

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fareston 60 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 60 mg toremifen (som citrat)

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Én tablet indeholder 28,5 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvid, rund, flad, skråkantet tablet mærket TO 60 på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Primær hormonbehandling af hormonafhængig metastaserende brystcancer hos postmenopausale kvinder. Fareston anbefales ikke til patienter med østrogenreceptornegative tumorer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis er 60 mg dagligt.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens.

Nedsat leverfunktion

Toremifen bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Fareston i den pædiatriske population.

Administration

Toremifen administreres oralt. Toremifen kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- tidligere forekommende endometriehyperplasi og svær leverinsufficiens kontraindicerer langtidsbrug af toremifen
- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- i både prækliniske undersøgelser og hos mennesker er der, efter udsættelse for toremifen, observeret ændringer i hjertets elektrofysiologi i form af QT-forlængelse. Med henblik på lægemiddelsikkerhed er Toremifen derfor kontraindiceret hos patienter med

- medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
- elektrolytforstyrrelser, især ukorrigeret hypokaliæmi
- klinisk relevant bradykardi
- klinisk relevant hjertesvigt med nedsat uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel
- symptomatiske arytmier i anamnesen.

Det frarådes at anvende toremifen samtidig med andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet (se også pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Gynækologisk undersøgelse, med nøje opmærksomhed på tidlig forekomst af endometrial abnormitet, bør foretages før behandling. Efterfølgende gynækologisk undersøgelse bør gentages mindst én gang om året. Patienter med særlig risiko for endometrial cancer, f.eks. patienter, der lider af hypertension eller diabetes, og som har et højt BMI (> 30) eller har været i længerevarende hormonbehandling, skal følges nøje (se også pkt. 4.8).

Anæmi, leukopeni og trombocytopeni er rapporteret. Erytrocyt-, leukocyt- eller trombocytælling bør monitoreres ved brug af Fareston.

Der er rapporteret tilfælde med leverskader, herunder forhøjede leverenzymmer (> 10 gange den øvre normale grænse), hepatitis og gulsot ved behandling med toremifen. De fleste af disse tilfælde opstod i løbet af de første måneder af behandlingen. Leverskaderne var primært hepatocellulære.

Patienter med kendte svære tromboemboliske sygdomme bør generelt ikke behandles med toremifen (se også pkt. 4.8).

Det er påvist, at Fareston hos nogle patienter forlænger QT-intervallet på elektrokardiogrammet på en dosisrelateret måde. Den følgende information angående QT-forlængelse er af særlig vigtighed (om kontraindikationer se pkt. 4.3).

Et klinisk QT-studie med et 5-armet parallelt design (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifen 20 mg, 80 mg og 300 mg) er udført hos 250 mandlige patienter for at karakterisere toremifens virkning på varigheden af QTc-intervallet. Resultaterne fra dette studie viste en klar positiv virkning af toremifen i gruppen, der fik 80 mg med en gennemsnitlig forlængelse på 21-26 msek. Med hensyn til gruppen der fik 20 mg, er denne virkning ligeledes signifikant i henhold til ICH guidelines med et øvre konfidensinterval på 10-12 msek. Disse resultater antyder kraftigt en vigtig dosisrelateret virkning. Da kvinder har tendens til et længere baseline QTc-interval end mænd, kan de være mere følsomme for lægemidler, der forlænger QTc. Ældre patienter kan ligeledes være mere følsomme for lægemiddelassocierede påvirkninger af QT-intervallet.

Fareston skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der udviser proarytmiske tilstande (især ældre patienter) f.eks. akut myokardieiskæmi eller QT-forlængelse, da dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier (herunder torsades de pointes) og hjertestop (se også pkt. 4.3).

Hvis tegn eller symptomer, som kan sættes i forbindelse med hjertearytmier, opstår under behandling med Fareston, skal behandlingen seponeres, og der skal tages et ekg.

Hvis QT-intervallet er > 500 msek. frarådes det at anvende Fareston.

Patienter med ikke kompenseret hjerteinsufficiens eller svær angina pectoris bør følges tæt.

Idet hypercalcæmi kan forekomme i starten af behandlingen hos patienter med knoglemetastaser, bør disse patienter derfor følges tæt.

Der er ingen tilgængelige kliniske data for patienter med labil diabetes, hos patienter med svær påvirket almen tilstand eller hos patienter med hjertefejl.

Hjælpestoffer

Fareston tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arveditær galactoseintolerans, total lactosemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der kan ikke udelukkes en additiv virkning på forlængelse af QT-intervallet mellem Fareston og følgende lægemidler og andre lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet. Dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier, herunder torsades de pointes. Derfor er samtidig administration af Fareston og følgende lægemidler kontraindiceret (se også pkt. 4.3):

- antiarytmika klasse IA (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neuroleptika (f.eks. phenothiaziner, pimocid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- visse antimikrobielle lægemidler (moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, lægemidler mod malaria især halofantrin)
- visse antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andre (cisaprid, vincamin i.v., bepridil, diphemanil).

Lægemidler, der nedsætter den renale calciumudskillelse f.eks. thiazider, kan øge risikoen for hyperkalcæmi.

Enzyminduktorer som phenobarbital, phenytoin og carbamazepin kan øge metaboliseringen af toremifen og dermed nedsætte steady-state koncentrationen i serum. I disse tilfælde kan en fordobling af den daglige dosis være nødvendig.

Interaktion mellem antiøstrogener og antikoagulantia af warfarin-typen fører til stærkt forlænget blødningstid, hvorfor samtidig brug af toremifen og sådanne lægemidler bør undgås.

Teoretisk hæmmes metabolismen af toremifen af lægemidler, som hæmmer enzymesystemet CYP 3A, idet dette er rapporteret til at være dets hovedmetabolisme. Eksempler på sådanne lægemidler er antimykotiske imidazoler (ketoconazol), andre antimykotika (itraconazol, voriconazol, posaconazol), proteasehæmmere (ritonavir, nelfinavir), makrolider (clarithromycin, erythromycin, telithromycin). Samtidig brug af disse lægemidler og torimefen skal derfor nøje overvejes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af Fareston hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Det frarådes at anvende Fareston under graviditet.

Amning

Hos rotter er der observeret nedsat vægtstigning hos afkommet under laktation.

Det frarådes at anvende Fareston under amning.

Fertilitet

Toremifen er beregnet til postmenopausale kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fareston påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger er hede­stigninger, svedeture, uterinblødning, leukorrhea, træthed, kvalme, udslæt, kløe, svimmelhed og depression. Disse reaktioner er sædvanligvis milde og hidrører oftest fra den hormonale effekt af toremifen.

Bivirkningshyppigheden er klassificeret som følger:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan- klasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindel ig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)					Endo- metriecanc er	
Blod og lymfesystem						Trombocyt openi, anæmi og leukopeni
Metabolisme og ernæring			Appetitl øshed			Hypertrigly ceridæmi
Psykiske forstyrrelser		Depression	Søvnløs hed			
Nervesystemet		Svimmelhed	Hovedpi ne			
Øjne					Forbigåend ekornea- uklarhed	
Øre og labyrinth				Vertigo		
Vaskulære sygdomme	Hedestigninge r		Trombo - embolis ke hændels er			
Luftveje, thorax og mediastinum			Dyspnø			
Mave-tarm- kanalen		Kvalme, opkastning	Obstipat ion			
Lever og galdeveje				Aminotra nsferase- stigning	Gulsot	Hepatitis, steatosis hepatis
Hud og subkutane væv	Svedtendens	Udslæt, kløe			Alope-ci	

Det reproduktive system og mammae		Uterinblødning, leukoré	Endometrie hypertrofi	Endometrie polyper	Endometrie hyperplasi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, ødemer	Vægtstigning			

Tromboemboliske hændelser inkluderer dyb venethrombose, trombophlebitis og lungeemboli (se også pkt. 4.4).

