

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fareston 60 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 60 mg toremifenu (vo forme citrátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 28,5 mg laktózy (vo forme monohydrátu). Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele okrúhle ploché tablety so skoseným okrajom s označením TO 60 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prvá línia hormonálnej liečby hormonálne závislého metastázujúceho karcinómu prsníka u postmenopauzálnych pacientok. Fareston sa neodporúča pacientkam s tumormi, ktoré majú negatívne estrogénové receptory.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 60 mg denne.

Znížená funkcia obličiek

U pacientok s renálnou insuficienciou nie je potrebné upravovať dávku.

Znížená funkcia pečene

Toremifen sa má používať s opatrnosťou u pacientok s poškodením funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie Farestonu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Toremifen sa užíva perorálne. Toremifen sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- plhodobé používanie toremifenu je kontraindikované pri preexistujúcej endometriálnej hyperplázii a vážnom zlyhaní pečene
- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- ako v predklinickom hodnotení, tak v klinických štúdiách sa po expozícii toremifenu pozorovali elektrofyziologické zmeny prejavujúce sa ako predĺženie intervalu QT. Z dôvodu bezpečnosti lieku je preto toremifen kontraindikovaný u pacientov s:
 - vrodeným alebo preukázaným predĺžením intervalu QT
 - elektrolytovou nerovnováhou, obzvlášť s nekorigovanou hypokaliémiou

- klinicky relevantnou bradykardiou
- klinicky relevantným zlyhaním srdca so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory
- symptomatickou arytmiou v anamnéze.

Toremifen sa nemá užívať súbežne s ďalšími liekmi predlžujúcimi interval QT (pozri tiež časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby sa musí urobiť gynekologické vyšetrenie so zameraním na vyhľadávanie preexistujúcej endometriálnej abnormality. Neskôr sa má vyšetrenie opakovať aspoň raz za rok. Pacientky s dodatočným rizikom endometriálnej rakoviny, napr. pacientky s hypertenziou alebo diabetom, ktoré majú vysoký BMI (> 30) alebo hormonálnu substitučnú terapiu v anamnéze, majú byť starostlivo sledované (pozri tiež časť 4.8).

Bola hlásená anémia, leukopénia a trombocytopénia. Počas užívania Farestonu sa má monitorovať počet červených krviniek, leukocytov alebo krvných doštičiek.

Pri toremifene sa hlásili prípady poškodenia pečene vrátane zvýšenia pečeňových enzýmov (> 10-násobok horného limitu normy), hepatitída a žltáčka. Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Typ poškodenia pečene bol prevažne hepatocelulárny.

Pacientky so závažnou tromboembóliou v anamnéze vo všeobecnosti nemajú byť liečené toremifenom (pozri tiež časť 4.8).

Fareston u niektorých pacientov v závislosti od dávky predĺžil interval QTc na EKG. Nasledujúca informácia o predĺžení intervalu QT je veľmi dôležitá (kontraindikácie pozri časť 4.3).

Klinická štúdia zameraná na sledovanie intervalu QT s 5 paralelnými skupinami (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifen 20 mg, 80 mg a 300 mg) sa uskutočnila u 250 pacientov mužského pohlavia s cieľom definovať účinky toremifenu na dĺžku intervalu QTc. Výsledky tejto štúdie preukázali jasný pozitívny účinok toremifenu v skupine užívajúcej 80 mg s priemerným predĺžením 21 – 26 ms. U skupiny užívajúcej 20 mg bol tento účinok tiež značný podľa smerníc ICH, s horným intervalom spoľahlivosti 10 – 12 ms. Tieto výsledky jasne naznačujú dôležitý účinok v závislosti od dávky. Pretože ženy v porovnaní s mužmi majú sklon k dlhšej základnej hodnote intervalu QTc, môžu byť viac citlivé na lieky predlžujúce interval QTc. Starší pacienti môžu byť na lieky spájané s predĺžením intervalu QT tiež viac citliví.

Fareston sa má používať s opatrnosťou u pacientov s trvalým sklonom k arytmiám (obzvlášť u starších pacientov), ako akútna ischémia myokardu alebo predĺženie intervalu QT, pretože tieto faktory môžu zvýšiť riziko ventrikulárnych arytmií (vrátane Torsade de pointes) a zastavenia srdca (pozri tiež časť 4.3).

Ak sa príznaky alebo symptómy, ktoré môžu súvisieť so srdcovou arytmiou, objavia počas liečby Farestonom, liečba sa má ukončiť a má sa urobiť EKG.

Ak interval QTc je > 500 ms, Fareston sa nemá používať.

Pacientky s nekompenzovanou kardiálnou insuficienciou alebo závažnou angínou pectoris musia byť starostlivo sledované.

Na začiatku liečby toremifenom sa môže u pacientok s kostnými metastázami vyskytnúť hyperkalciémia, a preto tieto majú byť starostlivo sledované.

Nie sú dostupné systematické údaje od pacientok s nevyrovnaným diabetom, od pacientok so závažne zmenenou výkonnosťou alebo od pacientok so zlyhaním srdca.

Pomocné látky

Fareston tablety obsahujú laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aditívny účinok Farestonu na predĺženie intervalu QT a nasledujúcich liečiv a liekov, ktoré môžu interval QTc predĺžiť, nemôže byť vylúčený. To môže viesť k zvýšeniu rizika ventrikulárnych arytmií vrátane Torsade de pointes. Preto je súbežné užívanie Farestonu s ktorýmkoľvek z nasledujúcich liekov kontraindikované (pozri tiež časť 4.3):

- antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid)
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neuroleptiká (napr. fenotiazíny, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- niektoré antimikrobiálne lieky (moxifloxacín, erytromycín i.v., pentamidín, antimalariká, obzvlášť halofantrín)
- niektoré antihistaminiká (terfenadín, astemizol, mizolastín)
- iné (cisaprid, vinkamín i.v., bepridil, difemanil).

Lieky, ktoré znižujú exkréciu renálneho kalcia, napr. tiazidové diuretiká, môžu zvyšovať riziko hyperkalcémie.

Induktory enzýmov, ako sú fenobarbital, fenytoín a karbamazepín, môžu zvyšovať rýchlosť metabolizmu toremifenu a tým znižovať rovnovážny stav koncentrácie v sére. V takých prípadoch môže byť nevyhnutné zdvojnásobenie dennej dávky.

Sú známe interakcie medzi antiestrogénmi a antikoagulanciami warfarínového typu, ktoré vedú k závažnému predĺženiu doby krvácania. Preto sa má súčasnému použitiu toremifenu s týmito liekmi vyhnúť.

Teoreticky je metabolizmus toremifenu inhibovaný liekmi, ktoré sú známe inhibíciou enzýmového systému CYP3A, ktorý je predovšetkým zodpovedný za priebeh jeho základných metabolických ciest. Príkladmi takýchto liečiv sú imidazolové antimykotiká (ketokonazol); iné antimykotické látky (itakonazol, vorikonazol, posakonazol); inhibítory proteázy (ritonavir, nelfinavir), makrolidy (klaritromycín, erytromycín, telitromycín).. Súčasné použitie týchto liekov s toremifenom sa má starostlivo zvážiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Farestonu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Fareston sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

U potkanov sa počas dojčenia pozorovalo zníženie prírastku na hmotnosti u potomstva.

Fareston sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

Toremifen sa odporúča na použitie pre pacientky, ktoré prekonal menopauzu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Toremifen nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú sčervenanie, potenie, uterinné krvácanie, leukorea, únava, nauzea, vyrážka, svrbenie, závrat a depresia. Reakcie sú obvykle mierne a väčšinou súvisia s hormonálnymi účinkami toremifenu.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencií nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)					Endometriálny karcinóm	
Poruchy krvi a lymfatického systému						Trombocytopénia, anémia a leukopénia
Poruchy metabolizmu a výživy			Strata chuti do jedla			Hypertriglyceridémia
Psychické poruchy		Depresia	Nespavosť			
Poruchy nervového systému		Závrat	Bolesť hlavy			
Poruchy oka					Prechodný zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu				Závrat		
Poruchy ciev	Sčervenanie		Tromboembolické príhody			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe			
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie	Zápcha			
Poruchy pečene a žlčových ciest				Zvýšenie transamináz	Žltáčka	Hepatitída, hepatická steatóza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Potenie	Vyrážka, svrbenie			Alopécia	

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Maternicové krvácanie, leukorea	Endometriálna hypertrofia	Endometriálne polypy	Endometriálna hyperplázia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, edém	Zvýšenie hmotnosti			

Tromboembolické príhody zahŕňajú hlbokú venóznú trombózu, tromboflebitídu a pľúcnu embóliu (pozri tiež časť 4.4).

Liečba toremifénom bola spojená so zmenami hladín pečeneých enzýmov (zvýšenie transamináz) a vo veľmi zriedkavých prípadoch so závažnými zmenami pečeneých funkcií (žltáčka).

Na začiatku liečby toremifénom bolo u pacientov s kostnými metastázami hlásených niekoľko prípadov hyperkalcémie.

Počas liečby sa môže vyvinúť endometriálna hypertrofia spôsobená parciálnym estrogénovým účinkom toremifenu. Existuje zvýšené riziko endometriálnych zmien, vrátane hyperplázie, polypov a karcinómu. Môže to byť spôsobené skrytým mechanizmom/estrogénovou stimuláciou (pozri tiež časť 4.4).

Fareston predlžuje interval QT v závislosti od dávky (pozri tiež časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch sa pri dennej dávke 680 mg pozorovali vertigo, bolesť hlavy a závrat. Pri predávkovaní sa má vziať do úvahy tiež možné predĺženie intervalu QTc v závislosti od dávky. Neexistuje špecifická protilátka a liečba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, antiestrogény, ATC kód: L02BA02

Toremifen je nesteroidný trifenyletylénový derivát. Ako aj ďalší členovia tejto skupiny, napr. tamoxifen a klomifen, toremifen sa viaže na estrogénové receptory a môže mať estrogénové, antiestrogénové alebo obidva účinky, v závislosti od dĺžky liečby, živočíšneho druhu, pohlavia, cieľového orgánu a sledovaného faktora. Vo všeobecnosti sú však predominantné účinky nesteroidných trifenyletylénových derivátov u potkanov a ľudí antiestrogénové a u myši estrogénové.

U postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka je liečba toremifénom spojená s miernymi redukciami celkového cholesterolu v sére aj nízkodenzitných lipoproteínov (low density lipoprotein, LDL).

Toremifen sa špecificky viaže, kompetitívne s estradiolom, na estrogénové receptory a inhibuje estrogénom indukovanú stimuláciu syntézy DNA a bunkovú replikáciu. U niektorých experimentálnych zhubných nádoroch a/alebo pri použití vysokej dávky, toremifen prejavuje protinádorové účinky, ktoré nie sú závislé od estrogénu.

Protinádorový účinok toremifenu u karcinómu prsníka je spojený hlavne s jeho antiestrogénovým účinkom, hoci ďalšie mechanizmy (zmeny v expresii onkogénov, sekrécia rastového faktora, indukcia apoptózy a vplyv na bunkovú cyklickú kinetiku) môžu byť tiež zahrnuté v protinádorovom účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Toremifen sa po perorálnom podaní ľahko absorbuje. Maximálne koncentrácie v sére sa dosiahnu počas 3 (rozpätie 2–5) hodín. Prijem potravy nemá vplyv na mieru absorpcie, ale môže oneskoriť maximálne koncentrácie o 1,5–2 hodiny. Zmeny spôsobené príjmom potravy nie sú klinicky signifikantné.

Distribúcia

Krivka sérovej koncentrácie môže byť opísaná biexponenciálnou rovnicou. Polčas prvej (distribučnej) fázy je 4 (rozpätie 2–12) hodiny a druhej (elimináčnej) fázy 5 (rozpätie 2–10) dní. Základné dispozičné parametre (CL a V) nemohli byť stanovené pre chýbanie intravenózneho štúdie. Toremifen sa extenzívne viaže na sérové bielkoviny (> 99,5 %), hlavne na albumín. Toremifen sa riadi lineárnou sérovou kinetikou pri perorálnej dennej dávke medzi 11 a 680 mg. Priemerná koncentrácia toremifenu v rovnovážnom stave je 0,9 (rozpätie 0,6–1,3) µg/ml pri odporúčanej dávke 60 mg na deň.

Biotransformácia

Toremifen je extenzívne metabolizovaný. V ľudskom sére je hlavný metabolit N-demetyltoremifen s priemerným polčasom 11 (rozpätie 4–20) dní. Jeho koncentrácie v rovnovážnom stave sú asi dvojnásobné v porovnaní s pôvodnou zlúčeninou. Má podobný antiestrogénový, i keď slabší protinádorový účinok ako pôvodná zlúčenina.

Na bielkoviny plazmy sa viaže dokonca viac ako toremifen, väzobná frakcia na bielkoviny je > 99,9 %. V ľudskom sére boli detekované tri malé metabolity: (deaminohydroxy)toremifen, 4-hydroxytoremifen a N,N-didemetyltoremifen. Hoci majú teoreticky zaujímavé hormonálne účinky, ich koncentrácie sú počas liečby toremifenom príliš nízke, aby mali nejaký väčší biologický význam.

Eliminácia

Toremifen je eliminovaný hlavne vo forme metabolitov do stolice. Je možné očakávať enterohepatálnu cirkuláciu. Asi 10 % podanej dávky sa eliminuje močom vo forme metabolitov. Vďaka pomalejšej eliminácii je dosiahnutý rovnovážny stav koncentrácií v sére do 4 – 6 týždňov.

Charakteristika u pacientov

Klinická protinádorová účinnosť a sérové koncentrácie pri odporúčanej dennej dávke 60 mg pozitívne nekorelujú.

Nie sú dostupné informácie týkajúce sa polymorfného metabolizmu. Enzymový komplex, ktorý je zodpovedný za metabolizmus toremifenu u ľudí, je od cytochrómu P450 závislá hepatálna oxidáza so zmiešanou funkciou. Hlavná metabolická cesta, N-demetylácia, je sprostredkovaná hlavne cez CYP 3A.

Farmakokinetika toremifenu bola sledovaná v otvorenej štúdii so štyrmi paralelnými skupinami desiatich subjektov: normálni jedinci, pacienti s poškodenou (priemer AST 57 U/l – priemer ALT 76 U/l – priemer gamma GT 329 U/l) alebo aktívovanou funkciou pečene (priemer AST 25 U/l – priemer ALT 30 U/l – priemer gamma GT 91 U/l – pacienti liečení antiepileptikami) a pacienti s poškodenou funkciou obličiek (kreatinín: 176 µmol/l). V tejto štúdii nebola kinetika toremifenu u pacientov s poškodenou renálnou funkciou signifikantne zmenená v porovnaní s normálnymi subjektami. Eliminácia toremifenu a jeho metabolitov bola signifikantne zvýšená u pacientov s aktívnou funkciou pečene a znížená u pacientov s poškodenou funkciou pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita toremifenu je nízka s LD-50 u potkanov a myši viac ako 2 000 mg/kg. V štúdiách opakovanej toxicity bola príčinou smrti u potkanov gastrická dilatácia. V štúdiách akútnej a chronickej toxicity sa väčšina nálezov viaže k hormonálnym účinkom toremifenu. Ďalšie nálezy nie sú toxikologicky významné. Toremifen neukázal žiadnu genotoxicitu a nezistila sa karcinogenita u potkanov. U myši estrogény indukujú ovariálne a testikulárne nádory, ako aj hyperostózu a osteosarkómy. Toremifen má druhovo špecifický, estrogénu podobný účinok u myši a spôsobuje podobné nádory. Tieto nálezy majú malú súvislosť s bezpečnosťou u ľudí, u ktorých toremifen pôsobí hlavne antiestrogénovo.

Predklinické *in vitro* a *in vivo* štúdie preukázali potenciál toremifenu a jeho metabolitu predĺžiť srdečnú repolarizáciu a to môže byť pripísané blokáde hERG kanálov.

U opíc *in vivo* vysoké plazmatické koncentrácie spôsobili 24 % predĺženie intervalu QTc, čo zodpovedá zisteným výsledkom QTc u ľudí.

C_{max} pozorovaná u opíc (1 800 ng/ml) je dvojnásobná v porovnaní s priemernou C_{max} pozorovanou u ľudí pri dennej dávke 60 mg.

Štúdie akčného potenciálu u izolovaných srdiec králikov preukázali, že toremifen indukuje srdcové elektrofyziológické zmeny, ktoré začínajú pri koncentrácii približne 10-násobne vyššej v porovnaní s vypočítanou voľnou terapeutickou plazmatickou koncentráciou u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kukuričný škrob
Monohydrát laktózy
Povidón
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Magnéziumstearát
Mikrokryštalická celulóza
Koloidný oxid kremičitý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister so zelenou PVC fóliou a hliníkovou fóliou v lepenkovej škatuli.

Veľkosť balenia: 30 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. februára 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. februára 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Fínsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA týkajúce sa BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

LEPENKOVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Fareston 60 mg tablety
toremifen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 tableta obsahuje: 60 mg toremifenu (vo forme citrátu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tableta

30 tabliet

100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

fareston 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}, ak je národne aplikovateľné

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Fareston 60 mg tablety
toremifen

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Fareston 60 mg tablety toremifen

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Fareston a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Fareston
3. Ako užívať Fareston
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Fareston
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Fareston a na čo sa používa

Fareston obsahuje liečivo toremifen, antiestrogén. Fareston sa používa na liečbu určitých typov nádoru prsníka u žien, ktoré sú už v menopauze.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Fareston

Neužívajte Fareston

- ak ste alergický na toremifen alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte zhrubnutú výstelku maternice
- ak máte vážne problémy s pečeňou
- ak trpíte vrodenou zmenou záznamu elektrických impulzov srdca alebo ochorením, ktoré spôsobuje abnormálne zmeny elektrických impulzov srdca (elektrokardiogram alebo EKG)
- ak trpíte nerovnováhou solí v krvi, obzvlášť nízkou hladinou draslíka v krvi (hypokaliémia), ktorá nie je súčasne upravovaná liečbou
- ak váš srdcový tep je príliš nízky (bradykardia)
- ak ste prekonali zlyhanie srdca
- ak ste niekedy trpeli abnormálnym srdečným rytmom (arytmie)
- ak užívate iné lieky, ktoré môžu mať vplyv na vaše srdce (pozri časť 2 „Iné lieky a Fareston“). Je to z dôvodu, že Fareston môže ovplyvniť vaše srdce tým, že spôsobí oneskorenie vedenia elektrických signálov v srdci (predĺženie intervalu QT).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Fareston, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte nevyrovnanú cukrovku
- ak máte vážne zdravotné problémy
- ak ste v minulosti trpeli chorobou, pri ktorej dochádzalo k tvorbe krvných zrazenín v cievach, napr. v oblasti pľúc (pľúcna embólia) alebo v žilách vo vašich nohách (hlboká žilová trombóza)
- ak počas užívania Farestonu zaznamenáte abnormálne zmeny vášho srdcového rytmu. Váš doktor vám môže poradiť, aby ste prestali užívať Fareston a vykoná zdravotnú prehliadku s cieľom overiť funkciu vášho srdca (EKG) (pozri časť 2 Neužívajte Fareston).

- ak trpíte akýmkoľvek ochorením srdca vrátane bolesti na hrudníku (angína)
- ak u vás došlo k rozšíreniu rakoviny do kostí (kostné metastázy), keďže na začiatku liečby Farestonom môže dôjsť k zvýšeniu hladiny vápnika v krvi. Váš lekár zabezpečí vykonávanie pravidelných zdravotných prehliadok.
- ak vám lekár oznámil, že máte intoleranciu voči určitým druhom cukrov, napr. laktóze (pozri časť 2 Fareston obsahuje laktózu).

Pred začatím liečby Farestonom a aspoň raz ročne po začatí liečby Farestonom máte podstúpiť gynekologické vyšetrenie. Váš lekár zabezpečí vykonávanie pravidelných zdravotných prehliadok, ak máte vysoký krvný tlak, diabetes, ak ste sa podrobili hormonálnej substitučnej terapii alebo trpíte obezitou (BMI nad 30).

Iné lieky a Fareston

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Počas liečby Farestonom možno bude potrebné upraviť dávkovanie niektorých z týchto liekov. Svojho lekára informujte, predovšetkým ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liekov:

- lieky na odvodnenie (diuretiká tiazidového typu)
- lieky na zabránenie tvorby krvných zrazenín, napr. warfarín
- lieky určené na liečbu epilepsie, napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital
- lieky určené na liečbu hubových infekcií, napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- lieky určené na liečbu bakteriálnych infekcií (antibiotiká), napr. erytromycín, klaritromycín a telitromycín
- lieky určené na liečbu vírusovej infekcie, ako je ritonavir a nelfinavir.

Fareston neužívajte, ak beriete niektoré z nasledujúcich liekov, pretože existuje zvýšené riziko zmeny vášho srdcového rytmu (pozri časť 2 Neužívajte Fareston):

- lieky určené na liečbu abnormálneho srdcového rytmu (antiarytmiká), napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid, amiodarón, sotalol, dofetilid a ibutilid
- lieky určené na liečbu duševných porúch a porúch správania (neuroleptiká), napr. fenotiazíny, pimozid, sertindol, haloperidol a sultoprid
- lieky určené na liečbu infekcií (antimikrobiotiká), napr. moxifloxacín, erytromycín (intravenózne), pentamidín a antimalariká (obzvlášť haloфанtrín)
- niektoré lieky na liečbu alergií, napr. terfenadín, astemizol a mizolastín
- iné: cisaprid, intravenózne vinkamín, bepridil, difemanil.

Ak vás hospitalizovali alebo vám predpísali nový liek, informujte, prosím, svojho lekára, že užívate Fareston.

Tehotenstvo a dojčenie

Fareston neužívajte počas tehotenstva a dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Fareston neovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Fareston obsahuje laktózu

Fareston obsahuje 28,5 mg laktózy (vo forme monohydrátu) v jednej tablete. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, pred začiatkom užívania tohto lieku sa poraďte so svojim lekárom.

Ďalšie pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

3. Ako užívať Fareston

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Zvyčajná dávka je jedna 60 mg tableta perorálne, raz denne. Fareston sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Farestonu, ako máte

Bezodkladne informujte vášho lekára, lekárnika alebo najbližšiu nemocnicu. Príznaky predávkovania môžu byť závraty a bolesť hlavy.

Ak zabudnete užiť Fareston

Ak ste vynechali dávku, užite nasledujúcu tabletu ako obvykle a pokračujte v liečbe, ako vám bola odporúčaná. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Ak ste vynechali niekoľko dávok, informujte, prosím, vášho lekára a riaďte sa jeho pokynmi.

Ak prestanete užívať Fareston

Liečbu Farestonom ukončíte len vtedy, keď vám to poradí váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 pacientku z 10)

- sčervenenie, potenie.

Časté (môžu postihovať až 1 pacientku z 10)

- únava, závraty, depresia
- nauzea (pocit nevoľnosti), vracanie
- kožná vyrážka, svrbenie, edém (opúchanie)
- krvácanie z maternice, biely výtok.

Menej časté (môžu postihovať až 1 pacientku zo 100)

- bolesť hlavy, poruchy spánku
- zvýšenie hmotnosti, zápcha, strata chuti do jedla
- zhrubnutie výstelky maternice (endometriálna hypertrofia)
- výskyt krvných zrazenín, napr. v pľúcach (tromboembolické udalosti)
- dýchavičnosť.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 pacientku z 1 000)

- pocit točenia (závrat)
- výrastky na výstelke maternice (endometriálne polypy)
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (zvýšené hladiny pečeňových transamináz).

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 pacientku z 10 000)

- zmeny výstelky maternice (endometrium), rakovina výstelky maternice (endometriálny karcinóm)
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- zakalenie povrchu oka (prechodný zákal rohovky)
- zožltnutie pokožky alebo očného bielka (žltáčka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné stanoviť z dostupných údajov)

- nízky počet bielych krviniek, ktoré sú dôležité na boj s infekciou (leukopénia)
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia)

- zápal pečene (hepatitída)
- vysoké hladiny triglyceridov v krvi, čo je typ tuku.

Ihneď kontaktujte vášho lekára, ak si všimnete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- opúchanie alebo citlivosť v lýtkach
- nevysvetliteľná dýchavičnosť alebo náhla bolesť na hrudníku
- krvácanie z pošvy alebo zmeny výtoku z pošvy.

Fareston spôsobuje určité abnormálne zmeny záznamu elektrických impulzov srdca (elektrokardiogram alebo EKG). Pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Fareston

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Fareston obsahuje

- Liečivo je toremifen; každá tableta obsahuje 60 mg (vo forme citrátu).
- Ďalšie zložky sú: kukuričný škrob, monohydrát laktózy, povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu, mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát.

Ako vyzerá Fareston a obsah balenia

Biele, okrúhle, ploché, so skoseným okrajom s označením TO 60 na jednej strane. 30 a 100 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

Výrobca

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Fínsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti (PSUR) pre toremifén dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o hypertriglyceridémii a spontánnych hlásení vrátane niektorých prípadov s úzkou časovou súvislosťou, pozitívnym dechallenge (s odznením nežiaducich reakcií po vysadení lieku) a/alebo rechallenge (s objavením sa nežiaducich reakcií po opätovnom nasadení lieku) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi toremifénom a hypertriglyceridémiou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich toremifén sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre toremifén je výbor CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho toremifén je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).