

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fareston 60 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 60 mg toremifēna (*Toremifene*) (citrāta formā).

Palīgvielas: 30 mg laktozes vienā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

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

~~Nav atbilstošas indikācijas Fareston lietošanai bērniem.~~

Ieteicamā deva ir 60 mg, ~~viena tablete~~ dienā.

Nieru mazspēja darbības traucējumi

~~Nieru mazspējas~~ Pacientēm ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

Aknu darbības traucējumi funkciju pavājināšanās

~~P~~acientēm ar traucētām aknu funkcijām toremifēnu jālieto piesardzīgi (skatīt ~~at~~ apakšpunktu 5.2b).

Bērniem

Nav atbilstošas indikācijas Fareston lietošanai bērniem.

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 toremifēnu un/-vai jebkuru no palīgvielām.

- Gan prekliniskajos, gan pētījumos ar cilvēkiem, pēc toremifēna lietošanas tika novērotas izmaiņas sirds elektrofizioloģijā, QT intervāla pagarināšanās veidā. Tādēļ, sakarā ar zāļu lietošanas drošību, 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 apakšpunktu 4.5).

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, piem. pacientes ar hipertensiju vai diabētu, ar augstu KMI (>30) vai hormonaizstājterapiju anamnēzē, rūpīgi jānovēro (skatīt arī apakšpunktu 4.8).

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

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

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 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 apakšpunktu 4.3).

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 vajadzētu rūpīgi novērot.

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

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

Fareston tabletes satur laktozi (~~viena tablete satur 30 mg laktozes~~ tabletē). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju. Pacientiem, kam ir reta iedzimta galaktozes nepanesamība, laktozes nepietiekamība vai glikozes-galaktozes malabsorbcija, nevajadzētu lietot šo medikamentu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nevar izslēgt pastipriņošu ietekmi uz QT intervāla pagarināšanos lietojot Fareston un sekojošas zāles, 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 apakšpunktu 4.3):

- IA klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, hidrohīnidīns, disopiramīds) vai
- 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, bepridīls, difemanīls).

Nav veikti mijiedarbības pētījumi:

Medikamenti, kuri samazina kalcija ekskreciju nierēs, piem. 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 medikamenti, kas inhibē CYP 3A enzīmu sistēmu, kura ir atbildīga par tā galveno metabolisma ceļu. Šo zāļu piemēri ir: ketokonazols, un līdzīgi pretsēnīšu preparāti, eritromicīns un troleandomicīns. Vienlaicīga šo medikamentu un toremifēna lietošana būtu rūpīgi pārdomājama.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Toremifēns ir ieteicams pacientēm pēc menopauzes iestāšanās.

Nav klīnisku datu par Fareston lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3-). Fareston nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Žurkām tika novērota pēcnācēju masas pieauguma samazināšanās zīdīšanas laikā.

-Fareston
nevajadzētu lietot zīdīšanas laikā.

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, izdalījumi no maksts, nogurums, slikta dūša, izsitumi, nieze, reiboņi un depresija. Blaknes parasti ir vieglas, un tās izraisa toremifēna hormonālā aktivitāte.

Blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma, izmantojot sekojošu iedalījumu:

loti bieži ($\geq 1/10$),

bieži ($> 1/100$ līdz $< 1/10$),

retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$),

reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$),

loti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādības atkarībā no orgānu klases sistēmas

Orgānu grupa	Ļoti bieži*	Bieži*	Retāk*	Reti*	Ļoti reti*
Sieviešu reproduktīvās sistēmas slimības		Dzemes asiņošana; izdalījumi no maksts	Endometrija hipertrofija	Endometrija polipi	Endometrija hiperplāzija; endometrija vēzis
Vispārēji traucējumi	Karstuma viļņi, svīšana	Nogurums; tūskas	Svara pieaugums; galvassāpes		
Kuņģa-zarnu trakta slimības		Slikta dūša; vemšana	Ēstgribas trūkums; aizcietējums		
Ādas un tās derivātu slimības		Izsitumi; nieze			alopecija
Centrālās un perifērās nervu sistēmas slimības		Reiboni	Bezmiegs	Līdzsvara traucējumi	
Psihiskās slimības		Depresija			
Respiratorās slimības			Dispnoe		
Acu slimības					Pārejoša radzenes apduļķošanās
Trombocītu, asiņošanas un asinsreces traucējumi			Trombemboliski traucējumi		
Aknu žults slimības				Transamināžu līmeņa pieaugums	Āzote

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)					endometrija vēzis
Vielmaiņas un uztures traucējumi			ēstgribas trūkums		
Psihiskie traucējumi		depresija	bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi		reibonis	galvassāpes		
Acu bojājumi					pārejoša radzenes apduļķošanās

<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>				<u>līdzsvara traucējumi</u>	
<u>Asinsvadu sistēmas traucējumi</u>	<u>karstuma viļņi</u>		<u>trombemboliskie traucējumi</u>		
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības</u>			<u>aizdusa</u>		
<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>		<u>slikta dūša, vemšana</u>	<u>aizcietējums</u>		
<u>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</u>				<u>transamināžu līmeņa paaugstināšanās</u>	<u>dzelte</u>
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>	<u>svīšana</u>	<u>izsitumi, nieze</u>			<u>alopēcija</u>
<u>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</u>		<u>dzemdes asiņošana, leukoreja</u>	<u>endometrija hipertrofija</u>	<u>endometrija polipi</u>	<u>endometrija hiperplāzija</u>
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>		<u>nogurums, tūskas</u>	<u>svara pieaugums</u>		

** blakusparādības ir iedalītas pēc sastopamības biežuma, pēc sekojošiem kritērijiem: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1000, <1/100); reti (>1/10000, <1/1000); ļoti reti (<1/10000), ieskaitot atsevišķus gadījumus.*

Trombemboliskie traucējumi ietver dziļo vēnu trombozi, tromboflebītu un plaušu embolijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4 nodaļu Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).

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

Ir ziņots par dažiem hiperkalciēmijas gadījumiem pacientiem, 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 apakšpunktā 4.4).

Fareston pagarina QT intervālu ar devas lielumu saistītā veidā (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

~~Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.~~

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 antiodotā nav, un terapija ir simptomātiska.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: 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 pamatā 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

a) Aktīvās vielas vispārīgās 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 likni var attēlot ar bieksponeciālu vienādojumu. Pirmās (~~distribūcijas~~ izklijes) fāzes pusperiods ir 4 (diapazons 2-12) stundas un otrās (eliminācijas) fāzes pusperiods ir 5 (diapazons 2-10) dienas. Bazālos dispoziācijas parametrus (CL un V) nevar noteikt, jo trūkst intravenozo pētījumu. Toremifēns spēcīgi saistās ar seruma olbaltumvielām (>99.5%), pamatā 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.

Metabolisms

Toremifēns aktīvi noārdās. Cilvēka serumā pamatmetabolīts ir N-demetiltoremifēns ar vidējo pusperiodu 11 (diapazons 4-20) dienas. Tā miera stāvokļa koncentrācija ir divas reizes lielāka nekā pašam toremifēnam. Tam ir līdzīgas, tiesa vājākas, antiestrogēnas īpašības kā toremifēnam.

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-didemiltoremifēns. Lai gan teorētiski tiem ir interesanti hormonu efekti, to koncentrācija toremifēna lietošanas gadījumā ir pārāk maza, lai tai būtu kāda bioloģiska nozīme.

Izvadīšana

Toremifēns metabolītu veidā tiek izdalīts pamatā ar fekālijām. Var notikt enterohepatiskā 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.

b) 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 pamatā CYP 3A.

Toremifēna farmakokinētika tika pētīta atklātā pētījumā, četrās paralēlās grupās pa desmit cilvēkiem katrā: normāli indivīdi, pacientesi ar pasliktinātiem (vid. AST 57 U/l, vid. ALT 76 U/l, vid. Gamma GT 329 U/l) vai aktivētiem (vid. AST 25 U/l, vid. ALT 30 U/l, vid. Gamma GT 91 U/l) aknu rādītājiem, kā arī pacientesi ar pasliktinātām nieru funkcijām (kreatinīns 176 μmol/l). Šajā pētījumā toremifēna kinētika pacientiem ar pasliktinātām nieru funkcijām būtiski neatšķīrās no normālo indivīdu grupas. Toremifēna un tā metabolītu izvadīšana bija ievērojami paaugstināta pacientiem ar aktivētām aknu funkcijām un pazemināta pacientiem ar pasliktinātām aknu funkcijām.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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. Pārējā atradne nav toksikoloģiski nozīmīga. Toremifēnam nav novērota jebkāda 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 drošībai cilvēkiem, jo uz tiem toremifēns iedarbojas pamatā kā antiestrogēns.

Neklīniskajos *in vitro* un *in vivo* pētījumos tika pierādīta toremifēna un tā metabolītu spēja pāldzināt 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} (1800 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

Laktoze
Povidons
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šim medicīnas produktam nav īpašu uzglabāšanas noteikumu.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

-Zaļas PVH folijas un alumīnija folijas blisteris kartona kārbīņā.

Iepakojums pa 30 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

~~Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.~~ Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Orion Corporation
Orionintie 1
FIN-02200 Espoo
Somija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

1996 .gada 14.februāris
2006 .gada ~~14~~2.februāris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

~~<11. DOZIMETRIJA>~~

~~<12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU>~~

~~<Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.>~~

<Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/int/>>