Behandling med toremifen har været sat i forbindelse med ændringer i leverenzymniveauer (forhøjelse af aminotransferaser), samt i meget sjældne tilfælde med svære abnormiteter af leverfunktionen (gulsot).

Få tilfælde af hyperkalciæmi har været rapporteret hos patienter med knoglemetastaser i begyndelsen af toremifen behandlingen.

Endometrie hypertrofi kan udvikles under behandling med henvisning til den hormonale (partiel østrogene) effekt af toremifen. Der er en risiko for øget endometriale forandringer, bl.a. hyperplasi, polyper og cancer. Dette kan skyldes den underliggende mekanisme/østrogene stimulation (se også pkt 4.4).

Fareston øger QT-intervallet på en dosisrelateret måde (se også pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ved daglige doser på 680 mg er hos raske forsøgspersoner observeret vertigo, hovedpine og svimmelhed. Ved en overdosis skal Farestons potentielle dosisrelaterede forlængelse af QTc-intervallet også tages i betragtning. Der er intet specifikt antidot og behandlingen er symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin terapi, Antiøstrogener, ATC kode: L02BA02

Toremifen er et nonsteroidt triphenyletylenderivat. Som andre medlemmer af denne klasse, dvs. tamoxifen og clomifen, binder toremifen sig til østrogenreceptorer og kan udøve østrogen, antiøstrogen eller begge effekter, afhængig af varighed af behandlingen, dyreart, køn og det valgte målorgan eller valgt undersøgelsesparameter. I almindelighed er nonsteroid triphenyletylenderivater hovedsageligt antiøstrogene hos rotter og menneske og østrogene hos mus.

Hos post-menopausale brystkræftpatienter er toremifenbehandling forbundet med en beskeden nedsættelse af total serumcholesterol og en nedsættelse af low density lipoprotein (LDL).

Toremifen binder sig specifikt til østrogenreceptorer, kompetitivt med estradiol, og hæmmer den østrogeninducerede stimulation af DNA syntesen og cellereplikationen. I visse eksperimentelle

cancerformer og/eller ved høje doser udviser toremifen en antitumor effekt, som ikke er østrogenafhængig.

Antitumoreffekten af toremifen i brystkræft skyldes hovedsageligt den antiøstrogene effekt, skønt andre mekanismer (ændring i oncogent udtryk, vækstfaktorudskillelse, induktion af apoptose og indflydelse på celleyklusinetik) også kan være involveret i antitumoreffekten.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Toremifen absorberes godt ved peroral indtagelse. Maksimal koncentration opnås i serum efter 3 (variation 2-5) timer. Fødeindtagelse påvirker ikke den totale absorption, men kan forsinke peak-koncentrationen med 1,5-2 timer. Denne forsinkelse er ikke klinisk signifikant.

Fordeling

Serumkoncentrationskurven kan beskrives af en biexponentiel ligning.

Halveringstiden for første (distributions) fase er 4 (variation 2-12) timer og for anden eliminationsfase 5 (variation 2-10) dage. De basale dispositionparametre (CL og V) kunne ikke estimeres grundet manglende intravenøse studier.

Toremifen er intensivt bundet til serumproteiner (> 99,5 %), hovedsageligt til albumin. Toremifen følger en lineær serumkinetik ved peroral indtagelse af doser mellem 11 og 680 mg. Den gennemsnitlige koncentration af toremifen ved steady state er 0,9 (variation 0,6-1,3) g/ml ved den anbefalede dosis på 60 mg dagligt.

Biotransformation

Toremifen metaboliseres i udstrakt grad. I humant serum er hovedmetabolitten N-demethyltoremifen med en middel halveringstid på 11 dage (variation 4-20 dage). Koncentrationen ved steady state er ca. to gange så høj, som for modersubstansen. N-demethyltoremifen har lignende antiøstrogen, men svagere antitumor effekt end modersubstansen.

Den er bundet til plasmaproteiner i højere grad end toremifen, idet den proteinbundne fraktion er >99,9 %. Tre mindre metabolitter er fundet i humant serum: (deaminohydroxy)toremifen, 4-hydroxytoremifen og N,N-didemethyltoremifen. Skønt de har teoretisk interessante hormonale effekter, er deres koncentration ved toremifen behandling for lav til at udøve nogen biologisk effekt.

Elimination

Toremifen udskilles hovedsageligt som metabolitter i fæces. Enterohepatisk cirkulation kan forventes. Ca. 10 % af den indgivne dosis udskilles som metabolitter i urinen. På grund af langsom elimination, opnås steady state koncentration i serum efter 4 til 6 uger.

Patientkarakteristika

Klinisk antitumoreffekt og serumkoncentrationer har ingen positiv korrelation ved anbefalet daglig dosis på 60 mg.

Der er ingen information tilgængelig vedrørende en polymorf metabolisme. Det enzymkomplex, der vides at metabolisere toremifen hos mennesket er cytochrom P450-afhængig leveroxidase med blandet funktion. Hovedmetaboliseringen - N-demethyleringen - medieres via CYP 3A.

Toremifens farmakokinetiske egenskaber blev undersøgt i et åbent studie med fire parallel grupper af 10 forsøgs personer: raske forsøgs personer, patienter med nedsat (middel AST 57 U/l - middel ALT 76 U/l - middel gamma-GT 329 U/l) eller aktiveret leverfunktion (middel AST 25 U/l - middel ALT 30 U/l - middel gamma-GT 91 U/l - patienter behandlet med antiepileptika) og patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin: 176 µmol/l).

I dette studie sås ikke signifikant ændret kinetik af toremifen hos patienter med nedsat nyrefunktion når sammenlignet med raske personer. Eliminationen af toremifen og dets metabolitter var signifikant øget hos patienter med aktiveret leverfunktion og nedsat hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toremifens akutte toksicitet er lav, LD-50 er således hos rotter og mus mere end 2000 mg/kg. I gentagne toksicitetsstudier er dødsårsagen hos rotter ventrikeldilatation. I akutte og kroniske toksicitetsstudier kan de fleste fund relateres til den hormonale effekt af toremifen. Toremifen har ikke vist nogen genotoksicitet og er ikke fundet karcinogent hos rotter. Hos mus inducerer østrogener ovarie- og testikeltumorer ligesom hyperosteosis og osteosarcomer. Toremifen har en artsspecifik østrogen-lignende effekt hos mus og forårsager lignende tumorer. Disse fund menes at være af ringe betydning for mennesket, hvor toremifen hovedsagelig har en antiøstrogen effekt.

Ikke-kliniske *in vitro*- og *in vivo*-studier har påvist toremifens og dets metabolits potentiale for at forlænge kardial repolarisering, og denne egenskab kan henføres til blokaden af hERG-kanalerne.

In vivo medførte høje plasmakoncentrationer hos aber en forlængelse af QTc på 24 %, hvilket er i overensstemmelse med QTc-fund hos mennesker.

Det skal også bemærkes, at C_{max} , som er observeret hos aber (1800 ng/ml) er dobbelt så stor sammenlignet med den gennemsnitlige C_{max} , der er set hos mennesker ved en daglig dosis på 60 mg.

Aktionspotentialestudier i isolerede kaninhjerner har vist, at toremifen inducerer kardielle elektrofysiologiske forandringer, som begynder at udvikle sig ved koncentrationer, der er ca. 10 gange større sammenlignet med den kalkulerede frie terapeutiske plasmakoncentration hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Majsstivelse
Lactosemonohydrat
Povidon
Natriumstivelsesglycolat
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Silica, kolloid vandfri.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Grøn PVC folie/aluminiumfolie blisterkort i karton.

Pakningsstørrelse: 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN/ FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. februar 1996
Dato for seneste fornyelse: 2. februar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu..>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for indsendelse af PSUR for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fareston 60 mg tabletter

toremifen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tablet indeholder: 60 mg toremifen (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

lactosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablet

30 tabletter

100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

fareston 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fareston 60 mg tabletter

toremifen

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orion Corporation

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Fareston 60 mg, tabletter toremifen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Fareston til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fareston
3. Sådan skal du tage Fareston
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Fareston indeholder det aktive stof toremifen, et antiøstrogen. Fareston anvendes til behandling af visse former for brystkræft hos kvinder efter overgangsalderen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Fareston

Tag ikke Fareston:

- hvis du er allergisk over for toremifen eller et af de øvrige indholdsstoffer i Fareston (angivet i punkt 6)
 - hvis du har en fortykkelse af livmoderslimhinden
 - hvis du har alvorlige leverproblemer
 - hvis du er født med eller har oplevet tilfælde med visse unormale forandringer i hjertets elektriske aktivitet (ses i elektrokardiogram (ekg))
 - hvis du har en forstyrrelse i blodets saltbalance, især lavt indhold af kalium i blodet (hypokaliæmi), som endnu ikke er blevet behandlet
 - hvis du har en meget langsom hjerterytme (puls)
 - hvis du har hjertesvigt
 - hvis du tidligere har haft unormal hjerterytme (arytmi)
 - hvis du tager andre lægemidler, som kan påvirke dit hjerte (se punkt 2 ”Brug af anden medicin sammen med Fareston”)
- Dette skyldes, at Fareston kan påvirke dit hjerte ved at forsinke overledningen af de elektriske signaler i dit hjerte (forlængelse af QT-intervallet)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Fareston:

- hvis du har ustabil diabetes (sukkersyge)
- hvis dit helbred er alvorligt forringet
- hvis du tidligere har haft en tilstand, hvor der dannes blodpropper i dine vener, f.eks. i lungerne (lungeemboli) eller i venerne i dine ben (dybe venetrombose)

- hvis du oplever en unormal hjerterytme, mens du tager Fareston. Din læge vil muligvis råde dig til at stoppe med at tage Fareston og få undersøgt, hvordan dit hjerte fungerer (ekg) (se punkt 2 "Tag ikke Fareston")
- hvis du har nogen form for hjertelidelse herunder brystmerter (angina)
- hvis din kræft har spredt sig til knoglerne (knoglemetastaser), da calciumniveauet i dit blod kan stige i begyndelsen af behandlingen med Fareston. Din læge vil kontrollere dig regelmæssigt.
- hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter såsom lactose (se punkt 2 "Fareston indeholder lactose").

Du skal have foretaget en gynækologisk undersøgelse, før du påbegynder behandlingen med Fareston og derefter mindst 1 gang om året. Din læge vil kontrollere dig regelmæssigt, hvis du har højt blodtryk, sukkersyge, har taget hormonerstatnings-behandling, eller hvis du er overvægtig (BMI over 30).

Brug af anden medicin sammen med Fareston

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dosis af noget af denne medicin skal måske reguleres, mens du tager Fareston. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager følgende medicin:

- vanddrivende medicin (af thiazidtypen),
- medicin for at modvirke blodpropper såsom warfarin,
- medicin til behandling af epilepsi såsom carbamazepin, phenytoin, phenobarbital,
- medicin til behandling af svampeinfektioner såsom ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol,
- medicin til behandling af bakterieinfektioner såsom erythromycin, clarithromycin og telithromycin
- medicin til behandling af virusinfektioner såsom ritonavir og nelfinavir.

