

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Yellox krople do oczu, roztwór 0,9 mg/ml

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jeden ml roztworu zawiera 0,9 mg bromfenaku (w postaci bromfenaku sodowego półtorawodnego). Jedna kropla zawiera około 33 mikrogramów bromfenaku.

Substancja pomocnicza:

Każdy ml roztworu zawiera 50 mikrogramów chlorku benzalkoniowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Krople do oczu, roztwór

Przezroczysty, żółty roztwór.

pH: 8,1-8,5; osmolalność: 270-330 mOsmol/kg

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie pooperacyjnego zapalenia gałki ocznej po zabiegu usunięcia zaćmy u dorosłych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

*Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku*

Jedna kropla leku Yellox do leczonego oka (leczonych oczu) dwa razy na dobę, zaczynając od następnego dnia po operacji zaćmy i kontynuując przez pierwsze dwa tygodnie okresu pooperacyjnego.

Leczenie nie powinno przekraczać 2 tygodni, ponieważ nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa podczas dłuższego leczenia.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bromfenaku u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

#### Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie badano podawania leku Yellox pacjentom z chorobami wątroby lub zaburzeniami czynności nerek.

## Sposób podawania

Podanie do oka.

W przypadku stosowania więcej niż jednego miejscowego okulistycznego produktu leczniczego, należy je stosować w odstępach co najmniej 5 minut.

W celu zapobiegania zanieczyszczenia kroplomierza i roztworu należy zwrócić uwagę, aby nie dotykać powieki, okolicy oka ani innych powierzchni kroplomierzem butelki. Należy poinformować pacjenta, że oprócz chwili, gdy lek jest podawany, powinno się przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Podczas leczenia produktem Yellox nie należy stosować soczewek kontaktowych (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nie wolno stosować leku Yellox u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na bromfenak, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Stosowanie leku Yellox jest przeciwwskazane u pacjentów, u których kwas acetylosalicylowy lub inne produkty lecznicze o działaniu hamującym syntetazę prostaglandyn wywołują ataki astmy, pokrzywki lub ostrego nieżyty błony śluzowej nosa.

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

Wszystkie stosowane miejscowo NLPZ mogą spowolnić lub opóźnić gojenie, podobnie jak stosowane miejscowo kortykosteroidy. Jednoczesne stosowanie NLPZ i miejscowych kortykosteroidów może potencjalnie nasilać zaburzenia gojenia.

Yellox zawiera siarczyn sodu, który u predysponowanych pacjentów może wywoływać reakcje typu alergicznego, w tym objawy wstrząsu anafilaktycznego i zagrażające życiu lub mniej poważne epizody astmy.

#### Nadwrażliwość krzyżowa

Istnieje potencjalna możliwość nadwrażliwości krzyżowej na kwas acetylosalicylowy, pochodne kwasu fenyllooctowego oraz inne NLPZ. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia osób, które wcześniej wykazywały nadwrażliwość na te produkty lecznicze i dokonać starannej oceny potencjalnych zagrożeń i korzyści.

#### Osoby predysponowane

U pacjentów predysponowanych przewlekłe miejscowe stosowanie NLPZ, w tym produktu Yellox, może doprowadzić do uszkodzenia nabłonka, ścięczenia rogówki, nadżerki rogówki, owrzodzenia rogówki lub perforacji rogówki. Zdarzenia te mogą zagrażać widzeniu. Pacjenci, u których stwierdzono uszkodzenie nabłonka rogówki, powinni natychmiast przerwać miejscowe stosowanie NLPZ. Należy uważnie monitorować stan ich rogówki. U pacjentów zagrożonych jednoczesne stosowanie kortykosteroidów z NLPZ do oczu może prowadzić do podwyższonego ryzyka niepożądanych zdarzeń związanych z rogówką.

#### Doświadczenia porejestracyjne

Doświadczenia porejestracyjne dotyczące stosowanych miejscowo NLPZ sugerują, że pacjenci po powikłanych operacjach okulistycznych, z odnerwieniem rogówki, uszkodzeniami nabłonka rogówki, cukrzycą oraz chorobami powierzchni oka, np. zespołem suchego oka, reumatoidalnym zapaleniem stawów lub po przebyciu w krótkim czasie powtórnych operacji oka mogą być bardziej narażeni na działania niepożądane ze strony rogówki, które mogą zagrażać widzeniu. U tych pacjentów miejscowe NLPZ należy stosować ostrożnie.

Donoszono, że okulistyczne NLPZ w połączeniu z operacją oka mogą powodować nasilone krwawienie z tkanek oka (w tym krwawienie do komory przedniej oka). Yellox należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznanymi tendencjami do krwawień i pacjentów stosujących inne produkty lecznicze, które mogą wydłużać czas krwawienia.

W rzadkich przypadkach obserwowano, że po zaprzestaniu stosowania produktu Yellox, może nastąpić nasilenie reakcji zapalnej, po operacji usunięcia zaćmy, np. w postaci obrzęku plamki żółtej.

#### Zakażenia gałki ocznej

Ostre zakażenie gałki ocznej może być maskowane podczas miejscowego stosowania produktów leczniczych o działaniu przeciwzapalnym.

#### Stosowanie soczewek kontaktowych

Ogólnie nie zaleca się noszenia soczewek kontaktowych w okresie pooperacyjnym po operacji zaćmy. Dlatego pacjentom należy odradzać noszenie soczewek kontaktowych podczas leczenia lekiem Yellox.

#### Substancje pomocnicze

Ze względu na zawartość chlorku benzalkoniowego w produkcie Yellox konieczne jest uważne monitorowanie w przypadku częstego lub przedłużonego stosowania.

Wiadomo, że chlorek benzalkoniowy odbarwia soczewki kontaktowe. Należy unikać kontaktu z soczewkami kontaktowymi.

Donoszono, że chlorek benzalkoniowy powoduje podrażnienie oka, punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, ale nie zgłaszano żadnych interakcji z kroplami do oczu zawierającymi antybiotyki stosowanymi w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym.

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

#### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania bromfenaku u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Ze względu na to, że ekspozycja ogólnoustrojowa na Yellox u kobiet niebędących w ciąży jest pomijalna, zagrożenie w okresie ciąży można uznać za małe.

Jednak ze względu na znane działanie produktów leczniczych hamujących biosyntezę prostaglandyn na układ sercowo-naczyniowy płodu (zamknięcie przewodu tętniczego), należy unikać stosowania produktu Yellox w trzecim trymestrze ciąży. Ogólnie nie zaleca się stosowania leku Yellox w okresie ciąży, chyba że korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromfenak lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie bromfenaku do mleka samic szczurów po doustnym podaniu bardzo dużych dawek (patrz punkt 5.3). Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na bromfenak u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Yellox może być stosowany podczas karmienia piersią.

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu bromfenaku na płodność. Oprócz tego ekspozycja ogólnoustrojowa na bromfenak jest pomijalna. Z tego powodu nie jest konieczne wykonywanie testów ciążowych ani stosowanie antykoncepcji.

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

Po zakropleniu może wystąpić przejściowe niewyraźne widzenie. Pacjenci odczuwający pogorszenie ostrości wzroku po zakropleniu produktu nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do chwili ustąpienia tych objawów.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie analizy obejmującej wszystkich pacjentów otrzymujących Yellox w badaniu klinicznym oceniającym leczenie pooperacyjnego stanu zapalnego po operacji zaćmy (n = 973, z czego n = 356 w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i n = 617 w badaniach przeprowadzonych w Japonii), ogółem u 3,4% pacjentów (6,7% w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i 1,3% w badaniach japońskich) wystąpiło jedno lub więcej działań niepożądanych. Najczęstszymi lub najważniejszymi reakcjami w połączonych badaniach były nieprawidłowe odczucia dotyczące oka (0,5%), nadżerki rogówki (łagodne lub umiarkowane) (0,4%), świąd oka (0,4%), ból oka (0,3%) i zaczerwienienie oka (0,3%). Działania niepożądane ze strony rogówki obserwowano tylko w populacji japońskiej. Działania niepożądane rzadko powodowały wycofanie się z badania. Ogółem 8 (0,8%) pacjentów przedwcześnie przerwało leczenie w ramach badania z powodu działań niepożądanych. W tej liczbie było 3 (0,3%) pacjentów z łagodną nadżerką rogówki, 2 (0,2%) pacjentów z obrzękiem powieki oraz po 1 (0,1%) pacjencie z nieprawidłowymi odczuciami dotyczącymi oka, obrzękiem rogówki lub świądem oka.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zaklasyfikowano zgodnie z następującą konwencją: 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  $< 1/1\ 000$ ) lub bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W tabeli poniżej opisano działania niepożądane uporządkowane zgodnie z systemem układów i narządów.

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Ograniczenie ostrości wzroku Retinopatia krwotoczna Ubytek nabłonka rogówki** Nadżerka rogówki (łagodna lub umiarkowana) Zaburzenia nabłonka rogówki Obrzęk rogówki Wysięk siatkówkowy Ból oka Krwawienie z powieki Nieostre widzenie Światłowstręt Obrzęk powieki Wydzielina z oka Świąd oka Podrażnienie oka Zaczerwienienie oka Przekrwienie spojówki Nieprawidłowe odczucia dotyczące oka Dyskomfort oka
	Rzadko	Perforacja rogówki* Owrzodzenie rogówki* Nadżerka rogówki, poważna* Rozmiękanie twardówki* Nacieki rogówki* Zaburzenia rogówki*

		Blizna rogówki*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Krwawienia z nosa Kaszel Wyciek z zatok obocznych nosa
	Rzadko	Astma*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęk twarzy

\*Poważne, pojedyncze doniesienia o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, które objęły ponad 20 milionów pacjentów

\*\*Obserwowane po dawkowaniu cztery razy na dobę

Pacjenci, u których stwierdzono uszkodzenie nabłonka rogówki, powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu Yellox. Należy uważnie monitorować stan ich rogówki (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 poprzez

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  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## 4.9 Przedawkowanie

W przypadku przypadkowego spożycia produktu Yellox należy przyjąć płyny w celu rozcieńczenia produktu leczniczego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, Niesteroidowe leki przeciwzapalne, kod ATC: S01BC11

#### Mechanizm działania

Bromfenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), wykazującym działanie przeciwzapalne, prawdopodobnie z powodu zdolności do hamowania syntezy prostaglandyn przez hamowanie głównie cyklooksygenazy 2 (COX-2). Hamowanie cyklooksygenazy 1 (COX-1) zachodzi w bardzo małym stopniu.

W badaniach *in vitro* bromfenak hamował syntezę prostaglandyn w ciele rzęskowym tęczówki u królików. Wartości IC50 były niższe dla bromfenaku (1,1 µM) niż dla indometacyny (4,2 µM) i pranoprofenu (11,9 µM).

W eksperymentalnym modelu zapalenia błony naczyniowej oka u królików bromfenak w stężeniach 0,02%, 0,05%, 0,1% i 0,2% hamował niemal wszystkie przedmiotowe objawy zapalenia oka.

#### Skuteczność kliniczna

Dwa wieloośrodkowe badania fazy II z doborem losowym przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby i metodą grup równoległych w Japonii, a dwa wieloośrodkowe badania fazy III z doborem losowym (2:1) i grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby i metodą grup równoległych w Stanach Zjednoczonych w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej produktu Yellox. Produkt podawano dwa razy na dobę w leczeniu pooperacyjnego stanu zapalnego u pacjentów poddawanych operacji zaćmy. W badaniach tych badana substancja była podawana po upływie około 24 godzin od operacji zaćmy, a następnie przez maksymalnie 14 dni. Efekty leczenia oceniano przez maksymalnie 29 dni.

Całkowite ustąpienie stanu zapalnego oka do 15. dnia badania nastąpiło u znacząco większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej Yellox (64,0%) niż w grupie otrzymującej placebo (43,3%) ( $p < 0,0001$ ). W ciągu pierwszych 2 tygodni po zabiegu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (52%) występowało znacząco mniej komórek w komorze przedniej oka oraz przypadków przymglenia cieczy wodnistej (85,1% pacjentów z punktacją przymglenia  $\leq 1$ ). Różnica w tempie ustępowania stanu zapalnego zaznaczała się już w dniu 3.

W dużym badaniu klinicznym z dobrze dobraną grupą kontrolną, które przeprowadzono w Japonii, wykazano, że Yellox jest równie skuteczny jak pranoprofen w kroplach do oczu.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań leku Yellox we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w pooperacyjnym stanie zapalnym oka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Bromfenak skutecznie przenika przez rogówkę pacjentów z zaćmą: pojedyncza dawka pozwalała na osiągnięcie średniego szczytowego stężenia w cieczy wodnistej wynoszącego  $79 \pm 68$  ng/ml po upływie 150-180 minut od zastosowania produktu. Stężenia utrzymywały się w cieczy wodnistej przez 12 godzin, a dające się zmierzyć stężenia - do 24 godzin w głównych tkankach gałki ocznej, w tym w siatkówce. Po zastosowaniu bromfenaku w postaci kropli do oczu dwa razy na dobę stężenia w osoczu nie były oznaczalne.

### Dystrybucja

Bromfenak w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. W badaniach *in vitro* 99,8% leku występowało w postaci związanej z białkami w ludzkim osoczu.

W badaniach *in vitro* nie obserwowano znaczącego biologicznie wiązania z melaniną.

Badania na królikach, w których zastosowano znakowany radiologicznie bromfenak, wykazały, że najwyższe stężenia po podaniu miejscowym obserwowano w rogówce, następnie w spojówce i cieczy wodnistej. W soczewce i ciele szklistym obserwowano tylko niskie stężenia.

### Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że bromfenak jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, który nie występuje ani w ciele rzęskowym żrenicy ani w siatkówce/naczyniówce, a aktywność tego enzymu w rogówce wynosi mniej niż 1% w porównaniu z jego aktywnością w wątrobie.

U pacjentów otrzymujących bromfenak doustnie głównym elementem w osoczu jest niezmienny element macierzysty. Zidentyfikowano kilka skoniugowanych i nieskoniugowanych metabolitów, z których głównym metabolitem wydalonym z moczem jest cykliczny amid.

### Wydalanie

Po podaniu bromfenaku do oka, jego okres półtrwania w cieczy wodnistej wynosi 1,4 godziny, co wskazuje na bardzo szybką eliminację.

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom bromfenaku znakowanego węglem  $C^{14}$  stwierdzono, że wydalanie z moczem stanowi główną drogę eliminacji znakowanego bromfenaku, stanowiąc około 82%, natomiast z kałem wydalane jest około 13% dawki.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak dawka 0,9 mg/kg/dobę podawana szczurom doustnie (900-krotność zalecanej dawki okulistycznej) wykazywała działanie letalne na zarodki i płody, powodowała zwiększoną śmiertelność nowo narodzonych szczurów i ograniczenie wzrostu w okresie poporodowym. Ciężarne samice królików leczone doustnie dawką 7,5 mg/kg/dobę (7500-krotność zalecanej dawki okulistycznej) wykazywały zwiększony wskaźnik poronień poimplantacyjnych (patrz punkt 4.6).

Badania na zwierzętach wykazały, że bromfenak jest wydzielany do mleka po podawaniu doustnym w dawkach wynoszących 2,35 mg/kg (przekraczających 2350 razy zalecaną dawkę okulistyczną). Jednak po podaniu doustnym stężenia w osoczu były niewykrywalne (patrz punkt 5.2).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas borowy  
Boraks  
Sodu siarczyn bezwodny (E 221)  
Tyloksapol  
Powidon  
Benzalkoniowy chlorek  
Disodu edetynian  
Woda do wstrzykiwań  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarte opakowanie: 24 miesiące  
Po upływie 4 tygodni po pierwszym otwarciu opakowania należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

5 ml roztworu w polietylenowej plastikowej butelce do ściskania z kroplomierzem i polietylenową zakrętką.  
Opakowanie zawierające 1 butelkę.

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

Bez szczególnych wymagań.

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



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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praha 7

Republika Czeska

Tel.: +420 234 719 600

Faks: +420 234 719 619

Adres e-mail: czech.info@valeant.com

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/692/001

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

18.05.2011

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI  
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)  
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJICZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Croma-Pharma GmbH  
Industriezeile 6  
A-2100 Leobendorf  
Austria

Dr. Gerhard Mann  
Chem.-pharm. Fabrik GmbH  
Brunsbütteler Damm 165-173  
13581 Berlin  
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

### **• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

### **• INNE WARUNKI**

#### System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

#### Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 5.0 z dnia 8 marca 2011 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytocznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJĄCE JEDNĄ BUTELKĘ O POJEMNOŚCI 5 ML**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Yellox, 0,9 mg/ml, krople do oczu, roztwór  
Bromfenak

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 ml roztworu zawiera 0,9 mg bromfenaku (w postaci bromfenaku sodowego półtorawodnego).  
Jedna kropla zawiera około 33 mikrogramy bromfenaku.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Kwas borowy, boraks, sodu siarczyn bezwodny (E 221), tyloksapol, powidon, disodu edetynian,  
benzalkoniowy chlorek (dalsze informacje – patrz ulotka dla pacjenta),  
woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

krople do oczu, roztwór  
1x5 ml

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie do oka

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP  
Po upływie 4 tygodni po pierwszym otwarciu opakowania należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane  
resztki.  
Data otwarcia:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c  
170 00 Praha 7  
Republika Czeska

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/692/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Yellox



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Yellox, 0,9 mg/ml, krople do oczu, roztwór  
Bromfenak  
Podanie do oka

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Yellox, 0,9 mg/ml, krople do oczu, roztwór Bromfenak

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

#### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek ten może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Yellox i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yellox
3. Jak stosować Yellox
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Yellox
6. Inne informacje

### **1. CO TO JEST LEK YELLOX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Yellox zawiera bromfenak, który należy do grupy leków nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Działa poprzez blokowanie pewnych substancji wywołujących proces zapalny.

Z tego powodu Yellox stosuje się w celu zmniejszenia stanu zapalnego oka po operacji zaćmy u osób dorosłych.

### **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU YELLOX**

#### **Kiedy nie stosować leku Yellox**

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na bromfenak lub którykolwiek z pozostałych składników leku Yellox (patrz punkt 6 „Inne informacje” na końcu tej ulotki),
- jeśli u pacjenta wystąpiła astma, alergia skórna lub intensywny stan zapalny w nosie podczas stosowania innych NLPZ. Przykładami NLPZ są: kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, ketoprofen, diklofenak.

#### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Yellox**

- jeśli pacjent stosuje miejscowo leki steroidowe (np. kortyzon), ponieważ może to spowodować działania niepożądane,
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia krzepliwości krwi (np. hemofilia) lub jeśli występowały one w przeszłości albo jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą wydłużać czas krwawienia,
- jeśli u pacjenta występuje choroba oczu (np. zespół suchego oka, choroba rogówki),
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę,
- jeśli pacjent choruje na reumatoidalne zapalenie stawów,

- jeśli u pacjenta wykonywana była ponowna operacja oka w krótkim czasie.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Yellox nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Kobiety będące w ciąży lub karmiące piersią, przed zastosowaniem leku Yellox powinny poradzić się lekarza.

Leku Yellox nie należy stosować w ciągu ostatnich trzech miesięcy ciąży.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Przez krótki czas po zastosowaniu leku Yellox może wystąpić niewyraźne widzenie. Pacjenci odczuwający pogorszenie ostrości wzroku po zastosowaniu leku nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do chwili ustąpienia tych objawów.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Yellox**

Yellox zawiera siarczyn sodu, który może powodować występowanie reakcji alergicznych.

Yellox zawiera chlorek benzalkoniowy, środek konserwujący, który może powodować podrażnienie oka. Osoby noszące soczewki kontaktowe nie powinny stosować leku Yellox ze względu na znany fakt odbarwiania ich przez chlorek benzalkoniowy. Oprócz tego noszenie soczewek kontaktowych nie jest zalecane po operacji zaćmy. Z tego powodu nie należy nosić soczewek kontaktowych podczas stosowania leku Yellox.

## **3. JAK STOSOWAĆ YELLOX**

Yellox należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### Dawka i czas trwania leczenia

Zalecana dawka to jedna kropla leku Yellox do leczonego oka (leczonych oczu) dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Nie należy stosować więcej niż jednej kropli do leczonego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Przyjmowanie leku Yellox należy rozpocząć następnego dnia po operacji zaćmy. Krople należy przyjmować przez 2 tygodnie po operacji. Leku Yellox nie należy stosować dłużej niż 2 tygodnie.

### Podawanie leku

- Przed zastosowaniem kropli do oczu należy umyć ręce.
- Przyjąć wygodną i stabilną pozycję.
- Odkręcić zakrętkę butelki.
- Przytrzymać butelkę kropłomierzem do dołu pomiędzy kciukiem a innymi palcami ręki.
- Odchylić głowę do tyłu.
- Czystym palcem odciągnąć dolną powiekę do dołu.

- Przybliżyć końcówkę butelki do oka.
- Nie dotykać kroplomierzem oka, powieki, okolicy oka ani innych powierzchni.
- Delikatnie ścisnąć butelkę w celu uwolnienia jednej kropli leku Yellox.
- Natychmiast po zastosowaniu należy dokładnie zamknąć zakrętkę butelki.
- Poza chwilą podawania leku, należy przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

W przypadku stosowania innych kropli do oczu należy zachować odstęp 5 minut pomiędzy zastosowaniem leku Yellox i innych kropli.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Yellox**

Przemyć oko ciepłą wodą. Nie stosować żadnych dodatkowych kropli aż do czasu zastosowania następnej stosowanej zazwyczaj dawki. W przypadku przypadkowego spożycia leku Yellox należy przyjąć płyny (np. szklankę wody) w celu rozcieńczenia leku.

#### **Pominięcie zastosowania leku Yellox**

Zastosować pojedynczą dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o leku. Jeżeli zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę. Należy dalej przyjmować lek według dotychczasowego schematu. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie stosowania leku Yellox**

Nie należy przerywać stosowania leku Yellox bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W rzadkich przypadkach po zaprzestaniu stosowania leku Yellox, obserwowano nasilenie reakcji zapalnej, po operacji zaćmy, np. w postaci obrzęku plamki żółtej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Yellox może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia po zakończeniu leczenia pogorszenia widzenia lub osłabienia ostrości wzroku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych definiuje się w następujący sposób:

Bardzo często	występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów
Często	występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
Niezbyt często	występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
Rzadko	występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
Bardzo rzadko	występują rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
Częstość nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W razie zauważenia któregoś z następujących działań niepożądanych podczas stosowania kropli należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

#### **Niezbyt częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)**

Uczucie ciała obcego w oku, zaczerwienienie i stan zapalny oka, uszkodzenie i stan zapalny powierzchni oka, wydzielina z oka, swędzenie, podrażnienie lub ból oka, obrzęk lub krwawienie z powieki oka, upośledzenie widzenia spowodowane stanem zapalnym, męty lub poruszające się przed

oczami punkty albo pogorszenie widzenia, które może wskazywać na krwawienie lub uszkodzenie tylnej części oka (siatkówki), dyskomfort oczu, wrażliwość na światło, osłabione lub nieostre widzenie, obrzęk twarzy, kaszel, krwawienie z nosa lub katar.

#### **Rzadkie działania niepożądane (występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)**

Uszkodzenie powierzchni oka, zaczerwienienie oka, astma.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do

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

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ YELLOX**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Yellox po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Butelkę należy wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia, nawet jeżeli pozostał w niej jeszcze roztwór, w celu zapobiegania zakażeniu.

Datę otwarcia należy zapisać na etykiecie pudełka w przeznaczonym do tego miejscu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera Yellox**

- Substancją czynną leku jest bromfenak. Jeden ml roztworu zawiera 0,9 mg bromfenaku (w postaci bromfenaku sodowego półtorawodnego). Jedna kropla zawiera około 33 mikrogramy bromfenaku.
- Ponadto lek zawiera: kwas borowy, boraks, sodu siarczyn bezwodny (E 221), benzalkoniowy chlorek, tyloksapol, powidon, disodu edetynian, wodę do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do utrzymania prawidłowego poziomu kwasowości).

### **Jak wygląda Yellox i co zawiera opakowanie**

Yellox to przezroczysty żółty płyn (roztwór) sprzedawany w opakowaniu zawierającym jedną plastikową butelkę o pojemności 5 ml z zakrętką.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praha 7

Republika Czeska

czech.info@valeant.com

**Wytwórca**

Dr. Gerhard Mann

Chem.-pharm. Fabrik GmbH

Brunsbütteler Damm 165-173

13581 Berlin

Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**BE/LU/NL**

Bausch & Lomb Pharma nv/sa, Belgium

Tél/Tel BELUX: + 32 (0)3 280 82 84

Tel NL: + 31 (0)20 20 61 682

**CY**

Kypropharm Ltd

Τηλ: + 357 22 43 46 99

**BG**

PharmaSwiss EOOD

Τηλ.: + 359 2 89 52 110

**LV**

SIA PharmaSwiss Latvia

Tel: + 371 67502185

**CZ/SK**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Tel: + 420 234 719 600

**LT**

UAB „PharmaSwiss“

Tel. +370 5 2790 762

**IE/IS/UK**

Bausch & Lomb U.K., Ltd.

Tel: +44 (0) 1748 828864

**HU**

Valeant Pharma Magyarország Kft.

Tel: +36 1 345 5900

**DE**

Dr. Gerhard Mann

Chem.- Pharm Fabrik GmbH

Tel: + 49 (0)30 33093 5055

**MT**

Laboratoire Chauvin, France

Tél: + 33 (0)4 67 12 30 30

**EE**

PharmaSwiss Eesti OÜ

Tel: + 372 6827403

**AT**

Dr. Gerhard Mann Chem.- Pharm Fabrik GmbH

Tel: + 49 (0)30 33093 5055

**EL**

Pharmaswiss Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 8108 460

**PL**

Valeant sp. z o.o. sp. j.

Tel.: +48 17 865 51 00

**ES**

Bausch & Lomb, S.A.  
TélTel: + 34 91 657 63 00

**FR**

Laboratoire Chauvin SAS  
Tél: + 33 (0)4 67 12 30 30

**IT**

Bausch & Lomb-IOM S.p.A.  
Tel: + 39 039 20731

**HR**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 1 6311 833

**PT**

Bausch & Lomb, S.A. (Sucursal Portugal)  
Tel: + 351 21 424 15 10

**RO**

PharmaSwiss Medicines S.R.L.  
Tel: +40 374 102 600

**SI**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: + 386 1 2364 700

**DK/NO/FI/SE**

Bausch and Lomb Nordic AB  
DK Tel: 80 88 82 68  
NO Tel: 800 19 841  
FI Tel: 0800 773 851  
SE Tel: 020 088 3496  
From Abroad Tel.: +46 8 616 95 85

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.



#### **Załącznik IV**

**Wnioski naukowe i podstawa zalecenia zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Biorąc pod uwagę raport oceniający Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) dotyczący okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) dla produktu Yellox, PRAC wyciągnął następujące wnioski naukowe:

W odpowiedzi na zalecenie PRAC, wydane po ocenie poprzedniego PSUR, podmiot odpowiedzialny w tym raporcie przeanalizował sygnały dotyczące „efektu odbicia” i „obrzęku płamki” i ocenił czy konieczna jest aktualizacja Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Łącznie zgłoszono 29 przypadków nawrotu zapalenia gałki ocznej/obrzęku płamki żółtej. Spośród nich, 26 oceniono jako potencjalnie związane z zaprzestaniem stosowania bromfenaku, w 2 przypadkach uznano, że związek jest mało prawdopodobny, a dla 1 przypadku, z powodu braku wystarczającej ilości danych, nie dokonano oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Można przypuszczać, że wystąpienie tego działania związane jest z efektem zaprzestania stosowania bromfenaku. Wydaje się, że po zaprzestaniu stosowania bromfenaku zanika efekt przeciwzapalny i przeważają podstawowe mechanizmy zapalne wywołane uszkodzeniem tkanek podczas operacji zaćmy.

Biorąc pod uwagę zgłoszone przypadki i przypuszczalny mechanizm, uważa się za wskazane ostrzeżenie lekarzy o możliwości nasilenia stanu zapalnego i proponuje się dodanie następującego zapisu w CHPL, w punkcie 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

„W rzadkich przypadkach obserwowano, że po zaprzestaniu stosowania produktu Yellox, może nastąpić nasilenie reakcji zapalnej, po operacji usunięcia zaćmy, np. w postaci obrzęku płamki żółtej.”

Ulotka dla pacjenta zostanie również zaktualizowana.

W związku z tym, biorąc pod uwagę dostępne dane, PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych były uzasadnione. CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi wyciągniętymi przez PRAC.

## **Podstawa zalecenia zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących produktu Yellox CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego zawierającego substancję czynną bromfenak jest korzystny, o ile zostaną dokonane proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.