

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fareston 60 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää toremifeenisitraattia vastaten 60 mg toremifeenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 28,5 mg laktoosia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, johon on kaiverrettu TO 60 toiselle puolelle.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metastasoituneen hormoniriippuvaisen rintasyövän ensilinjan hormonihoidon postmenopausaalisille potilaille. Farestonia ei suositella potilaille, joilla on estrogeenireseptorinegatiivinen syöpäkasvain.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelava annostus on 60 mg päivässä.

Munuaisten vajaatoiminta:

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Maksan vajaatoiminta:

Toremifeenin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. 5.2).

Pediatriset potilaat:

Ei ole asianmukaista käyttää Farestonia pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

Toremifeenia otetaan suun kautta. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

- Aikaisemmin todettu kohdun limakalvon liikakasvu ja vakava maksan vajaatoiminta ovat vasta-aiheita toremifeenin pitkäaikaiselle käytölle.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sekä prekliinisissä että ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa sydämen sähköfysiologiassa todettiin QT-ajan pidentymisenä ilmeneviä muutoksia toremifeenialtistuksen jälkeen. Lääketurvallisuuteen liittyvistä syistä toremifeeni on täten kontraindikoitu potilailla, joilla on:

- synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen
- elektrolyyttihäiriö erityisesti hoitamattoman hypokalemian yhteydessä
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- aiemmin todettuja symptomaattisia rytmihäiriöitä.

Toremifeenia ei pidä käyttää yhdessä muiden QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkkeiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Gynekologinen tutkimus pitäisi tehdä ennen hoidon aloittamista ja tutkia tarkkaan mahdolliset kohdun limakalvon olemassa olevat poikkeavuudet. Hoidon aloittamisen jälkeen gynekologinen tutkimus pitäisi toistaa vähintään kerran vuodessa. Potilaita, joilla on kohdun limakalvon syöpää lisääviä riskitekijöitä, kuten verenpainetauti, diabetes, korkea BMI (> 30) tai pitkään edeltänyt hormonikorvaushoito, tulisi seurata huolellisesti (ks. myös kohta 4.8).

Anemiaa, leukopeniaa ja trombosytopeniaa on raportoitu. Veren punasolu-, leukosyytti- ja trombosyyttimääriä pitää seurata Farestonin käytön aikana.

Toremifeenihoidon aikana on raportoitu maksavaurioita, mukaan lukien maksaentsyymiarvojen nousua (> 10 kertaa viitearvon yläraja), hepatiittia ja keltaisuutta. Suurin osa on ilmennyt ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Maksavaurioiden tyyppi on pääsääntöisesti ollut heptosellulaarinen.

Potilaita, joilla on ollut vakava tromboembolinen sairaus, ei yleensä pitäisi hoitaa toremifeenilla (ks. myös kohta 4.8).

Farestonin on osoitettu pidentävän joillakin potilailla elektrokardiogrammin QTc-aikaa. Vaikutus riippuu annoksen suuruudesta. Seuraavat QT-ajan pidentymistä koskevat tiedot ovat erityisen tärkeitä (vasta-aiheet, ks. kohta 4.3).

Kliinisessä QT-tutkimuksessa, jossa oli viisi rinnakkaisryhmää (lumelääke, moksifloksasiini 400 mg, toremifeeni 20 mg, 80 mg ja 300 mg) ja johon osallistui 250 miespotilasta, selvitettiin toremifeenin vaikutuksia QTc-ajan keston. Tutkimustulosten mukaan toremifeenilla oli selkeä positiivinen vaikutus 80 mg:n ryhmässä, jossa keskimääräinen pitenemä oli 21–26 ms. Vaikutus oli ICH:n ohjeiston mukaan merkittävä myös 20 mg:n ryhmässä, jossa ylempi luottamusväli oli 10–12 ms. Tutkimustuloksista voidaan päätellä, että toremifeenilla on merkittävä annoksesta riippuvainen vaikutus. Naisilla QTc-ajat ovat lähtötilanteessa yleensä pidempiä kuin miehillä, joten he voivat olla erityisen herkkiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Myös iäkkäät potilaat voivat olla muita alttiimpia lääkkeiden QT-aikaa pidentävälle vaikutukselle.

Farestonia on käytettävä varoen potilailla (erityisesti iäkkäillä potilailla), joilla on jokin proarytmien tila kuten akuutti sydäniskemia tai QT-ajan pidentymä, koska tämä voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardian) ja sydänpysähdyksen vaaraa (ks. myös kohta 4.3).

Jos Fareston-hoidon aikana ilmenee oireita, jotka voivat liittyä sydämen rytmihäiriöön, hoito on lopetettava ja potilaalle tehtävä EKG.

Jos QTc-aika on > 500 ms, Farestonia ei pidä käyttää.

Potilaita, joilla on kompensoimaton sydämen vajaatoiminta tai vakava angina pectoris on tarkkailtava huolellisesti.

Hyperkalsemiaa voi esiintyä toremifeenihoidon alussa luumetastaasipotilailla, joten näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Kliinisiä tutkimustuloksia toremifeenin käytöstä ei ole potilailla, joilla on huonossa tasapainossa oleva diabetes, vakavasti alentunut yleiskunto tai sydämen vajaatoiminta.

Fareston-tabletit sisältävät laktoosia (28,5 mg/tabletti). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

On mahdollista, että Farestonia käyttö samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden ja muiden QT-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa voi lisätä QT-ajan pidentymistä aiheuttavaa vaikutusta. Tämä voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardian, riskiä. Siksi Fareston on vasta-aiheinen potilailla, jotka käyttävät jotakin seuraavista lääkevalmisteista (ks. myös kohta 4.3):

- IA-luokan rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi kinidiini, hydrokiniidiini, disopyramidi) tai
- III-luokan rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- neuroleptit (esimerkiksi fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi)
- eräät mikrobilääkkeet (moksifloksasiini, erytromysiini IV, petamidiini, malarialääkkeet, etenkin halofantriini),
- eräät antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- muut lääkkeet (sisapridi, laskimoon annettava vinkamiini, bepridiili ja difemaniili).

Munuaisten kalsiumineritystä vähentävät lääkkeet, esim. tiatsididiureetit, saattavat lisätä hyperkalsemian riskiä.

Entsyymi-induktorit, kuten fenobarbitaali, fenytoiini ja karbamatsepiini saattavat nopeuttaa toremifeenin aineenvaihduntaa ja näin alentaa sen pitoisuutta seerumissa. Tällaisissa tapauksissa päivittäisen annoksen kaksinkertaistaminen saattaa olla tarpeellista.

Antiestrogeenien ja varfariinin kaltaisten antikoagulanttien välillä on tunnettu yhteisvaikutus, joka johtaa vaarallisesti pidentyneeseen vuotoaikaan. Tämän vuoksi toremifeenin käyttöä samanaikaisesti tällaisten lääkkeiden kanssa olisi vältettävä.

Toremifeenin aineenvaihdunnasta pääasiallisesti vastaavaa CYP3A-entsyymijärjestelmää inhiboivat lääkeaineet voivat teoreettisesti estää toremifeenin aineenvaihduntaa. Esimerkkeinä sienilääkkeistä imidatsolijohdokset (ketokonatsoli) ja muut samankaltaiset sienilääkkeet (itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli), proteaasineestäjät (ritonaviiri, nelfinaviiri), makrolidit (klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini). Tällaisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä toremifeenin kanssa on harkittava huolellisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja toremifeenin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Farestonia ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Imetyksen aikana toremifeenin on havaittu hidastavan poikasten painonkehitystä rotilla. Farestonia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Toremifeenia suositellaan postmenopausaalisille potilaille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farestonilla ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat kuumat aallot, hikoilu, emätinverenvuoto, valkovuoto, väsymys, pahoinvointi, ihottuma, kutina, huimaus ja masennus. Nämä haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja johtuvat pääasiassa toremifeenin hormonaalisesta vaikutuksesta.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					kohdun limakalvon syöpä	
Veri ja imukudos						trombo-sytopenia, anemia ja leukopenia
Aineen- vaihdunta ja ravitsemus			ruoka- haluttomuus			
Psyykkiset häiriöt		masennus	unettomuus			
Hermosto		huimaus	päänsärky			
Silmät					ohimenevä sarveis- kalvon samentuma	
Kuulo ja tasapainoelin				kierto huimaus		
Verisuonisto	kuumat aallot		trombo- emboliset häiriöt			
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina			hengen- ahdistus			
Ruoansulatus- elimistö		pahoinvointi , oksentelu	ummetus			
Maksa ja sappi				trans-	keltaisuus	hepatiitti,

				aminaasien nousu		rasvamaksa
Iho ja ihonalainen kudokset	hikoilu	ihottuma, kutina			hiustenlähtö	
Sukupuolielimet ja rinnat		kohtuverenvuoto, valkovuoto	kohdun limakalvon paksuuntuminen	kohdun limakalvon polyypit	kohdun limakalvon liikakasvu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsytys turvotus	painon nousu			

Tromboembolisiin häiriöihin kuuluvat syvät laskimotukokset, tromboflebiitti ja keuhkoemboliat (ks. myös kohta 4.4).

Toremifeenihoito on yhdistetty maksaentsyymitasojen muutoksiin (transaminaasien nousu) ja erittäin harvoin vakavimpiin maksan toiminnan häiriöihin (keltaisuus)

Muutamia hyperkalsemiatapauksia on raportoitu toremifeenihoidon alkuvaiheessa potilailla, joilla on etäispesäkkeitä luustossa.

Hoidon aikana saattaa kehittyä kohdun limakalvon paksuuntumista (hypertrofiaa), joka johtuu toremifeenin osittaisesta estrogeenisestä vaikutuksesta. Kohdun limakalvomuutosten, kuten liikakasvun (hyperplasian), polyypien tai syövän, mahdollisuus on lisääntynyt. Tämä saattaa johtua farmakologisesta perusmekanismista/estrogeenisestä stimulaatiosta (ks. myös kohta 4.4). Fareston pidentää QT-aikaa suhteessa annokseen (ks. myös kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kiertohuimausta, päänsärkyä ja huimausta havaittiin terveillä vapaaehtoisilla suoritetuissa tutkimuksissa 680 mg:n päiväannoksilla. Yliannostustapauksissa on myös otettava huomioon Farestonin annosriippuvainen kyky pidentää QTc-aikaa. Spesifistä vasta-ainetta ei ole olemassa, joten hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiestrogeenit. ATC-koodi: L02BA02

Toremifeeni on ei-steroidinen trifenylylietylenei-johdos. Kuten muutkin tähän ryhmään kuuluvat lääkkeet, esim. tamoksifeeni ja klomifeeni, toremifeeni sitoutuu estrogeenireseptoreihin ja voi saada aikaan joko estrogeenisia tai antiestrogeenisia, tai molempia vaikutuksia riippuen hoidon kestosta, eläinlajista, sukupuolesta, kohde-elimestä ja valitusta tutkimuskohteesta tai -menetelmästä. Yleensä kuitenkin ei-steroidiset trifenylylietylenei-johdannaiset vaikuttavat rotilla ja ihmisillä ensisijaisesti antiestrogeenisesti ja hiirillä estrogeenisesti.

Postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla toremifeenihoitoon liittyy seerumin kokonais- ja LDL-kolesterolin lievä lasku.

Toremifeeni sitoutuu spesifisesti estrogeenireseptoreihin kilpaillen estradiolin kanssa ja estää estrogeenista johtuvaa DNA-synteesiä ja solunjakautumista. Eräissä kokeellisissa tuumoreissa ja/tai suurilla annoksilla toremifeenilla on havaittu antituumorivaikutuksia, jotka eivät ole estrogeenista riippuvia.

Toremifeenin rintasyövän kasvua estävä vaikutus johtuu ensisijaisesti antiestrogeenisuudesta, vaikka muitakin mekanismeja (onkogeenien ilmenemisen säätely, kasvutekijöiden erittyminen, apoptoosin induktio ja vaikutus solusyklin kinetiikkaan) ilmeisesti liittyy kasvun estoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Toremifeeni imeytyy helposti suun kautta annettuna. Korkeimmat pitoisuudet seerumissa saavutetaan 3 tunnin kuluessa (vaihteluväli 2 - 5 tuntia). Ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytyneen lääkkeen määrään, mutta saattaa siirtää huippupitoisuutta 1,5 - 2 tunnilla. Ruoan aiheuttamat vaihtelut eivät ole kliinisesti merkitseviä.

Jakautuminen

Toremifeenin pitoisuudet seerumissa voidaan esittää 2-vaiheisella kuvaajalla. Jakautumisvaihetta, jonka keskimääräinen puoliintumisaika on 4 (2 - 12) tuntia, seuraa hidas eliminaatiovaihe, jonka puoliintumisaika on 5 (2 - 10) päivää. Kineettisistä parametreista puhdistumaa ja jakautumisvaihetta (CL ja V) ei voida tarkasti arvioida laskimonsisäisen annostelun puuttuessa. Toremifeeni sitoutuu voimakkaasti (> 99,5 %) seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Toremifeeni noudattaa lineaarista seerumin kinetiikkaa annoksilla 11 - 680 mg päivässä oraalilla annoksilla. Keskimääräinen vakaan tilan toremifeenipitoisuus on 0,9(0,6 - 1,3) µg/ml suositellulla 60 mg päiväannoksella.

Biotransformaatio

Toremifeeni metaboloituu useaa tietä. Ihmisen seerumissa pääasiallinen aineenvaihdunta-tuote on N-demetyylitoremifeeni, jonka keskimääräinen puoliintumisaika on 11 (4 - 20) päivää. Sen vakaan tilan pitoisuudet ovat noin kaksinkertaiset verrattuna toremifeenin pitoisuuksiin. Sillä on samanlainen antiestrogeeninen, vaikkakin heikompi kasvaimia ehkäisevä vaikutus kuin toremifeenillä.

Se on sitoutunut plasman proteiineihin vielä voimakkaammin kuin toremifeeni, proteiiniin sitoutuneen osan ollessa > 99,9 %. Ihmisen seerumista on löydetty kolme muuta metaboliittia: (deaminohydroksi)toremifeeni, 4-hydroksitoremifeeni ja N,N-didemetyylitoremifeeni. Vaikka niillä on teoreettisesti mielenkiintoisia hormonaalisia vaikutuksia, niiden pitoisuudet toremifeenihoidon aikana ovat liian alhaiset, jotta niillä olisi oleellista biologista merkitystä.

Eliminaatio

Toremifeeni poistuu pääasiassa aineenvaihduntatuotteina ulosteeseen. Sappikierto on odotettavissa. Noin 10 % annoksesta erittyy aineenvaihduntatuotteina virtsaan. Hitaasta eritymisestä johtuen vakaan tilan pitoisuudet seerumissa saavutetaan 4 - 6 viikon kuluessa.

Ominaisuudet potilailla

Kliinisellä antituumoriteholla ja seerumin pitoisuuksilla ei ole positiivista korrelaatiota käytettäessä suositeltua 60 mg:n annostusta.

Polymorfista aineenvaihduntaa koskevaa tietoa ei ole olemassa. Entsyymikompleksi, jonka tiedetään osallistuvan toremifeenin aineenvaihduntaan ihmisellä, on sytokromi P450-riippuvainen maksan sekatoiminen oksidaasi. Tärkein aineenvaihduntatie, N-demetylaatio, on pääasiassa CYP3A:n välittämä.

Toremifeenin farmakokinetiikkaa on tutkittu avoimessa 4 rinnakkaisryhmän (ryhmäkoko 10 henkilöä) tutkimuksessa: Normaalihenkilöillä, potilailla, joilla oli maksan vajaatoiminta (ASAT 57 U/l, ALAT 76 U/l, gammaGT 329 U/l, keskiarvoja) tai maksan aktivoitunut toiminta (ASAT 25 U/l, ALAT 30 U/l, gamma GT 91 U/l, keskiarvoja) - potilaita, joilla oli epilepsialääkitys) ja potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini 176 µmol/l). Tässä tutkimuksessa munuaisten vajaatoiminta ei muuttanut toremifeenin farmakokinetiikkaa normaalihenkilöihin verrattuna. Toremifeenin ja sen metaboliittien eliminaatio oli merkittävästi nopeutunut potilailla, joilla maksan toiminta oli aktivoitunut, ja hidastunut potilailla, joilla maksan toiminta oli heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toremifeenin akuutti toksisuus on vähäinen, rotilla ja hiirillä LD-50 on yli 2 000 mg/kg. Toistetuissa toksisuustutkimuksissa rottien kuolinsyy on mahalaukun laajentuma. Akuuteissa ja kroonisissa toksisuustutkimuksissa useimmat löydöksistä liittyvät toremifeenin hormonivaikutuksiin. Rottatutkimuksissa toremifeenin ei ole havaittu olevan genotoksinen eikä karsinogeeninen. Hiirillä estrogeenit aiheuttavat munasarja- ja kiveskasvaimia sekä hyperostoosia (luuston liikakasvua) ja luusarkoomia. Toremifeenilla on tyypillinen estrogeeninkaltainen vaikutus hiiriin ja se aiheuttaa samanlaisia kasvaimia. Tällä löydöksellä on todennäköisesti vähän merkitystä ihmisen turvallisuuden kannalta, koska ihmisellä toremifeeni toimii pääasiassa antiestrogeeninä.

Ei-kliniisissä *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa on todettu toremifeenin ja sen metaboliittien voivan pidentää sydämen repolarisatioita, mikä johtuu hERG-kanavien salpautumisesta.

Apinoilla tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa plasman suuret pitoisuudet pidensivät QTc-aikaa 24 prosentilla, mikä vastaa ihmisillä havaittuja QTc-ajan pitenemisiä.

Apinoilla havaittu C_{max} -pitoisuus (1 800 ng/ml) on kaksinkertainen verrattuna ihmisillä todettuun keskimääräiseen C_{max} -pitoisuuteen käytettäessä 60 mg:n päiväannosta.

Eristetyllä jäniksen sydämellä tehdyissä toimintapotentiaalia koskevissa tutkimuksissa on todettu, että toremifeeni aiheuttaa muutoksia sydämen sähköfysiologiaan. Muutokset alkavat kehittyä pitoisuuksilla, jotka ovat noin kymmenkertaisia verrattuna plasman laskennalliseen vapaaseen lääkeainepitoisuuteen ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Natriumtartratsyyliglykolaatti
Magnesiumstearaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Vihreä PVC-kalvo- ja alumiiniläpipainopakkaus pahvirasiassa.

Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/004/001

EU/1/96/004/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. helmikuuta 1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. helmikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fareston 60 mg tabletit
toremifeeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabletti sisältää toremifeenisitraattia vastaten 60 mg toremifeenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

tabletti

30 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

fareston 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
<NN: {numero}>

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fareston 60 mg tabletit
toremifen.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Orion Corporation

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Fareston 60 mg tabletit

toremifeeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Fareston on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Farestonia
3. Miten Farestonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Farestonin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Fareston on ja mihin sitä käytetään

Farestonin vaikuttava aine on toremifeeni, joka on antiestrogeni. Farestonia käytetään tietynlaisten rintarauhasen kasvainten hoitoon vaihdevuosisien jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Farestonia

Älä käytä Farestonia

- jos olet allerginen toremifeenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on kohdun limakalvon liikakasvu
- jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta
- jos sinulla on jokin synnynnäinen tai muu tila, johon liittyy tiettyjä muutoksia sydänsähkökäyrässä (elektrokardiogrammissa eli EKG:ssä)
- jos sinulla on häiriö veren suolatasapainossa, etenkin jos kaliumpitoisuus on matala (hypokalemia) eikä sitä ole vielä hoidettu
- jos sydämesi lyö hyvin hitaasti (sydämen harvalyöntisyys)
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on todettu sydämen rytmihäiriöitä (arytmioita)
- jos käytät muita lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa sydämen toimintaan (ks. kohta 2 Muut lääkkeet ja Fareston).

Tämä johtuu siitä, että Fareston voi vaikuttaa sydämen toimintaan hidastamalla sydämen sähköimpulssien johtumista (eli pidentää QT-aikaa).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Farestonia:

- jos sinulla on huonosti tasapainossa oleva diabetes
- jos yleiskuntosi on huonontunut

- jos sinulla on aiemmin ollut veritulppa esimerkiksi keuhkoissa (keuhkoveritulppa) tai jalassa (syvä laskimotukos)
- jos sinulla esiintyy sydämen rytmihäiriöitä Farestonin käytön aikana. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Farestonin käytön ja tutkia sydämesi toimintaa EKG:n avulla (ks. kohta 2 Älä käytä Farestonia).
- jos sinulla on jokin sydänsairaus, kuten rasisrintakipua (angina)
- jos syöpä on levinnyt luustoon (etäpesäkkeitä luustossa), koska veren kalsiumpitoisuus voi suurentua Fareston-hoitoa aloitettaessa. Lääkäri tutkii sinut säännöllisesti.
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (esim. laktoosi-intoleranssi, ks. kohta 2 Fareston sisältää laktoosia), keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Sinulle pitää tehdä gynekologinen tutkimus ennen Fareston-hoidon aloittamista ja vähintään kerran vuodessa hoidon aikana. Lääkäri tutkii sinut säännöllisesti, jos sinulla on korkea verenpaine, diabetes, olet saanut hormonikorvaushoitoa tai jos olet ylipainoinen (BMI yli 30).

Muut lääkkeet ja Fareston

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Annostusta voidaan joutua muuttamaan Fareston-hoidon aikana. Kerro erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista:

- nesteenoistolääkkeet (tiatsidityypiset diureetit)
- veren hyytymistä estävät lääkkeet, kuten varfariini
- epilepsialääkkeet, kuten karbamatsipiini, fenitoini, fenobarbitaali
- sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli
- bakteeritulehdusten hoidossa käytettävät lääkkeet (antibiootit), kuten erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini
- virusinfektioiden hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten ritonaviiri ja nelfinaviiri.

Älä käytä Fareston-hoidon aikana seuraavia lääkkeitä, sillä yhteiskäyttö voi lisätä sydämen rytmihäiriöiden vaaraa (ks. kohta 2 Älä käytä Farestonia):

- rytmihäiriölääkkeet, kuten kinidiini, hydrokiniidiini, disopyramidi, amiodaroni, sotaloli, dofetilidi ja ibutilidi
- mielenterveys- ja käytöshäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (neuroleptit), kuten esimerkiksi fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli ja sultopridi
- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (mikrobilääkkeet), kuten moksifloksasiini, erytromysiini (infuusio), pentamidiini ja malarialääkkeet (etenkin halofantriini)
- eräät allergialääkkeet, kuten terfenadiini, astemitsoli ja mitsolastiini
- muut lääkkeet (sisapridi, laskimoon annettava vinkamiini, bepridiili ja difemaniili).

Jos joudut sairaalaan tai sinulle määrätään uutta lääkettä, kerro lääkärille, että käytät Farestonia.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Farestonia raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

Fareston ei vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

Fareston sisältää laktoosia

Fareston sisältää laktoosia (28,5 mg/tabletti). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Farestonia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tavanomainen annos on yksi 60 mg:n tabletti päivässä suun kautta otettuna. Fareston voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän Farestonia kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin, apteekkiin tai lähimpään sairaalaan. Yliannostustapauksessa voi ilmetä huimausta ja päänsärkyä.

Jos unohtat ottaa Farestonia

Jos olet unohtanut ottaa yhden tabletin, ota seuraava tavalliseen tapaan ja jatka hoitoa, kuten on suositeltu. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Jos olet unohtanut useita annoksia, ilmoita asiasta lääkärillesi ja noudata hänen ohjeitaan.

Jos lopetat Farestonin käytön

Hoito tulisi lopettaa vain lääkärin määräyksestä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- kuumat aallot, hikoilu.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- väsymys, huimaus, masennus
- pahoinvointi, oksentelu
- ihottuma, kutina, turvotus
- kohtuverenvuoto, valkovuoto.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- päänsärky, unettomuus
- painonnousu, ummetus, ruokahaluttomuus
- kohdun limakalvon paksuuntuminen
- veritulppa esimerkiksi keuhkoissa (tromboemoliset häiriöt)
- hengenahdistus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- kiertohuimaus
- kohdun limakalvon polyyppit
- maksaentsyymiarvojen (transaminaasien) nousu.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta)

- kohdun limakalvon (endometriumin) muutokset, kohdun limakalvon syöpä
- hiusten lähtö
- ohimenevä sarveiskalvon samentuma
- keltaisuus.

Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- veren valkosolujen vähyys (leukopenia); veren valkosolut ovat tärkeitä infektioiden torjumisessa
- veren punasolujen vähyys (anemia)

- verihituleiden vähyys (trombosytopenia)
- maksatulehdus (hepatiitti).

Ota välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin, jos sinulla ilmenee jotakin seuraavista:

- turvotusta tai arkuutta sääressä tai pohkeessa
- selittämätöntä hengenahdistusta tai äkillistä rintakipua
- emätinverenvuotoa tai muutoksia valkovuodossa.

Fareston aiheuttaa tiettyjä muutoksia sydänsähkökäyrässä (elektrokardiogrammissa eli EKG:ssä). Ks. kohta 2 Varoitukset ja varoimet.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Farestonin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Fareston sisältää

- Vaikuttava aine on toremifeeni. Yksi tabletti sisältää toremifeenisitraattia vastaten 60 mg toremifeenia.
- Muut aineet ovat maissitärkkelys, laktoosimonohydraatti, povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, johon on kaiverrettu TO 60 toiselle puolelle. 30 ja 100 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

Valmistaja

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt toremifeenia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltija tunnisti kumulatiivisesti 18 toremifeenihoidon yhteydessä ilmoitettua haittavaikutustapausta, joista 16 oli rasvamaksatapauksia ja 2 alkoholiin liittymättömiä rasvamaksatulehdustapauksia (NASH). Tapauksista kuusi oli vakavia. Kolmessa tapauksessa rasvamaksa-/NASH-diagnoosin tukena oli maksabiopsia. Latenssiaika (dokumentoitu 7 ilmoituksessa) vaihteli 4 kuukaudesta 2 vuoteen. Kahteen tapaukseen liittyi sekoittavia tekijöitä. Neljässä tapauksessa haitan ilmoitettiin hävinneen hoidon lopettamisen jälkeen, ja näistä tapauksista yhdessä haitta uusiutui, kun hoito aloitettiin uudelleen. Arvion perusteella sovittiin, että Fareston-valmisteen EU-alueen valmisteyhteenvetö kohdan 4.8 haittavaikutustaulukkoon lisätään haittavaikutukseksi rasvamaksa, jonka yleisyys on tuntematon. Pakkausselostetta ei ole tarpeen päivittää, sillä maksatulehdus on jo mainittu yleisyydeltään tuntemattomien haittavaikutusten joukossa.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Toremifeenia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että toremifeenia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.