

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zinforo, 600 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 600 mg fosamilu ceftaroliny w postaci solwatu z kwasem octowym jednowodnym.

Po rozpuszczeniu proszku 1 ml koncentratu zawiera 30 mg fosamilu ceftaroliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek barwy bladożółtobiałej lub jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zinforo jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u noworodków, niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft tissue infections, cSSTI);
- pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. community-acquired pneumonia, CAP).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecany czas leczenia w przypadku cSSTI wynosi od 5 do 14 dni, a w przypadku CAP od 5 do 7 dni.

Tabela 1 Dawkowanie u pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek, z klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min

Wskazania	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
<u>Dawka standardowa</u> ^a Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI) Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP)	600 mg	5–60 ^b /co 12 godzin
<u>Duża dawka</u> ^b Potwierdzone lub podejrzanym cSSTI wywołane przez <i>S. aureus</i> , dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi 2 mg/l lub 4 mg/l ^c		120/co 8 godzin

- ^a U pacjentów z ponad przeciętnym klirensiem kreatyniny, otrzymujących standardową dawkę, preferowany czas trwania infuzji może wynosić 60 minut.
- ^b Czasy trwania infuzji krótsze niż 60 minut i zalecenia dotyczące dużej dawki opierają się wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Patrz punkty 4.4 i 5.1.
- ^c W leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi ≤ 1 mg/l, zalecana jest dawka standardowa.

Tabela 2 Dawkowanie u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek, z klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min*

Wskazania	Grupa wiekowa	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
<u>Dawka standardowa^a</u> Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI)	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 33 kg	600 mg	5–60 ^b /co 12 godzin
	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała < 33 kg oraz dzieci w wieku od ≥ 2 do < 12 lat	12 mg/kg do maksymalnie 400 mg	5–60 ^b /co 8 godzin
	Niemowlęta w wieku od ≥ 2 miesięcy do < 2 lat	8 mg/kg	5–60 ^b /co 8 godzin
Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP)	Noworodki od urodzenia do < 2 miesięcy ^b	6 mg/kg	60/co 8 godzin
<u>Duża dawka^b</u> Potwierdzone lub podejrzewane cSSTI wywołane przez <i>S. aureus</i> , dla którego wartość MIC ceftaroliny = 2 mg/l lub 4 mg/l ^c	Dzieci i młodzież w wieku od ≥ 2 lat do < 18 lat	12 mg/kg do maksymalnie 600 mg	120/co 8 godzin
	Niemowlęta w wieku od ≥ 2 miesięcy do < 2 lat	10 mg/kg	120/co 8 godzin

- ^a U pacjentów z ponad przeciętnym klirensiem kreatyniny, otrzymujących standardową dawkę, preferowany czas trwania infuzji może wynosić 60 minut.
- ^b Czasy trwania infuzji krótsze niż 60 minut oraz zalecenia dotyczące dawki dla noworodków i dużej dawki opierają się wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Patrz punkty 4.4 i 5.1.
- ^c W leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi ≤ 1 mg/l, zalecana jest dawka standardowa.
- * Obliczenia wykonane za pomocą wzoru Schwartz (w ml/min/1,73 m²) dla dzieci i młodzieży.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Jeśli klirens kreatyniny (CrCL) wynosi ≤ 50 ml/min, dawkę należy dostosować tak, jak przedstawiono w tabeli 3 oraz w tabeli 4 (patrz punkt 5.2). Zalecany czas leczenia w przypadku cSSTI wynosi od 5 do 14 dni, a dla CAP od 5 do 7 dni.

Tabela 3 Dawkowanie u pacjentów dorosłych z zaburzeniami czynności nerek, z klirensiem kreatyniny (CrCL) ≤ 50 ml/min

Wskazania	Klirens kreatyniny (ml/min) ^a	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
<u>Dawka standardowa</u>	> 30 do ≤ 50	400 mg	5–60°/co 12 godzin
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI)	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP)	Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), w tym hemodializy ^b	200 mg	
<u>Duża dawka^c</u>	> 30 do ≤ 50	400 mg	120/co 8 godzin
Potwierdzone lub podejrzewane cSSTI wywołane przez <i>S. aureus</i> , dla którego wartość MIC ceftaroliny = 2 mg/l lub 4 mg/l ^d	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
	Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), w tym hemodializy ^b	200 mg	

- a. U osób dorosłych obliczono ze wzoru Cockcrofta-Gaulta. Dawka zależna jest od CrCL. Należy ściśle monitorować CrCL, a dawkę dostosowywać do zmieniającej się czynności nerek.
- b. Ceftarolina ulega hemodializie, dlatego w dniu hemodializy Zinforo należy podawać po jej zakończeniu.
- c. Czasy trwania infuzji krótsze niż 60 minut i zalecenia dotyczące dużej dawki opierają się wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Patrz punkty 4.4 i 5.1.
- d. W leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi ≤ 1 mg/l, zalecana jest dawka standardowa.

Zalecenia dotyczące dawkowania u noworodków, niemowląt oraz dzieci i młodzieży są oparte na wynikach modelowania farmakokinetycznego (PK).

Nie są dostępne wystarczające informacje, aby zalecić dostosowanie dawkowania u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała < 33 kg oraz u dzieci w wieku od 2 do 12 lat ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD).

Nie są dostępne wystarczające informacje, aby zalecić dostosowanie dawkowania u dzieci w wieku < 2 lat z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Tabela 4 Dawkowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, z klirensiem kreatyniny (CrCL) ≤ 50 ml/min

Wskazania	Grupa wiekowa	Klirens kreatyniny (ml/min) ^a	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
<u>Dawka standardowa</u>	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 33 kg	> 30 do ≤ 50	400 mg	5–60°/co 12 godzin
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI)		≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
		Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), w tym hemodializy ^b	200 mg	
Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP)	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała < 33 kg oraz dzieci w wieku od ≥ 2 do < 12 lat	> 30 to ≤ 50	8 mg/kg do maksymalnie 300 mg	5–60°/co 8 godzin
		≥ 15 to ≤ 30	6 mg/kg do maksymalnie 200 mg	

Wskazania	Grupa wiekowa	Klirens kreatyniny (ml/min) ^a	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
<u>Duża dawka^c</u> Potwierdzone lub podejrzewane cSSTI wywołane przez <i>S. aureus</i> , dla którego wartość MIC ceftaroliny = 2 mg/l lub 4 mg/l ^d	Dzieci i młodzież w wieku od ≥ 2 lat do < 18 lat	> 30 to ≤ 50	10 mg/kg do maksymalnie 400 mg	120/co 8 godzin
		≥ 15 to ≤ 30	8 mg/kg do maksymalnie 300 mg	

- a. Obliczenia wykonane za pomocą wzoru Schwartz'a u dzieci i młodzieży (w ml/min/1,73 m²). Dawka zależna jest od CrCL. Należy ściśle monitorować CrCL, a dawkę dostosowywać do zmieniającej się czynności nerek.
- b. Ceftarolina ulega hemodializie, dlatego w dniu hemodializy Zinforo należy podawać po jej zakończeniu.
- c. Czasy trwania infuzji krótsze niż 60 minut i zalecenia dotyczące dużej dawki opierają się wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Patrz punkty 4.4 i 5.1.
- d. W leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi ≤ 1 mg/l, zalecana jest dawka standardowa.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie dożylnie. Produkt leczniczy Zinforo podaje się w infuzji dożylnej trwającej od 5 do 60 minut przy dawce standardowej lub 120 minut przy dużej dawce (w leczeniu cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi 2 lub 4 mg/l) w objętości wlewu wynoszącej 50 ml, 100 ml lub 250 ml (patrz punkt 6.6). Reakcje związane z infuzją (na przykład zapalenie żył) można kontrolować przez wydłużenie czasu trwania infuzji.

Objętości podawane we wlewie u dzieci i młodzieży będą różne, zależnie od masy ciała dziecka. Stężenie roztworu do infuzji podczas przygotowania i podawania nie powinno przekraczać 12 mg/ml fosamilu ceftaroliny.

Instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na leki przeciwbakteryjne z grupy cefalosporyn.

Natychmiastowe i ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne) na jakiegokolwiek inne beta-laktamowe leki przeciwbakteryjne (np. penicylina lub karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Mogą wystąpić ciężkie, a czasami śmiertelne, reakcje nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostrą

uogólnioną osutkę krostkową (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), które były związane ze stosowaniem antybiotyków beta-laktamowych, między innymi cefalosporyn.

U pacjentów, u których kiedykolwiek wystąpiły reakcje nadwrażliwości na cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, mogą również wystąpić reakcje nadwrażliwości na fosamil ceftaroliny. Ceftarolinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z nieciężkimi reakcjami nadwrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe (np. penicyliny lub karbapenemy) w wywiadzie. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Zinforo wystąpi ciężka reakcja alergiczna lub ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridium difficile*

Podczas stosowania fosamili ceftaroliny obserwowano przypadki zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych oraz rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea, CDAD) u każdego pacjenta, u którego w trakcie lub po leczeniu fosamilem ceftaroliny wystąpiła biegunka (patrz punkt 4.8). W takiej sytuacji konieczne jest natychmiastowe przerwanie leczenia fosamilem ceftaroliny i podjęcie leczenia wspomagającego, w tym leczenia skierowanego przeciwko *Clostridium difficile*.

Drobnoustroje niewrażliwe

Podczas lub po zakończeniu stosowania produktu leczniczego Zinforo mogą wystąpić nadkażenia.

Pacjenci z występującymi wcześniej napadami drgawkowymi

W badaniach toksykologicznych występowały drgawki, jeśli wartość C_{max} ceftaroliny dla ludzi była przekroczona 7-25-krotnie (patrz punkt 5.3). Doświadczenie kliniczne w stosowaniu fosamili ceftaroliny u pacjentów z napadami drgawkowymi jest bardzo ograniczone. Dlatego też produkt leczniczy Zinforo należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Serokonwersja bezpośredniego testu antyglobulinowego (test Coombs'a) i ryzyko niedokrwistości hemolitycznej

Podczas stosowania cefalosporyn może wystąpić pozytywny wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego. Częstość serokonwersji bezpośredniego testu antyglobulinowego u pacjentów stosujących fosamil ceftaroliny wynosiła 11,2% w pięciu połączonych głównych badaniach przy podawaniu leku co 12 godzin (600 mg podawanych w ciągu 60 minut co 12 godzin) i 32,3% w badaniu u pacjentów stosujących fosamil ceftaroliny co 8 godzin (600 mg podawanych w ciągu 120 minut co 8 godzin), (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych nie stwierdzono oznak hemolizy u pacjentów, u których wystąpił pozytywny wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego. Jednak nie można wykluczyć możliwości wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej podczas stosowania cefalosporyn, w tym produktu leczniczego Zinforo. Pacjentów, u których niedokrwistość wystąpiła w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Zinforo, należy przebadać również ze względu na taką możliwość.

Ograniczone dane kliniczne

Brak doświadczenia w stosowaniu ceftaroliny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc w następujących grupach pacjentów: pacjenci z zaburzoną odpornością, pacjenci z ciężką posocznicą lub ze wstrząsem septycznym, pacjenci z ciężką pierwotną chorobą płuc, należący do klasy V skali PORT i (lub) z pozaszpitalnym zapaleniem płuc, u których konieczne jest wspomaganie oddychania, pacjenci z pozaszpitalnym zapaleniem płuc wywołanym opornymi na metycylinę bakteriami *S. aureus* lub pacjenci, u których konieczna jest intensywne opiece medycznej. W tych grupach pacjentów zalecane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania leku.

Brak doświadczenia w stosowaniu ceftaroliny w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich w następujących grupach pacjentów: pacjenci z zaburzoną odpornością, z ciężką posocznicą lub ze wstrząsem septycznym, pacjenci z martwiczym zapaleniem powięzi, ropniem okołoodbytniczym i pacjenci z poparzeniami trzeciego stopnia lub z rozległym poparzeniem.

Doświadczenie w leczeniu pacjentów z zakażoną stopą cukrzycową jest ograniczone. W tych grupach pacjentów zalecane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania leku.

Dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące zastosowania ceftaroliny w leczeniu cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego MIC wynosi > 1 mg/l. Przedstawione w tabelach od 1 do 4 zalecenia dotyczące dawkowania produktu Zinforo w leczeniu cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi 2 lub 4 mg/l, opierają się na modelowaniu oraz symulacjach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (patrz punkty 4.2 i 5.1). Produktu Zinforo nie należy stosować w leczeniu cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi > 4 mg/l.

Przedstawione w Tabeli 2 zalecenia dotyczące dawkowania produktu Zinforo u dzieci w wieku < 2 miesięcy oparte są na farmakokinetyczno-farmakodynamicznym modelowaniu i symulacji.

Czasy infuzji krótsze niż 60 minut oparte są wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań dotyczących klinicznych interakcji fosamilu ceftaroliny z innymi lekami.

Prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji ceftaroliny lub fosamilu ceftaroliny z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez układ enzymatyczny CYP450 jest małe, ponieważ nie są one inhibitorami ani induktorami enzymu CYP450 *in vitro*. Ceftarolina lub fosamil ceftaroliny nie są metabolizowane przez enzymy CYP450 *in vitro*, dlatego jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie induktorów lub inhibitorów CYP450 wpływało na farmakokinetykę ceftaroliny.

Ceftarolina nie jest ani substratem ani inhibitorem transporterów wychwyty nerkowego (OCT2, OAT1 i OAT3) *in vitro*. Dlatego też nie oczekuje się wystąpienia interakcji pomiędzy ceftaroliną a produktami leczniczymi będącymi substratami lub inhibitorami (np. probenecyd) tych transporterów.

Dzieci i młodzież

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, oczekuje się, że możliwość wystąpienia interakcji u dzieci i młodzieży jest niewielka.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania ceftaroliny fosamilu u kobiet ciężarnych są ograniczone lub niedostępne. Badania na zwierzętach, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazują szkodliwego wpływu w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej, gdy całkowity wpływ leku na organizm jest zbliżony do występującego podczas stosowania dawek terapeutycznych. Po podawaniu leku samicom szczurów przez cały okres ciąży i karmienia, nie obserwowano wpływu na masę urodzeniową potomstwa ani na jego rozwój, jednakże obserwowano niewielkie zmiany masy płodu i opóźnienie kostnienia kości międzyciemieniowej, jeśli fosamil ceftaroliny podawano podczas organogenezy (patrz punkt 5.3).

Z ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Zinforo podczas ciąży, chyba że ze względu na stan kliniczny kobiety konieczne jest jej leczenie antybiotykiem o takim działaniu przeciwbakteryjnym, jakie wykazuje produkt Zinforo.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fosamil ceftaroliny lub ceftarolina przenikają do kobiecego mleka. Nie można wykluczyć zagrożeń dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Zinforo, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu fosamilu ceftaroliny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu fosamilu ceftaroliny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania produktu leczniczego mogą wystąpić działania niepożądane, np. zawroty głowy, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u $\geq 3\%$ spośród 3242 pacjentów leczonych produktem Zinforo w badaniach klinicznych były biegunka, ból głowy, nudności i świąd, a ich nasilenie było zazwyczaj łagodne lub umiarkowane. Mogą również wystąpić choroby związane z *Clostridium difficile* (CDAD) oraz ciężkie reakcje nadwrażliwości.

Zwiększona częstość występowania wysypki u pacjentów z Azji (patrz poniżej) oraz zwiększona częstość występowania serokonwersji bezpośredniego testu antyglobulinowego (patrz punkt 4.4), były obserwowane w badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z cSSTI, w którym produkt Zinforo w dawce 600 mg był podawany w czasie 120 minut co 8 godzin.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zidentyfikowano podczas badań klinicznych i na podstawie doświadczenia uzyskanego po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Zinforo. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5 Częstość występowania działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów określona podczas badań klinicznych i na podstawie doświadczenia uzyskanego po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie jelit wywołane <i>Clostridium difficile</i> (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, wydłużenie czasu protrombinowego (PT), wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)	agranulocytoza, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego		wysypka, pokrzywka	reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk warg i twarzy) (patrz punkty 4.3 i 4.4)	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia naczyniowe		zapalenie naczyń		
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, reakcje w miejscu podania (rumień, zapalenie naczyń, ból)		
Badania laboratoryjne	pozytywny wynik bezpośredniego testu Coombs'a (patrz punkt 4.4)			

Opis wybranych działań niepożądanych

Ciężkie skórne działania niepożądane

Podczas stosowania antybiotyków beta-laktamowych, w tym cefalosporyn, zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, osutkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi, ostrą uogólnioną osutkę krostkową) (patrz punkt 4.4).

Wysypka

Zaobserwowano częste występowanie wysypki zarówno w połączonych badaniach III fazy u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich z zastosowaniem produktu leczniczego Zinforo co 12 godzin (600 mg podawane w ciągu 60 minut co 12 godzin) i w badaniu u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich z zastosowaniem co 8 godzin (600 mg podawane w ciągu 120 minut co 8 godzin). Jednakże, częstość występowania wysypki w podgrupie pacjentów z Azji przyjmujących produkt leczniczy Zinforo co 8 godzin była bardzo częsta (18,5%).

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest oparta na danych bezpieczeństwa pochodzących z 2 badań, w których produkt leczniczy Zinforo otrzymywało 227 pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 17 lat z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich lub z pozaszpitalnym zapaleniem płuc. Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych 227 pacjentów był podobny do obserwowanego w populacji pacjentów dorosłych.

Ponadto ocena bezpieczeństwa u noworodków oparta jest na danych dotyczących bezpieczeństwa z 2 badań, w których 34 pacjentów (w wieku od urodzenia do mniej niż 60 dni) otrzymywało produkt Zinforo; 23 z tych pacjentów otrzymało tylko pojedynczą dawkę Zinforo. Ogólnie, działania

niepożądane zgłoszone w tych badaniach były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Zinfo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Ograniczone dane dotyczące pacjentów otrzymujących większe niż zalecane dawki produktu leczniczego Zinfo wykazują działania niepożądane zbliżone do tych, które obserwowano podczas stosowania zalecanych dawek. Względne przedawkowanie może wystąpić u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. Przedawkowanie należy leczyć zgodnie ze standardowym postępowaniem medycznym.

Ceftarolinę można usunąć za pomocą hemodializy; w ciągu 4-godzinnej dializy, około 74% podanej dawki znajduje się w dializacie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne cefalosporyny oraz penemy, kod ATC: J01DI02

Substancją wykazującą działanie po podaniu produktu leczniczego Zinfo jest ceftarolina.

Mechanizm działania

Ceftarolina jest cefalosporyną o bakteriobójczym działaniu *in vitro* przeciwko bakteriom *Gram-dodatnim* i *Gram-ujemnym*. Działanie bakteriobójcze ceftaroliny odbywa się poprzez wiązanie z białkami wiążącymi penicylinę (PBP). Badania biochemiczne wykazały, że ceftarolina ma duże powinowactwo do PBP2a u opornych na metycylinę szczepów *Staphylococcus aureus* (MRSA) i PBP2x niewrażliwych na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* (PNSP). W wyniku tego minimalne stężenie hamujące (MIC) ceftaroliny w stosunku do badanych organizmów powinno znajdować się w zakresie wrażliwości (patrz poniżej Oporność).

Oporność

Ceftarolina nie działa na szczepy *Enterobacterales* wytwarzające beta-laktamazy o szerokim spektrum substratowym (ESBL, ang. extended-spectrum beta-lactamases) z rodziny TEM, SHV lub CTX-M, karbapenemazy serynowe (takie jak KPC), metalo-beta-laktamazy z grupy B lub cefalosporynazy z grupy C (AmpC). Drobnoustroje, u których występuje ekspresja tych enzymów i które w związku z tym są odporne na ceftarolinę, pojawiają się z różną częstością w różnych krajach. Jeśli rozpocznie się stosowanie ceftaroliny przed uzyskaniem wyników testu wrażliwości drobnoustrojów, należy wziąć pod uwagę lokalne dane o występowaniu organizmów wykazujących ekspresję wyżej wymienionych

enzymów. Oporność może również zależeć od nieprzepuszczalności błony komórkowej lub od pomp usuwających lek z wnętrza komórki bakteryjnej. W wyodrębnionym szczepie bakteryjnym może występować jednocześnie kilka mechanizmów oporności.

Interakcje z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

Badania *in vitro* nie wykazały żadnych antagonizmów pomiędzy ceftaroliną stosowaną w skojarzeniu z innymi często stosowanymi lekami przeciwbakteryjnymi (np. amikacyna, azytromycyna, aztreonam, daptomycyna, lewofloksacyna, linezolid, meropenem, tygecyklina i wankomycyna).

Wartości graniczne w teście wrażliwości

Poniżej przedstawiono wartości graniczne w teście wrażliwości wg Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST).

Drobnoustroje	Minimalne stężenie hamujące (MIC) [mg/l]	
	Wrażliwe ($\leq S$)	Oporne ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	Uwaga ³	Uwaga ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5

1. Dotyczy dawkowania u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i masie ciała od 33 kg), podanie ceftaroliny co 12 godzin, w czasie infuzji trwającej 1 godzinę (patrz punkt 4.2). Uwaga: Dane z badań klinicznych dotyczące stosowania ceftaroliny w leczeniu CAP wywołanego przez *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi > 1 mg/l, nie są dostępne.
2. Dotyczy dawkowania u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i masie ciała od 33 kg), podanie ceftaroliny co 8 godzin, w czasie infuzji trwającej 2 godziny, w leczeniu cSSTI (patrz punkt 4.2). *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi ≥ 4 mg/l występuje rzadko. Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne wskazują na możliwość leczenia cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi 4 mg/l, u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i masie ciała od 33 kg) z zastosowaniem ceftaroliny co 8 godzin, w infuzji trwającej 2 godziny.
3. Wnioskowane na podstawie wrażliwości na penicylinę benzylową.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Tak jak dla innych antybiotyków beta-laktamowych wykazano, że najważniejszym parametrem powiązanim ze skutecznością ceftaroliny jest wyrażona procentowo część odstępu między dawkami, w której stężenie antybiotyku pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) wzrost drobnoustroju wywołującego zakażenie (%T $>$ MIC).

Działanie kliniczne na szczególne patogeny

Skuteczność działania wykazano w badaniach klinicznych, podczas stosowania w wyszczególnionych we wskazaniach zakażeniach, wywołanych przez wymienione poniżej drobnoustroje, które były wrażliwe na ceftarolinę *in vitro*.

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Drobnoustroje Gram-dodatnie

- *Staphylococcus aureus* (w tym szczepy odporne na metycylinę)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Drobnoustroje Gram-ujemne

- *Escherichia coli*

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Żaden przypadek pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez MRSA nie został zakwalifikowany do badań. Na podstawie dostępnych danych klinicznych nie można wyciągać wniosków dotyczących skuteczności ceftaroliny przeciwko niewrażliwym na penicylinę szczepom *S. pneumoniae*.

Drobnoustroje Gram-dodatnie

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę)

Drobnoustroje Gram-ujemne

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

Działanie przeciwbakteryjne na inne ważne patogeny

Skuteczność kliniczna działania na poniższe patogeny nie została ustalona, jednakże badania *in vitro* świadczą o tym, że drobnoustroje te mogą być wrażliwe na ceftarolinę, jeśli nie wystąpi oporność nabyta.

Drobnoustroje beztlenowe

Drobnoustroje Gram-dodatnie

- *Peptostreptococcus spp.*

Drobnoustroje Gram-ujemne

- *Fusobacterium spp.*

Badania *in vitro* wykazały, że poniższe drobnoustroje nie są wrażliwe na ceftarolinę:

- *Chlamydomphila spp.*
- *Legionella spp.*
- *Mycoplasma spp.*
- *Proteus spp.*
- *Pseudomonas aeruginosa*

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wartości C_{max} i AUC ceftaroliny zwiększają się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki, po podaniu w pojedynczej dawce z zakresu od 50 do 1000 mg. Nie obserwowano kumulacji ceftaroliny po wielokrotnych infuzjach dożylnych po 600 mg co 8 godzin lub 12 godzin u zdrowych dorosłych ochotników z $CrCL > 50$ ml/min.

Dystrybucja

Wiązanie ceftaroliny z białkami osocza jest niewielkie (około 20%), a ceftarolina nie przenika do erytrocytów. Średnia objętość dystrybucji ceftaroliny w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych mężczyzn po podanej dożylnie pojedynczej dawce radioaktywnie znakowanego fosamilu ceftaroliny, wynoszącej 600 mg, wynosiła 20,3 litra i była podobna do objętości płynu pozakomórkowego.

Metabolizm

Fosamil ceftaroliny (prolek) jest przekształcany w osoczu w czynną ceftarolinę przez enzymy o aktywności fosfatazy, a stężenie proleku jest mierzalne w osoczu głównie podczas infuzji dożylnych. Hydroliza pierścienia beta-laktamowego ceftaroliny występuje do mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu z otwartym pierścieniem beta-laktamowym - M-1 ceftaroliny. Średnie stężenia M-1 ceftaroliny w osoczu w odniesieniu do AUC ceftaroliny po podaniu pojedynczej dawki 600 mg ceftaroliny fosamilu w infuzji dożylnej u zdrowych ochotników stanowi w przybliżeniu 20-30%.

Całkowita przemiana metaboliczna ceftaroliny w mikrosomach wątroby ludzkiej była niska, co wskazuje na to, że ceftarolina nie jest metabolizowana przez enzymy wątrobowe CYP450.

Eliminacja

Ceftarolina jest wydalana głównie przez nerki. Klirens nerkowy ceftaroliny jest w przybliżeniu równy lub nieznacznie mniejszy od wskaźnika szybkości przesączania kłębuszkowego w nerkach, a badania *in vitro* dotyczące nośników wykazały, że aktywne wydzielanie nie przyczynia się do nerkowego wydalania ceftaroliny.

Średni końcowy okres półtrwania ceftaroliny w fazie wydalania u zdrowych dorosłych wynosi w przybliżeniu 2,5 godziny.

Po dożylnym podaniu zdrowym dorosłym mężczyznom pojedynczej dawki 600 mg radioaktywnie znakowanego fosamilu ceftaroliny, około 88% radioaktywności wykryto w moczu, a 6% w kale.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacje dawkowania są konieczne u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci z klirensiem kreatyniny ($CrCL \leq 50$ ml/min (patrz punkt 4.2).

Nie ma wystarczających informacji, aby zalecić modyfikację dawkowania u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała < 33 kg ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) oraz u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat z ESRD. Dostępne informacje są niewystarczające, aby zalecić modyfikację dawkowania u dzieci w wieku < 2 lat z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono farmakokinetyki ceftaroliny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ponieważ nie wydaje się, aby ceftarolina podlegała znaczącemu metabolizmowi wątrobowemu, nie oczekuje się, aby niewydolność wątroby znacząco wpływała na klirens ogólnoustrojowy ceftaroliny. Dlatego też nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg fosamilu ceftaroliny, farmakokinetyka ceftaroliny u zdrowych ochotników w podeszłym wieku (≥ 65 lat) była podobna jak u zdrowych młodych dorosłych (18-45 lat). U osób w podeszłym wieku obserwowano zwiększenie $AUC_{0-\infty}$ o 33%, co jest głównie związane z zależnymi od wieku zmianami czynności nerek. Modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Zinforo nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku z klirensiem kreatyniny powyżej 50 ml/min.

Dzieci i młodzież

Konieczne jest dostosowanie dawkowania u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży o masie ciała < 33 kg (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nerki są głównym narządem, na który wywierany jest toksyczny wpływ, zarówno u małp, jak i szczurów. Obserwowane zmiany histopatologiczne obejmowały złogi barwnika i zapalenie nabłonka cewek. Zmiany w obrębie nerek były nieodwracalne, ale ich nasilenie zmniejszało się po 4 tygodniach od odstawienia leku.

Podczas badań z zastosowaniem pojedynczych i wielokrotnych dawek u szczurów i małp obserwowano drgawki, gdy narażenie na działanie leku było stosunkowo duże (≥ 7 -krotność szacowanego C_{max} ceftaroliny, występującego po podawaniu dawki 600 mg 2 razy na dobę).

U szczurów i małp obserwowano również inne zmiany wywołane toksycznością, w tym zmiany histologiczne w pęcherzu i śledzionie.

Toksyczność genetyczna

Fosamil ceftaroliny i ceftarolina wykazały działanie klastogeniczne w podczas badań aberracji chromosomalnych *in vitro*, jednakże nie obserwowano aktywności mutagenicznej w teście Ames, mysiego chłoniaka i teście nieplanowanej syntezy DNA. Ponadto wynik testu mikrojądrowego *in vivo* u szczurów i myszy był negatywny. Nie prowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.

Toksyczność reprodukcyjna

Ogólnie, nie obserwowano żadnego niepożądanego wpływu na płodność ani rozwój poporodowy, gdy całkowity wpływ leku na organizm był do około 5-krotnie większy niż obserwowany podczas stosowania u ludzi. U szczurów obserwowano niewielkie zmiany masy płodu i opóźnienie kostnienia kości międzyciemieniowej, kiedy ceftarolinę podawano podczas organogenezy. Jeśli jednak fosamil ceftaroliny podawano przez cały okres ciąży i karmienia, nie obserwowano wpływu na masę urodzeniową potomstwa ani na jego rozwój. Badania dotyczące reprodukcji przeprowadzone na ciężarnych królikach wykazały zwiększoną częstość występowania zakrzywienia skrzydeł kości gnykowej u płodu, często występującej zmiany szkieletowej u płodów królików, gdy całkowity wpływ leku na organizm był zbliżony do obserwowanego u ludzi.

Toksyczne oddziaływanie na organizmy młode

Podawanie fosamili ceftaroliny w bolusie dożylnym oseskom szczurów od 7. do 20. dnia po urodzeniu było dobrze tolerowane przy stężeniach w osoczu w przybliżeniu 2-krotnie większych niż te osiągane u dzieci i młodzieży. We wszystkich grupach, w tym również w grupie kontrolnej, obserwowano występowanie torbieli korowych w nerkach w 50. dniu po urodzeniu. Torbiele obejmowały niewielki fragment nerki i występowały bez istotnych zmian czynności nerek i parametrów moczu. Z tego względu nie uznano tych zmian za działanie niepożądane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Arginina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek: 3 lata

Po rozpuszczeniu

Sporządzony koncentrat należy rozcieńczyć natychmiast.

Po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu koncentratu jednym z rozcieńczalników wymienionych w punkcie 6.6, sporządzony roztwór do infuzji dożylnych należy zużyć ciągu 6 godzin. Wykazano, że zachowuje on trwałość chemiczną i fizyczną do 24 godzin w temperaturze 2-8°C. Jeśli po wyjęciu z lodówki rozcieńczony produkt przechowywany jest w temperaturze pokojowej, należy go zużyć w ciągu 6 godzin.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej sporządzony roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. Jeśli nie został on użyty natychmiast, za inny czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Standardowo roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 ml szklana fiolka (typ I) zamykana gumowym korkiem (z gumy halogenobutyłowej) i aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniu zawierającym 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat należy natychmiast rozcieńczyć przed użyciem. Sporządzony roztwór ma barwę jasnożółtą i nie zawiera żadnych stałych cząstek.

Podczas sporządzania i podawania roztworu należy stosować standardowe techniki aseptyczności.

Produkt Zinforo, proszek, należy rozpuścić w 20 ml wody do wstrzykiwań. Uzyskany koncentrat należy wstrząsnąć i przelać do worka lub butelki infuzyjnej zawierającej 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) glukozy do wstrzykiwań, lub 4,5 mg/ml chlorku sodu i 25 mg/ml glukozy do wstrzykiwań (0,45% chlorku sodu i 2,5% glukozy), lub płynu Ringera z mleczanami. Aby przygotować infuzję, można użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml, 100 ml czy 50 ml w zależności od objętości wlewu wymaganej dla danego pacjenta. Całkowity czas od rozpoczęcia rozpuszczania proszku do zakończenia sporządzania roztworu do infuzji dożylniej nie może przekraczać 30 minut.

Objętości podawane we wlewie u dzieci i młodzieży będą różne, zależnie od masy ciała dziecka. Stężenie roztworu do infuzji podczas przygotowania i podawania nie powinno przekraczać 12 mg/ml fosamilu ceftaroliny.

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/785/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

30.01.2020

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>