

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIGNOCAINUM 2% c. NORADRENALINO 0,00125% WZF
(20 mg + 0,025 mg)/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 20 mg lidokainy chlorowodoru jednowodnego (*Lidocaini hydrochloridum monohydricum*) i 0,025 mg noradrenaliny winianu (*Noradrenalini tartras*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sodu pirosiarczynu (E 223), sól.
Każdy ml zawiera 1 mg sodu pirosiarczynu, 2 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny lub prawie bezbarwny, przezroczysty płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Znieczulenie regionalne – nasiękowe, blokady nerwów, pni nerwowych i splotów nerwowych – w chirurgii ogólnej, urologii, ortopedii, ginekologii, położnictwie, stomatologii, ponadto w różnych procedurach diagnostycznych i terapeutycznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Maksymalna, jednorazowa dawka lidokainy z dodatkiem noradrenaliny dla dorosłego pacjenta, w dobrym stanie ogólnym i bez chorób współistniejących wynosi 500 mg i nie powinna przekraczać 7 mg/kg mc.

Lidokainę należy dawkować indywidualnie, kierując się masą ciała pacjenta i jego stanem ogólnym. W trakcie znieczulenia pacjent musi być nadzorowany i należy monitorować jego czynności życiowe.

Siła i czas działania lidokainy zależą od stężenia i objętości podanego roztworu. Zwiększenie objętości i stężenia przyspiesza, wydłuża i nasila działanie miejscowo znieczulające. Dodatek noradrenaliny ma na celu spowolnienie wchłaniania lidokainy z miejsca podania.

Należy zawsze stosować minimalne skuteczne dawki lidokainy, aby ograniczyć ryzyko przedawkowania. Produkt można rozcieńczać 0,9% roztworem chlorku sodu.

Znieczulenie regionalne

Stężenie leku	Rodzaj znieczulenia	Maksymalna dawka lidokainy z dodatkiem noradrenaliny
0,5 - 2%	Znieczulenie nasiękowe	Do 500 mg
0,5 - 2%	Blokady pni i splotów nerwowych	Do 500 mg

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lidokainę lub inne leki miejscowo znieczulające o budowie amidowej, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować do znieczuleń obszarów ciała z anatomicznym lub czynnościowym unaczynieniem końcowym (np. palców u rąk i nóg, czubka nosa, uszu, penisa) ze względu na naczyniokurczowe działanie noradrenaliny mogące doprowadzić do niedokrwienia i martwicy tkanek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Znieczulenie miejscowe przy pomocy lidokainy powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarzy dobrze znających technikę wykonania znieczulenia oraz przeszkolonych w diagnostyce i leczeniu następstw przedawkowania lidokainy, które mogą pojawić się w trakcie znieczulenia regionalnego. W pomieszczeniu, w którym wykonywane są znieczulenia musi znajdować się źródło tlenu, sprzęt resuscytacyjny i niezbędne leki. Przed przystąpieniem do znieczulenia należy zapewnić dostęp do żyły. Opóźnienie podjęcia działań resuscytacyjnych może prowadzić do niedotlenienia, kwasicy, zatrzymania czynności serca, a nawet zgonu pacjenta.

Każde wstrzyknięcie lidokainy należy poprzedzić próbą aspiracji, aby uniknąć niezamierzonego podania donaczyniowego.

Warunkami bezpiecznego stosowania lidokainy są: odpowiednie dawkowanie, poprawna technika znieczulenia, przestrzeganie środków ostrożności oraz gotowość do podjęcia postępowania resuscytacyjnego.

Należy unikać wstrzykiwania w miejscach objętych stanem zapalnym lub zakażeniem, ponieważ stany te mogą zmniejszyć skuteczność znieczulania miejscowego.

Powtarzanie dawek lidokainy może doprowadzić do niebezpiecznego wzrostu jej stężenia w surowicy krwi. Ponieważ ogólna reakcja na wysokie stężenie tego środka zależy od stanu pacjenta, u osób wyniszczonych, w podeszłym wieku oraz dzieci dawkę lidokainy należy dostosować do masy ciała i stanu zdrowia.

Lidokaina jest metabolizowana w wątrobie, dlatego w przypadkach jej niewydolności należy liczyć się z wyższym stężeniem tego środka w płynach ustrojowych.

Pomimo że znieczulenie miejscowe uznawane jest za optymalną technikę znieczulenia, u niektórych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Są to pacjenci:

- z padaczką;
- z zaburzeniami układu oddechowego;
- w podeszłym wieku i chorzy w złym stanie ogólnym;
- z częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia, ponieważ środki miejscowo znieczulające mogą hamować czynność układu przewodzącego serca;
- z zaawansowaną chorobą wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- stosujący leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron) - powinni oni znajdować pod ścisłą obserwacją i należy u tych pacjentów rozważyć monitorowanie zapisu EKG, ponieważ działania

- lidokainy i leków przeciwaritmicznych klasy III na mięsień sercowy mogą się sumować (patrz punkt 4.5);
- z ostrą porfirią. Lidokaina przypuszczalnie zwiększa syntezę porfiryn, dlatego należy go stosować u pacjentów z ostrą porfirią wyłącznie w uzasadnionych lub nagłych wskazaniach. Wobec wszystkich pacjentów z porfirią należy zachować odpowiednie środki ostrożności.

Określone metody znieczulenia miejscowego mogą się wiązać z ciężkimi działaniami niepożądanymi, niezależnie od rodzaju użytego środka miejscowo znieczulającego, np.:

- Przy wstrzykiwaniu w okolice głowy i szyi można omyłkowo podać lek do tętnicy, powodując objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego nawet przy małych dawkach leku.
- Blokada okołoszyjkowa może niekiedy wywoływać bradykardię lub tachykardię u płodu, dlatego konieczne jest dokładne monitorowanie czynności serca płodu.
- Istnieją doniesienia postmarketingowe o przypadkach chondrolizy u pacjentów otrzymujących pooperacyjnie dostawowo ciągły wlew środków miejscowo znieczulających. Większość doniesień dotyczyła chondrolizy w obrębie stawu barkowego. Ze względu na wiele czynników mogących się przyczyniać do wystąpienia chondrolizy i niespójności w piśmiennictwie naukowym związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony. Ciągły wlew dostawowy nie został zatwierdzony jako wskazanie do stosowania lidokainy.

Należy zachować ostrożność stosując produkt lidokainy z dodatkiem noradrenaliny u pacjentów z ciężkimi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, stenoza mitralna), z nadczynnością tarczycy, cukrzycą, guzem chromochłonnym nadnerczy, jaskrą z wąskim kątem.

Podczas znieczulenia należy stale monitorować zarówno stan świadomości, jak i czynność układów krążenia i oddychania. Wczesnymi objawami toksycznych stężeń lidokainy w ośrodkowym układzie nerwowym są: metaliczny smak w ustach, niepokój, szumy uszne, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, drżenia mięśniowe lub senność.

Produkt przeznaczony do wykonywania znieczuleń miejscowych.

Roztworów zawierających środki konserwujące nie należy podawać do przestrzeni podpajęczynówkowej, zewnątrzoponowej, do zbiornika mózdkowo-rdzeniowego ani jakkolwiek inną drogą, w której dochodziłoby do kontaktu z płynem mózgowo-rdzeniowym, jak również śródgałkowo czy pozałkowo.

Ze względu na zawartość sodu pirosiarczynu, produkt rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Produkt leczniczy zawiera 4 mg sodu na każdej ampułce (2 ml) co odpowiada 0,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować szczególne środki ostrożności, jeżeli lidokaina jest stosowana u pacjentów, u których jednocześnie są stosowane inne środki miejscowo znieczulające lub leki o budowie chemicznej podobnej do amidowych środków miejscowo znieczulających jak np. leki przeciwaritmiczne (np. meksyletyna), ponieważ działania toksyczne tych leków mogą się sumować. Badania interakcji lidokainy z lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np. amiodaron) nie były prowadzone, jednak podczas jednoczesnego stosowania obu leków należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Stosowane w leczeniu przeciwdrgawkowym pochodne hydantoiny (np. fenytoina) mogą nasilać kardiodepresyjne działanie lidokainy, ale mogą również przyspieszać jej metabolizm dzięki indukcji enzymatycznej.

Jednoczesne, uzasadnione terapeutycznie stosowanie lidokainy z innymi lekami przeciwarrytmicznymi może nasilać jej niepożądane działania.

Leki beta-adrenolityczne mogą spowolniać metabolizm lidokainy w wątrobie i nasilać jej toksyczność.

Cymetydyna hamuje metabolizm lidokainy, zmniejsza jej klirens wątrobowy i podwyższa stężenie w osoczu.

Duże dawki lidokainy mogą nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie.

Noradrenalina może powodować nagły wzrost ciśnienia tętniczego u pacjentów stosujących trójpiersieniowe leki przeciwdopresyjne, inhibitory MAO lub guanetydynę. Może też osłabiać działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i powodować zaburzenia rytmu serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały teratogennego działania lidokainy.

Nie przeprowadzono dotychczas dostatecznie dużych, dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych kobiet. W związku z tym, produkt może być stosowany u ciężarnych w czasie trwania organogenezy tylko w wyjątkowych przypadkach.

Okres porodu

Środki miejscowo znieczulające podawane w trakcie porodu z łatwością przenikają przez łożysko w związku z czym mogą wywoływać objawy zatrucia zarówno u matki, jak i płodu. Toksyczność lidokainy zależy od metody i techniki znieczulenia oraz zastosowanej dawki. Zatrucie lidokainą wywołuje u płodu zaburzenia czynności serca. Zastosowanie środków o budowie amidowej do blokady okołoszyjkowej w trakcie porodu wywołuje bradykardię u około 30% płodów. Dlatego w tych przypadkach wskazane jest stałe monitorowanie tętna płodu. Zbyt wysokie stężenie lidokainy we krwi matki może wywołać spadek ciśnienia tętniczego. Znieczulenie może też hamować czynność skurczową macicy i przedłużać poród. Podejmując decyzję o zastosowaniu znieczulenia okołoszyjkowego w szczególnych sytuacjach położniczych, takich jak: poród przedwczesny, zatrucie ciążowe oraz stan wewnątrzmacicznego zagrożenia płodu należy rozważyć, czy oczekiwane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

U noworodków, których matki otrzymały podczas porodu niektóre środki miejscowo znieczulające, obserwowano w pierwszych dwu dniach życia obniżone napięcie mięśni szkieletowych. Jednak nie wiadomo, czy to zjawisko wiąże się z jakimiś odległymi konsekwencjami.

Okres karmienia

Ponieważ lidokaina w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego, jej stosowanie u matek karmiących piersią wymaga zachowania ostrożności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjent znieczulany lidokainą nie powinien prowadzić i obsługiwać pojazdów i maszyn przez co najmniej 24 godziny po zakończeniu zabiegu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane lidokainy są zazwyczaj rezultatem nadmiernego wzrostu jej stężenia w płynach ustrojowych w wyniku zastosowania zbyt dużej dawki (przedawkowanie względne lub bezwzględne), zaburzeń kinetyki lub niewłaściwej techniki wstrzykiwania.

Zaburzenia naczyniowe

obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia żołądka i jelit
nudności, wymioty.

Zaburzenia układu nerwowego

metaliczny smak w ustach, uczucie oszołomienia, pobudzenie, niepokój, euforia, drżenia mięśniowe, zaburzenia świadomości, utrata świadomości, bóle i zawroty głowy, szумы uszne, zaburzenia widzenia, uczucie gorąca, chłodu lub odrętwienia, drgawki, depresja ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia serca

bradykardia, zatrzymanie czynności serca (w skrajnie ciężkich przypadkach).

Zaburzenia układu immunologicznego

zmiany skórne, pokrzywka, obrzęk, objawy anafilaktoidalne.

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>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy toksyczne pojawiają się po przekroczeniu określonego stężenia lidokainy w surowicy krwi i zależą od podanej dawki, dodatku leków obkurczających naczynia krwionośne, miejsca wstrzyknięcia, dystrybucji w tkankach, metabolizmu i stanu ogólnego pacjenta.

Przedawkowanie może być rezultatem:

- przedawkowania względnego, gdy lek zostaje podany bezpośrednio do naczynia krwionośnego lub w okolicę bogato unaczynioną;
- przedawkowania bezwzględnego, gdy zostaje przekroczona dawka dopuszczalna.

Objawy przedawkowania:

- faza pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego - zaburzenia czucia w obrębie warg i języka, metaliczny smak w ustach, niespójność mowy, zawroty głowy, szумы uszne, zaburzenia widzenia, dreszcze, pobudzenie ruchowe, drżenia mięśni, drgawki;
- faza depresji ośrodkowego układu nerwowego - śpiączka, depresja oddychania i krążenia.

Ponadto mogą wystąpić: tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego i oporu naczyniowego, osłabienie automatyzmu serca, bradykardia, asystolia, rozszerzenie oskrzeli.

Objawy zatrucia są wskazaniem do natychmiastowego przerwania podawania leku. Jeżeli ich natężenie jest niewielkie (zaburzenia widzenia, zawroty głowy) należy uspokoić pacjenta, podać mu tlen do oddychania i sprawdzić dostęp do żyły.

W przypadku silniejszej reakcji toksycznej (ograniczenie świadomości i drżenia mięśni), gdy to konieczne, należy zastosować wentylację zastępczą płuc, dożylnie podać leki podwyższające ciśnienie krwi (atropina, efedryna, katecholaminy) oraz leki przeciwdrgawkowe (midazolam lub diazepam). Jeżeli dochodzi do utraty świadomości z drgawkami kloniczno-tonicznymi należy natychmiast zaintubować tchawicę i podjąć wentylację zastępczą płuc 100% tlenem, podać dożylnie leki

przeciwdrgawkowe (diazepam, tiopental), korygować kwasicę i leczyć objawowo zgodnie z zasadami intensywnej terapii.

Duże dawki noradrenaliny mogą wywołać objawy ogólne ze strony układu krążenia: tachykardię, wzrost ciśnienia, zaburzenia rytmu serca. W tych przypadkach należy zastosować leczenie objawowe.

Dializa w przypadkach ostrego przedawkowania lidokainy nie jest skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lidokaina w skojarzeniu z innymi lekami,
kod ATC: N01BB52

Lidokaina jest środkiem miejscowo znieczulającym i przeciwyrytmicznym o budowie amidowej. Hamuje ona powstawanie i przewodzenie bodźców we włóknach nerwowych i układzie bodźco-przewodzącym serca. Lidokaina blokuje kanały sodowe błon komórek nerwowych. Zahamowanie napływu jonów Na^+ uniemożliwia generowanie i przewodzenie impulsów pojawiających się w odpowiedzi na depolaryzację. Wzrasta próg pobudliwości włókien nerwowych aż do całkowitego zablokowania przewodzenia. Stężenie lidokainy blokujące przewodnictwo jest odwrotnie proporcjonalne do średnicy włókna.

W pierwszej kolejności blokowane są cienkie włókna tzw. bólowe, następnie grubsze - czuciowe. Dla zablokowania włókien ruchowych (najgrubszych) konieczne są najwyższe stężenia lidokainy.

Noradrenalina obkurcza naczynia krwionośne. Dodatek leku sympatykomimetycznego ma na celu zmniejszenie wchłaniania lidokainy z miejsca podania. W wyższych dawkach może wystąpić działanie ogólnoustrojowe noradrenaliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lidokaina wchłania się całkowicie z miejsca zdeponowania w tkankach. Szybkość narastania jej stężenia we krwi zależy od wielu czynników, z których ważnym jest miejsce podania. Najwyższe stężenie lidokainy w osoczu (poza przypadkami, gdy podawana jest dożylnie) stwierdza się w trakcie blokady nerwów międzyżebrowych, nieco niższe u pacjentów znieczulanych zewnątrzoponowo, natomiast najniższe stężenie obserwuje się w trakcie znieczulenia nasiękowego.

Stopień wiązania lidokainy z białkami zależy od jej stężenia w osoczu. Przy stężeniach od 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ do 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, z białkami wiąże się od 40% do 80% środka. Lidokaina przenika przez barierę krew-mózg i przez łożysko, docierając do krążenia płodu.

Lidokaina jest gwałtownie metabolizowana w wątrobie do kilku metabolitów, pochodnych N-dealkilowanych, które wykazują farmakologiczną aktywność, jednak słabszą niż lidokaina.

Lek jest wydalany przez nerki przede wszystkim w postaci metabolitów, a tylko 10% w postaci niezmięnionej. Po wstrzyknięciu dożylnym okres półtrwania lidokainy w surowicy wynosi 1,6 godz. Kinetyka lidokainy zmienia się u osób z upośledzoną czynnością wątroby i w tych przypadkach okres półtrwania może być wydłużony nawet dwukrotnie.

Natomiast na kinetykę lidokainy nie ma wpływu upośledzenie czynności nerek, jakkolwiek w tych przypadkach stwierdza się podwyższone stężenie metabolitów we krwi.

Toksyczne działanie lidokainy na ośrodkowy układ nerwowy manifestuje się drgawkami, które pojawiają się po przekroczeniu stężenia 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ w surowicy. Objawy zatrucia może nasilać kwasica oraz stosowanie leków pobudzających aktywność OUN.

Dodanie noradrenaliny ogranicza szybkość wchłaniania lidokainy z tkanek do krwioobiegu, dzięki czemu wydłuża się czas działania oraz zmniejsza jej stężenie w surowicy, co pozwala na zastosowanie większej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych nie wykazano działania teratogennego i mutagennego lidokainy ani wpływu na płodność zwierząt. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości lidokainy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu pirosiarczyn (E 223)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na noradrenaliny winian znajdujący się w składzie, produktu nie należy mieszać ze środkami o odczynie zasadowym lub właściwościach utleniających, ponieważ mogą wystąpić niezgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem, w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampułek z bezbarwnego szkła o pojemności 2 ml, w tekturowym pudełku.

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

Roztwór należy zużyć natychmiast po otwarciu ampułki. Pozostałą, niewykorzystaną część roztworu należy wylać.

Instrukcja otwierania ampułki

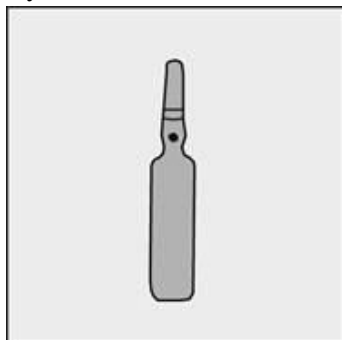
Przed otwarciem ampułki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampułki. Można delikatnie potrząsnąć ampułką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu. Na każdej ampułce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby otworzyć ampułkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampułki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

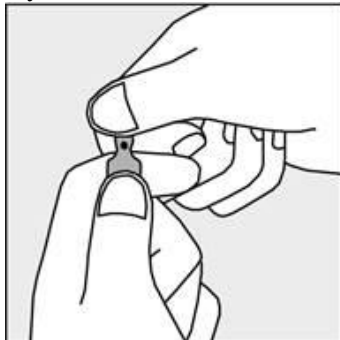
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niez użytogo produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

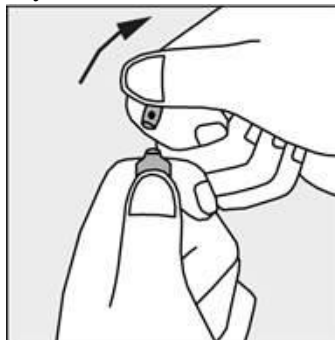
Rysunek 1



Rysunek 2



Rysunek 3



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0928

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.08.1958 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO