

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cefepime TZF, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 g cefepimu (*cefepimum*) w postaci cefepimu dichlorowodorku jednowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Proszek barwy białej do jasnożółtej.

Wartość pH przygotowanego roztworu wynosi 4,0 do 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Cefepime TZF jest wskazany w leczeniu zakażeń wymienionych poniżej, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu:

- bakteriemia współistniejąca z jednym z wymienionych poniżej zakażeń lub potencjalnie z nim związana;
- ciężkie zapalenie płuc;
- ciężkie zakażenia dróg moczowych;
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej;
Ewentualnie można zlecić leczenie skojarzone z innym antybiotykiem, biorąc pod uwagę indywidualny profil ryzyka pacjenta oraz rodzaj spodziewanych lub wykrytych drobnoustrojów.
- zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych;
- leczenie empiryczne epizodów gorączkowych u pacjentów z umiarkowaną (liczba granulocytów obojętnochłonnych $\leq 1000/\text{mm}^3$) lub ciężką (liczba granulocytów obojętnochłonnych $\leq 500/\text{mm}^3$) neutropenią. U pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiego zakażenia (np. u pacjentów po przebytych ostatnio zabiegu przeszczepienia szpiku kostnego, z niskim ciśnieniem tętniczym krwi, z nowotworem układu krwiotwórczego stanowiącym chorobę podstawową lub z ciężką lub długotrwałą neutropenią) stosowanie antybiotyku w monoterapii może nie być właściwe. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii. Ewentualnie można zlecić leczenie skojarzone z antybiotykiem z grupy aminoglikozydów lub glikopeptydów, biorąc pod uwagę indywidualny profil ryzyka pacjenta.

Dzieci

Cefepime TZF jest wskazany w leczeniu zakażeń wymienionych poniżej, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na działanie cefepimu:

- bakteriemia współistniejąca z jednym z wymienionych poniżej zakażeń lub potencjalnie z nim związana;
- ciężkie zapalenie płuc;
- ciężkie zakażenia dróg moczowych;
- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- leczenie empiryczne epizodów gorączkowych u pacjentów z umiarkowaną (liczba granulocytów obojętnochłonnych $\leq 1000/\text{mm}^3$) lub ciężką (liczba granulocytów obojętnochłonnych $\leq 500/\text{mm}^3$) neutropenią.

neutropenią. U pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiego zakażenia (np. u pacjentów po przebytych ostatnio zabiegu przeszczepienia szpiku kostnego, z niskim ciśnieniem tętniczym krwi, z nowotworem układu krwiotwórczego stanowiącym chorobę podstawową lub z ciężką lub długotrwałą neutropenią) stosowanie antybiotyku w monoterapii może nie być właściwe. Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność stosowania u tych pacjentów cefepimu w monoterapii. Ewentualnie można zlecić leczenie skojarzone z antybiotykiem z grupy aminoglikozydów lub glikopeptydów, biorąc pod uwagę indywidualny profil ryzyka pacjenta.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Po rekonstytucji cefepim może być podawany domięśniowo lub poprzez powolne wstrzyknięcie dożylnie trwające od 3 do 5 minut lub poprzez krótkotrwały wlew dożylny trwający około 30 min.

Dawkowanie i sposób podawania zależą od rodzaju i ciężkości zakażenia, wrażliwości patogenu, wydolności nerek oraz ogólnego stanu pacjenta.

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 40 kg (w przybliżeniu w wieku powyżej 12 lat)

Wielkość pojedynczej dawki cefepimu i odstęp pomiędzy dawkami	
<i>Ciężkie zakażenia</i> – Posocznica – Zapalenie płuc – Powikłane zakażenia dróg moczowych – Zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych	<i>Bardzo ciężkie zakażenia</i> – Zakażenia w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej – Leczenie empiryczne epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią
2 g co 12 godzin	2 g co 8 godzin

Czas leczenia wynosi zwykle 7 – 10 dni. Na ogół produktu Cefepime TZF nie należy podawać krócej niż przez 7 dni i dłużej niż przez 14 dni.

W przypadku leczenia empirycznego epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią czas leczenia wynosi zwykle 7 dni lub do ustąpienia neutropenii.

Dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat i (lub) o masie ciała poniżej lub równiej 40 kg

Pojedyncza dawka cefepimu (mg/kg mc.) / przerwy pomiędzy dawkami / czas trwania leczenia		
	<i>Ciężkie zakażenia:</i> – Zapalenie płuc – Powikłane zakażenia dróg moczowych	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i> – Posocznica – Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – Leczenie empiryczne epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią
Dzieci w wieku od 2 miesięcy, o masie ciała ≤ 40 kg	50 mg/kg mc. co 12 godzin <i>cięższe zakażenia:</i> 50 mg/kg mc. co 8 godzin Czas trwania leczenia: 10 dni	50 mg/kg mc. co 8 godzin Czas trwania leczenia: 7 – 10 dni
Niemowlęta w wieku od 1 do 2 miesięcy	30 mg/kg mc. co 12 godzin	30 mg/kg mc. co 8 godzin

	<i>cięższe zakażenia:</i>	
	30 mg/kg mc. co 8 godzin Czas trwania leczenia: 10 dni	Czas trwania leczenia: 7 – 10 dni

Doświadczenia z dziećmi w wieku do 2 miesięcy, którym podawano cefepim w dawce 50 mg/kg mc. są ograniczone. Jednak z danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów w wieku ponad 2 miesięcy wynika, że u dzieci w wieku 1 – 2 miesięcy wystarcza dawkowanie 30 mg/kg mc. co 12 lub 8 godzin. Podczas podawania cefepimu dzieci w tym wieku powinny być pod stałą kontrolą.

U dzieci o masie ciała powyżej 40 kg zalecane jest dawkowanie jak u dorosłych (patrz tabela). U dzieci w wieku powyżej 12 lat o masie ciała poniżej 40 kg należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania u młodszych pacjentów o masie ciała ≤ 40 kg. Dawkowanie u dzieci nie może przekraczać maksymalnej dawki dla dorosłych (2 g co 8 godzin).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg (w wieku około 12 lat)

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawkowania, aby zrekompensować wolniejsze wydalanie przez nerki. Pierwsza dawka dla pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek jest taka sama, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, czyli 2 g cefepimu.

Dalsze dawkowanie (dawki podtrzymujące) przedstawiono w poniższej tabeli:

	Zalecane dawki podtrzymujące: wielkość pojedynczej dawki cefepimu i odstęp pomiędzy dawkami	
Klirens kreatyniny (ml/min)	<i>Ciężkie zakażenia:</i>	<i>Bardzo ciężkie zakażenia:</i>
	– Posocznica – Zapalenie płuc – Powikłane zakażenia dróg moczowych – Zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych	– Zakażenia w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej – Leczenie empiryczne epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią
> 50	2 g co 12 godzin (modyfikacja dawkowania nie jest konieczna)	2 g co 8 godzin (modyfikacja dawkowania nie jest konieczna)
30 – 50	2 g co 24 godziny	2 g co 12 godzin
11 – 29	1 g co 24 godziny	2 g co 24 godziny
≤ 10	0,5 g co 24 godziny	1 g co 24 godziny

Pacjenci dializowani

U pacjentów poddawanych *hemodializie* w ciągu 3 godzin dializy z organizmu jest wydalone około 68% całkowitej ilości cefepimu. Modelowanie farmakokinetyczne wskazuje na to, że u pacjentów poddawanych *hemodializie* konieczna jest redukcja dawki.

Zaleca się następujące dawkowanie:

- 1 g cefepimu w pierwszej dobie leczenia, następnie 0,5 g cefepimu na dobę, we wszystkich zakażeniach, z wyjątkiem pacjentów z gorączką neutropeniczną. W tym ostatnim przypadku dawka wynosi 1 g na dobę.

Cefepim należy w miarę możliwości podawać codziennie o tej samej porze dnia, a w dniach, w których odbywa się dializa, po jej zakończeniu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej zaleca się następujące dawkowanie:

- 1 g cefepimu co 48 godzin w ciężkich zakażeniach (posocznica, zapalenie płuc, powikłane zakażenia dróg moczowych, zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych);
- 2 g cefepimu co 48 godzin w bardzo ciężkich zakażeniach (zakażenia w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej, leczenie empiryczne gorączki neutropenicznej).

Dzieci w wieku od 1 miesiąca i o masie ciała do 40 kg (w wieku około 12 lat)

Jedna dawka 50 mg/kg mc. u dzieci w wieku od ponad 2 miesięcy do 12 lat oraz jedna dawka 30 mg/kg mc. u dzieci w wieku 1 – 2 miesięcy odpowiada dawce 2 g u dorosłych. Z tego względu u dzieci zaleca się podobne wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami i/lub zmniejszenie dawki, jak u dorosłych, zgodnie z poniższymi tabelami.

Dzieci w wieku od 2 miesięcy i o masie ciała do 40 kg (odpowiadającej wiekowi ok. 12 lat)

Wielkość pojedynczej dawki cefepimu (mg/kg mc.) / Odstęp pomiędzy dawkami		
Klirens kreatyniny (ml/min)	Ciężkie zakażenia: – Zapalenie płuc – Powikłane zakażenia dróg moczowych	Bardzo ciężkie zakażenia: – Posocznica – Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – Leczenie empiryczne epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią
> 50	50 mg/kg mc. co 12 godzin (korekta dawkowania nie jest konieczna)	50 mg/kg mc. co 8 godzin (korekta dawkowania nie jest konieczna)
30 – 50	50 mg/kg mc. co 24 godziny	50 mg/kg mc. co 12 godzin
11 – 29	25 mg/kg mc. co 24 godziny	50 mg/kg mc. co 24 godziny
≤ 10	12,5 mg/kg mc. co 24 godziny	25 mg/kg mc. co 24 godziny

Niemowlęta w wieku 1 – 2 miesięcy

Wielkość pojedynczej dawki cefepimu (mg/kg mc.) / Odstęp pomiędzy dawkami		
Klirens kreatyniny (ml/min)	Ciężkie zakażenia: – Zapalenie płuc – Powikłane zakażenia dróg moczowych	Bardzo ciężkie zakażenia: – Posocznica – Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – Leczenie empiryczne epizodów gorączkowych u pacjentów z neutropenią
> 50	30 mg/kg mc. co 12 godzin (korekta dawkowania nie jest konieczna)	30 mg/kg mc. co 8 godzin (korekta dawkowania nie jest konieczna)
30 – 50	30 mg/kg mc. co 24 godziny	30 mg/kg mc. co 12 godzin
11 – 29	15 mg/kg mc. co 24 godziny	30 mg/kg mc. co 24 godziny
≤ 10	7,5 mg/kg mc. co 24 godziny	15 mg/kg mc. co 24 godziny

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na zwiększone ryzyko zaburzenia czynności nerek, u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki i monitorować czynność nerek. Jeśli występują zaburzenia czynności nerek, zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Informacje dotyczące przygotowania roztworu produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Wskazówki dotyczące stosowania przygotowanego roztworu:

Przed podaniem leku należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór można podać tylko wtedy, jeśli jest przezroczysty i jest praktycznie wolny od cząstek widocznych gołym okiem. Roztwory mogą mieć zabarwienie od żółtego do żółtobrazowego. Nie ma to niekorzystnego wpływu na działanie produktu leczniczego Cefepime TZF.

Zawartość fiolki jest przeznaczona do jednorazowego użycia. Wszelkie pozostałości gotowego do stosowania roztworu należy usunąć.

Po każdym przygotowaniu roztworu należy go przed użyciem obejrzyć gołym okiem. Roztwór można stosować wyłącznie jeśli jest przejrzysty, bez widocznych cząstek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną cefepim lub na grupę antybiotyków – cefalosporyny – lub na dowolny inny antybiotyk beta-laktamowy (np. na penicyliny, monobaktamy lub karbapenemy) lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych podczas stosowania cefepimu obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w pojedynczych przypadkach prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia cefepimem należy przeprowadzić dokładny wywiad w celu ustalenia, czy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje nadwrażliwości na cefepim, beta-laktamy lub inne leki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania cefepimu u pacjentów, u których kiedykolwiek rozpoznano astmę lub skłonność do alergii. Po podaniu pierwszej dawki należy uważnie obserwować pacjenta. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać leczenie.

W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości może być konieczne podanie adrenaliny lub zastosowanie innych właściwych metod leczenia.

Aktywność przeciwbakteryjna cefepimu

Ze względu na ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego, cefepim nie jest odpowiedni do leczenia niektórych rodzajów zakażeń, chyba że wrażliwość na cefepim bakterii, które wywołały zakażenie jest potwierdzona lub bardzo prawdopodobna (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) lub innymi stanami, które mogą osłabiać czynność nerek, dawkowanie cefepimu należy odpowiednio zmodyfikować w celu wyrównania wolniejszego tempa wydalania przez nerki. W tej grupie pacjentów dawki podtrzymujące cefepimu powinny być zmniejszone, ponieważ po podaniu zwykle stosowanych dawek mogą występować wysokie stężenia antybiotyku w surowicy, a czas ich utrzymywania się może być wydłużony. Dalsze dawkowanie należy określić w zależności od stopnia wydolności nerek, nasilenia zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych: przemijającą encefalopatię (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), mioklonie, drgawki (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). W większości przypadków działania te występowały u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymywali cefepim w dawkach większych niż zalecane.

Objawy neurotoksyczne ustępowały na ogół po przerwaniu leczenia i (lub) po hemodializie, chociaż zdarzały się pojedyncze przypadki zakończone zgonem.

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym cefepimu, obserwowano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea) o różnym nasileniu – od łagodnej biegunki po zagrażające życiu zapalenie okrężnicy. Możliwość CDAD należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których po leczeniu antybiotykiem wystąpi biegunka. Niezbędny jest staranny wywiad medyczny, gdyż opisywano przypadki wystąpienia CDAD ponad 2 miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych. W razie podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia CDAD może być konieczne przerwanie antybiotykoterapii, która nie jest skierowana przeciwko *C. difficile*.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie cefepimu może wywołać nasilony wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się dodatkowe zakażenie, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Produktu Cefepime TZF nie należy stosować podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W okresie karmienia piersią cefepim należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.6).

W przypadku stosowania cefepimu jednocześnie z innymi lekami mogącymi działać nefrotoksycznie, np. antybiotykami aminoglikozydowymi lub silnie działającymi lekami moczopędnymi, należy uważnie kontrolować czynność nerek.

Wpływ na wyniki testów diagnostycznych

Opisywano dodatni odczyn Coombs'a bez hemolizy u pacjentów otrzymujących cefepim dwa razy na dobę.

Antybiotyki z grupy cefalosporyn mogą powodować fałszywie dodatni wynik testu redukcyjnego oznaczania glukozy w moczu z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi (test Benedicta, Fehlinga, Clinitest), ale nie wpływają na wyniki testów metodą enzymatyczną (oksydazową). Z tego powodu zaleca się stosowanie enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z ponad 6400 dorosłych pacjentów leczonych cefepimem w badaniach klinicznych, 35% było w wieku powyżej 65 lat, a 16% w wieku powyżej - 75 lat. W badaniach klinicznych skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania cefepimu u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową wydolnością nerek, otrzymujących dawki zalecane dla dorosłych, były porównywalne do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego antybiotyku u dorosłych pacjentów z pozostałych grup wiekowych.

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano umiarkowane wydłużenie okresu półtrwania i mniejszy klirens nerkowy niż u młodszych osób. W przypadku zaburzenia czynności nerek zalecane jest dostosowanie dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Cefepim jest wydalany przede wszystkim przez nerki, dlatego ryzyko wystąpienia toksyczności tego leku jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Jako że u pacjentów w podeszłym wieku częściej obserwuje się osłabioną czynność nerek, należy zachować ostrożność w doborze dawek oraz kontrolować czynność nerek. Ciężkie działania niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości, w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), mioklonie, drgawki (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i (lub) niewydolność nerek, występowały u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością nerek, otrzymujących zwykle stosowane dawki cefepimu (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jednoczesne stosowanie antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym może zmniejszać działanie antybiotyków beta-laktamowych.

U pacjentów otrzymujących cefepim dwa razy na dobę opisywano występowanie fałszywie dodatnich wyników odczynu Coombsa, bez hemolizy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Wyniki oznaczania glukozy w moczu metodą nieenzymatyczną mogą być fałszywie dodatnie, dlatego zaleca się stosowanie enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach na szczurach stosowanie cefepimu nie wywierało wpływu na płodność. Brak danych dotyczących wpływu leczenia cefepimem na płodność u ludzi.

Ciąża

Badania wpływu cefepimu na rozrodczość prowadzone na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów szkodliwego oddziaływania na płód, nie przeprowadzono jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych w tym zakresie u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Produktu Cefepime TZF nie należy stosować podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Cefepim przenika przez barierę łożyskową. Jak dotąd brak wystarczających danych dotyczących stosowania cefepimu u kobiet w ciąży. Dlatego, do czasu uzyskania większej ilości danych, cefepim może być stosowany w ciąży, zwłaszcza podczas pierwszych trzech miesięcy, wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Cefepim przenika do mleka ludzkiego, dlatego powinien być stosowany w okresie karmienia piersią po starannym rozważeniu korzyści i zagrożeń i z uwzględnieniem ewentualnego negatywnego wpływu na karmione piersią niemowlę (wpływ na florę jelitową z możliwą kolonizacją przez drożdżaki i rozwojem uczulenia na cefalosporyny).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia cefepimem mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zaburzenia świadomości, zawroty głowy, splątanie lub omamy (patrz punkt 4.8), które mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego pacjentom należy odradzać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem 5598 pacjentów najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i reakcje nadwrażliwości. W ocenie działań niepożądanych brano pod uwagę następującą klasyfikację ich częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane występujące w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: kandydoza jamy ustnej, zapalenie pochwy

Rzadko: nieswoista kandydoza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: dodatni odczyn Coombsa Często: wydłużenie czasu protrombinowego i czasu koalinowo-kefalinowego, niedokrwistość, eozynofilia Niezbyt często: małopłytkowość, leukopenia, neutropenia Częstość nieznana: niedokrwistość aplastyczna ¹ , niedokrwistość hemolityczna ¹ , agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko: reakcja alergiczna Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Częstość nieznana: fałszywie dodatni wynik oznaczenia glukozy w moczu
Zaburzenia psychiczne Częstość nieznana: splątanie, omamy
Zaburzenia układu nerwowego Niezbyt często: bóle głowy Rzadko: drgawki, parestezje, zaburzenia smaku, zawroty głowy Częstość nieznana: śpiączka, odrętwienie, encefalopatia, zaburzenia świadomości, drgawki miokloniczne
Zaburzenia naczyniowe Często: zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia Rzadko: rozszerzenie naczyń krwionośnych Częstość nieznana: krwotoki ¹
Zaburzenia ucha i błędnika Rzadko: szum uszny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Rzadko: duszność
Zaburzenia żołądka i jelit Często: biegunka Niezbyt często: zapalenie okrężnicy, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, nudności, wymioty Rzadko: bóle brzucha, zaparcia Częstość nieznana: zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: wysypka Niezbyt często: rumień, pokrzywka, świąd Rzadko: obrzęki Częstość nieznana: toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , rumień wielopostaciowy ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Rzadko: bóle stawowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy Częstość nieznana: niewydolność nerek, toksyczna nefropatia ¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Rzadko: świąd narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: podrażnienia w miejscu infuzji, zapalenie i ból w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: gorączka, stan zapalny w miejscu infuzji Rzadko: dreszcze
Badania diagnostyczne Często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

¹ Działania niepożądane, które wystąpiły również podczas stosowania innych antybiotyków z grupy cefalosporyn.

Profil bezpieczeństwa stosowania cefepimu u niemowląt i dzieci jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym cefepimu w badaniach klinicznych było zaczerwienienie skóry.

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, 02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Możliwe jest niezamierzone przedawkowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymają dawki cefepimu niedostosowane do stopnia wydolności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). W przypadkach ciężkiego przedawkowania, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cefepim może zostać wyeliminowany z organizmu w drodze hemodializy. Dializa otrzewnowa jest nieskuteczna w tym przypadku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cefalosporyny czwartej generacji

Kod ATC: J01DE01

Mechanizm działania

Mechanizm działania cefepimu polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii (w fazie wzrostu) poprzez blokowanie białek wiążących penicyliny (PBPs, ang. penicillin-binding proteins), np. transpeptydaz. Wynikiem tego jest działanie bakteriobójcze.

Zależność między farmakokinetyką i farmakodynamiką

Skuteczność zależy przede wszystkim od długości okresu, podczas którego stężenie substancji czynnej utrzymuje się powyżej wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) wzrost danego drobnoustroju chorobotwórczego.

Mechanizmy oporności

Oporność na cefepim może wynikać z następujących mechanizmów:

- Unieczynnienie przez beta-laktamazy. Cefepim może być hydrolizowany przez niektóre beta-laktamazy, szczególnie przez beta-laktamazy o szerokim spektrum (tzw ESBLs, ang. extended spectrum beta-lactamases), np. szczepów *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*.
- Zmniejszone powinowactwo PBPs do cefepimu. Nabyta oporność pneumokoków i innych paciorkowców bazuje na powstałej w wyniku mutacji modyfikacji istniejących białek wiążących penicyliny. Z drugiej strony rozwój oporności u gronkowców opornych na metycylinę (oksacylinę) jest warunkowany powstawaniem dodatkowego PBP ze zmniejszonym powinowactwem do cefepimu.
- Niewystarczająca penetracja cefepimu przez zewnętrzną błonę komórkową bakterii Gram-ujemnych może prowadzić do niewystarczającego hamowania aktywności PBPs.

– Cefepim może być aktywnie usuwany z komórek przez twz. pompy błonowe.
Istnieje częściowa lub całkowita oporność krzyżowa pomiędzy cefepimem a innymi cefalosporynami i penicylinami.

Stężenia graniczne

Badanie wrażliwości drobnoustrojów na cefepim przeprowadza się, stosując standardowe serie rozcieńczeń. Ustalono następujące minimalne stężenia hamujące w przypadku opornych i wrażliwych drobnoustrojów:

Stężenia graniczne wg EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹⁾	≤ 8 mg/l ¹⁾	> 8 mg/l ¹⁾
<i>Staphylococcus spp.</i> ²⁾	— ²⁾	— ²⁾
<i>Streptococcus spp. (grupy A, B, C, G)</i> ³⁾	— ³⁾	— ³⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Stężenia graniczne nieswoiste gatunkowo</i> ^{4)*}	≤ 4 mg/l ⁴⁾	> 8 mg/l ⁴⁾

¹⁾ Stężenia graniczne dotyczą leczenia wysokimi dawkami (2 g trzy razy na dobę).

²⁾ Wrażliwość na lek bakterii z rodzaju *Staphylococcus spp.* jest zgodna z wynikiem oznaczenia wrażliwości na oksacylinę lub cefoksytynę. Paciorkowce oporne na metycylinę (oksacylinę) zostały również ocenione jako oporne na cefalosporyny.

³⁾ Wrażliwość na lek bakterii z rodzaju *Streptococcus spp. (grupy A, B, C, G)* jest zgodna z wynikiem oznaczenia wrażliwości na penicylinę G.

⁴⁾ Stężenia graniczne odnoszą się do dożyłnej dawki dobowej 2 g dwa razy na dobę i leczenia dużymi dawkami wynoszącymi co najmniej 2 g trzy razy na dobę.

* Głównie na podstawie farmakokinetyki w surowicy

Rozpowszechnienie oporności nabytej w Niemczech

Rozpowszechnienie oporności nabytej pewnych gatunków może się różnić w zależności od położenia geograficznego i czasu. Dlatego do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w celu zapewnienia skutecznego leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli z powodu lokalnej oporności skuteczność cefepimu może być wątpliwa, należy zasięgnąć porady specjalisty. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia terapeutycznego wskazane jest wykonanie badań mikrobiologicznych w celu wykrycia drobnoustroju chorobotwórczego i określenia jego wrażliwości na cefepim.

Występowanie nabytej oporności w Niemczech na podstawie danych wynikających z badań i kontroli krajowych w kierunku oporności w okresie ostatnich 5 lat (stan: styczeń 2016 r.):

Gatunek zwykle wrażliwy
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (w tym szczepy oporne na penicylinę) ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>

Gatunki, w przypadku których może występować problem oporności nabytej
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> ^o
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki z wrodzoną opornością
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporne na metycylinę)
Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Drobnoustroje beztlenowe
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ^o W chwili publikacji tej tabeli aktualne dane nie były dostępne. Dane na temat wrażliwości uzyskano z piśmiennictwa podstawowego, standardowych opracowań i zaleceń terapeutycznych.
- ⁺ W co najmniej jednym regionie wskaźnik oporności wynosi powyżej 50%.
- % Szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) są zawsze oporne.
- ^o W warunkach pozaszpitalnych wskaźnik oporności jest <10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W tabeli poniżej podano średnie stężenie cefepimu w osoczu u dorosłych mężczyzn, w różnym czasie od jednorazowego podania cefepimu w infuzji dożylniej (iv.) w ciągu 30 minut lub we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) w dawce 500 mg, 1 g i 2 g.

Dawka cefepimu	Średnie stężenie cefepimu w osoczu (µg/ml) u zdrowych dorosłych					
	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4,0 h	8,0 h	12,0 h
500 mg iv.	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g iv.	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g iv.	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg im.	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g im.	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g im.	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Dystrybucja

Stopień związania cefepimu z białkami osocza wynosi 16,4% i nie zależy od stężenia leku w surowicy.

Metabolizm

Cefepim jest metabolizowany do N-metylopirolidyny, która jest szybko przekształcana w N-tlenek N-metylopirolidyny. 85% podanej dawki jest wykrywane w moczu w postaci niezmienionej. W moczu stwierdza się wysokie stężenia cefepimu w postaci niezmienionej. Mniej niż 1% podanej dawki jest wydalone z moczem w postaci N-metylopirolidyny, 6,8% w postaci N-tlenku, a 2,5% – w postaci epimeru cefepimu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji cefepimu wynosi 2 godziny i nie zmienia się w przedziale dawek od 250 mg do 2 g. Nie obserwowano kumulacji leku u osób zdrowych, które otrzymywały dawki 2 g dożylnie co 8 godzin przez okres do 9 dni. Średni klirens całkowity wynosi 120 ml/min, a średni klirens nerkowy cefepimu wynosi 110 ml/min. Cefepim jest niemal całkowicie wydalany drogą nerkową, przede wszystkim w procesie przesączania kłębuszkowego.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z różnie nasilonymi zaburzeniami czynności nerek dochodzi do istotnego wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek istnieje liniowa zależność pomiędzy klirensem całkowitym a klirensem kreatyniny (patrz punkt 4.2). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek poddawanych hemodializie wynosi 13 godzin, a u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej – 19 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono zmian w parametrach farmakokinetycznych po podaniu jednorazowej dawki 1 g. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U ochotników w wieku ≥ 65 lat, którym podano dożylnie jednorazową dawkę cefepimu 1 g, stwierdzono zwiększenie pola powierzchni pod krzywą i zmniejszenie klirensu nerkowego w porównaniu z dorosłymi w młodszym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku modyfikacja dawki jest konieczna w przypadku zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Dzieci

Farmakokinetykę cefepimu badano u pacjentów w wieku od 2,1 miesiąca do 11,2 roku, którym podawano jednorazowe i wielokrotne dawki 50 mg/kg mc. w infuzji dożylnej lub we wstrzyknięciu domięśniowym. Dawki wielokrotne podawano co 8 lub 12 godzin przez okres co najmniej 48 godzin.

Po jednorazowym podaniu dożylnym klirens całkowity wynosił 3,3 ml/min/kg, a średnia objętość dystrybucji wynosiła 0,3 l/kg. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 1,7 godziny. W moczu wykrywano 60,4% podanej dawki w stanie niezmienionym, a klirens nerkowy wynosił około 2 ml/min/kg mc., co wskazuje, że cefepim jest głównie wydalany przez nerki.

Średnie stężenie cefepimu w osoczu po podaniu pierwszej dawki było zbliżone do stężeń w stanie stacjonarnym. Niewielką kumulację leku obserwowano po podaniu dodatkowych dawek.

Wartości innych parametrów farmakokinetycznych u niemowląt i dzieci po podaniu dawki początkowej i po uzyskaniu stanu stacjonarnego były takie same, niezależnie od schematu dawkowania (co 12 godzin lub co 8 godzin). Nie stwierdzono różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych w zależności od wieku ani od płci pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach, ukierunkowanych na ocenę ryzyka rakotwórczego działania cefepimu. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że cefepim nie jest genotoksyczny.

Nie stwierdzono wpływu leku na płodność u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-Arginina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Lek wykazuje niezgodności fizykochemiczne z metronidazolem, wankomycyną, gentamycyną, tobramycyną, netylmycyną i aminofiliną. Jeśli wskazane jest jednoczesne podanie dożylnie któregoś z tych leków, nie wolno ich mieszać z cefepimem ani podawać przez ten sam dostęp dożylny.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po otwarciu fiolki i przygotowaniu roztworu

Roztwory cefepimu należy zużyć natychmiast po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu leku, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego, przezroczystego szkła (typu III), z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) i aluminiowym wieczkiem, w tekturowym pudełku.

1 fiolka w tekturowym pudełku z ulotką dla pacjenta.

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

Przed podaniem leku należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór można podać tylko wtedy, jeśli jest przezroczysty i jest praktycznie wolny od cząstek widocznych gołym okiem.

Roztwory mogą mieć zabarwienie od żółtego do żółtobrazowego. Nie ma to niekorzystnego wpływu na działanie produktu leczniczego Cefepime TZF.

Zawartość fiolki jest przeznaczona do jednorazowego użycia. Wszelkie pozostałości gotowego do użycia roztworu należy usunąć.

Sposób sporządzania roztworów

Przygotowanie roztworu do wstrzyknięcia domięśniowego

Produkt Cefepime TZF należy rozpuścić w 2,4 ml jednego z płynów podanego w poniższej tabeli. Tak przygotowany roztwór należy wstrzykiwać głęboko domięśniowo w duży mięsień (np. górny zewnętrzny kwadrat mięśnia pośladkowego wielkiego gluteus maximus).

Dawki przekraczające 1 g zaleca się wstrzykiwać w dwa różne miejsca.

Produkt Cefepime TZF może być rozpuszczany w 0,5% lub 1% roztworze chlorowodoru lidokainy, jednak dodatek środka miejscowo znieczulającego zazwyczaj nie jest konieczny, gdyż domięśniowe wstrzykiwanie leku jest bezbolesne lub powoduje niewielki ból.

Ilość i rozpuszczalniki (oraz przybliżone stężenie) stosowane do przygotowania roztworów do wstrzyknięcia domięśniowego

Rozpuszczalnik	Ilość	Stężenie
woda do wstrzykiwań	2,4 ml	~280 mg/ml
0,9% roztwór chlorku sodu		
5% roztwór glukozy		
0,5% roztwór lidokainy		
1% roztwór lidokainy		

Przygotowanie roztworu do wstrzyknięcia dożylnego

Zawartość fioki należy rozpuścić w odpowiedniej ilości rozpuszczalnika podanego w poniższej tabeli. Sporządzony roztwór podaje się powoli w ciągu 3 do 5 minut bezpośrednio do żyły lub poprzez zestaw do infuzji w sytuacji, gdy pacjent otrzymuje jednocześnie w infuzji dożylnej inny zgodny roztwór.

Przygotowanie roztworu do infuzji dożylnej

W celu podania infuzji dożylnej należy przygotować roztwór cefepimu w taki sam sposób, jak dla wstrzyknięcia dożylnego. Odpowiednią ilość sporządzonego roztworu należy dodać do pojemnika infuzyjnego zawierającego zgodny płyn infuzyjny. Czas trwania infuzji dożylnej powinien wynosić około 30 minut.

Ilości i rozpuszczalniki (oraz przybliżone stężenia) stosowane do przygotowania roztworów do wstrzyknięcia dożylnego i infuzji

Rozpuszczalnik	Ilość	Stężenie
woda do wstrzykiwań	3 ml	230 mg/ml
0,9% roztwór chlorku sodu		
5% roztwór glukozy		
woda do wstrzykiwań	3 ml	230 mg/ml
0,9% roztwór chlorku sodu		
5% roztwór glukozy		
woda do wstrzykiwań	10 ml	90 mg/ml
0,9% roztwór chlorku sodu		
5% roztwór glukozy		
0,9% roztwór chlorku sodu	25 ml	40 mg/ml
5% roztwór glukozy		
10% roztwór glukozy		
5% roztwór glukozy w 0.9% roztwór chlorku sodu		

mleczanowy roztwór Ringera		
woda do wstrzykiwań		
Roztwór Ringera		
0,9% roztwór chlorku sodu	1000 ml	1 mg/ml
5% roztwór glukozy		
10% roztwór glukozy		
5% roztwór glukozy w 0.9% roztwór chlorku sodu		
mleczanowy roztwór Ringera		
woda do wstrzykiwań		
Roztwór Ringera		

Przygotowywanie roztworów musi się odbywać w warunkach aseptycznych.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO