I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fareston 60 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 60 mg toremifēna (*toremifene)* (citrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Viena tablete satur 28,5 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.
Balta, apaļa, plakana tablete ar nošķeltu malu un uzrakstu „TO 60" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pirmās līnijas hormonterapija hormonatkarīga, metastātiska krūts vēža gadījumos pacientēm pēc menopauzes iestāšanās. Fareston nav ieteicams pacientēm, kuru audzējos nav estrogēnu receptoru.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 60 mg dienā.

Nieru darbības traucējumi
Pacientēm ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

Aknu darbības traucējumi
Pacientēm ar aknu darbības traucējumiem toremifēnu jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Fareston nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

Toremifēnu lieto iekšķīgi. Toremifēnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

- Esoša endometrija hiperplāzija un smaga aknu mazspēja ir kontrindikācijas ilgstošai toremifēna lietošanai.
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Gan preklīniskajos, gan pētījumos ar cilvēkiem, pēc toremifēna lietošanas tika novērotas izmaiņas sirds elektrofizioloģijā, QT intervāla pagarināšanās veidā. Tādēļ, sakarā ar zāļu lietošanas drošumu, toremifēns ir kontrindicēts pacientēm ar:
  - iedzimtu vai pierādītu iegūtu QT intervāla pagarināšanos;

- elektrolītu traucējumiem, īpaši neārstētas hipokaliēmijas gadījumā;
- klīniski nozīmīgu bradikardiju;
- klīniski nozīmīgu sirds mazspēju ar samazinātu kreisā sirds kambara izsviedes frakciju;
- simptomātiskām aritmijām anamnēzē.

Toremifēnu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms terapijas uzsākšanas jāizdara ginekoloģiskā izmeklēšana, rūpīgi novērtējot esošās endometrija patoloģijas. Pēc tam ginekoloģiskā izmeklēšana jāatkārto vismaz reizi gadā. Pacientes, kurām ir papildus risks endometrija vēža attīstībai, piemēram, pacientes ar hipertensiju vai diabētu, ar augstu ĶMI (> 30) vai hormonaizstājterapiju anamnēzē, rūpīgi jānovēro (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Ziņots par anēmijas, leikopēnijas un trombocitopēnijas gadījumiem. Lietojot Fareston, jākontrolē eritrocītu, leikocītu vai trombocītu skaits.

Saistībā ar toremifēnu ziņots par aknu bojājuma, tajā skaitā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (> 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu), hepatīta un dzeltes gadījumiem. Lielākā daļa no tiem radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Aknu bojājuma raksturs galvenokārt bija hepatocelulārs.

Pacientes ar smagu trombembolisku slimību anamnēzē pamatā nevajadzētu ārstēt ar toremifēnu (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Pierādīts, ka dažām pacientēm Fareston atkarībā no devas pagarina QT intervālu elektrokardiogrammā. Turpmāk sniegtā informācija par QT intervāla pagarināšanos ir īpaši svarīga (kontrindikācijas skatīt 4.3. apakšpunktā).

Klīniskais QT intervāla pētījums ar 5 paralēlu pacientu grupu pētījuma plānu (placebo, 400 mg moksifloksacīna, 20 mg, 80 mg un 300 mg toremifēna) tika veikts 250 vīriešiem, lai raksturotu toremifēna ietekmi uz QTc intervāla garumu. Šī pētījuma rezultāti liecina par acīmredzami pozitīvo toremifēna ietekmi pacientu grupā, kurā lietoja 80 mg toremifēna, ar vidējo pagarinājumu par 21-26 ms. Attiecībā uz 20 mg grupu, šī ietekme atbilstoši ICH vadlīnijām arī ir nozīmīga, ar ticamības intervāla augstāko robežu 10-12 ms. Šie rezultāti skaidri liecina par svarīgu, no devas atkarīgu ietekmi. Tā kā sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, mēdz būt garāks sākotnējais QTc intervāls, viņas var būt jutīgākas pret zālēm, kas pagarina QT intervālu. Gados vecāki pacienti var būt vairāk pakļauti ar zālēm saistītai ietekmei uz QT intervālu.

Fareston piesardzīgi jālieto pacientēm ar esošiem prearitmijas stāvokļiem (īpaši gados vecākām pacientēm), piemēram, akūtu miokarda išēmiju vai QT pagarināšanos, jo tas var izraisīt paaugstinātu ventrikulāro aritmiju risku (ieskaitot *Torsade de pointes*) un sirdsdarbības apstāšanos (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).
Ja ārstēšanas ar Fareston laikā parādās pazīmes vai simptomi, kas var būt saistīti ar sirds aritmiju, ārstēšana jāpārtrauc un jāveic EKG.

Fareston nedrīkst lietot gadījumā, kad QTc intervāls ir > 500 ms.

Pacientes ar dekompensētu sirds mazspēju vai smagu koronāro slimību ir rūpīgi jānovēro.

Tā kā, toremifēna lietošanas sākumā, pacientēm ar kaulu metastāzēm var būt hiperkalciēmija, šīs pacientes ir rūpīgi jānovēro.

Nav pieejami sistematizēti dati par pacientēm ar labilu diabētu, pacientēm ar stipri ierobežotām darbaspējām vai pacientēm ar sirds mazspēju.

Palīgvielas
Fareston tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nevar izslēgt pastiprinošu ietekmi uz QT intervāla pagarināšanos lietojot Fareston un sekojošas zāles un citus līdzekļus, kas var pagarināt QTc intervālu. Tas var izraisīt paaugstinātu ventrikulāro aritmiju risku, tai skaitā *Torsade de pointes*. Tāpēc Fareston lietošana kopā ar jebkurām no sekojošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt arī 4.3. apakšpunktu):
- IA klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, hidrohinidīns, disopiramīds),
- III klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds),
- neiroleptiskie līdzekļi (piemēram, fenotiazīni, pimozīds, sertindols, haloperidols, sultoprīds),
- noteikti pretmikrobu līdzekļi (moksifloksacīns, i.v. eritromicīns, pentamidīns, pretmalārijas līdzekļi, sevišķi halofantrīns),
- daži antihistamīna līdzekļi (terfenadīns, astemizols, mizolastīns),
- citi (cisaprīds, i.v. vinkamīns, bepridils, difemanils).

Zāles, kas samazina kalcija ekskrēciju nierēs, piemēram, tiazīdu grupas diurētiski līdzekļi, var paaugstināt hiperkalciēmijas risku.

Enzīmu inducētāji, tādi kā fenobarbitāls, fentoīns un karbamazepīns, var paātrināt toremifēna metabolismu, tādējādi pazeminot tā miera stāvokļa koncentrāciju serumā. Šādos gadījumos var būt nepieciešama dienas devas dubultošana.

Ir zināma mijiedarbība starp antiestrogēniem un varfarīna tipa antikoagulantiem, kas var novest pie būtiski pagarināta asiņošanas laika. Tamdēļ būtu jāizvairās no vienlaicīgas toremifēna un šādu zāļu lietošanas.

Teorētiski toremifēna metabolismu inhibē zāles, kas inhibē CYP3A enzīmu sistēmu, kura ir atbildīga par tā galveno metabolisma ceļu. Šo zāļu piemēri ir imidazola grupas pretsēnīšu līdzekļi (ketokonazols); citi pretsēnīšu līdzekļi (itrakonazols, vorikonazols, posakonazols); proteāzes inhibitori (ritonavīrs, nelfinavīrs); makrolīdi (klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns). Vienlaicīga šo medikamentu un toremifēna lietošana būtu rūpīgi pārdomājama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Fareston lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Fareston grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Barošana ar krūti
Žurkām tika novērota pēcnācēju masas pieauguma samazināšanās zīdīšanas laikā.

Fareston nav ieteicams zīdīšanas laikā.

Fertilitāte
Toremifēns ir ieteicams pacientēm pēc menopauzes iestāšanās.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Fareston neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk sastopamās blakusparādības ir karstuma viļņi, svīšana, dzemdes asiņošana, leikoreja, nogurums, slikta dūša, izsitumi, nieze, reiboņi un depresija. Blakusparādības parasti ir vieglas, un tās izraisa toremifēna hormonālā aktivitāte.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma, izmantojot sekojošu iedalījumu:
ļoti bieži (≥ 1/10),
bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10),
retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100),
reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000),
ļoti reti (< 1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)					Endometrija vēzis	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi						Trombocitopēnija, anēmija un leikopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Ēstgribas trūkums			Hiper-trigliceridēmija
Psihiskie traucējumi		Depresija	Bezmiegs			
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis	Galvassāpes			
Acu bojājumi					Pārejoša radzenes apduļķošanās	
Ausu un labirinta bojājumi				Līdzsvara traucējumi		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi		Trombembo-liskie traucējumi			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Aizdusa			

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša, vemšana	Aizcietējums			
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				Transami-nāžu līmeņa paaugstinā-šanās	Dzelte	Hepatīts, aknu steatoze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Svīšana	Izsitumi, nieze			Alopēcija	
Reproduk-tīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Dzemdes asiņošana, leikoreja	Endometrija hipertrofija	Endometrija polipi	Endometrija hiperplāzija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums, tūskas	Ķermeņa masas pieaugums			

Trombemboliskie traucējumi ietver dziļo vēnu trombozi, tromboflebītu un plaušu embolijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ar toremifēnu ir saistīta ar izmaiņām aknu enzīmu līmeņos (transamināžu pieaugums) un ļoti retos gadījumos ar smagākiem aknu darbības traucējumiem (dzelti).

Ir ziņots par dažiem hiperkalciēmijas gadījumiem pacientēm, kam ārstēšanas sākumā bija metastāzes kaulos.

Toremifēna daļējā estrogēnā efekta dēļ, ārstēšanas laikā var attīstīties endometrija hipertrofija. Pastāv paaugstināts endometrija izmaiņu, tai skaitā hiperplāzijas, polipu un vēža risks. Iespējams, ka tas notiek estrogēnu stimulācijas mehānisma dēļ (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).
Fareston pagarina QT intervālu ar devas lielumu saistītā veidā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veseliem brīvprātīgajiem, ik dienas lietojot 680 mg toremifēna, tika novēroti līdzsvara traucējumi, galvassāpes un reiboņi. Pārdozēšanas gadījumā būtu jāņem vērā ar Fareston devas lielumu saistītu QTc intervāla pagarināšanas iespējamību. Specifiska antidota nav, un terapija ir simptomātiska.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrīnās terapijas līdzekļi, antiestrogēni, ATĶ kods: L02BA02

Toremifēns ir nesteroīds trifeniletilēna derivāts. Līdzīgi kā šīs grupas citi pārstāvji tamoksifens un klomifens, toremifēns saistās pie estrogēnu receptoriem un var radīt estrogēnu, antiestrogēnu un abējus efektus, atkarībā no ārstēšanas ilguma, dzīvnieku sugas, dzimuma, mērķa orgāna un citiem mainīgajiem. Tomēr kopumā nesteroīdo trifeniletilēna derivāti galvenokārt darbojas kā antiestrogēni žurkām un cilvēkiem un kā estrogēni pelēm.

Postmenopauzālām krūts vēža pacientēm toremifēna lietošana saistījās ar nelielu kopējā holesterīna un zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) samazināšanos asins serumā.

Toremifēns specifiski piesaistās estrogēna receptoriem, konkurē ar estradiolu un nomāc estrogēnu izraisītu DNS sintēzi un šūnu replikāciju. Dažos eksperimentālos audzējos un/vai lietots lielās devās toremifēns uzrāda pretvēža efektu, kas nav estrogēnatkarīgs.

Toremifēna pretvēža efekts krūts vēža gadījumos galvenokārt izpaužas tā antiestrogēno īpašību dēļ, tomēr arī citi mehānismi (izmaiņas onkogēnu ekspresijā, augšanas faktora sekrēcijā, apoptozes indukcijā un iespaids uz šūnu ciklu kinētiku) var būt iesaistīti pretvēža efekta sasniegšanā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Toremifēns viegli uzsūcas to lietojot perorāli. Maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta 3 (diapazons 2-5) stundu laikā. Ēšanai nav ietekmes uz uzsūkšanos, taču tā var novēlot maksimālās koncentrācijas sasniegšanu par 1,5-2 stundām. Ēšana neizsauc klīniski nozīmīgas izmaiņas toremifēna darbībā.

Izkliede
Seruma koncentrācijas līkni var attēlot ar bieksponenciālu vienādojumu. Pirmās (izkliedes) fāzes pusperiods ir 4 (diapazons 2-12) stundas un otrās (eliminācijas) fāzes pusperiods ir 5 (diapazons 2-10) dienas. Bazālos dispozīcijas parametrus (CL un V) nevar noteikt, jo trūkst intravenozo pētījumu. Toremifēns spēcīgi saistās ar seruma olbaltumvielām (> 99,5%), galvenokārt ar albumīniem. Toremifēns nodrošina lineāru seruma kinētiku devā starp 11 mg un 680 mg. Vidējā toremifēna koncentrācija ir 0,9 (diapazons 0,6-1,3) µg/ml lietojot rekomendēto devu – 60 mg dienā.

Biotransformācija
Toremifēns aktīvi noārdās. Cilvēka serumā pamatmetabolīts ir N-demetiltoremifēns ar vidējo pusperiodu 11 (diapazons 4-20) dienas. Tā līdzsvara stāvokļa koncentrācija ir divas reizes lielāka nekā sākotnējai vielai. Tam ir līdzīgas, tiesa vājākas, antiestrogēnas pretaudzēja īpašības nekā sākotnējai vielai.

Metabolīts saistās ar plazmas olbaltumvielām vēl ciešāk nekā toremifēns, tā saistītā frakcija ir > 99,9%. Cilvēka serumā ir noteikti vēl trīs citi metabolīti: (deaminohidroksi)toremifēns, 4-hidroksitoremifēns un N,N-didemetiltoremifēns. Lai gan teorētiski tiem ir interesanti hormonu efekti, to koncentrācija toremifēna lietošanas gadījumā ir pārāk maza, lai tai būtu kāda bioloģiska nozīme.

Eliminācija
Toremifēns metabolītu veidā tiek izvadīts galvenokārt ar fekālijām. Var notikt enterohepātiskā cirkulācija. Apmēram 10% no ievadītās devas izdalās metabolītu veidā ar urīnu. Ņemot vērā lēno izvadīšanu, stabila koncentrācija serumā tiek sasniegta 4 līdz 6 nedēļu laikā.

Raksturojums pacientos
Klīniskai pretvēža efektivitātei un seruma koncentrācijai nav pozitīvas korelācijas pie rekomendētās devas 60 mg dienā.

Nav informācijas attiecībā uz polimorfo metabolismu. Enzīmu komplekss, kas cilvēkiem metabolizē toremifēnu, ir citohroma P450 atkarīgā hepatiskā jauktu funkciju oksidāze. Metabolisma galveno ceļu – N-demetilāciju mediē galvenokārt CYP3A.

Toremifēna farmakokinētika tika pētīta atklātā pētījumā, četrās paralēlās grupās, ar desmit cilvēkiem katrā: veseli cilvēki, pacientes ar pasliktinātiem (vid. ASAT 57 vien./l, vid. ALAT 76 vien./l, vid. Gamma GT 329 vien./l) vai aktivētiem (vid. ASAT 25 vien./l, vid. ALAT 30 vien./l, vid. Gamma GT 91 vien./l - pacientiem, kurus ārstēja ar pretepilepsijas zālēm) aknu rādītājiem, kā arī pacientes ar pasliktinātām nieru funkcijām (kreatinīns 176 μmol/l). Šajā pētījumā toremifēna kinētika pacientēm ar pasliktinātām nieru funkcijām būtiski neatšķīrās no normālo indivīdu grupas. Toremifēna un tā metabolītu izvadīšana bija ievērojami paaugstināta pacientēm ar aktivētu aknu darbību un pazemināta pacientēm ar aknu darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toremifēna akūtā toksicitāte ir zema, LD-50 pelēm un žurkām ir vairāk kā 2000 mg/kg. Atkārtotos toksicitātes pētījumos žurku nāves iemesls ir kuņģa dilatācija. Akūtas un hroniskas toksicitātes pētījumos vairums toremifēna efektu ir hormonāli. Citas atradnes nav toksikoloģiski nozīmīgas. Toremifēnam nav novērota nekāda genotoksicitāte, tas nav karcinogēns žurkām. Pelēm estrogēni izraisa olnīcu un sēklinieku audzējus, kā arī hiperostozi un osteosarkomas. Toremifēnam ir sugas-specifisks estrogēnlīdzīgs efekts pelēm, un tas izraisa līdzīgus audzējus. Šiem novērojumiem ir maza nozīme lietošanas drošumam cilvēkiem, jo uz tiem toremifēns iedarbojas galvenokārt kā antiestrogēns.

Neklīniskajos *in vitro* un *in vivo* pētījumos tika pierādīta toremifēna un tā metabolītu spēja paildzināt sirds repolarizācijas fāzi un to var attiecināt uz hERG kanālu blokādi.

In vivo, augsta koncentrācija plazmā pērtiķiem izraisīja QTc pagarināšanos par 24%, kas sakrīt ar QTc pētījumu rezultātiem cilvēkiem.

Jāatzīmē arī to, ka C_{max} (1 800 ng/ml), ko novēroja pērtiķiem, ir divas reizes lielāka, salīdzinot ar vidējo cilvēkiem novēroto C_{max}, lietojot 60 mg devu dienā.

Dati no iedarbības potenciāla pētījumiem izolētās trušu sirdīs liecina, ka toremifēns izraisa sirds elektrofizioloģiskās izmaiņas, kas parādās lietojot aptuveni 10 reizes lielākās koncentrācijās, salīdzinājumā ar aprēķināto terapeitisko koncentrāciju plazmā cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kukurūzas ciete
Laktozes monohidrāts
Povidons
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Zaļas PVH folijas un alumīnija folijas blisteris kartona kastītē.

Iepakojuma lielumi: 30 un 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Somija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1996. gada 14. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 2. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Somija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fareston 60 mg tabletes

toremifene

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 tablete satur: 60 mg toremifēna (citrāta veidā),

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

tablete

30 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Somija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

fareston 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}, ja piemērojams nacionāli

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fareston 60 mg tabletes

toremifene

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Orion Corporation

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Fareston 60 mg tabletes
toremifene

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Fareston un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fareston lietošanas
3. Kā lietot Fareston
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fareston
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Fereston un kādam nolūkam to lieto

Fareston satur aktīvo vielu toremifēnu, antiestrogēnu. Fareston lieto noteikta tipa krūts vēža ārstēšanai sievietēm, kurām ir iestājusies menopauze.

2. Kas Jums jāzina pirms Fereston lietošanas

Nelietojiet Fareston šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret toremifēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums novērota dzemdes gļotādas sabiezēšana;
- ja Jums ir nopietnas aknu problēmas;
- ja Jums ir iedzimts vai ir bijis jebkāds stāvoklis, kas izraisa noteiktas patoloģiskas izmaiņas Jūsu sirds elektriskās aktivitātes pierakstā (elektrokardiogrammā (EKG));
- ja Jums ir izmainīts sāļu saturs asinīs, īpaši ja ir zema kālija koncentrācija asinīs (hipokaliēmija), kas pašlaik nav izārstēta;
- ja Jums ir ļoti lēna sirdsdarbība (bradikardija);
- ja Jums ir sirds mazspēja;
- ja Jums ir bijuši sirds ritma traucējumi (aritmijas);
- ja Jūs lietojat citas zāles, kas var ietekmēt Jūsu sirdi (skatīt 2. punktu „Citas zāles un Fareston”).
  Tas ir tāpēc, ka Fareston var ietekmēt Jūsu sirdi, aizkavējot elektrisko signālu vadītspēju tajā (QT-intervāla pagarināšanās).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Fareston lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:
- ja Jums ir nestabils cukura diabēts;
- ja Jūsu vispārējais stāvoklis ir nopietni pasliktinājies;
- ja Jums iepriekš ir bijis tāds stāvoklis, ka Jūsu asinsvados veidojušies asins recekļi, piemēram, plaušās (plaušu embolija) vai kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze);
- ja Fareston lietošanas laikā Jums rodas sirds ritma traucējumi. Jūsu ārsts var ieteikt Jums pārtraukt Fareston lietošanu un veikt medicīnisko pārbaudi, lai noskaidrotu, kā Jūsu sirds darbojas (EKG) (skatīt 2. punktu „Nelietojiet Fareston šādos gadījumos”);

- ja Jums ir sirds slimība, ieskaitot sāpes krūtīs (stenokardija);
- ja Jums ir vēzis, kas ir izplatījies uz kauliem (kaulu metastāzes), jo Fareston lietošanas sākumā kalcija līmenis asinīs var paaugstināties. Jūsu ārsts veiks regulāras medicīniskās pārbaudes;
- ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir noteiktu cukuru nepanesamība, piemēram, laktozes (skatīt 2. punktu „Fareston satur laktozi").

Pirms Fareston lietošanas uzsākšanas un vismaz reizi gadā tā lietošanas laikā Jums ir jāierodas uz ginekoloģiskajām apskatēm. Ja Jums ir augsts asinsspiediens, cukura diabēts, esat lietojuši hormonu aizstājterapiju vai Jums ir liekais svars (ĶMI virs 30), Jūsu ārsts Jūs regulāri pārbaudīs.

Citas zāles un Fareston
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažām zālēm Fareston lietošanas laikā var būt nepieciešams mainīt devu. Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no sekojošām zālēm:
- urīndzenošās tabletes (tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi);
- zāles pret asins recēšanu, piemēram, varfarīnu;
- zāles pret epilepsiju (karbamazepīns, fentoīns, fenobarbitāls);
- pretsēnīšu preparātus, piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu;
- zāles, ko lieto bakteriālo infekciju ārstēšanai (antibiotikas), piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu un telitromicīnu;
- zāles, ko lieto vīrusu infekciju ārstēšanai, piemēram, ritonavīru un nelfinavīru.

Nelietojiet Fareston kopā ar šādām zālēm, jo paaugstinās Jūsu sirdsdarbības traucējumu risks (skatīt 2. punktu „Nelietojiet Fareston šādos gadījumos"):
- zālēm, ko lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai (antiaritmiskie līdzekļi); piemēram, hinidīnu, hidrohinidīnu, disopiramīdu, amiodaronu, sotalolu, dofetilīdu un ibutilīdu;
- zālēm, ko lieto psihisko un ar uzvedību saistīto traucējumu ārstēšanai (neiroleptiskie līdzekļi), piemēram, fenotiazīnus, pimozīdu, sertindolu, haloperidolu un sultoprīdu;
- zālēm, ko lieto infekciju ārstēšanai (pretmikrobu līdzekļi); piemēram, moksifloksacīnu, eritromicīnu (infūzijas veidā), pentamidīnu, un pretmalārijas līdzekļiem (īpaši halofantrīns);
- noteiktām zāles pret alerģiju; piemēram, terfenadīnu, astemizolu un mizolastīnu;
- citām; cisaprīdu, intravenozo vinkamīnu, bepridilu, difemanīlu.

Ja Jūs iestājaties slimnīcā vai ja Jums tiek parakstītas jaunas zāles, lūdzu, informējiet ārstu par to, ka lietojat Fareston.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Fareston nedrīkst lietot grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Fareston neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Fareston satur laktozi
Fareston satur 28,5 mg laktozes (monohidrāta veidā) katrā tabletē. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Citas palīgvielas
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Fareston

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ieteicamā deva ir viena 60 mg tablete, vienu reizi dienā. Fareston var lietot neatkarīgi no uztura.

Ja esat lietojis Fareston vairāk nekā noteikts
Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu vai farmaceitu vai jādodas uz tuvāko slimnīcu. Pārdozēšanas simptomi var būt reibonis un galvassāpes.

Ja esat aizmirsis lietot Fareston
Ja Jūs izlaižat vienu devu – iedzeriet nākamo un turpiniet ārstēšanu kā norādīts. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Ja Jūs esat izlaidusi vairākas devas, informējiet savu ārstu un sekojiet viņa norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Fareston
Fareston lietošana jāpārtrauc tikai tad, ja tā ieteicis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (*var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*)
- karstuma viļņi, svīšana.

Bieži (*var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem*)
- nogurums, reiboņi, depresija;
- slikta dūša, vemšana;
- izsitumi, nieze, tūska (uztūkums);
- dzemdes asiņošana, balti izdalījumi.

Retāk (*var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem*)
- galvassāpes, miega traucējumi;
- svara pieaugums, aizcietējums, apetītes zudums;
- dzemdes gļotādas sabiezējums (endometrija hipertrofija);
- asins recekļi, piemēram, plaušās (trombembolijas gadījumi);
- elpas trūkums.

Reti (*var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem*)
- griešanās sajūta (līdzsvara traucējumi);
- audzēji dzemdes gļotādā (endometrija polipi);
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās).

Ļoti reti (*var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem*)
- dzemdes gļotādas (endometrija) izmaiņas, dzemdes gļotādas vēzis (endometrija vēzis);
- matu izkrišana (alopēcija);
- acs virsmas apduļķošanās (pārejoša radzenes apduļķošanās);
- dzeltenīga āda vai acu baltumi (dzelte).

Nav zināms (*biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem*)
- mazs balto asins šūnu, kas ir svarīgas, lai cīnītos ar infekcijām, skaits (leikopēnija);
- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- aknu iekaisums (hepatīts);
- augsts triglicerīdu (tauku veids) līmenis asinīs.

Jums nekavējoties jākontaktējas ar savu ārstu, ja pamanāt kādu no sekojošiem:
- apakšstilba pietūkums vai jutīgums;
- neizskaidrojams elpas trūkums vai pēkšņas sāpes krūtīs;

- vaginālā asiņošana vai vaginālie izdalījumi.

Fareston izraisa izmaiņas sirds elektriskajā pierakstā (elektrokardiogrammā (EKG)). Skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Fareston

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Fareston satur
- Aktīvā viela ir toremifēns, viena tablete satur 60 mg (citrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir kukurūzas ciete, laktozes monohidrāts, povidons, nātrija cietes glikolāts, mikrokristāliskā celuloze, koloīdais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Fareston ārējais izskats un iepakojums
Balta, apaļa, plakana tablete ar nošķeltu malu un uzrakstu „TO 60” vienā pusē.
30 un 100 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Somija

Ražotājs
Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Somija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Orion Corporation
Tél/Tel: +358 10 4261

Lietuva
Orion Corporation
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

Κύπρος
Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Latvija
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

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par toremifēna PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par hipertrigliceridēmiju literatūrā un no spontāniem ziņojumiem, tostarp dažos gadījumos ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai lietošanas atsākšanu, un ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp toremifēnu un hipertrigliceridēmiju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic attiecīgi grozījumi toremifēnu saturošo zāļu informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par toremifēnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu toremifēnu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.