Du må ikke tage Fareston sammen med følgende medicin, da der er en øget risiko for, at det kan ændre din hjerterytme (se punkt 2 "Tag ikke Fareston"):

- medicin til behandling af rytmeforstyrrelser såsom quinidin, hydroquinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid og ibutilid
- medicin til behandling af psykiske og adfærdsmæssige lidelser (antipsykotika) såsom phenothiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol og sultoprid
- lægemidler til behandling af infektioner (antibiotika) såsom moxifloxacin, erythromycin i en blodåre, pentamidin og lægemidler mod malaria (især halofantrin)
- visse lægemidler til behandling af allergier såsom terfenadin, astemizol og mizolastin
- andre; cisaprid, vincamin i en blodåre, bepridil, diphemanil.

Hvis du bliver indlagt på hospitalet, eller hvis du får ordineret en ny slags medicin, skal du fortælle lægen, at du er i behandling med Fareston.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Fareston under graviditet eller amning.

Trafik og arbejdssikkerhed

Fareston har ingen indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Fareston indeholder lactose

Fareston indeholder 28,5 mg lactose (som monohydrat) pr. tablet. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Andre hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Fareston

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Den sædvanlige dosis er én 60 mg tablet indtaget oralt, én gang dagligt. Fareston kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har taget for mange Fareston

Kontakt straks lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere Fareston, end der står i denne information eller mere end lægen har foreskrevet. Symptomer på en overdosis kan være svimmelhed og hovedpine.

Hvis du har glemt at tage Fareston

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den næste tablet som sædvanligt og fortsætte behandlingen, som anbefalet. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du har glemt flere doser, skal du informere din læge og følge lægens instruktioner.

Hvis du holder op med at tage Fareston

Behandling med Fareston bør kun ophøre, hvis din læge har anbefalet det. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine, svedtendens.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- træthed, svimmelhed, depression
- kvalme, opkastning
- udslæt, kløe, væskeansamlinger (ødemer)
- blødning fra livmoderen, hvidt udflåd.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- hovedpine, søvnproblemer
- vægtstigning, forstoppelse, appetitløshed
- fortykkelse af livmoderslimhinden
- dannelse af blodpropper f.eks. i lungerne
- kortåndethed.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- følelse af, at det snurrer rundt (svimmelhed)
- udvoksninger på livmoderslimhinden (polypper i livmoderens slimhinde)
- forhøjede leverenzymmer i blodet (forhøjede aminotransferaser).

Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- ændringer i livmoderslimhinden (endometriet)
- kræft i livmoderslimhinden
- hårtab
- forbigående uklarhed i hornhinden
- gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot).

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- lavt antal af hvide blodlegemer, der er vigtige til bekæmpelse af infektion (leukopeni)
- lavt antal af røde blodlegemer (blodmangel)

- lavt antal af blodplader (tendens til blødning)
- leverbetændelse (hepatitis)
- høje niveauer af triglycerid, en fedttype, i blodet.

Du skal straks kontakte din læge, hvis du mærker et af følgende symptomer:

- hævelse eller ømhed i læggen
- uforklarlig kortåndethed eller smerter i brystet
- blødning fra skeden eller forandringer i udflåd.

Fareston forårsager visse unormale forandringer i hjertets elektriske aktivitet (ses i elektrokardiogram (ekg)). Se punkt 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fareston indeholder:

- Aktivt stof: toremifen: Hver tablet indeholder 60 mg (som citrat).
- Øvrige indholdsstoffer: majsstivelse, lactosemonohydrat, povidon, natriumstivelsesglycolat, mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloid vandfri silica og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Hvid, rund, flad tablet med skrå kanter og mærket TO 60 på den ene side.

30 og 100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

Fremstiller

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for torimefen er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I betragtning af de tilgængelige data fra litteraturstudier og spontane tilfælde af hypertriglyceridæmi, herunder tilfælde med et tæt tidsmæssigt forhold, en positiv afhjælpning og/eller genindsættelse, og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en overvejende mulighed for en årsagssammenhæng mellem torimefen og hypertriglyceridæmi. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende torimefen, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for torimefen er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende torimefen forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.