

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fareston 60 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää toremifeenisitraattia vastaten 60 mg toremifeenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

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

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Metastasoituneen hormoniriippuvaisen rintasyövän ensilinjan hormonihoito postmenopausaalisille potilaille.

Fareston-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on estrogeenireseptorinegatiivinen syöpäkasvain.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelava annostus on 60 mg päivässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Fareston-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

- elektrolyyttihäiriö erityisesti hoitamattoman hypokalemian yhteydessä
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- aiemmin todettuja symptomaattisia rytmihäiriöitä.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Apuaineet

Fareston-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Fareston-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Imetyksen aikana toremifeenin on havaittu hidastavan poikasten painonkehitystä rotilla. Fareston-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Toremifeenia suositellaan postmenopausaalisille potilaille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fareston-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					Kohdun limakalvon syöpä	
Veri ja imukudos						Trombo-sytopenia, anemia ja leukopenia
Aineen- vaihdunta ja ravitsemus			Ruoka-haluttomuus			Hypertri-glyseridemia
Psyykkiset häiriöt		Masennus	Unettomuus			
Hermosto		Huimaus	Päänsärky			
Silmät					Ohimenevä sarveis-kalvon samentuma	
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus		
Verisuonisto	Kuumat aallot		Trombo-emboliset häiriöt			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengen-ahdistus			
Ruoansulatus-elimistö		Pahoin-vointi, oksentelu	Ummetus			
Maksa ja sappi				Trans-aminaasien nousu	Keltaisuus	Hepatiitti, rasvamaksa

Iho ja ihonalainen kudus	Hikoilu	Ihottuma, kutina			Hiustenlähtö	
Sukupuolielimet ja rinnat		Kohtuverenvuoto, valkovuoto	Kohdun limakalvon paksuuntuminen	Kohdun limakalvon polyypit	Kohdun limakalvon liikakasvu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, turvotus	Painon nousu			

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

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

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

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

Fareston pidentää QT-aikaa suhteessa annokseen (ks. myös kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeet, Antiestrogeenit, ATC-koodi: L02BA02

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

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

Toremifeeni sitoutuu spesifisesti estrogeenireseptoreihin kilpaillen estradiolin kanssa ja estää estrogeenista johtuvaa DNA-synteesiä ja solunjakautumista. Eräissä kokeellisissa tuumoreissa ja/tai

suurilla annoksilla toremifeenilla on havaittu antituumorivaikutuksia, jotka eivät ole estrogeenista riippuvia.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

Ominaisuudet potilailla

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

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

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

metaboliittien eliminaatio oli merkitsevästi nopeutunut potilailla, joilla maksan toiminta oli aktivoitunut, ja hidastunut potilailla, joilla maksan toiminta oli heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Vihreä PVC-kalvo- ja alumiiniläpipainopakkaus pahvirasiassa.

Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. helmikuuta 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. helmikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Suomi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fareston 60 mg tabletit
toremifeeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabletti sisältää toremifeenisitraattia vastaten 60 mg toremifeenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

tabletti

30 tablettia

100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

fareston 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fareston 60 mg tabletit
toremifen.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Orion Corporation

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Fareston 60 mg tabletit toremifeeni

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Fareston on ja mihin sitä käytetään

Fareston-valmisteen vaikuttava aine on toremifeeni, joka on antiestrogeeni. Fareston-valmistetta käytetään tietynlaisten rintarauhasen kasvainten hoitoon vaihdevuosisien jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Fareston-valmistetta

Älä käytä Fareston-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Fareston-valmistetta:

- jos sinulla on huonosti tasapainossa oleva diabetes
- jos yleiskuntosi on huonontunut
- jos sinulla on aiemmin ollut veritulppa esimerkiksi keuhkoissa (keuhkoveritulppa) tai jalassa (syvä laskimotukos)

- jos sinulla esiintyy sydämen rytmihäiriöitä Fareston-valmisteen käytön aikana. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Fareston-valmisteen käytön ja tutkia sydämesi toimintaa EKG:n avulla (ks. kohta 2 Älä käytä Fareston-valmistetta).
- jos sinulla on jokin sydänsairaus, kuten rasisurintakipua (angina)
- jos syöpä on levinnyt luustoon (etäpesäkkeitä luustossa), koska veren kalsiumpitoisuus voi suurentua Fareston-hoitoa aloitettaessa. Lääkäri tutkii sinut säännöllisesti.
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (esim. laktoosi-intoleranssi, ks. kohta 2 Fareston sisältää laktoosia), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

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

Muut lääkkeet ja Fareston

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

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

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

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

Jos joudut sairaalaan tai sinulle määrätään uutta lääkettä, kerro lääkärille, että käytät Fareston-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Fareston-valmistetta raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

Fareston ei vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

Fareston sisältää laktoosia

Fareston sisältää 28,5 mg laktoosia (monohydraattina) per tabletti. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Muut apuaineet

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Fareston-valmistetta käytetään

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

Jos otat enemmän Fareston-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin, apteekkiin tai lähimpään sairaalaan.

Yliannostustapauksessa voi ilmetä huimausta ja päänsärkyä.

Jos unohdat ottaa Fareston-valmistetta

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

Jos lopetat Fareston-valmisteen käytön

Hoito tulisi lopettaa vain lääkärin määräyksestä.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- kuumat aallot, hikoilu.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

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

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

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

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

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

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):

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

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

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

- verihiutaleiden vähyys (trombosytopenia)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- veren suuri triglyseridipitoisuus (eräs rasvatyyppi).

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Fareston-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Fareston sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

Myyntiluvan haltija

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

Valmistaja

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Suomi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

България

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Česká republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Danmark

Orion Corporation
Tlf.: +358 10 4261

Deutschland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Eesti

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ελλάδα

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

España

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

France

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

Hrvatska

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Ireland

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

Ísland

Orion Corporation
Sími: +358 10 4261

Italia

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

Lietuva

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Luxembourg/Luxemburg

Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

Magyarország

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Malta

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Nederland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Norge

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

Österreich

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Polska

Orion Corporation
Tlf: +358 10 4261

Portugal

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenská republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Κύπρος
Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Latvija
Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt toremifeenia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon hypertriglyseridemiaa koskevat saatavilla olevat tiedot kirjallisuudesta ja spontaaneista tapauksista kuten tapaukset, joissa on läheinen ajallinen yhteys ja tapaukset, joissa haitta hävisi altistuksen lopetuksen jälkeen ja/tai ilmeni uudelleen altistuksen uudelleenaloituksen jälkeen, ja kun otetaan huomioon todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että toremifeenin ja hypertriglyseridemian kausaalinen yhteys on ainakin kohtuullisella todennäköisyydellä mahdollinen. PRAC:n johtopäätös on, että toremifeenia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

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

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.