

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fareston 60 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 60 mg toremifeeni (tsitraadina).

Taedaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 28,5 mg laktoosi (monohüdraadina). Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge, ümar, lame kaldservaga tablett, mille ühel küljel on TO 60.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Metastaseerunud hormoonsõltuva rinnanäärmevähi esmavaliku hormoonravi postmenopausis patsientidel. Fareston'i ei soovitata kasutada östrogeenretseptor-negatiivsete kasvajate korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on 60 mg ööpäevas.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Toremifeeni tuleb kasutada maksakahjustusega patsientidel ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub Fareston'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Toremifeeni manustatakse suukaudselt. Toremifeeni võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- olemasolev endomeetriumi hüperplaasia ja raske maksapuudulikkus on vastunäidustused toremifeeni pikaajaliseks kasutamiseks;
- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- prekliinilistes uuringutes ning samuti inimestel on täheldatud toremifeeni kasutamisel muutusi südame elektrofüsioloogias QT-intervalli pikenemise kujul. Ravimiohutuse seisukohalt on toremifeen seetõttu vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- kaasasündinud või diagnoositud omandatud QT-intervalli pikenemine
- elektrolüütide häired, eriti ravimata hüpokaleemia
- kliiniliselt oluline bradükardia
- kliiniliselt oluline südamepuudulikkus koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langusega
- eelnev sümptomaatiline arütmia.

Toremifeeni ei tohi kasutada samaaegselt teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega (vt ka lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist tuleb teostada patsiendi günekoloogiline läbivaatus, pöörates erilist tähelepanu olemasolevale endomeetriumi ebanormaalsusele. Hiljem tuleb patsienti günekoloogiliselt kontrollida vähemalt kord aastas. Hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel on endomeetriumi vähi tekkerisk kõrge, nt hüpertensiooni, diabeedi, kõrge kehamassiindeksi (> 30) või varasema hormoonasendusravi korral (vt ka lõik 4.8).

On esinenud aneemiat, leukopeeniat ja trombotsütopeeniat. Fareston'i kasutamisel tuleb jälgida vere punaliblede, leukotsüütide või trombotsüütide arvu.

Toremifeeni kasutamisel on teatatud maksakahjustuse juhtudest, sh maksaensüümide aktiivsuse tõus (> 10 korda üle normi ülemise piiri), hepatiit ja ikterus. Enamasti esinesid need esimestel ravikuudel. Maksakahjustuse vorm oli ülekaalukalt hepatotsellulaarne.

Raskekujuline trombemboolia anamneesis on üldjuhul vastunäidustuseks toremifeeni manustamisele (vt ka lõik 4.8).

Fareston pikendab sõltuvalt annusest mõnel patsiendil elektrokardiogrammil QTc-intervalli. Alljärgnev teave, mis puudutab QT-intervalli pikenemist, on eriti oluline (vastunäidustuste suhtes vt lõik 4.3)

QT-intervalli kliiniline uuring 5 paralleelrühmaga (platseebo, moksifloksatsiin 400 mg, toremifeen 20 mg, 80 mg ja 300 mg) tehti 250 meessoost patsiendi osavõtul, et uurida toremifeeni mõju QTc-intervalli kestusele. Mainitud uuringu tulemused toovad selgelt esile toremifeeni positiivse toime 80 mg rühmas, kus keskmine pikenemine oli 21...26 ms. Samuti on toime märgatav 20 mg rühmas vastavalt ICH juhenditele ning usaldusvahemiku ülempiiriga 10...12 ms. Need tulemused rõhutavad selgelt annusest sõltuvat olulist toimet. Kuna naistel on üldiselt meestega võrreldes pikem ravieelne QTc-intervall, võivad nad olla tundlikumad QTc-intervalli pikendavate ravimite suhtes. Eakamad patsiendid võivad samuti olla vastuvõtlikumad ravimite toimetele QT-intervalli suhtes.

Fareston'i tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on proarütmiline seisund (eriti eakamatel patsientidel), nagu ägeda müokardi isheemia või QT-intervalli pikenemisega patsiendid, kuna ravim võib suurendada ventrikulaarsete arütmiate (kaasa arvatud pöörduvate tippude tahhükardia) ja südame seiskumise riski (vt ka lõik 4.3).

Kui ravi ajal Fareston'iga tekivad tunnused või sümptomid, mida saab seostada südamearütmia, tuleb ravi katkestada ja teha EKG.

Kui QTc-intervall on > 500 ms, ei tohi Fareston'i kasutada.

Hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel on mittekompenseeritud südamepuudulikkus või raske stenokardia.

Luumetastaaside olemasolu korral võib toremifeenravi alguses patsiendil ilmned hüperkaltsemia ja neid patsiente tuleb jälgida hoolikalt.

Süstemaatilised andmed puuduvad toremifeeni kasutamise kohta patsientidel, kellel on labiilne diabeet, raske jõudluse staatuse muutus või südamepuudulikkus.

Abiained

Fareston'i tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuseühikus, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lisatoime QT-/QTc-intervalli pikenemisele Fareston'i ja järgmiste ravimite või muude potentsiaalselt QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegsel kasutamisel ei ole välistatud. See võib suurendada ventrikulaarsete arütmiate, kaasa arvatud pöörduvate tippude tahhükardia tekkimise riski. Fareston'i manustamine samaaegselt alljärgnevate ravimitega on seetõttu vastunäidustatud (vt ka lõik 4.3):

- I A klassi arütmia ravimid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid)
- III klassi arütmia ravimid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid)
- neuroleptikumid (nt fenotiasiinid, pimosiid, sertindool, haloperidool, sultopriid)
- teatud antimikroobsed ained (moksifloksatsiin, erütromütsiin i.v., pentamidiin, malaariaravimid, eriti halofantriin)
- teatud antihistamiinikumid (terfenadiin, astemisool, misolastiin)
- muud ravimid (tsisapriid, vinkamiin IV, bepridiil, difemaniil).

Neerude kaudu kaltsiumi eritamist vähendavad ravimid (nt tiasiidrühma diureetikumid) võivad lisada hüperkaltseemia ohtu.

Ensüümide indutseerijad, nagu fenobarbitaal, fenütoiin ja karbamasepiin, võivad kiirendada toremifeeni ainevahetust ja seeläbi langetada selle püsikontsentratsiooni seerumis. Sel juhul võib olla vajalik ööpäevase annuse kahekordistamine.

On teada koostoime antiöstrogeenide ja varfariini-tüüpi antikoagulantide vahel, mistõttu võib hüübimisaeg ohtlikult pikeneda. Seetõttu tuleks vältida toremifeeni manustamist koos selliste ravimitega.

Toremifeeni ainevahetust põhiliselt reguleerivad CYP 3A ensüümsüsteemi inhibeerivad ravimid võivad teoreetiliselt pidurdada toremifeeni ainevahetust. Näited sellistest ravimitest on seenevastased imidasoolid (ketokonasool); muud seenevastased ained (itrakonasool, vorikonasool, posakonasool); proteaasi inhibiitorid (ritonaviir, nelfinaviir), makroliidid (klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin). Nende ravimite samaaegset kasutamist toremifeeniga peab vaagima hoolikalt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Toremifeeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Fareston'i ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Rottidel täheldati imetamise ajal järglaste kaaluiibe langust.

Fareston'i ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Toremifeeni on soovitatav kasutada postmenopausis patsientidel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toremifeen ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on kuumahood, higistamine, emakaverejooks, valgevoolus, väsimus, iiveldus, nahalööve, nahasügelus, pearinglus ja depressioon. Kõrvaltoimed on üldiselt kerged ja johtuvad enamasti toremifeeni hormonaalsest toimest.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside järgi ja esinemissageduste järgi järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)

väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)					Endomeetriumi vähk	
Vere ja lümfisüsteemi häired						Trombotsütopeeniat, aneemia ja leukopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isutus			Hüpertriglütserideemia
Psühhiaatrilised häired		Depressioon	Unetus			
Närvisüsteemi häired		Pearinglus	Peavalu			
Silma kahjustused					Mööduv sarvkesta tuhmumine	
Kõrva ja labürindi kahjustused				Peapööritus		
Vaskulaarsed häired	Kuumahood		Tromboemboolsed nähud			

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe			
Seedetrakti häired		Iiveldus, oksendamine	Kõhu-kinnisus			
Maksa ja sapiteede häired				Transaminaaside aktiivsuse tõus	Kollasus	Hepatiit, maksa steatoos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Higistamine	Nahalööve, naha-sügelus			Alopeetsia	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Emaka-verejooks, valge-voolus	Endomeetriumi hüpertrofia	Endomeetriumi polüpoos	Endomeetriumi hüperplaasia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, tursed	Kehakaalu tõus			

Trombemboolsete nähtude hulka kuuluvad süvaveenide tromboos, tromboflebiit ja kopsuemboolia (vt ka lõik 4.4).

Toremifeenravi ajal on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse muutusi seerumis (transaminaaside tõus) ja väga harva raskemaid maksafunktsiooni häireid (kollasus).

Toremifeenravi algperioodil on teatatud üksikutest hüperkaltseemia juhtudest luumetastaasidega patsientidel.

Toremifeeni osaliselt östrogeense toime tõttu võib patsiendil areneda ravi ajal endomeetriumi hüpertrofia. Emaka limaskesta muutuste nagu hüperplaasia, polüüpide ja vähktõve tekke risk on suurenenud. See võib johtuda toremifeeni farmakoloogilisest toimemehhanismist / östrogeensest stimulatsioonist (vt ka lõik 4.4).

Fareston pikendab sõltuvalt annusest mõnel patsiendil QT-intervalli (vt lõik 4.4)

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Terveid vabatahtlikke uurides põhjustas 680 mg ööpäevane annus vertiigot, peavalu ja pearinglust. Fareston pikendab sõltuvalt annusest mõnel patsiendil QTc-intervalli, seda tuleb võtta arvesse ka üleannustamise korral. Spetsiifilist antidooti ei ole ja ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, antiöstrogeenid, ATC-kood: L02BA02

Toremifeen on mittesteroidne trifenüületüleenide derivaat. Nagu ka teised selle rühma ravimid, nt tamoksifeen ja klomifeen, seondub toremifeen östrogeenretseptoritega ja võib esile kutsuda nii östrogeenset, antiöstrogeenset kui ka mõlemat toimet, sõltuvalt ravikuuri pikkusest, loomaliigist, soost, konkreetsest elundist ja valitud muutujast. Enamasti mõjuvad mittesteroidsed trifenüületüleenide derivaadid rottidel ja inimestel eelkõige antiöstrogeenselt ja hiirtel östrogeenselt.

Postmenopausaalsetel rinnanäärmevähiga patsientidel on täheldatud toremifeenravi ajal seerumi üld- ja LDL-kolesteroolitaseme mõningast langust.

Toremifeen seondub spetsiifiliselt östrogeenretseptoritega, konkureerides östradiooliga, ja püüab seeläbi östrogeenide poolt indutseeritud DNA sünteesi ja rakkude replikatsiooni. Mõne eksperimentaalvähivormi puhul ja/või suurte annuste kasutamisel on toremifeenil kasvajavastaseid toimeid, mis ei ole östrogeenist sõltuvad.

Toremifeeni rinnanäärmevähi kasvu pidurdav toime tuleneb peamiselt selle antiöstrogeensusest, kuid võimalikud on ka muud kasvajavastase toime mehhanismid (onkogeeni ekspressiooni muutused, kasvufaktorite sekretsioon, apoptoosi esilekutsumine ja mõju rakutsükli kineetikale).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Toremifeen imendub hästi suu kaudu manustatuna. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 3 (2...5) tunni möödudes. Manustamisel koos toiduga imenduva ravimi hulk ei muutu, kuid selle maksimaalne kontsentratsioon seerumis võib saabuda 1,5...2 tunni võrra hiljem. Toiduga manustamisest tulenevatel muutustel puudub kliiniline tähtsus.

Jaotumine

Seerumikontsentratsiooni kõverat võib kirjeldada biekspponentsiaalse võrrandi abil. Keskmiselt 4-tunnise (2...12 t) poolväärtusajaga esmasele, jaotumisfaasile järgneb 5-päevase (2...10 päeva) poolväärtusajaga teine, eliminatsioonifaas. Intravenoosse manustamise uuringu puudumise tõttu ei ole võimalik kliirensit ja jaotusfaasi kui kliiniliselt olulisi parameetreid täpselt hinnata. Toremifeen seondub aktiivselt (> 99,5%) seerumi proteiinidega, peamiselt albumiiniga. Toremifeen järgib lineaarset seerumi kineetikat annustel 11...680 mg ööpäevas suu kaudu manustatuna. Soovitatava annuse 60 mg 1 kord ööpäevas puhul on toremifeeni püsikontsentratsioon vereplasmas keskmiselt 0,9 (0,6...1,3) µg/ml.

Biotransformatsioon

Toremifeen metaboliseerub ulatuslikult. Toremifeeni peamise aktiivse metaboliidi N-demetüültoremifeeni poolväärtusaeg inimese seerumis on keskmiselt 11 (4...20) päeva. Selle püsikontsentratsioonid on toremifeeniga võrreldes ligikaudu kaks korda suuremad. N-demetüültoremifeenil on samasugune antiöstrogeenne toime kui toremifeenil, ehkki kasvajavastane toime on vähem väljendunud.

N-demetüültoremifeen seondub plasma proteiinidega veelgi aktiivsemalt kui toremifeen, isegi > 99,9%. Vähemolulisteks metaboliitideks on (deaminohüdroksü)toremifeen, 4-hüdroksütoremifeen ja N,N-dimetüültoremifeen. Omades teoreetiliselt huvipakkuvaid hormonaalseid toimeid, jäävad siiski nende seerumikontsentratsioonid toremifeenravi ajal liiga madalateks, et omada bioloogilist tähtsust.

Eritumine

Toremifeen elimineeritakse organismist peamiselt metaboliitidena sapiga väljaheitesse. Võib eeldada enterohepaatilist ringet. Ligikaudu 10% annusest eritub metaboliitidena uriini. Aeglasest eritumisest

tulenevalt saavutatakse püsikontsentratsioonid seerumis 4...6 nädala möödudes.

Omadused patsientidel

Soovitatava annuse 60 mg 1 kord ööpäevas korral ei ole täheldatud positiivset korrelatsiooni kliinilise kasvavastase toime ja seerumikontsentratsiooni vahel.

Polümorfse metabolismi kohta teave puudub. Ensüümkompleks, mis teadaolevalt reguleerib toremifeeni ainevahetust inimesel, on tsütokroom P450-st sõltuv maksa segafunktsiooniga oksüdaas. Peamist metaboliseerumisteed, N-demetülatiooni, vahendab peamiselt CYP 3A.

Toremifeeni farmakokineetikat on uuritud avatud 4 paralleelrühmaga (rühma suurus 10 inimest) uuringus: tervetel uuringus osalejatel, maksakahjustusega patsientidel (keskmine ASAT 57 Ü/l, keskmine ALAT 76 Ü/l, keskmine gammaGT 329 Ü/l) või aktiveerunud maksafunktsiooniga patsientidel (keskmine ASAT 25 Ü/l, keskmine ALAT 30 Ü/l, keskmine gammaGT 91 Ü/l – epilepsiaravimeid tarvitavatel) ja neerukahjustusega patsientidel (kreatiniin 176 µmol/l). Uuringu tulemusena neerukahjustuse korral toremifeeni farmakokineetika võrreldes tervetega oluliselt ei muutunud. Toremifeeni ja selle metaboliitide eliminatsioon oli märkimisväärselt kiirenenud kõrgeenenud maksa aktiivsusega patsientidel ja aeglustunud maksakahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toremifeeni akuutne toksilisus on väike, LD-50 on rottidel ja hiirtel üle 2000 mg/kg. Korduvtoksilisuse uuringutes on surma põhjuseks rottidel olnud mao dilatatsioon. Ägedaid ja kroonilisi mürgistusi uurides on leiud enamasti seotud toremifeeni hormonaalse toimega. Muud leiud ei ole toksikoloogiliselt olulised. Rottidel tehtud uuringus on leitud, et toremifeen ei ole genotoksiline ega kartsinogeenne. Hiirtel tekitavad östrogeenid munasarja- ja munandikasvajaid, samuti hüperostoosi (luukoe liigkasvu) ja luusarkoome. Toremifeenil on hiirtele tüüpiline östrogeenisarnane toime ja see põhjustab samasuguseid kasvajaid. Inimese ohutust silmas pidades on need uuringud väidetavalt vähetahtsad, kuna inimese organismis mõjub toremifeen peamiselt antiöstrogeenina.

Mittekliinilised *in vitro* ning samuti *in vivo* uuringud on tõestanud toremifeeni ja selle metaboliidi võimet pikendada südame repolarisatsiooni ning selle põhjuseks võib lugeda hERG-kanalite blokaadi.

In vivo põhjustasid suured annused ahvidel QTc-intervalli pikenemist 24%, mis ühtib inimese QTc-leidudega.

Märkida tuleb ka, et ahvidel täheldatud $C_{\max}$ (1800 ng/ml) ületab kahekordselt keskmise $C_{\max}$ inimesel 60 mg päevase annuse kasutamisel.

Aksioonipotentsiaali uuringud küüliku isoleeritud südamel näitasid, et toremifeen põhjustab südame elektrofüsioloogilisi muutusi kontsentratsioonidel, mis ületavad ligikaudu kümnekordselt vaba terapeutilise plasmakontsentratsiooni inimesel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis
Laktoosmonohüdraat
Povidoon
Naatriumitärklisglükolaat
Magneesiumstearaat

Tselluloos, mikrokristalliline
Ränioksiid, veevaba kolloidne.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rohelisest PVC-fooliumist ja alumiiniumfooliumist blisterpakend pappkarbis.

Pakendi suurused: 30 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 1996
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2. veebruar 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Soome

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Fareston 60 mg tabletid

toremifeen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 tablett sisaldab: 60 mg toremifeeni (tsitraadina),

3. ABIAINED

laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

tablett

30 tabletti

100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

fareston 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fareston 60 mg tabletid

toremifeen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Orion Corporation

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Fareston 60 mg tabletid toremifeen

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fareston ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fareston'i võtmist
3. Kuidas Fareston'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fareston'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Fareston ja milleks seda kasutatakse

Fareston sisaldab toimeainena toremifeeni, mis on antiöstrogeen. Fareston'i kasutatakse teatava rinnavähivormi ravis naistel pärast menopausi.

2. Mida on vaja teada enne Fareston'i võtmist

Fareston'i ei tohi võtta

- kui olete toremifeeni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on emaka limaskesta paksenemine;
- kui teil on tõsised maksaprobleemid;
- kui teil on kaasasündinud või olnud varem haigus, mis põhjustab teatud kõrvalekaldeid südame töö elektrilisel salvestamisel (elektrokardiogramm ehk EKG);
- kui teil on vere sooladesisalduse häired, eriti madal kaaliumisisaldus (hüpokaleemia), mida veel raviga ei korrigeerita;
- kui teil on väga aeglane pulss (bradükardia);
- kui teil on südamepuudulikkus;
- kui teil on esinenud südamerütmi häireid (arütmiaid);
- kui tarvitate muid ravimeid, mis võivad teie südant mõjutada (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Fareston“), sest Fareston võib põhjustada teie südamel elektriliste signaalide juhtimise viivitust (QT-intervalli pikenemist).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fareston'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on ebastabiilne diabeet;
- kui teie üldine tervislik seisund on oluliselt halvenenud;
- kui teil on esinenud veresoontes trombe, näiteks kopsudes (kopsuemboolia) või säärite veenides (süvaveenitromboos);
- kui teil tekivad Fareston'i võtmisel südamerütmi häired. Arst võib soovitada teil katkestada Fareston'i võtmine ja teha südamegevuse kontrollimiseks uuringuid (EKG) (vt lõik 2 „Ärge võtke

Fareston'i");

- kui teil on mis tahes südamehaigus, sealhulgas valu rindkeres (stenokardia);
- kui teie vähk on levinud luudesse (luumetastaasid) sest ravi alguses Fareston'iga võib kaltsiumitase veres tõusta. Teie arst teeb teile regulaarselt meditsiinilisi kontrolle;
- kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, nt laktoosi (vt lõik 2 „Fareston sisaldab laktoosi“).

Peaksite läbima günekoloogilise läbivaatuse enne ravi alustamist Fareston'iga ja vähemalt kord aastas ravi ajal Fareston'iga. Arst teeb teile regulaarseid meditsiinilisi kontrolle, kui teil on kõrge vererõhk, suhkurtõbi, kui olete saanud hormoonasendusravi või kui olete ülekaaluline (kehamassiindeks üle 30).

Muud ravimid ja Fareston

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Nende ravimite annused võivad vajada kohandamist ravi ajal Fareston'iga. Eelkõige öelge oma arstile, kui võtate mõnda järgmist ravimit:

- veetabletid (tiasiidrühma diureetikumid);
- vere hüübimist vähendavad ravimid, näiteks varfariin;
- epilepsiaravimid, nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal;
- seeninfektsioonide ravimid, nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool;
- bakteriaalsete infektsioonide ravimid (antibiootikumid), nt erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin;
- ravimid, mida kasutatakse viirusinfektsiooni raviks, näiteks ritonaviir ja nelfinaviir.

Ärge võtke Fareston'i samaaegselt järgmiste ravimitega, sest sel juhul on kõrgeenenud risk südametegevuse muutuste tekkimiseks (vt lõik 2 „Ärge võtke Fareston'i“):

- südame arütmia ravimid (antiarütmikumid) nagu kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool, dofetiliid ja ibutiliid;
- vaimsete ja käitumishäirete ravimid (neuroleptikumid) nagu fenotiasiidid, pimosiid, sertindool, haloperidool ja sultopriid;
- infektsioonide ravimid (antibakteriaalsed) nagu moksifloksatsiin, erütromütsiin (infusioon), pentamidiin ja malaariaravimid (eriti halofantriin);
- teatud allergiaravimid, näiteks terfenadiin, astemisool ja misolastiin;
- muud ravimid: tsisapriid, intravenoosne vinkamiin, bepridiil, difemaniil.

Juhul kui teid hospitaliseeritakse või kui teile määratakse uus ravim, öelge palun oma arstile, et te võtate Fareston'i.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Fareston'i raseduse ega imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Fareston'il ei ole toimet autojuhtimisele ega masinate kasutamisele.

Fareston sisaldab laktoosi

Fareston sisaldab 28,5 mg laktoosi (monohüdraadina) ühes tabletis. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Teised abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Fareston'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tavaline annus on üks 60 mg tablett ööpäevas suukaudselt, üks kord päevas. Fareston'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Fareston'i rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või lähima haiglaga. Üleannustamise nähtudeks võivad olla pearinglus ja peavalu.

Kui te unustate Fareston'i võtta

Kui üks annus jäi vahele, võtke järgmine tablett tavalisel ajal ja jätkake soovitatud ravi. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Juhul kui olete unustanud võtta ravimi mitu annust, teatage sellest oma arstile ja järgige tema juhiseid.

Kui te lõpetate Fareston'i võtmise

Ravi Fareston'iga võib lõpetada ainult oma arsti loal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil need ei teki.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- kuumatunne, higistamine.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- väsimus, pearinglus, depressioon
- iiveldus, oksendamine
- nahalööve, nahasügelus, turse (paistetud)
- emakaverejooks, valgevoolus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- peavalu, unehäired
- kehakaalu tõus, kõhukinnisus, söögiisu vähenemine
- emakalimaskesta paksenemine (endomeetriumi hüpertroofia)
- tromb, näiteks kopsus (trombemboolsed nähud)
- õhupuudus.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- peapööritus (vertiigo)
- emakalimaskestakasvaja (endomeetriumi polüübid)
- maksa ensüümide aktiivsuse tõus (maksa transaminaaside aktiivsuse tõus).

Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000st):

- muutused emakalimaskestas (endomeetriumis), emakalimaskestavähk (endomeetriumivähk)
- juuste väljalangemine (alopecia)
- silma välispinna ähmastumine (sarvkesta mööduv tuhmumine)
- naha või silmavalgete kollaseks värvumine (kollasus).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere valgeliblede vähesus, mis on tähtsad infektsioonidega võitlemisel (leukopeenia)
- vere punaliblede vähesus (aneemia)
- trombotsüütide vähesus (trombotsütopeenia)
- maksapõletik (hepatiit)
- triglütseriidide (teatud tüüpi rasvad) kõrge tase veres.

Teatage kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist järgmistest:

- sääremarja turse ja valulikkus
- seletamatu hingeldus või äkiline valu rinnus
- vaginaalne verejooks või vooluse muutused.

Fareston põhjustab teatavaid kõrvalekaldeid südametegevuse elektrilisel registreerimisel (elektrokardiogramm ehk EKG). Vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fareston'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fareston sisaldab

- Toimeaine on toremifeen; iga tablett sisaldab 60 mg (tsitraadina).
- Teised koostisosad on maisitärklis, laktoosmonohüdraat, povidoon, naatriumtärklisglükolaat, mikrokristalliline tselluloos, veevaba kolloidne ranioksiid ja magneesiumstearaat.

Kuidas Fareston välja näeb ja pakendi sisu

Valge, ümar, lame kaldservadega tablett, mille ühel küljel on TO 60. 30 ja 100 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

Tootja

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Soome

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

Lietuva

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

България

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Luxembourg/Luxemburg

Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

Česká republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Magyarország

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Danmark

Orion Corporation
Tlf.: +358 10 4261

Malta

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Deutschland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Nederland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Eesti

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Norge

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

Ελλάδα

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Österreich

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

España

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Polska

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

France

Orion Pharma
Tél: +33 (0) 1 85 18 00 00

Portugal

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Hrvatska

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ireland

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

Slovenija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ísland

Orion Corporation
Sími: +358 10 4261

Slovenská republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Italia

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

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Κύπρος

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Latvija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet toremifeeni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades hüpertriglütserideemia kohta kirjandusest ja spontaansetest juhtudest saadaolevaid andmeid, sealhulgas mõned lähedase ajalise seosega juhud, kõrvaltoime taandumist pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist (*positive de-challenge*) ja/või kõrvaltoime uuesti tekkimist ravi taasalustamisel (*positive re-challenge*) ning silmas pidades usutavat toimemehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos toremifeeni ja hüpertriglütserideemia vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et toremifeeni sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Toremifeeni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et toremifeeni sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.