamento deve ser suspenso e deve ser efetuado um ECG.

Se o intervalo QTc é > 500 ms, o Fareston não deve ser utilizado.

Doentes com insuficiência cardíaca não compensada ou angina pectoris grave devem ser cuidadosamente vigiadas.

Devido à possibilidade de ocorrência de hipercalcemia no início do tratamento, as doentes com metástases ósseas deverão também ser cuidadosamente vigiadas.

Não estão disponíveis dados sistemáticos em doentes com diabetes lábil, em doentes com o estado geral gravemente alterado, ou em doentes com insuficiência cardíaca.

Excipientes

Fareston comprimidos contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não pode ser excluído um efeito aditivo sobre o prolongamento do intervalo QT entre o Fareston e os seguintes medicamentos, e outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QTc. Isto pode levar a um aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo Torsades de pointes. Assim sendo, a co-administração do Fareston com qualquer um dos medicamentos seguintes está contraindicada (ver também secção 4.3):

- antiarrítmicos classe IA (p.ex. quinidina, hidroquinidina, disopiramida) ou
- antiarrítmicos classe III (p.ex. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida),
- neurolépticos (p.ex. fenotiazidas, pimozida, sertindol, haloperidol, sultoprida),
- determinados agentes antimicrobianos (moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, antimaláricos particularmente halofantrina),
- determinados anti-histamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina),
- outros (cisaprida, vincamina IV, bepridilo, difemanilo).

Os fármacos que diminuem a excreção renal de cálcio, por ex. os diuréticos tiazídicos, podem aumentar o risco de hipercalcemia.

Os indutores enzimáticos, como o fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, podem aumentar a taxa de metabolismo do toremifeno, reduzindo assim a concentração no soro durante a fase de equilíbrio. Nesses casos pode ser necessária uma duplicação da dose diária.

Existe uma interação reconhecida entre os antiestrogénicos e os anticoagulantes de tipo varfarina, conducente a um grave aumento do tempo de hemorragia. Consequentemente, deve ser evitada a utilização concomitante de toremifeno com esses fármacos.

Teoricamente, o metabolismo do toremifeno é inibido por fármacos que inibem o sistema enzimático CYP3A, reconhecidamente responsável pelas principais vias metabólicas do toremifeno. São exemplos deste tipo de fármacos os imidazóis antifúngicos (cetoconazol); outros agentes antifúngicos (itraconazol, voriconazol, posaconazol); inibidores da protease (ritonavir, nelfinavir), macrólidos (claritromicina, eritromicina e telitromicina). O uso concomitante destes fármacos com toremifeno deve ser ponderado cuidadosamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Fareston em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Fareston não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Em ratos, observou-se a diminuição do aumento do peso corporal das crias durante a amamentação.

Fareston não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

O toremifeno está recomendado para doentes pós-menopausicas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de toremifeno sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentes são rubor, suores, hemorragia uterina, leucorreia, fadiga, náuseas, erupção cutânea, prurido, tonturas e depressão. As reações são, normalmente, ligeiras e essencialmente devidas à ação hormonal do toremifeno.

As frequências das reações adversas são classificadas conforme se indica em seguida:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecido
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)					Cancro endometrial	
Doenças do sangue e do sistema linfático						Trombocitopenia, anemia e leucopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição			Perda de apetite			Hiper-trigliceridemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão	Insónia			
Doenças do sistema nervoso		Tonturas	Cefaleias			
Afeções oculares					Opacidade transitória da córnea	

Afeções do ouvido e do labirinto				Vertigens		
Vasculopatias	Afrontamentos		Acontecimentos tromboembólicos			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia			
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos	Obstipação			
Afeções hepatobiliares				Aumento das transaminases	Icterícia	Hepatite esteatose hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Sudorese	Erupção cutânea, prurido			Alopecia	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Hemorragia uterina, leucorreia	Hipertrofia endometrial	Polipos do endométrio	Hiperplasia do endométrio	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, edema	Aumento de peso			

Acontecimentos tromboembólicos incluem trombose venosa profunda, tromboflebite e embolismo pulmonar (ver também secção 4.4).

A terapêutica com toremifeno tem sido associada a alterações nos níveis de enzimas hepáticas (aumento das transaminases) e, em ocasiões muito raras, a anormalidades de função hepática mais graves (icterícia).

Têm sido notificados alguns casos de hipercalcemia em doentes com metástases ósseas no início da terapêutica com toremifeno.

Pode desenvolver-se hipertrofia endométrica durante o tratamento devido ao efeito estrogénico parcial do toremifeno. Existe risco de aumento de alterações do endométrio incluindo hiperplasia, polipos e cancro. Este facto poderá dever-se ao mecanismo subjacente/estimulação estrogénica (ver também secção 4.4).

Fareston aumenta o intervalo QT de uma forma relacionada com a dose (ver também secção 4.4).

Notificação de suspeita de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em estudos efetuados com voluntários saudáveis, com a dose diária de 680 mg, foram observadas vertigens, cefaleias e tonturas. No caso de sobredosagem, deve também ter-se em consideração o potencial de prolongamento do intervalo QTc relacionado com a dose, do Fareston. Não existe qualquer antídoto específico e o tratamento é sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapia endócrina. Antiestrogénios, código ATC: L02BA02

O toremifeno é um derivado não-esteróide do trifeniletileno. Tal como os outros membros desta classe, por ex., tamoxifeno e clomifeno, o toremifeno liga-se aos recetores de estrogénio, podendo exercer atividade estrogénica, antiestrogénica ou ambas, consoante a duração do tratamento, a espécie animal, o género, o órgão a atingir e a variável selecionada. Contudo, de uma maneira geral, os derivados não-esteróides do trifeniletileno são predominantemente antiestrogénicos no rato e no homem e estrogénicos no ratinho.

Em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama, o tratamento com o toremifeno está associado a ligeiras reduções, quer do colesterol sérico total, quer das lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

O toremifeno tem ligação específica aos recetores de estrogénio, competitivamente com o estradiol, e inibe a estimulação induzida por estrogénio da síntese de ADN e replicação celular. Em alguns cancros experimentais e/ou usando doses elevadas, o toremifeno possui efeitos antitumorais que não são dependentes do efeito estrogénico.

O efeito antitumoral do toremifeno no cancro da mama deve-se, essencialmente, ao efeito antiestrogénico, embora outros mecanismos (tais como alterações da expressão oncogénica, secreção do factor de crescimento, indução de apoptose e influência na cinética do ciclo celular) possam também estar envolvidos no efeito antitumoral.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O toremifeno é rapidamente absorvido após administração oral. As concentrações máximas no soro obtêm-se no prazo de 3 horas (entre as 2 e as 5 horas). A extensão da absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos, no entanto estes poderão atrasar em 1,5 a 2 horas o tempo necessário para atingir o pico. As alterações devidas à ingestão de alimentos não são clinicamente significativas.

Distribuição

A curva de concentrações séricas pode ser descrita por uma equação biexponencial. A semivida da primeira fase (distribuição) é de 4 horas (entre 2 a 12 horas), e da segunda fase (eliminação) é de 5 dias (entre 2 a 10 dias). Os parâmetros de disposição basal (CL e V) não puderam ser calculados devido à inexistência de um estudo intravenoso. O toremifeno liga-se extensamente (> 99,5 %) a proteínas séricas, essencialmente albumina. O toremifeno segue a cinética sérica linear em doses orais diárias entre 11 e 680 mg. A concentração média de toremifeno na fase de equilíbrio é de 0,9 (entre 0,6 e 1,3) microgramas/ml na dose recomendada de 60 mg por dia.

Biotransformação

O toremifeno é extensamente metabolizado. No soro humano, o principal metabolito é o N-desmetil-toremifeno, com uma semivida média de 11 (entre 4 e 20) dias. As suas concentrações no estado de equilíbrio são cerca de duas vezes as do composto precursor. Apresenta uma atividade antiestrogénica semelhante à do composto precursor, embora a atividade antitumoral seja mais fraca.

Liga-se a proteínas plasmáticas, ainda mais extensivamente do que o toremifeno, sendo a fração de ligação a proteínas > 99,9 %. Foram ainda detetados três metabolitos de menor importância no soro humano: (deaminohidroxi)toremifeno, 4-hidroxitoremifeno e N,N-didemetiltoremifeno. Embora estes tenham, teoricamente, efeitos hormonais interessantes, as suas concentrações, durante o tratamento

com toremifeno, são demasiado baixas para poderem ser consideradas de importância biológica fundamental.

Eliminação

O toremifeno é essencialmente eliminado sob a forma de metabolitos nas fezes. É de esperar circulação entero-hepática. Cerca de 10 % da dose administrada é eliminada pela urina sob a forma de metabolitos. Devido à sua eliminação prolongada, as concentrações no soro em fase de equilíbrio são atingidas em 4 a 6 semanas.

Características nos doentes

Com a dose padrão recomendada de 60 mg diários, a eficácia clínica antitumoral e as concentrações séricas não têm qualquer correlação positiva.

Não há informações disponíveis sobre o metabolismo polimórfico. O complexo enzimático, reconhecidamente responsável pelo metabolismo do toremifeno no ser humano, é a oxidase de função mista hepática dependente do citocromo P450. A via metabólica principal, N-desmetilação, é essencialmente mediada por CYP 3A.

A farmacocinética do toremifeno foi investigada num estudo aberto com quatro grupos paralelos de dez indivíduos: indivíduos normais, doentes com compromisso hepático (AST média de 57 U/l - ALT média de 76 U/l - gama-GT média de 329 U/l) ou função hepática ativada (AST média de 25 U/l - ALT média de 30 U/l - gama-GT média de 91 U/l - doentes que receberam antiepiléticos) e doentes com compromisso renal (creatinina: 176 micromole/l). Neste estudo a cinética do toremifeno em doentes com compromisso renal não foi significativamente alterada relativamente aos indivíduos normais. A eliminação do toremifeno e dos seus metabolitos aumentou significativamente em doentes com a função hepática ativada e diminuiu em doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda do toremifeno é baixa sendo o índice DL-50, nos ratos e ratinhos, superior a 2.000 mg/kg. Em estudos de toxicidade repetida, a causa de morte em ratos foi dilatação gástrica. Nos estudos sobre toxicidade aguda e crónica, a maior parte dos resultados relaciona-se com os efeitos hormonais do toremifeno. Os outros resultados não são toxicologicamente significativos. O toremifeno não apresenta quaisquer efeitos genotóxicos e não se verificou carcinogenicidade em ratos. No ratinho, os estrogénios induzem tumores do ovário e testiculares, bem como hiperostose e osteossarcoma. O toremifeno tem um efeito semelhante ao estrogénio no ratinho, específico da espécie, e provoca tumores semelhantes. Estes resultados são considerados de pouca relevância para a segurança no homem, no qual o toremifeno atua essencialmente como antiestrogénio.

Estudos não clínicos *in vitro* e *in vivo* revelaram o potencial do toremifeno e do seu metabolito para prolongar a repolarização cardíaca, podendo este facto ser atribuído ao bloqueio dos canais hERG.

In vivo, concentrações plasmáticas elevadas em macacos provocaram um prolongamento do intervalo QTc de 24 %, o que está de acordo com as observações sobre o QTc no ser humano.

Deve também ser ressalvado que a C_{max} observada em macacos (1800 ng/ml) é duas vezes superior à C_{max} média observada em seres humanos, com uma dose diária de 60 mg.

Estudos sobre o potencial de ação no coração de coelho isolado revelaram que o toremifeno induz alterações na eletrofisiologia cardíaca que se começam a desenvolver com concentrações aproximadamente 10 vezes superiores em comparação com a concentração plasmática terapêutica livre calculada no ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Amido de milho
Lactose monohidratada
Povidona
Glicolato de amido sódico
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio sobre chapa de PVC verde em caixa de cartão.

Embalagens: 30 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlândia

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 Fevereiro 1996

Data da última renovação: 2 Fevereiro 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlândia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos de apresentação de RPS para este medicamento são estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fareston 60 mg comprimidos

toremifeno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 comprimido contém 60 mg de toremifeno (sob a forma de citrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

lactose monohidratada

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido

30 comprimidos

100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlândia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

fareston 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fareston 60 mg comprimidos

toremifeno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orion Corporation

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Fareston 60 mg comprimidos toremifeno

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fareston e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Fareston
3. Como tomar Fareston
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Fareston
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fareston e para que é utilizado

Fareston contém a substância ativa toremifeno, um antiestrogénico. Fareston é utilizado no tratamento de um certo tipo de tumor da mama na mulher após a menopausa.

2. O que precisa de saber antes de tomar Fareston

Não tome Fareston

- se tem alergia ao toremifeno ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem um espessamento da parede do útero
- se tem problemas graves de fígado
- se nasceu com ou teve alguma situação que causa alterações anormais no registo elétrico do coração (eletrocardiograma ou ECG)
- se tem um desequilíbrio dos sais no sangue, especialmente concentrações baixas de potássio no sangue (hipocaliemia) que não estão atualmente corrigidas por um tratamento
- se tem um batimento do coração muito lento (bradicardia)
- se sofre de insuficiência do coração
- se tem antecedentes de alterações no ritmo do coração (arritmias)
- se está a tomar outros medicamentos que possam afetar o seu coração (ver secção 2 Outros medicamentos e Fareston)

Isto porque o Fareston pode afetar o seu coração ao provocar um atraso na condução dos sinais elétricos no coração (prolongamento do intervalo QT).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Fareston:

- se sofre de diabetes instável
- se o seu estado geral está gravemente deteriorado
- se tem antecedentes de formação de coágulos de sangue nos vasos sanguíneos, por exemplo, nos seus pulmões (embolismo pulmonar) ou nas veias das pernas (trombose venosa profunda)

- se sofreu alterações no ritmo cardíaco durante a toma de Fareston. O seu médico pode aconselhá-lo a parar de tomar Fareston e a realizar um exame médico (ECG) para monitorizar o funcionamento do seu coração (consulte a secção 2 Não tome Fareston).
- se teve algum problema cardíaco, incluindo dor no peito (angina)
- se a sua doença oncológica se espalhou para os ossos (metástases nos ossos), dado que os níveis de cálcio no sangue podem aumentar no início do tratamento com Fareston. O seu médico irá realizar exames médicos regulares.
- se o seu médico o informou que tem intolerância a alguns açúcares, como a lactose (consulte a secção 2 Fareston contém lactose).

Deverá fazer exames ginecológicos antes de iniciar o tratamento com Fareston e, pelo menos, uma vez por ano após o início do tratamento. O seu médico irá realizar exames médicos regulares se tiver tensão arterial elevada, diabetes, tiver tomado terapia de substituição hormonal ou se for obeso (IMC acima de 30).

Outros medicamentos e Fareston

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. A posologia de alguns destes medicamentos pode ter de ser ajustada enquanto estiver a receber Fareston. Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- diuréticos (diuréticos tiazídicos)
- medicamentos que previnem a formação de coágulos no sangue, tal como a varfarina
- medicamentos utilizados para tratar a epilepsia, tais como a carbamazepina, a fenitoína e o fenobarbital
- medicamentos utilizados para tratar as infeções fúngicas, tal como o cetoconazol, o itraconazol, o voriconazol e o posaconazol
- medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas (antibióticos), tais como a eritromicina, a claritromicina e a telitromicina.
- medicamentos utilizados para tratar infeções virais como o ritonavir e o nelfinavir.

Não tome Fareston em conjunto com os medicamentos seguintes, porque existe o risco aumentado de alteração do batimento do seu coração (consulte a secção 2 Não tome Fareston):

- medicamentos utilizados para tratar alterações anormais do ritmo cardíaco (antiarrítmicos), como a quinidina, a hidroquinidina, a disopiramida, a amiodarona, o sotalol, a dofetilida e a ibutilida
- medicamentos utilizados para tratar perturbações mentais e do comportamento (neurolépticos), como as fenotiazinas, a pimozida, o sertindol, o haloperidol e a sultoprida
- medicamentos utilizados para tratar infeções (antimicrobianos), como a moxifloxacina, a eritromicina (perfusão), a pentamidina e os antimaláricos (particularmente a halofantrina)
- alguns medicamentos utilizados para tratar as alergias, como a terfenadina, o astemizol e a mizolastina
- outros: cisaprida, vincamina intravenosa, bepridilo, difemanilo.

Se for hospitalizado ou se lhe for receitado um novo medicamento deverá informar o seu médico de que está a tomar Fareston.

Gravidez e amamentação

Não utilize Fareston durante a gravidez ou a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Fareston não tem quaisquer efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Fareston contém lactose

Fareston contém 28,5 mg de lactose (como monohidrato) por comprimido. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Outros excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Fareston

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual é de um comprimido de 60 mg por via oral, uma vez por dia. Fareston pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Fareston do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou o hospital mais próximo. Os sintomas de sobredosagem poderão ser tonturas e dor de cabeça.

Caso se tenha esquecido de tomar Fareston

Caso se esqueça de uma dose deverá tomar o próximo comprimido como habitualmente e continuar o tratamento conforme foi recomendado. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Se esquecer várias doses deverá consultar o médico assistente e seguir as suas instruções.

Se parar de tomar Fareston

Só deve interromper o tratamento com Fareston quando o seu médico o aconselhar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 utilizador em cada 10*):

- afrontamentos, suores.

Frequentes (*podem afetar até 1 utilizador em cada 10*):

- fadiga, tonturas, depressão
- náuseas (sensação de má disposição), vômitos
- erupção na pele, comichão, edema (inchaço)
- hemorragia do útero, corrimento vaginal branco.

Pouco frequentes (*podem afetar até 1 utilizador em cada 100*):

- dor de cabeça, distúrbios do sono
- aumento de peso, prisão de ventre, perda de apetite
- espessamento da parede do útero (hipertrofia do endométrio)
- coágulo sanguíneo, por exemplo, no pulmão (efeitos tromboembólicos)
- falta de ar.

Raros (*podem afetar até 1 utilizador em cada 1000*):

- sensação de andar à roda (vertigens)
- crescimento da parede do útero (polipos no endométrio)
- aumento das enzimas hepáticas (aumento das transaminases do fígado).

Muito raros (*podem afetar até 1 utilizador em cada 10.000*):

- alterações na parede do útero (endométrio), cancro na parede do útero (cancro no endométrio)

- perda de cabelo (alopecia)
- turvação da superfície do olho (opacidade temporária da córnea)
- amarelecimento da pele ou do branco dos olhos (icterícia).

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- número baixo de glóbulos brancos, que são importantes no combate à infecção (leucopenia)
- número baixo de glóbulos vermelhos (anemia)
- número baixo de plaquetas (trombocitopenia)
- inflamação do fígado (hepatite)
- níveis elevados de triglicéridos, um tipo de gordura, no sangue.

Deve contactar o seu médico imediatamente se notar qualquer um dos seguintes sintomas:

- inchaço ou sensibilidade na barriga da perna
- falta de ar inexplicável ou dores no peito repentinas
- hemorragias vaginais ou alterações do corrimento vaginal.

O Fareston provoca determinadas alterações anormais no registo elétrico do coração (eletrocardiograma ou ECG). Consulte a secção 2 Advertências e precauções.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fareston

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fareston

- A substância ativa é o toremifeno; cada comprimido contém 60 mg (sob a forma de citrato).
- Os outros componentes são amido de milho, lactose monohidratada, povidona, glicolato de amido sódico, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Fareston e conteúdo da embalagem

Comprimido branco, redondo, achatado, de bordos chanfrados e com a impressão TO 60 numa face.

30 e 100 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Orion Corporation

Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlândia

Fabricante

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlândia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação do PRAC relativamente ao(s) PSUR(s) para o toremifeno, são as seguintes as conclusões científicas do PRAC:

Com base nos dados disponíveis acerca da hipertrigliceridemia retirados da literatura e de notificações espontâneas, incluindo alguns casos com uma relação temporal próxima, uma retirada e/ou uma nova exposição positiva e tendo por base um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que existe, pelo menos uma possibilidade razoável de uma relação causal entre o toremifeno e a hipertrigliceridemia. O PRAC concluiu que a informação do produto dos produtos contendo toremifeno deve ser alterada em conformidade.

Após revisão da recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões científicas e com os fundamentos para a recomendação do PRAC.

Fundamentos para a alteração aos termos das autorizações de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas para o toremifeno, o CHMP é de opinião que a relação benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo toremifeno permanece inalterada desde que sejam efetuadas as alterações propostas na informação do produto.

O CHMP recomenda que sejam alterados os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado.