

---

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alphagan, 2 mg/ml, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2,0 mg brymonidyny winianu, co odpowiada 1,3 mg brymonidyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: produkt leczniczy zawiera 0,05 mg/ml chlorku benzalkoniowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Klarowny roztwór zielonkawo-żółty lub lekko zielonkawo-żółty.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Alphagan jest stosowany w celu obniżenia podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym:

- W monoterapii u pacjentów, u których leczenie miejscowymi lekami blokującymi receptory  $\beta$ -adrenergiczne (beta-adrenolitykami) jest przeciwwskazane.

- Jako leczenie wspomagające w połączeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie śródgałkowe, kiedy ciśnienie śródgałkowe jest niewystarczająco zmniejszane przy zastosowaniu pojedynczego leku (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w wieku podeszłym)*

Zalecaną dawką jest jedna kropla produktu leczniczego Alphagan do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę, w przybliżeniu w odstępie 12-godzinnym. Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Alphagan nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Alphagan u młodzieży (12–17 lat).

Alphagan jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci w wieku poniżej 2 lat, jak również nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 12 lat (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.9). Wiadomo, że u noworodków mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Alphagan u dzieci nie zostały ustalone.

### *Sposób podawania*

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu ograniczenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku zaleca się natychmiast po zakropleniu uciśnięcie przez jedną minutę worka łzowego w kącie przysrodkowym oka.

Jeśli podawany jest więcej niż jeden produkt okulistyczny stosowany miejscowo, inny produkt leczniczy należy zakraplać w odstępie 5–15 minut.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Noworodki i dzieci poniżej 2 lat (patrz punkt 4.8).
- Pacjenci przyjmujący inhibitory oksydazy monoaminowej (IMAO);
- Pacjenci przyjmujący leki przeciwdepresyjne, które wpływają na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna).

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

### *Populacja pediatryczna*

Dzieciom w wieku 2 lat i starszym, zwłaszcza w wieku 2–7 lat i (lub) o masie ciała  $\leq 20$  kg, należy podawać produkt leczniczy ostrożnie przy dokładnej obserwacji, ze względu na wysoką częstość i duże nasilenie występującej senności (patrz punkt 4.8).

### *Zaburzenia serca*

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką lub niestabilną i nie reagującą na leczenie chorobą wieńcową.

### *Zaburzenia oka*

W przebiegu badań klinicznych u niektórych pacjentów (12,7%) po zastosowaniu produktu leczniczego Alphagan obserwowano reakcję alergiczną dotyczącą oczu (szczegóły patrz punkt 4.8.). W razie zaobserwowania reakcji alergicznej należy przerwać stosowanie produktu Alphagan.

Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości dotyczące oczu po zastosowaniu produktu leczniczego Alphagan 2 mg/ml, przy czym niektóre ze zgłoszeń określono jako powiązane ze wzrostem ciśnienia wewnątrz oka.

### *Zaburzenia naczyniowe*

Alphagan należy stosować ostrożnie u pacjentów z depresją, niewydolnością krążenia mózgowego lub wieńcowego, zespołem Raynauda, hipotonią ortostatyczną lub zakrzepowo-zarostowym zapaleniem naczyń.

### *Niewydolność wątroby i nerek*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Alphagan u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek; należy zachować ostrożność podczas leczenia takich pacjentów produktem leczniczym Alphagan.

### *Chlorek benzalkoniowy*

Chlorek benzalkoniowy wchodzący w skład produktu leczniczego Alphagan jako środek konserwujący, może powodować podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki.

Alphagan należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Produkt Alphagan jest przeciwwskazany u pacjentów poddanych terapii z zastosowaniem inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) i pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne wpływające na przekąźnictwo noradrenergiczne (tj. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i mianseryna), (patrz punkt 4.3).

Mimo, że badania specyficznych interakcji lekowych z produktem Alphagan nie zostały przeprowadzone, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działania addycyjnego lub nasilenia działania gdy produkt jest stosowany z lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) np.: alkoholem, barbituranami, opioidowymi lekami przeciwbólowymi, lekami uspokajającymi i znieczulającymi.

Brak danych dotyczących stężenia krążących katecholamin po zastosowaniu produktu Alphagan. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących leki, które mogą wpływać na metabolizm i wychwytywanie z krążenia amin, np.: chloropromazyny, metylfenidatu, rezerpiny.

U niektórych pacjentów po zastosowaniu produktu Alphagan obserwowano klinicznie nieistotne obniżenie ciśnienia tętniczego. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze i (lub) glikozydów nasercowych równocześnie z produktem Alphagan.

Zaleca się ostrożność na początku leczenia lub w przypadku zmiany dawki leków stosowanych ogólnie (bez względu na postać farmaceutyczną), które mogą wchodzić w interakcję z  $\alpha$ -adrenergicznymi agonistami lub zmieniać ich aktywność np. agoniści lub antagoniści receptorów adrenergicznych (izoprenalina, prazosyna).

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

### Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży nie zostało ustalone. W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego winianu brymonidyny. U królików, w przypadku stężeń w osoczu większych niż osiągnięte w terapii ludzi okazało się, że produkt powoduje zwiększoną ilość wczesnych poronień i zmniejszenie masy urodzeniowej.

Alphagan należy stosować w ciąży tylko, jeśli korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy brymonidyna przenika do mleka matki. Substancja czynna jest wydzielana z mlekiem karmiących szczurów. Produktu Alphagan nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

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

Alphagan może powodować znużenie i (lub) senność, co może osłabiać zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn. Alphagan może powodować zamazane i (lub) zaburzone widzenie, co może osłabiać zdolność kierowania pojazdami lub obsługiwanie urządzeń

mechanicznych, zwłaszcza w nocy lub przy słabym oświetleniu. Pacjent powinien poczekać do ustąpienia tych objawów, zanim będzie prowadził pojazd mechaniczny lub obsługiwał urządzenie mechaniczne w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej obserwowane działania niepożądane to suchość w ustach, przekrwienie spojówek oraz uczucie pieczenia i klucia, które obserwowano u 22-25% pacjentów. Powyższe objawy są zwykle przemijające i niezbyt często z powodu ich nasilenia konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Objawy reakcji alergicznej dotyczącej oczu obserwowano w badaniach klinicznych u 12,7% pacjentów (co było przyczyną przerwania leczenia u 11,5% badanych). Reakcje alergiczne dotyczące oczu występowały u większości pacjentów pomiędzy 3 a 9 miesiącem leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość definiowana jest następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznanie (nie mogą zostać ocenione na podstawie istniejących danych).

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Niezbyt często: ogólna reakcja alergiczna.

##### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt często: depresja;

Bardzo rzadko: bezsenność.

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Bardzo często: ból głowy, senność.

Często: zawroty głowy, zaburzenia smaku.

Bardzo rzadko: omdlenia

##### *Zaburzenia oka*

Bardzo często:

- podrażnienie oka, (przekrwienie, pieczenie i klucie, swędzenie, uczucie obecności ciała obcego, grudki spojówkowe);

- zamglone widzenie

- alergiczne zapalenie powiek, alergiczne zapalenie powiek i spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, reakcje alergiczne dotyczące oczu i grudkowe zapalenie spojówek.

Często:

- miejscowe podrażnienie (przekrwienie i obrzęk powiek, zapalenie powiek, obrzęk spojówek, obecność wydzieliny w worku spojówkowym, ból oka i łzawienie);

- światłowstręt;

- nadżerka i zabarwienie rogówki;

- suchość oka;

- zblednięcie spojówek;

- zaburzenie widzenia;

- zapalenie spojówek.

Bardzo rzadko:

- zapalenie tęczęwki, zwężenie źrenicy.

##### *Zaburzenia serca*

Niezbyt często: kołatanie serca/arytmie (w tym bradykardia, tachykardia).

##### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Często: objawy ze strony górnych dróg oddechowych;

Niezbyt często: suchość w jamie nosowej;  
Rzadko: duszność.

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Bardzo często: suchość w jamie ustnej;  
Często: objawy żołądkowo-jelitowe.

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Bardzo często: zmęczenie;  
Często: osłabienie.

Poniżej wymienione działania niepożądane zaobserwowano w praktyce klinicznej po wprowadzeniu produktu Alphagan do obrotu. Raporty pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń populacji o nieznaney wielkości, dlatego też nie jest możliwe sporządzenie oceny częstości.

#### Częstość nieznana:

##### *Zaburzenia oka*

- zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka);
- swędzenie powiek.

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Reakcje skórne obejmujące rumień, obrzęk twarzy, swędzenie, wysypkę i rozszerzenie naczyń krwionośnych.

U noworodków i niemowląt, którym podawano brymonidynę w leczeniu jaskry wrodzonej, zgłaszano objawy przedawkowania brymonidyny, takie jak utrata świadomości, letarg, senność, obniżenie ciśnienia tętniczego, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica, bledość, zahamowanie oddechu i bezdech (patrz punkt 4.3).

W 3 miesięcznych badaniach 3 fazy z udziałem dzieci w wieku 2–7 lat z jaskrą niedostatecznie kontrolowaną za pomocą beta-adrenolityków, zgłaszano częste występowanie senności (55%) po zastosowaniu produktu Alphagan jako terapii uzupełniającej. U 8% dzieci objaw ten był ciężki i u 13% prowadził do przerwania terapii. Występowanie objawu senności malało wraz ze wzrostem wieku dzieci, najmniejszy wzrost senności obserwowano w grupie wiekowej 7 lat (25%), natomiast największy wzrost częstości występowania u dzieci ważących  $\leq 20$  kg (63%) w porównaniu do dzieci ważących  $> 20$  kg (25%) (patrz 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 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, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Przedawkowanie po podaniu do oka (dorośli):

W opisanych przypadkach, zgłaszane zdarzenia były tożsame z wymienionymi jako działania niepożądane.

Przedawkowanie układowe w następstwie przypadkowego spożycia (dorośli):  
Istnieją ograniczone dane dotyczące przypadkowego spożycia brymonidyny przez dorosłych pacjentów. Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym było obniżenie ciśnienia tętniczego. Po zgłoszonym epizodzie obniżenia ciśnienia tętniczego wystąpiło nadciśnienie „z odbicia”.

Postępowanie w przypadku doustnego przedawkowania obejmuje terapię wspomagającą i objawową; należy utrzymywać czynność dróg oddechowych pacjenta.

Opisywano objawy doustnego przedawkowania innych alfa-2-agonistów, takie jak: niedociśnienie tętnicze, osłabienie, wymioty, letarg, uspokojenie polekowe, bradykardia, arytmia, zwężenie źrenic, bezdech, obniżone napięcie mięśni, hipotermia, zahamowanie oddechu i napad drgawkowy.

Populacja pediatryczna

Opublikowano albo nadesłano do firmy Allergan liczne zgłoszenia poważnych zdarzeń niepożądanych po przypadkowym spożyciu brymonidyny przez pacjentów pediatrycznych. U tych osób występowały objawy działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy, zwykle przejściowa śpiączka lub zaburzenia świadomości, letarg, senność, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, błądność, zahamowanie oddychania i bezdech. Objawy te wymagały przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej oraz intubacji, o ile istniały wskazania. U wszystkich pacjentów zgłoszono pełne ustąpienie objawów, zwykle w ciągu 6 - 24 godzin.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Sympatykomimetyki stosowane w jaskrze – brymonidyna.  
Kod ATC: S01E A05

Brymonidyna jest 1000 razy silniejszym selektywnym agonistą alfa-2-adrenoreceptora, niż alfa-1-adrenoreceptora.

Wskutek tej selektywności nie rozszerza źrenicy i nie powoduje skurczu naczyń włosowatych przeszczepów ksenogenicznych siatkówki ludzkiej.

Miejscowe podanie winianu brymonidyny powoduje obniżenie ciśnienia śródgałkowego z minimalnym oddziaływaniem na parametry układu sercowo-naczyniowego i oddechowego.

Istnieje niewiele doniesień o stosowaniu winianu brymonidyny u pacjentów z astmą oskrzelową; wynika z nich, że działania niepożądane nie są w tej grupie pacjentów nasilone.

Alphagan jest lekiem o szybkim początku działania; maksymalne działanie hipotensyjne występuje po 2 godzinach od momentu podania leku. W dwóch jednorocznych badaniach wykazano, że Alphagan obniża ciśnienie śródgałkowe średnio od 4 do 6 mmHg.

Z badań fluorofotometrycznych na zwierzętach i ludziach wynika, że winian brymonidyny ma podwójny mechanizm działania. Obniża ciśnienie śródgałkowe przez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej oraz poprawę jej odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Badania kliniczne wykazały, że Alphagan jest skuteczny w skojarzeniu z miejscowymi beta-adrenolitykami. Krótkoterminowe badania wskazują również, że Alphagan wykazuje istotny klinicznie efekt terapeutyczny w połączeniu z trawoprostem (6 tygodni) i latanoprostem (3 miesiące).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### **a) Charakterystyka ogólna**

Po miejscowym podaniu 0,2% roztworu dwa razy na dobę przez 10 dni, stężenie w osoczu było małe (średnie  $C_{max}$  wynosiło 0,06 ng/ml). Po wielokrotnym (2 razy na dobę przez 10 dni) zakropieniu nastąpiła niewielkiego stopnia kumulacja leku we krwi. Pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie 12 godzin ( $AUC_{0-12h}$ ) wynosiło 0,31 ng · godz/ml, w porównaniu do 0,23 ng · godz/ml po podaniu pierwszej dawki. U człowieka po miejscowym podaniu produktu średni okres półtrwania we krwi krążącej wynosił w przybliżeniu 3 godz.

Po miejscowym podaniu brymonidyna wiąże się z białkami osocza w około 29%.

Brymonidyna wiąże się odwracalnie z melaniną tkanek oka zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Po dwóch tygodniach zakraplania leku, stężenie brymonidyny w tęczówce, ciebie rzęskowym oraz naczyniówce i siatkówce było 3 do 17 razy większe, niż po pojedynczej dawce. Gromadzenie to nie występuje w przypadku braku melaniny.

Znaczenie wiązania się leku z melaniną u ludzi nie jest jasne. Jednakże, nie znaleziono istotnych działań niepożądanych dotyczących oczu podczas badania biomikroskopowego oka pacjentów leczonych produktem Alphagan przez ponad jeden rok. Nie stwierdzono także znaczącego działania toksycznego na oczy, w trwających jeden rok badaniach bezpieczeństwa stosowania leku przeprowadzanych na małpach, którym podawano winian brymonidyny w dawkach cztery razy większych niż zalecane u ludzi.

Brymonidyna po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i szybko wydalana. Większa część dawki (około 75%) jest wydalana w postaci metabolitów w moczu w ciągu pięciu dni; nie wykryto niezmienionego leku w moczu. Badania *in vitro* wykonane na zwierzętach i hodowlach komórkowych ludzkiej wątroby, wskazują, że metabolizm jest w dużym stopniu zależny od oksydazy aldehydowej i cytochromu P450. Stąd wydalanie z organizmu wydaje się być związane z metabolizmem w wątrobie.

Profil kinetyczny:

Podanie miejscowe dawki 0,08%, 0,2% lub 0,5% nie powoduje dużych różnic wielkości parametrów  $C_{max}$  i AUC w osoczu.

#### b) Charakterystyka u pacjentów

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku:

Po pojedynczej dawce  $C_{max}$ , AUC oraz okres półtrwania są podobne u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) i młodszych pacjentów, co wskazuje, że ogólnoustrojowe wchłanianie i wydalanie nie zależą od wieku.

Opierając się na danych z 3 miesięcznego badania klinicznego z udziałem pacjentów w podeszłym wieku można stwierdzić, że ogólnoustrojowe narażenie na brymonidynę było bardzo małe.

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

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania karcynogennego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek  
Alkohol poliwinylowy  
Sodu chlorek  
Sodu cytrynian dwuwodny

---

Kwas cytrynowy jednowodny  
Kwas solny (do uzyskania pH od 6,3 do 6,5)  
Sodu wodorotlenek (do uzyskania pH od 6,3 do 6,5)  
Woda oczyszczona

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Okres ważności produktu leczniczego Alphagan wynosi, licząc od daty produkcji:  
2 lata w zamkniętym opakowaniu 2,5 ml;  
3 lata w zamkniętym opakowaniu 5 ml i 10 ml.

Po pierwszym otwarciu butelki okres ważności wynosi 28 dni.

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

Alphagan należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka polietylenowa z kroplomierzem w tekturowym pudełku.  
Opakowania po 2,5 ml; 5 ml i 10 ml.  
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

AbbVie Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21B  
02-676 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

8650

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

01.03.2001 / 23.01.2006 / 22.02.2011

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