

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fareston 60 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 60 mg toremifen (sem sítrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 28,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít, kringlótt, flöt tafla með sniðbrún merkt „TO 60“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Upphafshormónameðferð við hormónaháðu brjóstakrabbameini með meinvörpum hjá sjúklingum eftir tíðahvörf. Ekki er mælt með notkun Fareston handa sjúklingum með æxli án estrógenviðtaka.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 60 mg á sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Nota skal toremifen með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá einnig kafla 5.2).

Börn

Notkun Fareston á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Toremifen er til inntöku. Toremifen má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Fyrirliggjandi legslímhúðarþykknun og verulega skert lifrastarfsemi eru frábendingar við langtíma meðferð með toremifeni.
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Bæði forklínískar rannsóknir og rannsóknir á mönnum hafa sýnt breytingar á raflífeðlisfræði hjartans í kjölfar gjafar toremifens, sem birtist sem lenging QT bils. Með tilliti til öryggis lyfsins er ekki ráðlegt að gefa toremifen sjúklingum með:
 - Meðfædda eða staðfesta áunna lengingu QT bils
 - Saltaójafnvægi, sérstaklega ómeðhöndlað lága kalíumþéttni

- Hægslátt sem hefur klíníska þýðingu
- Hjartabilun með skertu úfallsbroti vinstri slegils sem hefur klíníska þýðingu
- Fyrri sögu um hjartsláttartruflanir.

Ekki ætti að nota Toremifen samhliða öðrum lyfjum sem lengja QT bilið (sjá einnig kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Framkvæma á kvensjúkdómaskoðun áður en meðferð hefst og skoða vandlega hvort legslímhúðin sé óeðlileg. Kvensjúkdómaskoðun skal svo endurtaka að lágmarki einu sinni á ári. Sjúklingar með aukna hættu á legslímhúðarkrabbameini, t.d. sjúklingar með háþrýsting eða sykursýki, hátt BMI (> 30) eða með sögu um uppbótarmeðferð með hormónum ættu að vera undir nánu eftirliti (sjá einnig kafla 4.8).

Greint hefur verið frá lifrarskaða, þ.m.t. hækkun lifrarensíma (> 10-föld efri mörk þess sem eðlilegt er), lifrabólgu og gulu við notkun toremifens. Yfirleitt kom þetta fram á fyrstu mánuðum meðferðar. Lifrarskemmdir voru aðallega í tengslum við lifrarfrumur.

Sjúklinga með sögu um alvarlega segarekssjúkdóma ætti almennt ekki að meðhöndla með toremifeni (sjá einnig kafla 4.8).

Greint hefur verið frá blóðleysi, hvítkornafæð og blóðflagnafæð. Fylgjast skal með fjölda rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna og blóðflagna meðan á meðferð með Fareston stendur.

Sýnt hefur verið fram á að Fareston valdi skammtaháðri lengingu QTc bils á hjartarafriti hjá sumum sjúklingum. Eftirfarandi upplýsingar varðandi QT lengingu eru því sérstaklega mikilvægar (um frábendingar sjá kafla 4.3).

Klínísk rannsókn á QT bili sem gerð var á 5 samhliða hópum (lyfleysa, monxifloxacin 400 mg, toremifen 20 mg, 80 mg og 300 mg) með á 250 karlkyns sjúklingum til að lýsa áhrifum toremifens á lengd QTc bilsins. Niðurstöðurnar sýndu skýrt jákvæð áhrif toremifens hjá 80 mg hópnum með meðal lengingu upp á 21 – 26 ms. Varðandi 20 mg hópinn þá voru áhrifin líka marktæk, samkvæmt ICH leiðbeiningum, með efri öryggisvíkmörk upp á 10 – 12 ms. Þessar niðurstöður benda sterklega til mikilvægra skammtaháðra áhrifa. Þar sem upphafsgildi QTc bils hjá konum er yfirleitt lengra en hjá körlum gætu konur verið næmari fyrir áhrifum lyfja sem lengja QTc bil. Aldraðir sjúklingar gætu líka verið mótækilegri fyrir áhrifum lyfja á QT bilið.

Nota ætti Fareston með varúð hjá sjúklingum með sjúkdóma sem geta framkallað hjartsláttaróreglu (proarrhythmic conditions) (sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum) svo sem bráða blóðþurð í hjartavöðva eða lengingu QT bils þar sem það gæti leitt til aukinnar hættu á hjartsláttaróreglu í sleglum. (þ.a.m. Torsade de pointes) og hjartastoppi (sjá einnig kafla 4.3).

