

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tetmodis, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 25 mg tetrabenazyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 60,8 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Żółta, okrągła, z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym napisem „TE25” z tyłu tabletki.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tetmodis jest wskazany do stosowania w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w chorobie Huntingtona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki doustne. Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń hiperkinetycznych.

Dawkowanie

Dorośli

Choroba Huntingtona

Dawkowanie i sposób podawania są indywidualne dla każdego pacjenta i dlatego też przedstawiono tu jedynie wskazówki.

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz do trzech razy na dobę. Dawka może zostać zwiększona co każde trzy lub cztery dni o 12,5 mg do zaobserwowania optymalnego działania lub do wystąpienia objawów nietolerancji (sedacja, parkinsonizm, depresja).

Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg.

W przypadku braku poprawy po zastosowaniu maksymalnej dawki przez okres siedmiu dni, jest mało prawdopodobne, że substancja czynna będzie skuteczna dla pacjenta, zarówno poprzez zwiększenie dawki, jak i wydłużenie czasu trwania leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

Dotychczas nie przeprowadzono specyficznych badań w grupie osób w podeszłym wieku, ale tetrabenazyna była podawana pacjentom w podeszłym wieku w dawce standardowej bez działań niepożądanych. Działania niepożądane podobne do objawów choroby Parkinsona występują u tych pacjentów dość często i mogą ograniczać wielkość dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci. Lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie przeprowadzono dotychczas badań w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Zalecana jest ostrożność w leczeniu tych pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Tetrabenazyna może hamować działanie rezerpiny. Dlatego też substancje te nie powinny być przyjmowane jednocześnie. Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy.
- Zaburzenia czynności wątroby
- Zespół hipokinezy i sztywności ruchowej (parkinsonizm).
- Nieleczona lub nieodpowiednio leczona depresja. Pacjenci ze skłonnościami samobójczymi.
- Karmienie piersią.
- Guz chromochłonny.
- Guzy zależne od prolaktyny, na przykład przysadki mózgowej lub rak piersi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy stopniowo dostosowywać dawkę tetrabenazyny, aby ustalić największą dawkę dla każdego pacjenta.

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że metabolity tetrabenazyny, α -HTBZ i β -HTBZ, są substratami izoenzymu CYP2D6 (patrz punkt 5.2). W związku z tym, na dawkowanie wpływ mogą mieć aktywność CYP2D6 u danego pacjenta oraz przyjmowane jednocześnie leki, które są silnymi inhibitorami CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie tetrabenazyną, dawkę należy powoli dostosowywać w ciągu kilku tygodni, aby umożliwić określenie dawki, która zmniejsza nasilenie płasawicy, a jednocześnie jest dobrze tolerowana. Jeśli działania niepożądane nie ustępują, bądź ich nasilenie nie zmniejsza się, należy rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.

Po ustabilizowaniu dawki, leczenie należy okresowo weryfikować biorąc pod uwagę chorobę podstawową oraz jednocześnie stosowane przez pacjenta leki (patrz punkt 4.5).

Parkinsonizm

Tetrabenazyna może wywoływać objawy parkinsonizmu lub powodować zaostrzenie objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę, a jeśli objawy nie ustępują, rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.

Sedacja i senność

Sedacja jest najczęstszym działaniem niepożądanym tetrabenazyny ograniczającym wielkość dawki. Dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność do momentu ustalenia dawki podtrzymującej tetrabenazyny i wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy, zanim podejmą się zadań wymagających czujności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie niebezpiecznych maszyn.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Opisywano złośliwy zespół neuroleptyczny podczas stosowania tetrabenazyny i po nagłym przerwaniu jej przyjmowania.

Złośliwy zespół neuroleptyczny jest rzadkim powikłaniem leczenia tetrabenazyną. Złośliwy zespół neuroleptyczny występuje najczęściej na początku leczenia, w reakcji na zmiany dawki albo po długotrwałej terapii. Głównymi objawami tego stanu są zaburzenia psychiczne, sztywność, hipertermia, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego (nadmierne pocenie się i wahania ciśnienia krwi) oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie podejrzenia wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego, należy natychmiast przerwać stosowanie tetrabenazyny i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Wydłużenie skorygowanego odstępu QTc

Tetrabenazyna powoduje nieznaczne wydłużenie (do 8 ms) skorygowanego odstępu QT.

Tetrabenazynę należy stosować ostrożnie w połączeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają QTc oraz u pacjentów z zespołami wrodzonego wydłużonego odstępu QT oraz zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Depresja/skłonności samobójcze

Tetrabenazyna może wywoływać lub nasilać objawy depresji. Opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu pacjentów z depresją bądź próbą samobójczą w wywiadzie, a także pacjentów z myślami samobójczymi (patrz punkt 4.3). Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych. Ponadto należy poinformować pacjentów oraz ich opiekunów o istniejącym ryzyku i pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niepokojących objawów lekarzowi prowadzącemu.

W przypadku wystąpienia depresji lub myśli samobójczych postępowanie może obejmować zmniejszenie dawki tetrabenazyny i (lub) rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym.

W przypadku wystąpienia ciężkiej lub uporczywej depresji bądź myśli samobójczych należy rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny i rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym.

Przyjmowanie tetrabenazyny przez pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie wiąże się z ryzykiem wystąpienia lub nasilenia napadów gniewu i zachowań agresywnych.

Inhibitory MAO

Stosowanie inhibitorów MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) i należy przerwać ich stosowanie na 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną.

Akatyzja, niepokój i pobudzenie

Pacjentów przyjmujących tetrabenazynę należy monitorować pod kątem obecności objawów pozapiramidowych i akatyzji, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niepokoju i pobudzenia, które mogą wskazywać na rozwoju akatyzji. W przypadku wystąpienia akatyzji należy zmniejszyć dawkę tetrabenazyny. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie leczenia.

Hipotensja ortostatyczna

Tetrabenazyna w dawkach terapeutycznych może wywoływać hipotensję ortostatyczną. Należy to wziąć pod uwagę, stosując tetrabenazynę u pacjentów, którzy mogą być podatni na hipotensję lub jej skutki. U pacjentów podatnych na hipotensję należy rozważyć monitorowanie parametrów życiowych przy przyjmowaniu pozycji stojącej.

Hiperprolaktynemia

Tetrabenazyna powoduje zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi u ludzi. Po podaniu dawki 25 mg zdrowym ochotnikom maksymalne stężenie prolaktyny w osoczu zwiększało się cztero- lub pięciokrotnie. Doświadczenia na hodowlach tkankowych wskazują, iż w warunkach *in vitro* około jedna trzecia przypadków raka piersi to guzy prolaktynozależne, co stanowi czynnik potencjalnie istotny w przypadku rozważania leczenia tetrabenazyną u pacjentek z rakiem piersi w wywiadzie. Mimo, że zwiększenie stężenia prolaktyny może powodować brak miesiączki, mlekotok, ginekomastię

i impotencję, znaczenie kliniczne zwiększonego stężenia prolaktyny w surowicy u większości pacjentów jest nieznane.

Przewlekłe zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy (choć nieoceniane w programie opracowywania tetrabenazyny) wiąże się z małym stężeniem estrogenu oraz zwiększonym ryzykiem osteoporozy. W przypadku klinicznego podejrzenia hiperprolaktynemii objawowej, należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne i rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.

Wiązanie z tkankami zawierającymi melaninę

Z uwagi na wiązanie się tetrabenazyny lub jej metabolitów z tkankami zawierającymi melaninę, z czasem może dojść do ich kumulacji w tych tkankach. Zwiększa to możliwość toksycznego wpływu tetrabenazyny na tkanki podczas długotrwałego stosowania. Znaczenie kliniczne wiązania tetrabenazyny z tkankami zawierającymi melaninę jest nieznane.

Pomimo braku konkretnych zaleceń dotyczących okresowych badań okulistycznych, należy brać pod uwagę możliwość wpływu tetrabenazyny na narząd wzroku w przypadku długotrwałej ekspozycji.

Interakcje lek-choroba

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Tetmodis nie powinien być stosowany jednocześnie z rezerpiną i inhibitorami MAO.

Podczas stosowania produktu Tetmodis należy zachować ostrożność w podawaniu lewodopy.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, alkoholem, opioidami, beta-adrenolitykami, lekami przeciw nadciśnieniu, lekami nasennymi i neuroleptykami.

Nie wykonywano badań *in vivo* dotyczących interakcji z tetrabenazyną, a enzymy metabolizujące są znane częściowo. Badania *in vitro* wskazują na to, że tetrabenazyna może być inhibitorem CYP2D6 i z tego względu może powodować zwiększenie stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6.

Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że metabolity tetrabenazyny, α -HTBZ i β -HTBZ, są substratami izoenzymu CYP2D6. Inhibitory CYP2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna, terbinafina, moklobemid oraz chinidyna) mogą powodować zwiększenie stężenia w osoczu α -HTBZ i β -HTBZ, dlatego należy łączyć je z ostrożnością. Może okazać się konieczne zmniejszenie dawki tetrabenazyny.

Tetrabenazynę można stosować z ostrożnością w połączeniu z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, w tym lekami przeciwpyschotycznymi (np. chlorpromazyna, tioridazyna), antybiotykami (np. gatifloksacyna, moksyfloksacyna) oraz lekami antyarytmicznymi klasy IA i III (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron, sotalol).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach były niewystarczające do oceny wpływu na przebieg ciąży, rozwoju zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3). Nie ma danych lub są niewystarczające dane odnośnie stosowania tetrabenazyny u kobiet w ciąży, a potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane. Produkt Tetmodis nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, chyba że nie jest dostępne inne leczenie.

Karmienie piersią

Tetrabenazyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). W razie konieczności leczenia tetrabenazyną, należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Badania tetrabenazyny na zwierzętach nie wykazały jej wpływu na ciążę lub przeżywalność płodu. Cykl miesięczny samic ulegał wydłużeniu. Obserwowano również opóźnione wystąpienia okresu płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjentów, że produkt Tetmodis może powodować senność i w ten sposób w różnym stopniu wpływać na ich zdolność wykonywania zadania wymagające znacznej sprawności psychofizycznej (zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn itd.), w zależności od dawki i indywidualnej podatności.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją MedDRA i częstością ich występowania:

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 ($< 1/10\ 000$)

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: depresja

Często: lęk, bezsenność, dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność (po większych dawkach), objawy podobne do objawów choroby Parkinsona (po większych dawkach)

Niezbyt często: zaburzenia świadomości

Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: utrudnione przełykanie, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ciężki zespół pozapiramidowy, w tym sztywność mięśni, zaburzenia autonomiczne

Bardzo rzadko: uszkodzenie mięśni szkieletowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: hipotermia

W odniesieniu do następujących działań niepożądanych niemożliwe jest oszacowanie ich częstości występowania na podstawie dostępnych danych:

Zaburzenia psychiczne: dezorientacja, nerwowość

Zaburzenia układu nerwowego: ataksja, akatyzja, dystonia, zawroty głowy, amnezja

Zaburzenia serca: bradykardia

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia żołądka i jelit: ból w nadbrzuszu, suchość w ustach

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:

Departament 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>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania mogą obejmować senność, nadmierne pocenie się, niedociśnienie i hipotermię. Leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX06

Mechanizm ośrodkowy działania produktu Tetmodis jest bardzo podobny do mechanizmu działania rezerpiny, lecz różni go od niej mniejsze działanie obwodowe i dużo krótsze działanie.

Badania na zwierzętach wykazały, że tetrabenazyna zaburza metabolizm amin biogennych, na przykład serotoniny i noradrenaliny, a działanie to ogranicza się do mózgu. Przypuszcza się, że ten wpływ tetrabenazyny na aminy w mózgu stanowi wyjaśnienie skutków klinicznych w mózgu.

Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach neuronów presynaptycznych ośrodkowego układu nerwowego. Skutkuje to zmniejszeniem stężenia monoamin, w tym dopaminy. Zmniejszenie stężenia dopaminy powoduje hipokinezę, prowadzącą do zmniejszenia nasilenia płasawicy.

Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach synaptycznych nerwów poprzez odwracalne i krótkotrwałe powiązanie z pęcherzykowym transporterem monoamin (ang. *vesicular monoamine transporter* – VMAT). VMAT2 transportuje monoaminy szczególnie w neuronach obwodowych i ośrodkowych, podczas gdy VMAT1 reguluje transport w obwodowej tkance chromochłonnej. Tetrabenazyna ma większe powinowactwo do VMAT2 niż VMAT1. Wskutek tego tetrabenazyna ma działanie krótkotrwałe, w nieznacznym stopniu wpływające na obwodowy układ nerwowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie/ Dystrybucja

Tetrabenazyna wchłaniana jest szybko i w całości po podaniu doustnym. Przyjmowanie pokarmu nie zmienia jej wchłaniania.

Badania kliniczne wykazały, iż pojedyncza dawka tetrabenazyny ulega znacznemu wchłonięciu ($\geq 75\%$) z przewodu pokarmowego.

Stężenie tetrabenazyny w osoczu ulega gwałtownemu zmniejszeniu, a okres półtrwania wynosi 1,9 godziny.

Metabolizm

Tetrabenazyna ma mały i zmienny stopień dostępności biologicznej (4,9% do 6%). Wydaje się, że jest intensywnie metabolizowana w procesie metabolizmu pierwszego przejścia. Główne metabolity, alfa dihydrotetrabenazyna (α -HTBZ) i β -dihydrotetrabenazyna (β -HTBZ), powstają w wyniku reakcji redukcji.

Podstawowe produkty przemiany tetrabenazyny, α -HTBZ i β -HTBZ, są metabolizowane przede wszystkim przez izoenzym wątrobowy 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Inhibitory CYP2D6 mogą powodować zwiększenie stężenia tych metabolitów w osoczu.

Eliminacja

Tetrabenazyna jest wydalana głównie z moczem w postaci zmetabolizowanej (tylko 2,1% tetrabenazyny jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem).

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu pojedynczej dawki od 12,5 mg do 50 mg tetrabenazyny maksymalne stężenie w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą zwiększały się proporcjonalnie do dawki, co wskazuje na liniową farmakokinetykę leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym skutki zaobserwowane po doustnym podawaniu tetrabenazyny były związane ze zmniejszeniem stężenia głównych zapasów monoamin. Częstymi objawami są obniżona aktywność, letarg, zez lub przymknięcie oczu. Zaobserwowano skutki farmakologiczne, takie jak sedacja i uznano je za czynnik ograniczający dawkę.

Za pomocą serii konwencjonalnych testów zbadano działanie genotoksyczne tetrabenazyny. W badaniu *in vitro* z tetrabenazyną uzyskano wynik ujemny w zakresie mutacji punktowych i dodatni w zakresie aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego, jedynie w stężeniach cytotoksycznych. Tetrabenazyna nie była genotoksyczna w teście aberracji chromosomowych *in vivo*. Jednakże, nie przeprowadzono badań rakotwórczości.

W badaniu toksycznego wpływu tetrabenazyny na płodność i wczesny rozwój zarodkowy po narażeniu układowym mniejszym niż występujące w warunkach klinicznych, nie stwierdzono jej wpływu na ciążę ani przeżywalność płodu u szczurów. U samic obserwowano wydłużenie fazy cyklu estralnego oraz opóźnione wystąpienia okresu płodności. Tetrabenazyna nie wykazywała wpływu na rozród u samców szczura.

Tetrabenazyna nie wykazała wpływu na rozród i rozwój potomstwa u królików. Jednakże, zaobserwowana ekspozycja układowa była mniejsza niż podczas obserwacji klinicznych. Możliwy wpływ na rozród i rozwój potomstwa były również niewystarczająco zbadane u szczura. W badaniach okołoporodowych i poporodowych u szczura zaobserwowano zwiększoną śmiertelność okołoporodową, której przyczyna jest nieznana.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Talk
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Pojemnik przechowywać w opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik do tabletek z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z zabezpieczeniem gwarancyjnym. Pojemnik zawiera 112 tabletek.

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

Walter Ritter GmbH +Co.KG
Spaldingstr. 110 B
20097 Hamburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17382

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.09.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.09.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO