

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Fareston pilloli ta' 60 mg

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 60 mg ta' toremifene (bħala citrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Pillola waħda fiha 28.5 mg ta' lactose (bħala monohydrate). Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pillola bajda, tonda, ċatta, bit-tarf imżerżaq u bil-kitba TO 60 fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura preferita ormonali f'pazjenti li għaddew mill-menopawsa b'kanċer metastatiku tas-sider dipendenti fuq l-ormoni.

Fareston mhux irrakkomandat għall-pazjenti b'tumuri li jkunu negattivi għar-riċetturi tal-estrogeni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi ta' 60 mg kuljum.

Indeboliment renali

Mhux meħtieġ tibdil fid-dożaġġ f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza renali.

Indeboliment tal-fwied

Toremifene għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Fareston fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Toremifene jingħata mill-ħalq. Toremifene jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Toremifene huwa kontraindikata għal użu fit-tul f'pazjenti li għandhom iperplasja endometrijali jew li għandhom insuffiċjenza gravi tal-fwied.
- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

- Kemm fl-investigazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku kif ukoll fil-bnedmin, ġew osservati bidliet fl-elettrofizjoloġija kardijaka wara esponiment għal toremifene, fil-forma ta' titwil ta' QT. Għal raġunijiet ta' sigurtà tal-medicina, toremifene għalhekk huwa kontraindikata f'pazjenti b':
- Titwil kongenitali jew akkwistat dokumentat fil-QT
- Disturbi fl-elettroliti, b'mod partikolari f'ipokalimja mhux ikkoreġuta
- Bradikardija klinikament rilevanti
- Insuffiċjenza tal-qalb klinikament rilevanti bi frazzjoni mnaqqsa ta' tfigh 'il barra mill-ventrikolu tax-xellug
- Storja preċedenti ta' aritmiji sintomatiċi.

Toremifene m'għandux jintuża fl-istess waqt ma' medicini oħra li jtaqlu l-intervall QT (ara wkoll sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Għandu jsir eżami ġinekoloġiku qabel ma tingħata l-kura, b'eżaminazzjoni bir-reqqa ta' kull anormalità tal-endometriju li jista' jkun hemm. Wara dan, għandu jsir eżami ġinekoloġiku mill-anqas darba fis-sena. Pazjenti b'riskju miżjud ta' kanċer fl-endometriju, pereżempju pazjenti li jbatu minn pressjoni għolja jew dijabete, li għandhom BMI għoli (> 30) jew li ħadu terapija ta' sostituzzjoni tal-ormon għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Kienu rrappurtati anemija, lewkopenija u trombocitopenija. L-għadd ta' ċelluli homor tad-dem, lewkoċiti jew plejtlits għandhom jiġu mmonitorjati meta jintuża Fareston.

B'toremifene kienu rrappurtati każijiet ta' ħsara fil-fwied, inkluż elevazzjoni tal-enzimi tal-fwied (> 10 darbiet l-oġġla limitu tan-normal), epatite u suffeġra. Il-bieċa l-kbira tagħhom seħħew matul l-ewwel xhur ta' kura. Id-disinn ta' ħsara fil-fwied fil-bieċa l-kbira kien epatoċellulari.

Pazjenti li għandhom storja ta' mard tromboemboliku gravi ġeneralment m'għandhomx jiġu kkurati b'toremifene (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Fareston intwera li jtaqlu l-intervall QTc fuq l-elettrokardjogramm f'xi pazjenti b'mod relatat mad-doża. L-informazzjoni segwenti dwar titwil tal-QT hija ta' importanza speċjali (għall-kontraindikazzjonijiet ara sezzjoni 4.3).

Twettagħ studju kliniku tal-QT b'disinn parallel ta' 5 gruppi (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifene 20 mg, 80 mg, u 300 mg) fuq 250 pazjent irġiel biex jiġu kkaratterizzati l-effetti ta' toremifene fuq it-tul tal-intervall QTc. Ir-riżultati ta' dan l-istudju juru effett pożittiv ċar ta' toremifene fil-grupp ta' 80 mg b'titwil medju ta' 21 - 26 ms. Rigward il-grupp ta' 20 mg, dan l-effett huwa sinifikanti wkoll, skont il-linji gwida tal-ICH, b'intervall ta' kunfidenza ta' fuq ta' 10 - 12 ms. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu b'mod qawwi effett importanti dipendenti fuq id-doża. Peress li n-nisa għandhom tendenza li jkollhom intervall QTc itwal fil-linja bażi meta mqabbla mal-irġiel, huma jistgħu jkunu aktar sensitivi għal medikazzjonijiet li jtaqlu l-QTc. Pazjenti anzjani jistgħu jkunu wkoll aktar suxxettibbli għall-effetti assoċjati mal-medicina fuq l-intervall QT.

Fareston għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jkollhom kondizzjonijiet proarritmiċi kontinwi (speċjalment pazjenti anzjani) bħal iskemija mijokardijaka akuta jew titwil ta' QT billi dan jista' jwassal għal riskju akbar ta' aritmiji ventrikolari (fosthom Torsade de pointes) u arrest kardijaku (ara wkoll sezzjoni 4.3).

Jekk is-sinjali jew sintomi li jistgħu jkunu assoċjati ma' aritmija kardijaka jseħħu waqt il-kura b'Fareston, il-kura għandha titwaqqaf u għandu jsir ECG.

Fareston m'għandux jintuża jekk l-intervall QTc ikun > 500 ms.

Pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb mhux ikkumpensata jew minn angina pectoris gravi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Tista' ssehh iperkalċimija fil-bidu ta' kura b'toremifene f'pazjenti b'metastasi fl-għadam u għalhekk dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

M'hemmx dejta sistematika dwar pazjenti li jbatu minn dijabete *labile*, dwar pazjenti fi stat ta' ħila mibdul u dwar pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb.

Eċċipjenti

Il-pilloli Fareston fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' doża, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mid-doża'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma jistax jiġi eskluż effett addittiv fuq it-titwil tal-intervall QT bejn Fareston u l-medicini segwenti u prodotti mediċinali oħra li jistgħu jkawlu l-intervall QTc. Dan jista' jwassal għal riskju akbar ta' aritmiji ventrikolari, fosthom Torsade de pointes. Għalhekk, l-għoti ta' Fareston ma' xi wieħed mill-prodotti mediċinali li ġejjin huwa kontraindikata (ara wkoll sezzjoni 4.3):

- antiaritmici ta' klassi IA (eż. quinidine, hydroquinidine, disopyramide) jew
- antiaritmici ta' klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide),
- newroleptici (eż. phenothiazines, pimozide, sertindole, haloperidol, sultopride),
- ċerti sustanzi kontra l-mikrobi (moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidine, sustanzi kontra l-malarja speċjalment halofantrine),
- ċerti antistaminiċi (terfenadine, astemizole, mizolastine),
- oħrajn (cisapride, vincamine IV, bepridil, diphemanil).

Medicini li jnaqqsu l-eliminazzjoni tal-calcium mill-kliewi, pereżempju diuretici ta' thiazide jistgħu jżidu r-riskju ta' iperkalċimija.

Indutturi tal-enzimi bħal phenobarbital, phenytoin u carbamazepine jistgħu jżidu r-rata ta' metabolizmu ta' toremifene u għalhekk ibaxxu l-koncentrazzjoni fi stat fiss fis-serum. F'kazijiet bħal dawn jista' jkun meħtieġ li tiġi rduppjata d-doża ta' kuljum.

Huwa magħruf li l-anti-estrogeni ma jaqblux ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem tat-tip ta' warfarin u jwasslu għal dewmien serju biex jaqgħad id-demem. Għalhekk l-użu ta' toremifene flimkien ma' medicini bħal dawn għandu jiġi evitat.

Teoretikament il-metabolizmu ta' toremifene jitwaqqaf minn medicini magħrufa li jinibixxu s-sistema tal-enzima CYP3A li huwa rrapportat li hi responsabbli għall-metabolizmu prinċipali tiegħu. Eżempji ta' medicini bħal dawn huma imidazoles kontra l-moffa (ketoconazole); u sustanzi oħra kontra l-moffa (itraconazole, voriconazole, posaconazole); inibituri ta' protease (ritonavir, nelfinavir), macrolides (clarithromycin, erythromycin, telithromycine). L-użu ta' dawn il-medicini flimkien ma' toremifene għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u tredidigh

Tqala

M'hemmx dejta adegwata dwar l-użu ta' Fareston f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

Fareston m'ghandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Fil-firien waqt it-treddigh kien osservat tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-frieħ.

Fareston m'ghandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Toremifene huwa rrakkomandat għall-pazjenti li għaddew mill-menopawsa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Toremifene m'ghandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ir-reazzjonijiet avversi l-izjed frekwenti huma fwawar ta' shana, għaraq, tnixxija ta' demm mill-utru, lewkorreja, gheja, dardir, raxx, ħakk, sturdament u depressjoni. Ir-reazzjonijiet ġeneralment huma ħfief u fil-biċċa l-kbira huma kkawżati mill-azzjoni ormonali ta' toremifene.

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati kif ġej:

Komuni ħafna ($\geq 1/10$)

Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħrufa
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)					kanċer endometrijali	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika						Trombocitopenija, anemija u lewkopenija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			telf tal-aptit			
Disturbi psikjatriċi		depressjoni	nuqqas ta' rqad			
Disturbi fis-sistema nervuża		sturdament	uġigh ta' ras			
Disturbi fl-ghajnejn					opacità temporanja tal-kornea	
Disturbi fil-widnejn u fis-				vertigo		

sistema labirintika						
Disturbi vaskulari	fwawar tal-menopawsa		avvenimenti tromboemboliċi			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			qtuġh ta' nifs			
Disturbi gastro-intestinali		dardir, rimettar	stitikezza			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				żieda fit-transaminases	suffejra	Epatite Steatożi tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	għaraq	raxx, ħakk			alopeċja	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		fsada mill-utru lewkorreja	ipertrofija endometrijali	polipi endometrijali	iperplasija endometrijali	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinġhata		għeja edima	żieda fil-piż			

Avvenimenti tromboemboliċi jinkludu trombożi fil-vini l-fondi, tromboflebite, u emboliżmu fil-pulmun (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Kura b'toremifene kienet assoċjata ma' tibdil fil-livelli tal-enzimi fil-fwied (żieda ta' transaminases) u f'okkażjonijiet rari ħafna ma' anormalitajiet gravi fil-funzjoni tal-fwied (suffejra).

Kienu rrapportati xi każijiet ta' iperkalċimija f' pazjenti li kellhom metastasi fl-għadam fil-bidu tal-kura b'toremifene.

Ipertrofija endometrijali tista' sseħh waqt il-kura minhabba l-effett estrogeniku parzjali ta' toremifene. Hemm riskju ta' żieda fit-tibdil endometrijali fosthom iperplasja, polipi u kanċer. Dan jista' jkun minhabba l-mekkaniżmu ta' stimolazzjoni estrogenika (ara wkoll sezzjoni 4.4). Fareston iżid l-intervall QT b' mod relatat mad-doża (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Vertigo, uġiġh ta' ras u sturdament kienu osservati fi studji fuq voluntiera f' saħħithom b'doża ta' 680 mg kuljum. Il-potenzjal ta' titwil fl-intervall QTc relatat mad-doża ta' Fareston għandu jiġi

kkunsidrat ukoll f'kazijiet ta' doża eċċessiva. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku u l-kura hija sintomatika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija bl-endokrina, Anti-estrogeni, Kodiċi ATC: L02BA02

Toremifene huwa derivat mhux steroid ta' triphenylethylene. Bħall-membri l-oħra ta' din il-klassi, pereżempju tamoxifen u clomifene, toremifene jintrabat mar-riċetturi tal-estrogeni u jista' jgħidli effetti estrogeniċi u antiestrogeniċi jew iż-żewġ effetti, skont kemm iddum il-kura, l-ispeċi tal-animall, is-sess, l-organu mmirat u l-varjabbli magħżul. Madankollu, b'mod ġenerali, derivati mhux steroidi ta' triphenylethylene fil-biċċa l-kbira għandhom effetti anti-estrogeniċi fil-firien u fil-bniedem u estrogeniċi fil-ġrieden.

F'pazjenti li għaddew mill-menopawza li għandhom kanċer tas-sider, il-kura b'toremifene hi assoċjata ma' tnaqqis ħafif kemm tal-kolesterol totali fis-serum kif ukoll tal-lipoproteina ta' densità baxxa (LDL - *low density lipoprotein*).

Toremifene jintrabat speċifikament ma' riċetturi tal-estrogeni, f'kompetizzjoni ma' oestradiol u jwaqqaf l-istimolu tas-sintesi tad-DNA u t-tkattir taċ-ċelluli indotti mill-estrogeni. F'xi kanċers sperimentali u/jew b'doża għolja, toremifene juri effetti kontra t-tumur li mhumiex dipendenti fuq l-estrogeni.

L-effett kontra t-tumur ta' toremifene fil-kanċer tas-sider huwa prinċipalment minhabba l-effett anti-estrogeniċi għalkemm mekkaniżmi oħra (tibdil fl-espressjoni onkoġenika, sekrezzjoni tal-fattur tat-tkabbir, induzzjoni ta' apoptosi u influwenza fuq il-kinetika taċ-ċiklu ċellulari) ukoll jistgħu jkunu involuti fl-effett kontra t-tumur .

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Toremifene jiġi assorbit faċilment wara li jittiehed mill-ħalq. L-ogħla konċentrazzjonijiet fis-serum jintlaħqu fi żmien 3 (firxa 2 - 5) sigħat. It-teħid tal-ikel m'għandux effett fuq kemm jiġi assorbit iżda jista' jittardja l-ogħla konċentrazzjonijiet b'1.5 - 2 sigħat. It-tibdil minhabba t-teħid tal-ikel mhuwiex klinikament sinifikanti.

Distribuzzjoni

Il-kurva tal-konċentrazzjoni fis-serum tista' tiġi deskritta b'ekwazzjoni biesponenzjali. Il-*half life* tal-ewwel (distribuzzjoni) fażi hi ta' 4 sigħat (firxa 2 - 12) u tat-tieni (eliminazzjoni) fażi ħamest ijiem (firxa 2 - 10). Il-parametri tad-dispożizzjoni tal-bażi (CL u V) ma setgħux jiġu stmati minhabba n-nuqqas ta' studju fil-vini. Toremifene jintrabat ħafna (> 99.5%) mal-proteini tas-serum, l-iktar mal-albumina. Toremifene jimxi ma' kinetika lineari tas-serum f'doži mill-ħalq ta' bejn 11 u 680 mg kuljum. Il-konċentrazzjoni medja ta' toremifene fi stat fiss hi ta' 0.9 (firxa 0.6 - 1.3) µg/ml fid-doża rakkomandata ta' 60 mg kuljum.

Bijotrasformazzjoni

Toremifene huwa metabolizzat b'mod estensiv. Fis-serum tal-bniedem, il-metabolita prinċipali hu N-demethyltoremifene b'*half life* medja ta' 11-il jum (firxa 4 - 20). Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-metabolita, bejn wieħed u ieħor, huma d-doppju meta mqabbla ma' dawg tas-sustanza oriġinali. Għandu attività anti-estrogenika tixbaħ dik tas-sustanza oriġinali, iżda l-effett kontra t-tumur huwa iżjed għajjef.

Il-metabolita tintrabat mal-proteini tal-plażma b'mod iżjed estensiv minn toremifene, il-frazzjoni marbuta mal-proteini hi ta' > 99.9%. Instabu tliet metaboliti minuri fis-serum tal-bniedem:

(deaminohydroxy) toremifene, 4-hydroxytoremifene, u N.N-didemethyltoremifene. Ghalkemm għandhom effetti ormonali teoretikament interessanti, il-konċentrazzjonijiet tagħhom waqt il-kura b'toremifene huma baxxi wisq biex ikollhom xi importanza bijoloġika kbira.

Eliminazzjoni

Toremifene jiġi eliminat prinċipalment bħala metaboliti fl-ippurgar. Wiehed jista' jistenna li jkun hemm ċirkolazzjoni enteroepatika. Madwar 10% tad-doża li tingħata tiġi eliminata bħala metaboliti fl-awrina. Minhabba li l-eliminazzjoni sseħħ bil-mod, il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss fis-serum jintlaħqu f'4 sa 6 ġimgħat.

Karatteristiċi fil-pazjenti

L-effikaċja klinika kontra t-tumur u l-konċentrazzjonijiet fis-serum m'għandhom l-ebda korrelazzjoni pożittiva bid-doża rakkomandata ta' 60 mg kuljum.

M'hemmx tagħrif dwar metabolizmu polimorfiku. Il-kumpless ta' enzimi, magħruf li hu responsabbli għall-metabolizmu ta' toremifene fil-bniedem, hu ċ-ċitokromju *P450-dependant hepatic mixed function oxidase*. Il-passaġġ metaboliku prinċipali, *N-demethylation*, hu kkontrollat prinċipalment minn CYP3A.

Il-farmakokinetika ta' toremifene ġiet investigata fi studju miftuħ f'erba' gruppi paralleli ta' għaxar persuni: persuni normali, pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied (AST medja 57 U/L - ALT medja 76 U/L - gamma GT medja 329 U/L) jew b'funzjoni tal-fwied attivata (AST medja 25 U/L - ALT medja 30 U/L - gamma GT medja 91 U/L - pazjenti kkurati b'antiepilettiċi) u pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (krejatinina: 176 µmol/L). F'dan l-istudju, il-kinetika ta' toremifene f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi ma kinetx mibdula b'mod sinifikanti meta mqabbla ma' dik ta' persuni normali. L-eliminazzjoni ta' toremifene u tal-metaboliti tiegħu żdied b'mod sinifikanti f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied attivata u naqset f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-tossicità akuta ta' toremifene hi baxxa b'LD 50 fil-firien u fil-ġrieden ta' iżjed minn 2000 mg/kg. Fi studji ta' tossicità ripetuta, il-kawza tal-mewt tal-firien hi d-dilatazzjoni gastrika. Dak li nstab fl-istudji ta' tossicità akuta u kronika huwa marbut mal-effetti ormonali ta' toremifene. Is-sejbiet l-oħra mhumiex tossikoloġikament sinifikanti. Toremifene ma wera l-ebda genotossicità u ma nstabx li hu karċinoġeniku fil-firien. Fil-ġrieden, l-estrogeni jwassal għal tumuri fl-ovarji u fit-testikoli kif ukoll għal iperostosi u osteosarkomi. Toremifene għandu effett bħall-estrogeni li huwa speċifiku għall-ispeċi fil-ġrieden u jikkawża tumuri simili. Dawn ir-riżultati huma maħsuba li huma ta' rilevanza żgħira għas-sigurtà fil-bniedem fejn toremifene jaħdem prinċipalment bħala anti-estrogeniku.

Studji *in vitro* u *in vivo* li mhumiex kliniċi taw evidenza tal-potenzjal ta' toremifene u l-metaboliti tiegħu biex itawlu r-ripolarizzazzjoni tal-qalb u dan jista' jiġi attribwit għall-imblokk tal-kanali hERG.

In vivo, konċentrazzjonijiet għoljin fil-plażma fix-xadini kkawżaw titwil ta' 24% fil-QTc, li huwa konsistenti ma' sejbiet dwar QTc fil-bnedmin.

Għandu jiġi nnutat ukoll li C_{max} osservata fix-xadini (1800 ng/ml) hija d-doppju meta mqabbla ma' C_{max} medja osservata fil-bnedmin b'doża ta' 60 mg kuljum.

Studji dwar il-potenzjal ta' azzjoni fuq il-qalb ta' fniek iżolati wrew li toremifene jikkawża bidliet elettrofizjoloġii fil-qalb li jibdeu jżviluppaw f'konċentrazzjonijiet madwar 10 darbiet aktar meta mqabbla mal-konċentrazzjoni hielsa terapewtika fil-plażma kkalkulata fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Maize starch
Lactose monohydrate
Povidone
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate
Cellulose, microcrystalline
Silica, colloidal anhydrous

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fojl tal-PVC aħdar u folja ta' fojl tal-aluminju f'kaxxa tal-kartun.

Daqs tal-pakkett: 30 u 100 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Il-Finlandja

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Frar 1996
Data tal-aħħar tiġdid: 2 ta' Frar 2006

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Il-Finlandja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fareston 60 mg pilloli

toremifene

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pillola 1 fiha 60 mg toremifene (bħala citrate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola

30 pillola

100 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Il-Finlandja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Numru tal-lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

fareston 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Fareston 60 mg pilloli

toremifene

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Orion Corporation

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Numru tal-lott:

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Fareston 60 mg pilloli toremifene

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'żonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Fareston u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Fareston
3. Kif għandek tiegħu Fareston
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Fareston
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Fareston u għalxiex jintuża

Fareston fih is-sustanza attiva toremifene, li hija anti-estrogenu. Fareston jintuża għall-kura ta' ċertu tip ta' tumur fis-sider f'nisa li jkunu għaddew mill-menopawsa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Fareston

Tihux Fareston

- jekk inti allergika għal toremifene jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek tħaxxin tal-inforra tal-utru
- jekk għandek problemi gravi fil-fwied
- jekk twelidt bi jew għandek xi kondizzjoni li tikkawża ċerti bidliet anormali fl-irrekordjar elettriku tal-qalb (eletrokardjogram jew ECG)
- jekk għandek żbilanċ ta' melh fid-dem, speċjalment konċentrazzjonijiet baxxi ta' potassium fid-dem (ipokalimja) li fil-preżent mhumiex irrangati bil-kura
- jekk għandek ritmu tal-qalb bil-mod ħafna (bradikardija)
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb
- jekk għandek storja ta' ritmi tal-qalb anormali (arritmiji)
- jekk qed tiegħu medicini oħra li jista' jkollhom effett fuq qalbek (ara sezzjoni 2 Medicini oħra u Fareston).
Dan minhabba li Fareston jista' jaffettwa lill-qalbek billi jittardja l-konduzzjoni ta' sinjali elettrici f'qalbek (titwil tal-intervall QT).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Fareston:

- jekk għandek dijabete instabbli
- jekk l-istat ta' saħħa ġenerali tiegħek mar għall-agħar ħafna
- jekk qabel kellek kondizzjoni fejn emboli tad-dem iffurmaw fil-kanali tad-dem, pereżempju fil-pulmun tiegħek (emboliżmu fil-pulmun) jew fil-vini ta' saqajk (trombozi fil-vini l-fondi).

- jekk ikollok ritmu tal-qalb mhux normali waqt li qed tiehu Fareston. It-tabib tiegħek għandu mnejn jagħtik parir biex tieqaf tiehu Fareston u tagħmel test mediku biex tara kif qed taħdem qalbek (ECG) (ara sezzjoni 2 Tihux Fareston).
- jekk għandek xi kondizzjoni tal-qalb, inkluż uġiġħ fis-sider (angina)
- jekk il-kancer tiegħek infirex għall-għadam (metastasi fl-għadam) peress li l-livelli ta' calcium fid-demm jistgħu jiżiedu fil-bidu tal-kura b'Fareston. It-tabib tiegħek se jagħmel eżamijiet mediċi b'mod regolari.
- jekk ġejt mgharraf mit-tabib tiegħek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, bħal lactose (ara sezzjoni 2 Fareston fih lactose).

Inti għandek tagħmel eżaminazzjonijiet ġinekologiċi qabel ma tibda l-kura b'Fareston u tal-inqas darba fis-sena wara l-bidu tal-kura b'Fareston. It-tabib tiegħek se jagħmel eżamijiet mediċi b'mod regolari jekk għandek pressjoni għolja, dijabete, jekk haadt terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni jew jekk għandek hafna piż żejjed (BMI aktar minn 30).

Mediċini oħra u Fareston

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Id-doża ta' whud minn dawn il-mediċini jista' jkun li jkollha tinbidel waqt li tkun qed tiehu Fareston. B'mod partikolari, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- pilloli tal-awrina (dijuretici tat-tip thiazide)
- mediċini biex jipprevjenu tagħqid tad-demm bħal warfarin
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw l-epilessija bħal carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
- mediċini użati għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn fungi bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole
- mediċini użati għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati mill-batterja (antibijotiċi) bħal erythromycin, clarithromycin u telithromycin
- mediċini użati għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn viruses bħal ritonavir u nelfinavir.

Tihux Fareston flimkien mal-mediċini li ġejjin peress li hemm żieda fir-riskju li r-rata ta' taħbit ta' qalbek tista' tinbidel (ara sezzjoni 2 Tihux Fareston):

- mediċini użati għall-kura ta' ritmu tal-qalb mhux normali (antiarritmiċi); bħal quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofetilide u ibutilide
- mediċini użati għall-kura ta' disturbi mentali u ta' mġiba (newroleptici); bħal phenothiazines, pimozide, sertindole, haloperidol u sultopride
- mediċini użati għall-kura ta' infezzjonijiet (sustanzi kontra l-mikrobi); bħal moxifloxacin, erythromycin (infużjoni), pentamidine u sustanzi kontra l-malarja (b'mod partikolari halofantrine)
- ċertu mediċini għall-kura tal-allergiji; bħal terfenadine, astemizole u mizolastine)
- oħrajn; cisapride, vincamine fil-vini, bepridil, diphemanil.

Jekk tidhol l-isptar jew jekk tiġi preskritta mediċina ġdida, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek li qiegħda tiehu Fareston.

Tqala u treddiġh

Tużax Fareston waqt it-tqala jew waqt it-treddiġh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Fareston m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Fareston fih lactose

Fareston fih 28.5 mg lactose (bħala monohydrate) f'kull pillola. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Eċċipjenti oħra

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Fareston

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Id-doża li s-soltu tingħata hija pillola waħda ta' 60 mg li tittiehed mill-halq, darba kuljum. Fareston jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Jekk tiehu Fareston aktar milli suppost

Avża lit-tabib, lill-ispizjar tiegħek jew l-eqreb sptar immedjatament. Is-sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jkunu sturdament u uġiġh ta' ras.

Jekk tinsa tiehu Fareston

Jekk tinsa tiehu doża waħda, hu l-pillola li jmiss bħas-soltu u kompli bil-kura kif irrakkomandat. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk insejt tiehu diversi doži, jekk jogħġbok avża lit-tabib u segwi l-istruzzjonijiet tiegħu.

Jekk tieqaf tiehu Fareston

Il-kura b'Fareston għandha titwaqqaf biss bil-parir tat-tabib.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- fwawar ta' shana, għaraq.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- għeja, sturdament, depressjoni
- dardir (thossok se tirremetti), rimettar
- raxx, ħakk, edima (nefha)
- tnixxija ta' demm mill-utru, tnixxija bajda.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- uġiġh ta' ras, disturbi fl-irqad
- zieda fil-piż, stitikezza, telf ta' aptit
- thaxxin tal-kisja tal-utru (ipertrofija endometrijali)
- embolu tad-demm pereżempju fil-pulmun (avvenimenti tromboemboliċi)
- qtugħ ta' nifs.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- thoss kollox idur bik (vertigo)
- tkabbir fil-kisja tal-utru (polipi endometrijali)
- zieda fl-enzimi tal-fwied (zieda fit-transaminases tal-fwied).

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000):

- bidliet fil-kisja tal-utru (endometriju), kanċer tal-kisja tal-utru (kanċer endometrijali)
- telf ta' xagħar (alopecja)
- superfiċje tal-ghajn imċajpra (opacità temporanja tal-kornea)
- sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ghajnejn (suffeja).

Frekwenza mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli):

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet (lewkopenija)
- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija)
- numru baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite).

Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- nefha jew uġiġħ fil-qasba tas-sieq
- qtugħ ta' nifs mingħajr raġuni jew uġiġħ f'daqqa fis-sider
- hruġ ta' demm mill-vaġina jew bidliet fit-tnixxija vaġinali.

Fareston jikkawża ċerti bidliet mhux normali fl-irrekordjar elettriku tal-qalb (elettrokardjogramm jew ECG). Ara sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Fareston

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Fareston

- Is-sustanza attiva hi toremifene; kull pillola fiha 60 mg (bħala citrate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma maize starch, lactose monohydrate, povidone, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica u magnesium stearate.

Kif jidher Fareston u l-kontenut tal-pakkett

Pillola bajda, tonda, ċatta, bit-tarf imżerżaq b'TO 60 fuq naħa waħda.

30 u 100 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Il-Finlandja

Manifattur

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7

FI-24100 Salo
II-Finlandja

Għal kull taġrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

Ísland

Orion Corporation
Sími: +358 10 4261

Slovenská republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Italia

Orion Pharma S.r.l.
Tel: + 39 02 67876111

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Κύπρος

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Latvija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

United Kingdom (Northern Ireland)

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.