Ef vísbending eða einkenni sem gætu tengst hjartsláttartruflun koma fyrir meðan á meðferð með Fareston stendur á að hætta meðferð og taka hjartarafrit.

Ef QTc bilið er > 500 ms á ekki að nota Fareston.

Fylgjast á náíð með sjúklingum með versnandi skerta hjartastarfsemi eða alvarlega hjartaöng.

Blóðkalsíumhækkun getur komið fram í upphafi meðferðar með toremifeni hjá sjúklingum með meinvörp í beinum og á því að fylgjast vel með þessum sjúklingum.

Ekki eru til neinar upplýsingar sem safnað hefur verið með kerfisbundum hætti hvað varðar sjúklinga með ófullnægjandi stjórn á sykursýki, sjúklinga sem eru við lélega heilsu (severely altered performance status) eða sjúklinga með hjartabilun.

Hjálparefni

Fareston töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna er 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er hægt að útiloka viðbótar lengingu QT bils ef Fareston er gefið samhliða eftirfarandi lyfjum og/eða öðrum lyfjum sem lengja QTc bil. Þetta gæti leitt til aukinnar hættu á hjartsláttaróreglu í sleglum, þ.a.m. Torsade de pointes. Því er samhliða gjöf á Fareston og einhvers eftirfarandi lyfja frábending (sjá einnig kafla 4.3):

- lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. quinidin, hydroquinidin, disopyramid) eða,
- lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- geðrofslyf (t.d. phenothiazin, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid),
- ákveðin sýklalyf (moxifloxacin, erythromycin í æð, pentamidin, lyf gegn malaríu sérstaklega halofantrin),
- ákveðin ofnæmislyf (terfenadin, astemizol, mizolastin),
- önnur (cisaprid, vincamin í æð, bepridil, diphemanil).

Lyf sem minnka útskilnað kalsíums um nýru t.d. þvagræsilyf af flokki tíasíða, geta aukið hættu á blóðkalsíumhækkun.

Ensímhvatar eins og fenobarbital, fenytoin og carbamazepin geta flýtt umbrotum toremifens og því minnkað sermispéttni við jafnvægi (steady state). Í þeim tilvikum getur verið nauðsynlegt að tvöfalda dagsskammtinn.

Þekkt er milliverkun andestrogena og segavarnarlyfja af flokki warfarins, sem leiðir til alvarlegrar lengingar blæðingartíma. Því ætti að forðast samtímis notkun toremifens og slíkra lyfja.

Lyf sem vitað er að hamla CYP 3A ensímkerfinu, sem sagt er vera helsta umbrotaleið toremifens, hamla fræðilega séð umbrotum toremifens. Dæmi um slík lyf eru sveppaeyðandi imidazol (ketoconazol); önnur sveppaeyðandi lyf (itraconazol, voriconazol, posaconazol); próteasahemlar (ritonavir, nelfinavir), makrólíðar (clarithromycin, erythromycin, telithromycin). Íhuga skal vandlega samhliða notkun þessara lyfja og toremifens.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun Fareston á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Fareston ætti ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Hjá rottum sást hægari þyngdaraukning afkvæma þann tíma sem þau voru á spena.

Fareston ætti ekki að nota meðan barn er á brjósti.

Frjósemi

Toremifen er ætlað konum eftir tíðahvörf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Toremifen hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar eru hitasteypur, sviti, blæðingar frá legi, hvít klæðaföll, þreyta, ógleði, útbrot, kláði, sundl og geðlægð. Þessar verkanir eru venjulega vægar og stafa aðallega af hormónaverkun toremifens.

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)					Krabbamein í legslímhúð	
Blóð og eitlar						Blóðflagnafæð, blóðleysi og hvítornafæð
Efnaskipti og næring			Lystarleysi			
Geðræn vandamál		Geðlægð	Svefnleysi			
Taugakerfi		Sundl	Höfuðverkur			
Augu					Tímabundið ógegnisæi glæru	
Eyru og völundarhús				Svimi		
Æðar	Hitasteypur		Æðastíflur og segarek			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Mæði			
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst	hægðartregða			
Lifur og gall				Aukning transamínasa	Gula	Lifrabólga, fitulifur
Húð og undirhúð	Aukin svitamyndun	Útbrot, kláði			Hárlos	

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst		Blæðingar frá legi, hvít klæðaföll	Legslím-húðar-þykkun (endometrial hypertrophy)	Legslím-húðar separ	Óeðlilegur vöxtur legslímhúðar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Preyta, bjúgur	Þyngdaraukning,			

Atvik tengd segareki eru segamyndun í djúpum bláæðum, segabláæðabólga og segarek til lungna (sjá einnig kafla 4.4).

Breytingar á gildum lifrarensíma (aukning transaminasa) og mjög fá tilfelli alvarlegrar óeðlilegrar lifrarstarfsemi (gula) hafa verið tengd meðferð með toremifeni.

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum um blóðkalsíumhækkun í upphafi meðferðar með toremifeni, hjá sjúklingum með meinvörp í beinum.

Legslímhúðarstækkun getur orðið meðan á meðferð stendur vegna þess að toremifen hefur að hluta til estrógenverkun. Hætta er á auknum legslímhúðar breytingum þar á meðal vexti, sepum og krabbameini. Þetta getur orðið vegna undirliggjandi verkunarmáta/estrógenörvunar (sjá einnig kafla 4.4).

Fareston veldur skammtaháðri lengingu QT_c bils (sjá einnig kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Svimi, höfuðverkur og sundl sáust í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu daglega 680 mg skammta. Hugsanleg skammtaháð lenging QT_c bils af völdum Fareston skal höfð í huga við ofskömmun. Ekkert sértækt mótefni er til og meðferð er í samræmi við einkenni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, and-estrógen, ATC-flokkur: L02BA02.

Toremifen er trifenýletýlenafleiða sem er ekki steri. Eins og önnur lyf í þessum flokki, t.d. tamoxifen og clomifen bindst toremifen estrogenviðtökum og getur framkallað estrogenáhrif, andestrogenáhrif eða hvoru tveggja, háð lengd meðferðar, dýrategund, kyni, marklíffæri og breytu sem valin er. Almennt hafa trifenýletýlenafleiður sem ekki eru sterar, hinsvegar aðallega andestrogen verkun í rottum og mönnum og estrogen verkun í músum.

Hjá sjúklingum sem eru með brjóstakrabbamein eftir tíðahvörf er meðferð með toremifeni tengd lítilsháttar minnkun bæði heildarkólesteróls í sermi og lípópróteina með lága eðlisþyngd (LDL).

Toremifen binst sértækt við estrogenviðtaka, í samkeppni við estradiol og hindrar estrogenhvatta örvun DNA nýmyndunar og frumuskiptingar. Í sumum rannsóknakrabbameinum og/eða við stóra skammta, hefur toremifen hemjandi verkun á æxli sem ekki eru estrogenháð.

Æxlishefjandi áhrif toremifens á brjóstakrabbamein eru aðallega vegna andestrógen áhrifa þó svo að aðrir þættir (breytingar í tjáningu æxlisgens, seyting vaxtarþáttar, hvötun stjórnaðs frumudauða (apoptosis) og áhrif á hraða frumuhingsins) kunni einnig að eiga þátt í æxlishefjandi áhrifum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Toremifen frásogast greiðlega eftir inntöku. Hámarksþéttni í sermi næst innan 3 (á bilinu 2-5) klst. Neysla fæðu hefur engin áhrif á heildar frásog en getur seinkað hámarksþéttni um 1,5-2 klst. Breytingar vegna fæðuneyslu eru ekki klínískt marktækar.

Dreifing

Sermisþéttniferlinum má lýsa með tveggja fasa veldisvísisjöfnu. Helmingunartími fyrsta (dreifingar) fasans er 4 (á bilinu 2-12) klst. og seinni (brothvarfs) fasans 5 (á bilinu 2-10) dagar. Ekki var unnt að leggja mat á grunnbreytur brothvarfs (CL og V) vegna þess að ekki hefur verið gerð rannsókn þar sem lyfið er gefið í bláæð. Toremifen er mikið (>99,5%) bundið próteinum í sermi, aðallega albúminí. Lyfjahvörf toremifens eru línuleg í sermi við daglega skammta á bilinu 11 til 680 mg. Meðalþéttni toremifens við jafnvægi er 0,9 (á bilinu 0,6-1,3) µg/ml við ráðlagðan 60 mg skammt á sólarhring.

Umbrot

Toremifen umbrotnar í miklum mæli. Í sermi manna er aðalumbrotsefnið N-demetyltoremifen með meðalhelmingunartímann 11 (á bilinu 4-20) daga. Þéttni þess við jafnvægi er um tvöfalt meiri samanborið við lyfið sjálf. Það hefur svipuð andestrógenáhrif þó svo að áhrif þess á æxli séu minni en áhrif toremifens.

Það binst plasmapróteinum jafnvel enn meira en toremifen, hlutfall bundins efnis er > 99,9%. Þrjú minni háttar umbrotsefni hafa greinst í sermi manna: (deamínóhýdroxý)toremifen, 4-hýdroxýtoremifen og N,N-dídemetyltoremifen. Þó svo að þau hafi fræðilega áhugaverð hormónaáhrif er þéttni þeirra við meðferð með toremifeni of lítil til að hafa umtalsvert líffræðilegt vægi.

Brothvarf

Brothvarf toremifens verður aðallega á formi umbrotsefna í hægðum. Búast má við hringrás um þarma og lifur. Brothvarf um 10% af gefnum skammti verður í þvagi á formi umbrotsefna. Vegna þess hve brothvarfið er hægt næst stöðug sermisþéttni á 4 til 6 vikum.

Sérkenni sjúklings

Klínísk æxlishefjandi áhrif og sermisþéttni hafa ekki skýra fylgni við ráðlagðan 60 mg dagsskammt.

Engar upplýsingar eru til hvað varðar fjölforma umbrot. Ensímflétta, sem vitað er að veldur umbroti toremifens í mönnum, er sýtókróm P450-háður oxíðasi í lifur, með blandaða virkni. Aðalumbrotaleiðin, N-metylsvipting, verður einkum fyrir tilstilli CYP 3A.

Lyfjahvörf toremifens voru rannsökuð í opinni rannsókn hjá fjórum samhliða hópum sem í voru 10 einstaklingar: Heilbrigðir einstaklingar, sjúklingar með skerta (meðalgildi AST 57 einingar/l - meðalgildi ALT 76 einingar/l - meðalgildi gamma GT 329 einingar/l) eða virkjaða lifrarstarfsemi (meðalgildi AST 25 einingar/l - meðalgildi ALT 30 einingar/l - meðalgildi gamma GT 91 eining/l - sjúklingar meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum) og sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín: 176 µmól/l). Í þessari rannsókn voru lyfjahvörf toremifens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ekki marktækt frábrugðin því sem var hjá heilbrigðum einstaklingum. Brothvarf toremifens og umbrotsefna þess var marktækt meira hjá sjúklingum með virka lifrarstarfsemi og minna hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðar eiturverkanir toremifens eru litlar og LD-50 er yfir 2.000 mg/kg hjá rottum og músum. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta drápust rottur vegna magavíkkunar. Í rannsóknum á bráðum og langvarandi eiturverkunum tengdust flestar niðurstöður hormónaáhrifum toremifens. Aðrar niðurstöður eru ekki eitrunarfræðilega marktækar. Ekki hefur verið sýnt fram á að toremifen hafi eiturverkanir á erfðaefni og það hefur ekki reynst vera krabbameinsvaldandi í rottum. Hjá músum hvetja estrógen æxli í eggjastokkum og eistum og einnig beinauka (hyperostosis) og beinsarkmein. Toremifen hefur tegundarsértæka estrógenlíka verkun í músum og veldur svipuðum æxlum. Þessar niðurstöður eru taldar hafa litla þýðingu hvað varðar öryggi hjá mönnum þar sem toremifen verkar aðallega sem andestrógen.

Rannsóknir *in vitro* og *in vivo* sem ekki eru klínískar hafa sýnt fram á möguleika toremifens og umbrotsefna þess til að lengja endurskautun hjartans með því að blokka hERG göng.

Há plasma þéttni *in vivo* í öpum olli 24% lengingu á QTc bili sem er í samræmi við lengd QTc bils fundið hjá mönnum.

Það er eftirtektarvert að C_{max} mælt í öpunum (1.800 ng/ml) er tvöfalt hærrí í samanburði við meðalgildi C_{max} mælt í mönnum sem fengu 60 mg skammt á sólarhring.

Boðspennurannsóknir á einangruðu kanínuhjarta hafa sýnt að toremifen veldur raflífeðlisfræðilegum breytingum á hjarta sem byrja að koma fram við u.þ.b. 10 falda þéttni samanborið við útreiknaða þéttni á óbundnu toremifeni við lækningalega skammta hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Maíssterkja
Laktósaeynhýdrat
Povidon
Natríumsterkjuglýkollat
Magnesíumsterat
Örkristölluð sellulósa
Vatnsfrí kísilkvoða

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Græn PVC þynna og álþynna í pappöskju.

Pakkningastærðir: 30 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. febrúar 1996
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. febrúar 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skuli fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Fareston 60 mg töflur

toremifen

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla innheldur: 60 mg toremifen (sem sítrat)

3. HJÁLPAEFNI

laktósaeinhýdrat

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

tafla

30 töflur

100 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

fareson 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Fareston 60 mg töflur

toremifen

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Orion Corporation

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Fareston 60 mg töflur toremifen

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Fareston og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fareston
3. Hvernig nota á Fareston
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fareston
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Hvað er Fareston og við hverju það er notað

Fareston inniheldur virka efnið toremifen, sem er andestrogen. Fareston er notað til að meðhöndla ákveðnar tegundir æxla í brjóstum kvenna sem komnar eru yfir tíðahvörf.

2. Áður en byrjað er að nota Fareston

Ekki má nota Fareston

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir toremifeni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
 - ef þú ert með legslímhúðarþykkun
 - ef þú ert með verulegan lifrarsjúkdóm
 - ef þú fæddist með eða hefur haft sjúkdóm sem veldur ákveðnum óeðlilegum breytingum á hjartarafriti (hjartalínuriti)
 - ef þú ert með ójafnvægi á söltum í blóðinu, einkum lágan styrk kalíums í blóði sem ekki hefur verið leiðréttur með núverandi meðferð
 - ef þú ert með mjög hægán hjartslátt
 - ef þú ert með hjartabilun
 - ef þú ert með sögu um hjartsláttaróreglu
 - ef þú ert að taka önnur lyf sem hafa áhrif á hjartað (sjá kafla 2 „Notkun annarra lyfja samhliða Fareston“)
- Þetta er vegna þess að Fareston getur haft áhrif á hjartað með því að tefja leiðni rafboða í hjartanu (lenging á QT-bili).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðing áður en Fareston er notað.

- ef þú ert með óstöðuga sykursýki
- ef almennri heilsu þín hefur hrakað verulega
- ef þú hefur fengið sjúkdóm þar sem blóðtappar myndast í æðum, til dæmis í lungunum (lungnasegarek) eða í bláæðum fótleggja (segarek í djúpum bláæðum)

- ef þú finnur fyrir óeðlilegum hjartslætti á meðan þú notar Fareston. Læknirinn gæti ráðlagt þér að hætta að nota Fareston og gert á þér ákveðnar prófanir til þess að kanna hjartastarfsemina (hjartalínurit) (sjá kafla 2 „Ekki má nota Fareston“)
- ef þú ert með hjartasjúkdóm, til að mynda brjóstverk (hjartaöng)
- ef krabbameinið hefur dreift sér í bein (beinmeinvörp) þar sem styrkur kalsíums í blóði getur aukist við upphaf meðferðar með Fareston. Læknirinn mun framkvæma reglulegar læknisskoðanir.
- ef læknirinn hefur staðfest óþol fyrir ákveðnum sykurtegundum, til dæmis laktósa (sjá kafla 2 „Fareston inniheldur laktósa“)

Þú skalt fara í kvensjúkdómaskoðun áður en meðferð með Fareston hefst og að minnsta kosti einu sinni á ári eftir að meðferð er hafin. Læknirinn mun framkvæma reglulegar læknisskoðanir ef þú ert með háan blóðþrýsting, sykursýki, hefur verið á hormónauppbótarmeðferð eða ef þú þjáist af offitu (BMI yfir 30).

Notkun annarra lyfja samhliða Fareston

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það getur þurft að breyta skömmtum einhverra þeirra meðan Fareston er notað. Þú skalt sérstaklega láta lækninn vita ef þú ert að taka eftirfarandi:

- Bjúgtöflur (þvagræsilyf af flokki tíasíða),
- lyf sem koma í veg fyrir blóðtappa eins og warfarin
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla flogaveiki eins og carbamazepin, fenytoin, fenobarbital
- lyf sem eru notuð til að meðhöndla sveppasýkingar eins og ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla bakteríusýkingar (sýklalyf) eins og erytromycin, claritromycin og telitromycin
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla veirusýkingar eins og ritonavir og nelfinavir.

Ekki nota Fareston með eftirfarandi lyfjum þar sem það getur aukið hættuna á hjartsláttarbreytingum (sjá kafla 2 „Ekki má nota Fareston“):

- lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla óeðlilegan hjartslátt svo sem quinidin, hydroquinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid og ibutilid
- lyf sem eru notuð til að meðhöndla geð- og atferlissraskanir (geðrofslyf) svo sem phenothiazin, pimozid, sertindol, haloperidol og sultoprid
- lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla sýkingar (sýklalyf) svo sem moxifloxacin, erythromycin (innrennsli), pentamidin og lyf við malaríu (sérstaklega halofantrin)
- ákveðin lyf til meðhöndlunar á ofnæmi svo sem terfenadin, astemizol og mizolastin
- öðrum lyfjum; cisaprid, vincamin gefið í bláæð, bepridil, diphemanil.

Við innlög á sjúkrahús eða ef nýju lyfi er ávísað skal segja læknum frá því að þú notir Fareston.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota Fareston á meðgöngu eða við brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla:

Fareston hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Fareston inniheldur laktósa

Fareston inniheldur 28,5 mg af laktósa (sem einhýdrat) í hverri töflu. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækninn áður en lyfið er tekið inn.

Önnur innihaldsefni

Lyfið inniheldur minna er 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Fareston

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Venjulegur skammtur er ein 60 mg tafla til inntöku, einu sinni á sólarhring. Fareston má taka með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við læknum, lyfjafræðing eða nálægt sjúkrahús. Einkenni ofskömmtunar geta verið sundl og höfuðverkur.

Ef gleymist að taka Fareston

Ef einn skammtur gleymist skal taka næst skammt eins og venjulega og halda meðferð áfram eins og ráðlagt var. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Hafi nokkrir skammtar fallið niður skal hafa samband við læknum og fara eftir leiðbeiningum hans.

Ef hætt er að nota Fareston

Aðeins skal hætta meðferð með Fareston að ákvörðun læknisins.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hitasteypur, aukin svitamyndun.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Þreyta, sundl, þunglyndi
- ógleði, uppköst
- útbrot, kláði, bjúgur
- blæðingar frá legi, hvít útferð.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- höfuðverkur, svefntruflanir
- þyngdaraukning, hægðatregða, lystarleysi
- legslímhúðarþykkun
- blóðtappi, til dæmis í lungum (segarekstilvik)
- mæði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- tilfinning um að allt hringsnúist (svimi)
- vöxtur í legslímhúð (separ í legslímhúð)
- aukning lifrarsíma (aukning transamínasa frá lifur).

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- breytingar á legslímhúð, legslímhúðarkrabbamein
- hárlós (hármisur)
- ský á yfirborði augans (skammvinnt ógegnsæi hornhimnu)
- gulnun húðar eða augnhvítu (gula).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- lítill fjöldi hvítra blóðkorna, sem eru mikilvæg til að berjast gegn sýkingum (hvítkornafæð)
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- lítill fjöldi blóðflagna (blóðflagnafæð)

- bólga í lifur (lifrabólga).

Verði vart einhverra eftirtalinna einkenna skal tafarlaust hafa samband við lækinn:

- þroti eða eymsli í kálfum
- mæði af óþekktum toga eða skyndilegur brjóstverkur
- blæðingar frá fæðingarvegi eða breytingar á útferð úr leggöngum.

Fareston veldur ákveðnum óeðlilegum breytingum á hjartarafriti (hjartalínuriti). Sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Fareston

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Fareston inniheldur

- Virka innihaldsefnið er toremifen, hver tafla inniheldur 60 mg (sem sítrat).
- Önnur innihaldsefni eru maíssterkja, laktósaeinhýdrat, povidon, natríumsterkjuglýkollat, örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Fareston og pakkningastærðir

Hvítar, kringlóttar, flatar, með sniðbrún, merktar TO 60 á annarri hliðinni. 30 og 100 töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

Framleiðandi

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finnland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

България

Orion Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 8 333 177

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

Centre Spécialités Pharmaceutiques
Tel : + 33 (0) 1 47 04 80 46

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 Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 8 333 177

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.emea.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>