

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fareston 60 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera: 60 mg toremifenu (w postaci cytrynianu).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletki zawiera 28,5 mg laktozy (w postaci jednowodzianu). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, okrągłe, płaskie tabletki o ostrych kantach z wytłoczonym napisem TO 60 po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Lek pierwszego rzutu w leczeniu hormonalnym hormonozależnego raka piersi z przerzutami u kobiet po menopauzie. Nie zaleca się stosowania leku Fareston w leczeniu nowotworów pozbawionych receptorów estrogenowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to 60 mg na dobę.

#### *Stosowanie w niewydolności nerek.*

Nie ma konieczności zmniejszania dawki.

#### *Stosowanie w niewydolności wątroby*

Toremifen powinien być stosowany ostrożnie w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkt 5.2.).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma właściwego wskazania do stosowania leku Fareston u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Toremifen jest podawany doustnie. Toremifen może być przyjmowany z posiłkiem lub bez.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Rozrost endometrium i ciężka niewydolność wątroby są przeciwwskazaniami do długotrwałego stosowania.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zarówno w badaniach nieklinicznych, jak i u ludzi wykazano odchylenia elektrofizjologiczne, w obrębie mięśnia sercowego, po ekspozycji na toremifen, przyjmujące postać wydłużenia odstępu QT. W związku z tym, ze względów bezpieczeństwa, toremifen jest przeciwwskazany u pacjentek, u których stwierdza się:

- wrodzony lub udokumentowany nabyty zespół wydłużenia odstępu QT,
- zaburzenia elektrolitowe, szczególnie niewyrównaną hipokaliemię,
- klinicznie istotny rzadkoskurcz,
- klinicznie istotną niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory,
- arytmie objawowe w przeszłości.

Toremifenu nie powinno się zatem stosować jednocześnie z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT (porównaj punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie ginekologiczne, zwracając uwagę na istniejące zmiany endometrium. Badanie ginekologiczne powinno się powtórzyć co najmniej raz w roku. Pacjentki z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia raka endometrium, np. pacjentki z nadciśnieniem tętniczym krwi lub cukrzycą, mające duży współczynnik BMI (> 30) lub stosujące w przeszłości hormonalną terapię zastępczą powinny być pod szczególną obserwacją (patrz także punkt 4.8).

Zgłaszano przypadki niedokrwistości, leukopenii i trombocytopenii. W trakcie stosowania produktu leczniczego Fareston należy kontrolować liczbę czerwonych krwinek, leukocytów i płytek krwi.

Przypadki uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (> 10-krotnie górnej granicy normy), zapalenie wątroby i żółtaczka były zgłaszane podczas stosowania toremifenu. Większość z nich wystąpiła w trakcie pierwszych miesięcy leczenia. Uszkodzenie wątroby występowało przeważnie na poziomie komórek wątroby.

Pacjentki z ciężką chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie zasadniczo nie powinny być leczone toremifenem (patrz także punkt 4.8).

Wykazano, że Fareston powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie u części pacjentów. Poniżej podano szczególnie istotne informacje dotyczące wydłużenia odstępu QT (przeciwwskazania – patrz punkt 4.3).

Przeprowadzono badanie kliniczne w 5 grupach (placebo, moksyflokscyna w dawce 400 mg oraz toremifen w dawce 20 mg, 80 mg i 300 mg) z udziałem 250 mężczyzn w celu scharakteryzowania wpływu toremifenu na czas trwania odstępu QTc. Badanie wykazało wyraźnie pozytywny wpływ toremifenu w grupie otrzymującej dawkę 80 mg, w której odstęp QTc uległ wydłużeniu średnio o 21-26 ms. W grupie otrzymującej dawkę 20 mg efekt ten był również dość znaczny, według wytycznych ICH, a górna granica przedziału ufności wynosiła 10-12 ms. Wyniki tego badania zdecydowanie wskazują na istnienie istotnego efektu zależnego od dawki. Ponieważ u kobiet odstęp QTc jest zazwyczaj wyjściowo dłuższy niż u mężczyzn, mogą być one bardziej wrażliwe na działanie leków powodujących wydłużenie odstępu QTc. Również pacjentki w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwe na wywoływane przez lek wydłużenie odstępu QT.

Fareston powinno się ostrożnie stosować u pacjentek ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia arytmii (szczególnie u pacjentek w podeszłym wieku), takimi jak ostre niedokrwienie mięśnia sercowego lub zespół wydłużenia odstępu QT, gdyż może to prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia arytmii komorowych (w tym *torsade de pointes*) i nagłego zatrzymania krążenia (patrz również punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych, które mogą być związane z arytmiami serca, w trakcie leczenia produktem Fareston, leczenie należy przerwać i wykonać badanie EKG.

Jeśli odstęp QTc przekracza 500 ms, leku Fareston nie należy stosować.

Pacjentki z niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężką postacią dławicy piersiowej powinny być pod ścisłą obserwacją.

Na początku leczenia toremifenem u pacjentek z przerzutami do kości może wystąpić hiperkalcemia. Pacjentki te powinny być pod ścisłą obserwacją.

Brak dostępnych systematycznych danych na temat pacjentek z niestabilną cukrzycą, w ciężkim stanie ogólnym i z niewydolnością serca.

#### Substancje pomocnicze

Lek Fareston w tabletkach zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie można wykluczyć addytywnego w stosunku do leku Fareston wpływu wymienionych poniżej leków oraz innych produktów leczniczych, które mogą powodować wydłużenie odstępu QTc. Może to prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia arytmii komorowych, w tym *torsade de pointes*. Z tego też względu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie leku Fareston i któregokolwiek z następujących produktów leczniczych (patrz również punkt 4.3):

- leków przeciwartmicznych klasy IA (np. chinidyny, hydrochinidyny, dyzopiramidu) lub,
- leków przeciwartmicznych klasy III (np. amiodaronu, sotalolu, dofetylidu, ibutylidu),
- neuroleptyków (np. pochodnych fenotiazyny, pimozydu, sertyndolu, haloperydolu, sultoprydu),
- niektórych leków przeciwdrobnoustrojowych (moksyflokscyny, erytromycyny *iv.*, pentamidyny, leków przeciwmalarycznych, zwłaszcza halofantryny),
- niektórych leków przeciwhistaminowych (terfenadyny, astemizolu, mizolastyny),
- innych leków (cyzaprydu, winkaminy *i.v.*, beprydylu, difemanilu).

Leki zmniejszające wydzielanie nerkowe wapnia np. tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko podwyższenia jego stężenia we krwi.

Leki indukujące aktywność enzymatyczną, np. fenobarbital, fenytoina i karbamazepina, mogą przyspieszać metabolizm toremifenu i w konsekwencji, obniżać jego stężenie w stanie stacjonarym w surowicy. W tych przypadkach może być konieczne podwojenie dobowej dawki leku.

Należy unikać jednoczesnego stosowania środków przeciwzakrzepowych typu warfaryny z toremifenem, gdyż następuje wówczas interakcja prowadząca do istotnego wydłużenia czasu krwawienia.

Metabolizm toremifenu jest hamowany przez leki blokujące układ enzymatyczny CYP3A (odpowiedzialny za metabolizm tego leku) takie, jak przeciwgrzybicze imidazole (ketokonazol); inne leki przeciwgrzybicze (itraconazol, worykonazol, posakonazol); inhibitory proteazy (rytonawir, nelfinawir), makrolidy (klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna). Należy dokładnie rozważyć zastosowanie tych leków jednocześnie z toremifenem.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku Fareston u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Leku Fareston nie należy stosować w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Obserwowano zmniejszanie masy ciała u potomstwa w trakcie laktacji u szczurów.

Leku Fareston nie należy stosować w czasie laktacji.

### Płodność

Toremifen przeznaczony jest dla kobiet po menopauzie.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Toremifen nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: uderzenia gorąca, pocenie się, krwawienia z macicy, upławy białe, zmęczenie, nudności, wysypka, świąd, zawroty głowy, depresja. Objawy są zazwyczaj łagodne i najczęściej związane z hormonalnym działaniem toremifenu.

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana następująco:

bardzo częste ( $\geq 1/10$ );

częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ );

rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ );

bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					rak endometrium	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			utrata apetytu			
Zaburzenia psychiczne		depresja	bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy	bóle głowy			
Zaburzenia oka					przemijające zmętnienie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika				zaburzenia równowagi		
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca		zaburzenia zatorowo-zakrzepowe			

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, wymioty	zaparcia			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	żółtaczką	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pocenie się	wysypka, świąd			łysienie	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi,		krwawienia z macicy, białe upławy	przerost endometrium	polipy endometrium	hiperplazja endometrium	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, obrzęki	zwiększenie masy ciała,			

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe dotyczą zakrzepicy żył głębokich, zakrzepowego zapalenia żył i zatorowości płucnej (patrz także punkt 4.4).

Leczenie toremifenem powoduje zmiany w aktywności enzymów wątrobowych (zwiększenie aktywności aminotransferaz) i, w bardzo rzadkich przypadkach, inne poważniejsze zaburzenia czynności wątroby (żółtaczką).

U kilku pacjentek z przerzutami do kości na początku leczenia występowała hiperkalcemia.

W trakcie leczenia może wystąpić przerost endometrium z powodu częściowego wpływu estrogenowego toremifenu. Istnieje ryzyko wzrostu częstości występowania innych zmian endometrium, w tym hiperplazji, polipów i raka. Może to być spowodowane podstawowym mechanizmem/stymulacją estrogenową (patrz także punkt 4.4).

Fareston powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT (porównaj punkt 4.4).

#### 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 „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Zaburzenia równowagi, bóle i zawroty głowy obserwowano u zdrowych ochotników po podaniu dawki 680 mg na dobę. Możliwość powodowania przez Fareston zależnego od dawki wydłużenia odstępu QTc należy również brać pod uwagę w przypadkach przedawkowania.

Nie istnieje swoista odtrutka przeciw zatruciu toremifenem. Leczenie jest objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, Antyestrogeny, kod ATC: L02 BA 02

Toremifen jest niesteroidową pochodną trójfenyloetylenu. Podobnie jak inni przedstawiciele tej grupy leków, np.: tamoksyfen, kломifen, toremifen wiąże się z receptorami estrogenowymi i, w zależności od czasu stosowania, gatunku zwierzęcia, płci i organu, działa estrogenowo lub przeciwestrogenowo. Jednakże, zasadniczo, niesteroidowe pochodne trójfenyloetylenu u szczurów i ludzi wykazują głównie działanie przeciwestrogenowe, a u myszy estrogenowe.

U pacjentek po menopauzie z rakiem piersi podczas leczenia toremifenem występuje nieznaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu i lipoprotein niskiej gęstości (LDL) w surowicy krwi.

Toremifen wykazuje powinowactwo do receptorów estrogenowych, konkurencyjnie do estradiolu i hamuje indukowaną przez estrogen syntezę DNA oraz replikację komórek. W przypadku niektórych raków eksperymentalnych i (lub) stosowania wysokich dawek toremifenu, produkt wykazywał nieestrogenozależne działanie przeciwnowotworowe.

Przeciwnowotworowe działanie toremifenu na raka piersi w znacznej mierze wynika z jego działania przeciwestrogenowego, mimo że inne mechanizmy działania (zmiany w ekspresji onkogenowej, wydzielanie czynnika wzrostu, indukcja apoptozy oraz wpływ na kinetykę cyklu komórkowego) mogą także uczestniczyć w działaniu przeciwnowotworowym.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Toremifen jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 3 godzinach (od 2 – 5 godzin). Przyjmowanie pokarmu nie zmniejsza stopnia absorpcji, ale może opóźnić wystąpienie stężenia maksymalnego o 1,5 – 2 godzin, co jednak nie ma znaczenia klinicznego. Zmiany w wyniku równoczesnego przyjmowania pokarmu nie mają znaczenia klinicznego.

#### Dystrybucja

Krzywa przedstawiająca stężenie leku w surowicy może być opisana równaniem dwuwykładniczym. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 4 godziny (zakres od 2 – 12 godzin), a w fazie eliminacji 5 dni (2 – 10 dni). Podstawowe parametry farmakokinetyczne (CL – klirens całkowity i V- objętość dystrybucji) nie mogą być oznaczone z powodu braku badania po podaniu leku dożylnie. Toremifen wiąże się w >99,5% z białkami surowicy, głównie z albuminami. Toremifen w dawce dobowej od 11 mg do 680 mg, wykazuje liniową kinetykę stężeń w surowicy. Po podaniu zalecanej dobowej dawki toremifenu 60 mg w stanie stacjonarnym uzyskiwano średnie wartości stężeń 0,9 µg/ml (zakres od 0,6 – 1,3 µg/ml).

#### Metabolizm

Toremifen jest szybko metabolizowany, a głównym metabolitem występującym w surowicy ludzkiej jest N-demetylotoremifen, charakteryzujący się średnim okresem półtrwania 11 dni (zakres 4 – 20 dni). W stanie stacjonarnym jego stężenie w surowicy jest dwukrotnie wyższe niż stężenie substancji macierzystej. Charakteryzuje się podobnym przeciwestrogenowym i słabszym przeciwnowotworowym działaniem w porównaniu z substancją macierzystą.

Metabolit ten wiąże się z białkami surowicy nawet w większym stopniu niż toremifen, a frakcja związana stanowi > 99,9%. W surowicy ludzkiej zidentyfikowano trzy inne metabolity, występujące

w niższym stężeniu: deaminohydroksytoremifen, 4-hydroksytoremifen i N,N-didemetylotoremifen. Mają one teoretycznie działanie hormonalne, ale ich stężenie w czasie terapii toremifenem jest za małe, żeby miało większe znaczenie biologiczne.

### Eliminacja

Większość leku jest wydalana z kałem w postaci metabolitów. Można się spodziewać leku w krążeniu wątrobowym-jelitowym. Z moczem wydalane jest około 10% podanej dawki. Wskutek powolnej eliminacji, lek osiąga stan stacjonarny w surowicy po 4 do 6 tygodniach.

### Charakterystyka grup pacjentów

Po podaniu toremifenu w dawce 60 mg na dobę nie występuje korelacja dodatnia pomiędzy klinicznym oddziaływaniem przeciwnowotworowym i stężeniem leku w surowicy.

Brak danych na temat metabolizmu polimorficznego. Metabolizm toremifenu powiązany jest z występowaniem w organizmie ludzkim, zależnej od cytochromu P-450, wielofunkcyjnej oksydazy wątrobowej, a szlak metaboliczny N-demetylacji zależy głównie od aktywności układu enzymatycznego CYP 3A.

Badania farmakokinetyczne toremifenu były prowadzone jako badania otwarte z udziałem 4 równoległych, dziesięcioosobowych grup: zdrowi pacjenci, pacjenci z uszkodzoną wątrobą (średnie wartości AspAT 57 j.m./l – średnie wartości AlAT 76 j.m./l – średnie gamma GT 329 j.m./l), pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (średnie wartości AspAT 25 j.m./l – średnie wartości AlAT 30 j.m./l – średnie gamma GT 91 j.m./l – pacjenci leczeni przeciwpadaczkowo) oraz pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny: 176  $\mu$ mol/l). Parametry kinetyczne toremifenu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek były nieznacznie zmienione w porównaniu z parametrami kinetycznymi toremifenu osób zdrowych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność po dawce jednorazowej toremifenu jest mała, LD<sub>50</sub> u szczurów i myszy jest wyższa niż 2000 mg/kg. W badaniach toksyczności po dawce wielokrotnej przyczyną śmierci szczurów było rozszerzenie żołądka. Inne zmiany kliniczne nie miały znaczenia toksykologicznego. W badaniach na szczurach toremifen nie wykazuje oddziaływania genotoksycznego i rakotwórczego. W badaniach na myszach, estrogeny indukowały powstawanie nowotworów jajników i jąder, a także nadmierny rozrost kości i raka kości. Toremfifen charakteryzuje się gatunkowo specyficznym dla myszy działaniem estrogenopodobnym i wywołuje podobne nowotwory. Te zmiany kliniczne mogą mieć niewielkie znaczenie w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku u ludzi, u których toremifen wykazuje głównie działanie przeciwestrogenowe.

W nieklinicznych badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, iż toremifen i jego metabolit mogą powodować wydłużenie okresu repolaryzacji mięśnia sercowego, co może być wywołane blokadą kanałów hERG.

W warunkach *in vivo*, wysokie stężenie w osoczu u małp powodowało 24% wydłużenie odstępu QTc, co pokrywa się z obserwacjami dotyczącymi odstępu QTc u ludzi.

Należy też zauważyć, że C<sub>max</sub> u małp (1800 ng/ml) jest dwukrotnie wyższy niż C<sub>max</sub> u ludzi po dawce dobowej wynoszącej 60 mg.

Badania oceniające potencjały czynnościowe w izolowanych sercach królików wykazały, że toremifen wywołuje zmiany elektrofizjologiczne pojawiające się przy stężeniach mniej więcej 10-krotnych w porównaniu z wyliczonym wolnym stężeniem terapeutycznym u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia kukurydziana  
Laktoza jednowodna  
Powidon  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Stearynian magnezu  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Koloidalny dwutlenek krzemu bezwodny.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z zielonej folii PCW/Al. w kartonowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 luty 1996



Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 luty 2006

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu>