

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

UDENYCA 6 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 6 mg pegfilgrasztimot* tartalmaz 0,6 ml oldatos injekcióban. Az oldat koncentrációja kizárólag a fehérjetartalom alapján** 10 mg/ml.

* A hatóanyag a filgrasztim kovalens konjugátuma, amelynek előállítása *Escherichia coli* sejtekben, polietilén-glikollal (PEG) alkalmazott rekombináns DNS technológiával történik.

** A PEG tartalmat is figyelembe véve a koncentráció 20 mg/ml.

Nem szabad a gyógyszer potenciáját más, pegilált vagy nem pegilált, azonos terápiás csoportba tartozó készítmény potenciájával összehasonlítani. További információt lásd az 5.1 pontban.

Ismert hatású segédanyag:

Minden előretöltött fecskendő 30 mg szorbitot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen oldatos injekció.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A neutropenia tartamának és a lázas neutropenia incidenciájának csökkentése malignus megbetegedésben szenvedő, citotoxikus kemoterápiával kezelt felnőtt betegeknél (a krónikus myeloid leukaemia és a myelodysplasiás szindrómák kivételével).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A pegfilgrasztim-kezelést az onkológia és/vagy a hematológia területén jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Minden kemoterápiás ciklusban 6 mg-os egyszeri pegfilgrasztim dózis (egy előretöltött fecskendő) ajánlott, legalább 24 órával a citotoxikus kemoterápia után beadva.

Gyermekek és serdülők

A pegfilgrasztim biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében még nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Károsodott vesefunkciójú betegek

Nem javasolt az adag módosítása károsodott vesefunkciójú betegeknél, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedőket is.

Alkalmazás módja

A pegfilgrasztimot subcutan injekcióként kell alkalmazni. Az injekció a combba, hasba vagy a felkarba adható. A készítmény alkalmazás előtti kezelésével kapcsolatos utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A biológiai gyógyszerek nyomkövethetőségének elősegítése érdekében az alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét egyértelműen fel kell tüntetni.

De novo akut myeloid leukaemiában szenvedő betegekből nyert, korlátozott klinikai adatok arra utalnak, hogy a pegfilgrasztimnak a súlyos neutropeniából történő felépüléshez szükséges időre kifejtett hatása összehasonlítható a filgrasztiméval (lásd 5.1 pont), azonban a pegfilgrasztim hosszú távú hatásait nem bizonyították akut myeloid leukaemiában; ezért ebben a betegpopulációban elővigyázatossággal alkalmazandó.

A G-CSF *in vitro* fokozhatja a myeloid sejtek növekedését, és hasonló hatás figyelhető meg *in vitro* egyes nem-myeloid sejteken is.

A pegfilgrasztim biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták myelodysplasiás szindrómában, krónikus myeloid leukaemiában, ill. szekunder akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő betegeknél; ezért ilyen betegeknél nem alkalmazható. Különleges gondossággal kell eljárni a krónikus myeloid leukaemia blaszt transzformációjának és az akut myeloid leukaemia diagnózisának a megkülönböztetésekor.

A t(15;17) citogenetikájú, 55 évesnél fiatalabb, *de novo* AML betegeknél a pegfilgrasztim biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

A pegfilgrasztim biztonságosságát és hatásosságát magas dózisú kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél nem vizsgálták. Ez a gyógyszer nem használható a citotoxikus kemoterápia dózisának a meghatározott dózistartományánál nagyobb növelésére.

A haemopoetikus őssejtek mobilizálása esetén a pegfilgrasztim biztonságosságát és hatásosságát adekvát módon sem betegeknél, sem egészséges donoroknál nem vizsgálták.

A növekedési faktorokkal végzett kezelésre adott válaszként jelentkező, megnövekedett csontvelői haemopoetikus aktivitás átmeneti pozitív leleteket okozott a csontot vizsgáló képalkotó eljárásokban. Ezt a csontot vizsgáló képalkotó eljárások eredményeinek értékelésekor figyelembe kell venni.

Pulmonalis nemkívánatos események

G-CSF alkalmazása után tüdőt érintő mellékhatásokat, azon belül is leginkább interstitialis pneumóniát jelentettek. Azoknál a betegeknél, akiknek a közelmúltban tüdőinfiltrátumuk vagy pneumóniájuk volt, nagyobb lehet a kockázat (lásd 4.8 pont).

Pulmonális tünetek, azaz köhögés, láz, légzési nehézségek fellépése tüdőinfiltrátumokra utaló radiológiai jelekkel társulva, és a tüdőfunkció a neutrophil szám megemelkedésével együttjáró romlása az akut respiratorikus distressz-szindróma (ARDS) első jelei lehetnek. Ilyen esetben az orvos megítélése szerint abba kell hagyni a pegfilgrasztim adását, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni (lásd 4.8 pont).

Glomerulonephritis

A filgrasztimot és pegfilgrasztimot kapó betegeknél glomerulonephritist jelentettek. Általában a glomerulonephritis esetei megszűntek a dózis csökkentése után vagy a filgrasztim és pegfilgrasztim elhagyásával. Javasolt rendszeresen vizeletvizsgálatot végezni.

Kapilláriszívárgás-szindróma

A G-CSF alkalmazását követően kapilláriszívárgás-szindrómáról számoltak be, melyet hypotonia, hypoalbuminaemia, oedema és haemoconcentratio jellemez. Azokat a betegeket, akiknél kialakulnak a kapilláriszívárgás-szindróma tünetei, szorosan monitorozni kell, és standard tüneti terápiában kell részesíteni, beleértve esetleg az intenzív ellátás szükségességét is (lásd 4.8 pont).

Aortitis

Aortitist jelentettek a G-CSF-kezelést követően egészséges személyeknél és daganatos betegeknél. A tapasztalt tünetek többek közt láz, hasi fájdalom, rossz közérzet, hátfájdalom és emelkedett gyulladásjelző markerek (pl. C-reaktív protein és fehérvérsejtszám). A legtöbb esetben az aortitist CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és az általában megszűnt a G-CSF elhagyását követően (lásd 4.8 pont).

Lépmegnagyobbodás és léruptura

Pegfilgrasztim alkalmazását követően nem gyakori, de általában tünetmentes lépmegnagyobbodásról, illetve nem gyakori lérupturáról – azon belül néhány halálos kimenetű esetről – számoltak be (lásd 4.8 pont). Ezért a lép méretét gondosan monitorozni kell (pl. fizikális vagy ultrahangvizsgálattal). A léruptura diagnózisa azoknál a betegeknél merülhet fel, akik baloldali felső hastáji vagy vállcsücsi fájdalomról számolnak be.

Thrombocytopenia és anaemia

A pegfilgrasztim-kezelés önmagában nem gátolja meg a thrombocytopenia és az anaemia kialakulását, mert a teljes dóziszú myelosuppressív kemoterápia az előírt adagolási sémának megfelelően folytatódik. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit érték rendszeres ellenőrzése. Különös óvatosság szükséges azoknak a kemoterápiás szereknek monoterápiaként, ill. kombinációban történő alkalmazásakor, amelyek igazoltan súlyos thrombocytopeniát okoznak.

Sarlósejtes anaemia

Sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél történt pegfilgrasztim alkalmazás során sarlósejtes krízis lépett fel (lásd 4.8 pont). Ezért az orvosoknak óvatosan kell eljárniuk, ha a pegfilgrasztimot sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél rendelik, és ellenőrizni kell a megfelelő klinikai paramétereket és laborértékeket, valamint gondolni kell arra, hogy a gyógyszer és a lépmegnagyobbodás, ill. az érelzáródások kialakulása között esetleg összefüggés lehet.

Leukocytosis

$100 \times 10^9/l$ vagy magasabb fehérvérsejt-számot a pegfilgrasztimmal kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál figyeltek meg. Az ilyen fokú leukocytosissal közvetlenül összefüggő nemkívánatos eseményekről nem számoltak be. A fehérvérsejt-szám ilyen mértékű növekedése átmeneti, jellemzően a beadást követő 24 és 48 óra közötti időszakban lép fel és a gyógyszer farmakodinámiás hatásának a következménye. A klinikai hatással és a leukocytosis előfordulásának lehetőségével összhangban, a kezelés során rendszeres időközönként meg kell határozni a fehérvérsejt-számot. Ha a leukocytá-szám a várható nadír elérését követően meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a gyógyszer alkalmazását azonnal abba kell hagyni.

Túlérzékenység

Az első vagy a későbbi kezelések során jelentkező, anaphylaxiás reakciókat is magában foglaló túlérzékenységet jelentettek pegfilgrasztimmal kezelt betegeknél. A klinikailag jelentős túlérzékenységet mutató betegeknél a pegfilgrasztim adását végleg abba kell hagyni. Ne alkalmazzon pegfilgrasztimot olyan betegnél, akinek anamnézisében pegfilgrasztimmal vagy filgrasztimmal

szembeni túlérzékenység szerepel. Ha súlyos allergiás reakció lép fel, a megfelelő kezelést kell alkalmazni, a beteg több napon át tartó, szoros ellenőrzése mellett.

Stevens–Johnson-szindróma

Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), amely életveszélyes vagy halálos kimenetelű is lehet, ritka esetekben jelentettek a pegfilgrasztim-kezeléssel összefüggésben. Ha a betegnél SJS alakult ki a pegfilgrasztim alkalmazásának hatására, a pegfilgrasztim-kezelést semmilyen esetben sem lehet újratekinteni ennél a betegnél.

Immunogenitás

Mint minden terápiás proteinnél, fennáll az immunogenitás lehetősége. A pegfilgrasztimmal szembeni antitest termelés aránya általában alacsony. Mint ahogy az a biológiai készítményeknél várható, megjelennek kötődő antitestek, de neutralizáló hatásról eddig nem számoltak be.

Ismert hatású segédanyag(ok):

A pegfilgrasztim szorbitot tartalmaz. Örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem alkalmazható.

A pegfilgrasztim kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per 6 mg-os adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A gyorsan osztódó myeloid sejtek citotoxikus kemoterápiával szembeni potenciális érzékenysége miatt a pegfilgrasztimot a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 órával kell alkalmazni. A klinikai vizsgálatokban a pegfilgrasztimot biztonságosan alkalmazták a kemoterápia előtt 14 nappal. A pegfilgrasztim más kemoterápiás szerrel való egyidejű alkalmazását betegeken nem vizsgálták. Állatkísérletekben a pegfilgrasztim és az 5-fluorouracil (5-FU) vagy más antimetabolikus szerek egyidejű alkalmazásakor megnövekedett myelosuppressziót mutattak ki.

A pegfilgrasztim interakcióját más haemopoetikus növekedési faktorokkal vagy citokinekkal klinikai vizsgálatokban célzottan nem vizsgálták.

A neutrophil granulocyták felszabadulását ugyancsak serkentő lítiummal való interakció lehetőségét célzottan nem vizsgálták. Nincs bizonyíték arra, hogy ez az interakció káros lenne.

A pegfilgrasztim biztonságosságát és hatásosságát késői myelosuppressziót okozó kemoterápiában (pl. nitroso-ureák) részesülő betegeknél nem vizsgálták.

Bár specifikus interakciók vagy metabolizációs vizsgálatokat nem végeztek, a klinikai vizsgálatok nem mutattak ki interakciót a pegfilgrasztim és más gyógyszerkészítmény között.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A pegfilgrasztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A pegfilgrasztim alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

A pegfilgrasztimnak / annak metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ, az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az UDENYCA alkalmazása előtt el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A pegfilgrasztim hím vagy nőstény patkányoknál a javasolt humán dózisonál (a testfelszínre vonatkoztatva) körülbelül 6-szor – 9-szer magasabb kumulatív heti dózisokban nem befolyásolta a reprodukciós teljesítményt vagy a termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az UDENYCA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A vizsgált szerrel összefüggésbe hozható legsűrűbben említett, nagyon gyakori mellékhatás a csontfájdalom (nagyon gyakori) és a csont- és izomrendszeri fájdalom (gyakori) volt. A csontfájdalom általában enyhe vagy mérsékelt, átmeneti jellegű volt, és a legtöbb betegnél a szokásos fájdalomcsillapítók adásával kezelhető volt.

Túlérzékenységi reakciók, mint bőrkiütés, urticaria, angiooedema, nehézlégzés, erythema, kipirulás és vérnyomásesés léptek fel a pegfilgrasztim kezdeti, vagy későbbi adagolásakor (nem gyakori). Súlyos allergiás reakciók, köztük anaphylaxia, léphet fel a pegfilgrasztimot kapó betegeknél (nem gyakori) (lásd 4.4 pont).

Kemoterápiás kezelésben részesülő daganatos betegeknél nem gyakran kapilláriszívárgás-szindrómát jelentettek G-CSF-ek alkalmazását követően, mely megkésztetett kezelés esetén életveszélyes lehet, lásd 4.4 pont és az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” pont alább.

Aortitis [ritka] (lásd 4.4 pont).

A lépmeagnagyobbodás, amely általában tünetmentes, nem gyakori.

A léruptura előfordulását, beleértve néhány fatális esetet, nem gyakran jelentették a pegfilgrasztim alkalmazását követően (lásd 4.4 pont).

Nem gyakori, tüdőt érintő mellékhatásokat, azon belül interstitialis pneumoniát, tüdőoedemát, tüdőinfiltrátumokat és tüdőfibrosist jelentettek. Nem gyakran ennek eredményeképpen légzési elégtelenség, vagy akut respirációs distressz szindróma (ARDS) alakult ki, amely halálos kimenetelű is lehet (lásd 4.4 pont).

Egyedi esetekben sarlósejtes krízisről számoltak be a sarlósejtes jelleget hordozó vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél (nem gyakori a sarlósejtes betegeknél) (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban a klinikai vizsgálatok során jelentett és a spontán bejelentésekből származó mellékhatások kerültek összefoglalásra. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása az alábbi egyezmény szerint történik: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia ¹ Leukocytosis ¹	Sarlósejtes krízis ² ; Lépmegnagyobbodás ² Lépruptura ²		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenységi reakciók; Anaphylaxia		
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Húgysavszint-emelkedés		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ¹				
Érbetegségek és tünetek			Kapilláriszívárgás-szindróma ¹	Aortitis ²	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Akut respirációs distressz szindróma ² ; A tüdőt érintő mellékhatások (intersticiális pneumonia, tüdőoedema, tüdőinfiltrátumok és tüdőfibrosis) Haemoptysis	Pulmonalis haemorrhagia ²	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger ¹				
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Sweet-szindróma (akut lázzal járó dermatosis) ^{1,2} ; Cutan vasculitis ^{1,2}	Stevens–Johnson-szindróma	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Csontfájdalom	Musculoskeletalis fájdalom (izomfájdalom, arthralgia, végtagfájdalom, hátfájás, musculoskeletalis, nyaki fájdalom)			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Glomerulonephritis ²		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom ¹ Nem szív eredetű mellkasi fájdalom	Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók ²		

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			A laktát-dehidrogenáz és az alkalikus foszfatáz szint emelkedése ¹ ; A májfunkciós vizsgálatok eredményeinek (ALAT vagy ASAT) átmeneti emelkedése ¹		

¹ Lásd „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” pont alább.

² Ezeket a mellékhatásokat a poszt-marketing megfigyelés során azonosították, de nem észlelték a felnőtt betegekkel végzett, randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban. A gyakorisági kategóriát kilenc randomizált klinikai vizsgálatban résztvevő 1576, pegfilgrasztimot kapó beteg adatai alapján készített statisztikai számításból becsülték meg.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Sweet-szindróma nem gyakori eseteiről számoltak be, bár néhány esetben az előzetesen fennálló rosszindulatú hematológiai elváltozások is szerepet játszhattak.

Nem gyakran cutan vasculitist jelentettek a pegfilgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél. A vasculitis kialakulásának mechanizmusa a pegfilgrasztimmal kezelt betegeknél nem ismert.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók, köztük erythema (nem gyakori), valamint az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (gyakori) fordult elő a pegfilgrasztim első vagy későbbi alkalmazása során.

Leukocytosis gyakori eseteiről (fehérvérsejtszám $> 100 \times 10^9/l$) is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

A citotoxikus kemoterápiát követően pegfilgrasztimmal kezelt betegekben nem gyakran előfordult a húgysavszint és az alkalikus foszfatáz szint reverzibilis, enyhe vagy mérsékelt növekedése, klinikai tünetek nélkül; nem gyakran előfordult a laktát-dehidrogenáz szint reverzibilis, enyhe vagy mérsékelt növekedése, klinikai tünetek nélkül.

Kemoterápiával kezelt betegeknél nagyon gyakran figyeltek meg hányingert és fejfájást.

Nem gyakran a májfunkciós vizsgálatok során emelkedett ALT (alanin-aminotranszferáz), ill. AST (aszpartát-aminotranszferáz) értékeket észleltek a citotoxikus kemoterápiát követően pegfilgrasztimmal kezelt betegeknél. Ezek az emelkedett értékek átmenetiek, és visszatérnek a kiindulási szintre.

Thrombocytopenia gyakori eseteit jelentették.

G-CSF alkalmazása mellett, a forgalomba hozatalt követően kapilláriszívárgás-szindróma eseteiről számoltak be. Ezek általában előrehaladott rosszindulatú megbetegedésben, illetve szepszisben szenvedő, többféle kemoterápiás gyógyszerrel kapó vagy aferezis kezelésben részesülő betegeknél fordultak elő (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekekkel szerzett tapasztalat korlátozott. Fiatalabb, 0-5 év közötti gyermekeknél nagyobb gyakorisággal (92%) figyeltek meg súlyos mellékhatásokat, mint az idősebb, 6-11 év (80%) és 12-21 év (67%) közötti gyermekeknél és felnőtteknél. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a csontfájdalom volt (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

300 µg/kg-os egyszeri adagok korlátozott számú egészséges önkéntesnél és nem-kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegnél történő subcutan alkalmazása során nem léptek fel súlyos mellékhatások. A nemkívánatos események hasonlóak voltak a pegfilgrasztim alacsonyabb dózisait kapó egyéneknek észleltékhez.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, coloniastimuláló factorok; ATC kód: L03AA13

A G-CSF olyan glikoprotein, mely a neutrophil granulocyták osztódását és a csontvelőből való kilépését szabályozza. A pegfilgrasztim a rekombináns humán G-CSF (r-met-Hu-G-CSF) és egyetlen 20 kDa polietilén-glikol (PEG) molekula kovalens kötással kapcsolódó konjugátuma. A pegfilgrasztim a filgrasztim csökkent vese clearance-en alapuló elhúzódó tartamú formája. Kimutatták, hogy a pegfilgrasztim és a filgrasztim hatásmechanizmusa azonos: a perifériás vérben 24 órán belül a neutrophil szám jelentős emelkedését, valamint a monocyták és/vagy lymphocyták számának kis mértékű emelkedését okozzák. A kemotaktikus hatást és a fagocytá funkciót vizsgáló kísérletek szerint a pegfilgrasztimra adott válaszreakcióként termelt neutrophil granulocyták, hasonlóan, mint a filgrasztim esetében, normál vagy megnövekedett funkcióval rendelkeznek. Mint más haematopoeticus növekedési faktorok, a G-CSF *in vitro* serkentő hatással volt a humán endothel sejtekre. A G-CSF *in vitro* serkentheti a myeloid sejtek növekedését, így a malignus sejtekét is, és *in vitro* hasonló hatás figyelhető meg néhány nem-myeloid sejt esetén is.

Két randomizált, kettős vak, doxorubicint és docetaxelt alkalmazó myelosuppressív kemoterápiával kezelt, nagy kockázatú, II-IV stádiumú emlőrákos betegeken végzett kulcsfontosságú vizsgálatban a pegfilgrasztim ciklusonkénti egyszeri adása a filgrasztim napi adása (11 napi alkalmazás középértéke) során megfigyeltékhez hasonló mértékben csökkentette a neutropenia tartamát és a lázas neutropenia incidenciáját. A növekedési faktor adása nélkül a kezelés eredményeként a 4. fokozatú neutropenia 5-7 (középérték) napig tartott, a lázas neutropenia incidenciájának aránya pedig 30-40%-os volt. Az egyik, 6 mg fix pegfilgrasztim-dózist alkalmazó vizsgálatban (n = 157) a 4. fokozatú neutropenia tartama (középérték) a pegfilgrasztim-csoport esetében 1,8 nap, a filgrasztim-csoportnál 1,6 nap volt (különbség 0,23 nap, 95% CI -0,15, 0,63). Az egész vizsgálatot nézve a pegfilgrasztimmal kezelt betegeknél 13% volt a lázas neutropenia aránya, a filgrasztimmal kezelt betegek 20%-ával szemben (különbség 7%, 95% CI -19%, 5%). Egy második vizsgálatban (n = 310), melyben testtömeg alapján meghatározott dózist (100 µg/ttkg) alkalmaztak, a 4. fokozatú neutropenia tartama a pegfilgrasztim-csoport esetében 1,7 nap, a filgrasztim-csoportnál 1,8 nap volt (középérték) (különbség 0,03 nap, 95% CI -0,36, 0,30). A lázas neutropenia összaránya a pegfilgrasztimmal kezelt betegeknél 9%, a filgrasztimmal kezelt betegeknél 18% volt (különbség 9%, 95% CI -16,8%, -1,1%).

Egy placebo-kontrollos, kettős-vak, emlőrákban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban vizsgálták a pegfilgrasztim hatását a lázas neutropenia előfordulására, egy olyan kemoterápiás kezelési rend alkalmazását követően, amellyel összefüggésben a lázas neutropenia előfordulása 10-20% (100 mg/m² docetaxel háromhetente egyszer, 4 cikluson keresztül). A kilencszázhuszonnyolc randomizált beteg mindegyike vagy pegfilgrasztim egyszeri adagját, vagy placebót kapott minden ciklusban kb. 24 órával (azaz a 2. napon) a kemoterápia után. A lázas neutropenia előfordulása alacsonyabb volt a pegfilgrasztimot kapó betegeknél, a placebóval összehasonlítva (1% vs. 17%, p < 0,001). A lázas neutropenia diagnózis következtében előfordult hospitalizáció és az iv.

antiinfektívumok alkalmazásának előfordulása alacsonyabb volt a pegfilgrasztimot kapó betegekben, a placebóval összehasonlítva (1% vs. 14%, $p < 0,001$; és 2% vs. 10%, $p < 0,001$).

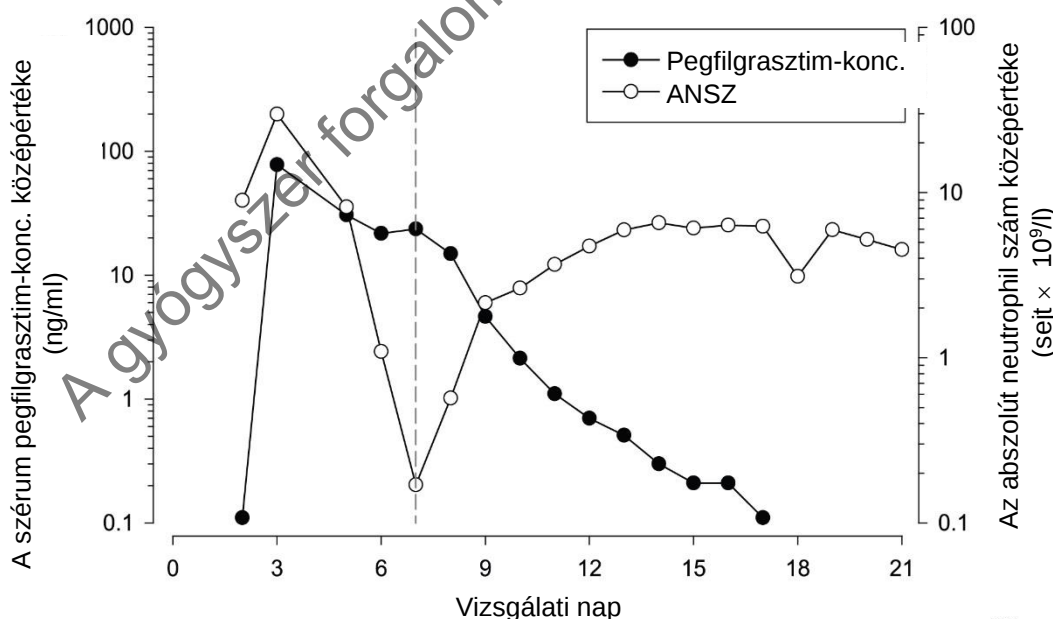
Egy kis betegszámú ($n = 83$), randomizált, kettős-vak, *de novo* akut myeloid leukaemia kezelésére kemoterápiában részesülő betegekben végzett fázis II vizsgálatban az indukciós kemoterápia során alkalmazott pegfilgrasztimot (egyszeri 6 mg adagban adva) és filgrasztimot hasonlították össze. Mindkét kezelt csoportban 22 nap volt a súlyos neutropeniából történő felépüléshez szükséges becsült idő mediánja. A hosszú távú kimenetelt nem vizsgálták (lásd 4.4 pont).

Egy fázis II ($n = 37$), multicentrikus, randomizált, sarcomás gyermekeken végzett nyílt klinikai vizsgálatban a vinkrisztin, doxorubicin és ciklofoszfamid kemoterápiás (VAdriaC/IE) kezelés I. ciklusát követően 100 $\mu\text{g}/\text{ttkg}$ pegfilgrasztimot adagolva hosszabb lefolyású súlyos neutropeniát (neutrofilek $< 0,5 \times 10^9$) észleltek a fiatalabb, 0-5 év közötti gyermekeknél (8,9 nap), mint az idősebb, 6-11 és 12-21 év közöttieknél (6 valamint 3,7 nap) és felnőtteknél. Ezen felül a lázas neutropenia gyakoribb előfordulását észlelték a fiatal, 0-5 év közötti gyermekeknél (75%), mint az idősebb, 6-11 és 12-21 év közöttieknél (70%, illetve 33%) és felnőtteknél (lásd 4.8 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pegfilgrasztim plazma-csúcskoncentrációja egyszeri subcutan alkalmazott dózis adását követően 16 és 120 óra közötti időszakban alakul ki, és a pegfilgrasztim szérumszintje a myelosuppressív kemoterápia után a neutropenia tartama alatt konstans marad. A pegfilgrasztim ürülése a dózis tekintetében nem lineáris; a pegfilgrasztim szérumszint clearance-e a dózis emelésével csökken. A pegfilgrasztim az eddigi megfigyelések szerint főként a neutrophil granulocyták által közvetített clearance-szel ürül, mely magasabb dózissal telítődik. A pegfilgrasztim szérumszintje önszabályozó clearance-mechanizmusának megfelelően a neutrophil granulocyták regenerálódását követően hirtelen lecsökken (lásd 1. ábra).

1. ábra: A pegfilgrasztim szérumszintje és az abszolút neutrophil szám (ANSZ) a profilja kemoterápiával kezelt betegekben 6 mg-os injekció adását követően



A pegfilgrasztim farmakokinetikáját vese- vagy májelégtelenség a neutrophilek által közvetített clearance miatt várhatóan nem befolyásolja. Egy nyílt, egyszeri adaggal végzett vizsgálatban ($n = 31$) a vesefunkció károsodás különböző stádiumai, köztük a végstádiumú vesebetegség sem voltak hatással a pegfilgrasztim farmakokinetikájára.

Időskorúak

Korlátozott adatok szerint a pegfilgrasztim farmakokinetikája idősebb egyéneknél (> 65 év) hasonló a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

Gyermekek és serdülők

A pegfilgrasztim farmakokinetikáját 37, sarcomás gyermekgyógyászati betegen vizsgálták, akik 100 µg/ttkg pegfilgrasztimot kaptak a VAdriaC/IE kemoterápiás kezelést követően. A legfiatalabb korcsoport (0-5 év közötti gyermekek) átlagos pegfilgrasztim-expozíciója (AUC) ($\pm$ standard deviáció) ($47,9 \pm 22,5$ µg•h/ml) magasabb volt, mint az idősebb, 6-11 és 12-21 év közöttieké ($22,0 \pm 13,1$ µg•h/ml, illetve $29,3 \pm 23,2$ µg•h/ml) (lásd 5.1 pont). A legfiatalabb korosztály kivételével (0-5 év közötti gyermekek) a gyermekgyógyászati betegeknél az átlagos AUC, azokhoz a magas rizikójú, II-IV stádiumban lévő emlődagánatos felnőtteknél tapasztaltnál volt hasonló, akik 100 µg/ttkg pegfilgrasztimot kaptak a doxorubicin/docetaxel kemoterápiás kezelést követően (lásd 4.8 és 5.1 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó preklinikai adatok a várt farmakológiai hatásokat mutatták. Ezek a leukocyták számának emelkedése, myeloid hyperplasia a csontvelőben, extramedulláris hemopoézis és lépmeagnagyobbodás formájában jelentkeztek.

A pegfilgrasztim subcutan adásakor vemhes patkányok utódainál nem figyeltek meg nemkívánatos hatást, nyulaknál azonban kimutatták, hogy a pegfilgrasztim a javasolt humán dózishoz kb. négyszer nagyobb kumulatív dózisban embrionális/fötális toxicitást (embrióvesztést) okoz, amit nem észleltek, amikor a vemhes nyulak a javasolt humán dózist kapták. Patkányokon végzett kísérletekben kimutatták, hogy a pegfilgrasztim átjuthat a placentán. Patkányokon végzett kísérletek azt mutatták, hogy a subcutan adott pegfilgrasztim nem befolyásolta a reprodukciós teljesítményt, a termékenységet, az ösztroz ciklust, a párosodás és a coitus közötti napokat és az intrauterin túlélést. Ezen eredményeknek jelentősége az embernél nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát trihidrát (pH beállításhoz)
Ecetsav (pH beállításhoz)
Szorbit (E420)
Poliszorbát 20
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, különösen nátrium-klorid oldatokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Az UDENYCA szobahőmérsékleten (30°C alatt) maximum 72 órás időtartamig tartható el. A több mint 72 órája szobahőmérsékleten tartott gyógyszert meg kell semmisíteni.

Nem fagyasztható! Ha a pegfilgrasztim egy alkalommal 24 óránál rövidebb ideig véletlenül fagyponthoz alatti hőmérsékleten volt, az nincs káros hatással stabilitására.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Előretöltött fecskendő, bevonatos bromobutil gumidugóval és rozsdamentes acélból készült automatikus tűvédővel ellátott tűvel.

Minden előretöltött fecskendő 0,6 ml oldatos injekciót tartalmaz.

Minden csomag egy db előretöltött, automatikus tűvédővel ellátott fecskendőt tartalmaz buborékcsoomagolásban, műanyag tálcán.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az alkalmazás előtt ellenőrizni kell, hogy a pegfilgrasztim oldat nem tartalmaz-e szemcséket. Csak a tiszta, színtelen oldatot szabad beadni.

A heves rázás aggregálja a pegfilgrasztimot és biológiailag inaktívvá teszi azt.

Beadás előtt meg kell várni, míg az előretöltött fecskendő hőmérséklete eléri a szobahőmérsékletet.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Németország.
Tel: +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1303/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG-GYÁRTÓJA ÉS A
GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

KBI Biopharma, Inc.
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verziójában részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

UDENYCA 6 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
pegfilgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecskendő 6 mg pegfilgrasztimot tartalmaz 0,6 ml oldatos injekcióban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát, szorbit (E420), poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (0,6 ml).

1 db egyszer használatos előretöltött fecskendő, automatikus tűvédővel.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Fontos: az előretöltött fecskendő használata/alkalmazása előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad erősen rázni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1303/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

UDENYCA

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

TÁLCA CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

UDENYCA 6 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
pegfilgrasztim

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Németország

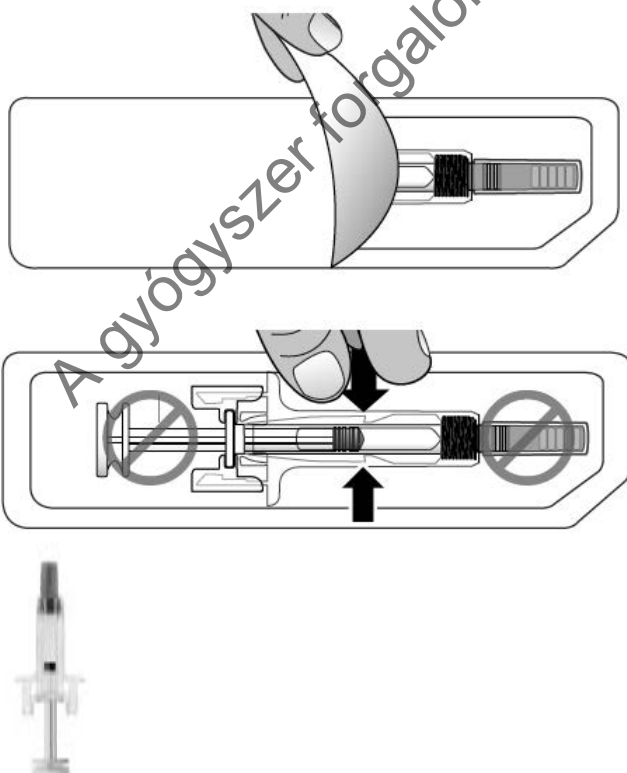
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

UDENYCA 6 mg
pegfilgrasztim
SC

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

ERA, GmbH - Németország

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

UDENYCA 6 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben pegfilgrasztim

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önhöz hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az UDENYCA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az UDENYCA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az UDENYCA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az UDENYCA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az UDENYCA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az UDENYCA hatóanyaga a pegfilgrasztim. A pegfilgrasztim olyan fehérje, melyet *E. coli* nevű baktériumokból állítottak elő polietilén-glikollal (PEG) történő konjugációt követően, biotechnológiai úton. A pegfilgrasztim a citokineknek nevezett fehérjék csoportjába tartozik. A fehérjerész nagyon hasonló a szervezet által termelt természetes fehérjéhez.

A gyógyszert az alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia) időtartamának és a lázzal társult alacsony fehérvérsejtszám (lázos neutropénia) előfordulásának csökkentésére használják. Ezeket a tüneteket a citotoxikus kemoterápiás kezelés (a gyorsan növekvő sejteket megsemmisítő gyógyszerek alkalmazása) okozhatja. A fehérvérsejtek azért fontosak, mert segítenek szervezetének a fertőzések leküzdésében. Ezek a sejtek nagyon érzékenyen reagálnak a kemoterápiára, ami csökkentheti ezeknek a sejteknek a számát szervezetében. Ha a fehérvérsejtek száma túl alacsony, a szervezet nem rendelkezik elegendő fehérvérsejttel ahhoz, hogy leküzdje a baktériumokat, és ezáltal megnő a fertőzések veszélye.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek az UDENYCA-t, hogy a csontvelőt (a csont vérsejteket termelő része) több fehérvérsejt termelésére serkentsen, amelyek segítenek szervezetének a fertőzések leküzdésében.

2. Tudnivalók az UDENYCA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az UDENYCA-t

- ha allergiás a pegfilgrasztimra, a filgrasztimra, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az UDENYCA-alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Ön allergiás reakciót, azon belül gyengeséget, vérnyomáscsökkenést, nehézlégzést, az arc feldagadását (anafilaxiát), bőrpírt és kipirulást, bőrkiütést és viszkető bőrterületeket tapasztal.
- ha Ön köhögést, lázat és nehézlégzést tapasztal. Ez a heveny légzési distressz szindróma (ARDS) tünete lehet.
- ha Önnél az alábbi mellékhatások valamelyike vagy azok közül egyszerre több is jelentkezik:
 - vizenyő és puffadás, mely ritkább vizeletürítéssel járhat, légzési nehézség, a has duzzadása és teltségérzés, valamint általános fáradtság-érzet.Ezek egy állapot, az úgynevezett „kapilláriszívárgás-szindróma” tünetei lehetnek, ami a vér hajszálerekből testbe történő szivárgását okozza. Lásd 4. pont.
- ha Ön fájdalmat érez a hasa bal felső részén vagy a vállcsúcs tájékán. Ez a lép megbetegedésére utalhat (lépmegnagyobbodás).
- ha Ön a közelmúltban súlyos tüdőgyulladásra esett át (pneumónia), folyadék volt a tüdejében (tüdővizenyő), gyulladás volt a tüdő kötőszöveteiben (intersticiális tüdőbetegség) vagy kóros mellkasröntgen lelete volt (tüdő infiltráció).
- ha Önnek tudomása van bármilyen vérképződésről (pl. fehérvérsejtszám növekedésről vagy vérszegénységről) vagy a vérlemezkeszám csökkenéséről, melynek következtében a véralvadási képessége csökken (trombocitopénia). Előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban akarja Önt ellenőrizni.
- ha Ön sarlósejtes vérszegénységben szenved. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban akarja ellenőrizni állapotát.
- ha Ön hirtelen jelentkező allergiás (túlérzékenységi) tüneteket észlel, mint például kiütések, a bőrön megjelenő viszketés vagy csalánkiütés, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a test más részeinek duzzanata, légszomj, sípoló légzés vagy egyéb légzési nehézség; ezek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek.
- Ritka esetekben a főverőér (aorta) (nagy méretű ér, ami a vért a szívből a szervezet többi részébe szállítja) gyulladását tapasztaltak daganatos betegeknél és egészséges donoroknál. A tünetek többek közt láz, hasi fájdalom, rosszullét, hátfájás és a gyulladásos paraméterek szintjének megemelkedése lehetnek. Mondja el kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket tapasztalja.

Kezelőorvosa rendszeresen vér- és vizeletvizsgálatot fog végezni, mivel az UDENYCA ártalmas lehet a vesén belüli apró szűrőkre (glomerulonefritisz).

Súlyos bőrreakciókat (Stevens–Johnson-szindróma) jelentettek a UDENYCA alkalmazása esetén. Hagyja abba a UDENYCA alkalmazását és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét tapasztalja.

Feltétlenül beszélnie kell kezelőorvosával a vérrák kialakulásának kockázatáról. Amennyiben kialakul vagy nagy a valószínűsége, hogy kialakul Önnél a vérrák, nem kaphat UDENYCA-kezelést, kivéve, ha kezelőorvosa azt írja elő.

A pegfilgrasztimra adott válaszkészség elvesztése

Ha azt észleli, hogy a pegfilgrasztim-kezelésre adott válaszkészsége megszűnt vagy lecsökkent, kezelőorvosa megvizsgálja ennek okait, beleértve esetleges ellenanyagok megjelenését, amelyek semlegesíthetik a pegfilgrasztim hatását.

Egyéb gyógyszerek és az UDENYCA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az UDENYCA-t nem vizsgálták terhes nőknél. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- Ön terhes;
- fennáll Önnél a terhesség lehetősége;
- gyermeket szeretne.

Ha az UDENYCA-kezelés ideje alatt teherbe esik, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha UDENYCA-t alkalmaz, abba kell hagynia a szoptatást, kivéve, ha kezelőorvosa másként nem rendeli.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az UDENYCA nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az UDENYCA szorbitot (E420) és nátrium-acetátot tartalmaz

Az UDENYCA szorbitot (egy cukorfajta) tartalmaz. A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön (vagy gyermeke) bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktóztoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevenné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmazná ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer 1 mmol (23 mg) per 6 mg nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az UDENYCA-t?

Az UDENYCA-t csak felnőtt, 18 év feletti betegek alkalmazhatják.

Az UDENYCA-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A készítmény szokásos adagja: egy 6 mg-os szubkután (bőr alá adott) injekció, melyet minden kemoterápiás kezelési ciklus végén, az utolsó kemoterápiás dózis beadása után legalább 24 órával kell beadni.

Ne rázza fel erősen az UDENYCA -t, mert ez csökkentheti a hatásosságát.

Az UDENYCA injekció önálló beadása

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, az Ön számára az a kényelmesebb, ha Ön adja be magának az UDENYCA -t. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan adja be magának az injekciót. Ne próbálkozzon öninjekciózással, ha azt nem gyakorolták Önnel előzetesen.

Az UDENYCA öninjekciózásával kapcsolatos további tájékoztatásért kérjük, olvassa el a betegtájékoztató végén található útmutatásokat.

Ha az előírtnál több UDENYCA-t alkalmazott

Ha az előírtnál több UDENYCA-t alkalmazott, értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha elfelejtette beadni magának az UDENYCA-t

Ha elfelejtette beadni magának az UDENYCA adagját, értesítse kezelőorvosát és beszélje meg vele, mikor kell beadnia magának a következő adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike vagy azok közül egyszerre több is jelentkezik Önnél:

- vizenyő vagy duzzadás, mely ritkább vizeletürítéssel járhat, légzési nehézség, a has duzzadása és teltségérzés, valamint általános fáradtság-érzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki.

Ezek egy nem gyakori állapot, az úgynevezett „kapilláriszivárgás-szindróma” tünetei lehetnek, ami a vér hajszálerekből testbe történő szivárgását okozza, és azonnali orvosi ellátást igényel.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- csontfájdalom. Kezelőorvosa tájékoztatja arról, hogy milyen gyógyszert szedjen a csontfájdalom csillapítására.
- hányinger és fejfájás.

Gyakori mellékhatások (10 betegből kevesebb mint 1 beteget érinthet):

- fájdalom az injekció beadási helyén.
- a szervezet egészére kiterjedő fájdalmak, valamint ízületi és izomfájdalmak.
- a vérképében változások fordulhatnak elő, de ezeket a rutin vérvizsgálatok során kimutatják. A fehérvérsejtek száma rövid ideig magas lehet. A vörösvérsejtek száma alacsonnyá válhat, ami véraláfutásokat eredményezhet.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből kevesebb mint 1 beteget érinthet):

- allergiás típusú reakciók, mint például bőrpír és kipirulás, bőrkirütés és viszkető hólyagok a bőrön.
- súlyos allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiát (gyengeség érzés, vérnyomásesés, nehézlégzés, az arc megdagadása).
- lépmegnagyobbodás.
- léprepedés. A léprepedés néhány esetben halálos kimenetelű volt. Fontos, hogy haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, amennyiben a has bal felső oldalán vagy a bal vállban fájdalmat érez, mivel ezek a tünetek a lép rendellenességével lehetnek kapcsolatban.
- légzési panaszok. Ha köhög, láza van, vagy nehezen lélegzik, kérjük, értesítse kezelőorvosát.
- Sweet-szindróma (lázal járó, szilvakék színű, kiemelkedő, fájdalmas elváltozások a végtagokon és néha az arcon és a nyakon is) fordult elő, de ebben egyéb tényezők is szerepet játszhattak.
- a bőrben található erek gyulladása (kután vaszkulitisz).
- a veséin belüli apró szűrők károsodása (glomerulonefritisz).
- bőrpír az injekció beadási helyén.
- véres köpet (hemoptoe).

Ritka mellékhatások (1000 betegből kevesebb mint 1 beteget érinthet)

- az aorta (nagymeretű ér, amely a vért a szívből a szervezet többi részébe szállítja) gyulladása, lásd 2. pont.
- vérzés a tüdőkből (pulmonális vérzés).
- a Stevens–Johnson-szindróma tünetei lehetnek a következők: vörös, céltáblaszerű vagy kör alakú foltok, amelyek gyakran a törzsen előforduló hólyagokkal együtt jelentkeznek; bőrhámlás; a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szem kifeléelyesedése. Ezek megjelenését láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg. Hagyja abba a UDENYCA alkalmazását, ha ezeket

a tüneteket tapasztalja, és azonnal forduljon a kezelőorvosához vagy kérjen orvosi segítséget. Lásd továbbá a 2. pontot.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az UDENYCA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Az UDENYCA a hűtőszekrényből kivéve szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C) maximum 72 óráig tartható el. Ha a fecskendőt kivette a hűtőszekrényből és annak hőmérséklete elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 30°C), akkor azt vagy fel kell használni 72 órán belül, vagy meg kell semmisíteni.

Nem fagyasztható! Az UDENYCA még felhasználható, ha 24 óránál rövidebb időszakon keresztül véletlenül fagypont alatti hőmérsékleten volt.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat zavaros vagy szemcséket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az UDENYCA?

- A készítmény hatóanyaga a pegfilgrasztim. Minden előretöltött fecskendő 6 mg pegfilgrasztimot tartalmaz 0,6 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: ecetsav és nátrium-acetát (pH beállításhoz), szorbit (E420), poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont.

Milyen az UDENYCA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az UDENYCA tiszta, színtelen oldatos injekció előretöltött fecskendőben (6 mg/0,6 ml).

A csomagolás 1 rozsdamentes acélból készült tűvel és tűvédő kupakkal ellátott, üvegből készült előretöltött fecskendőt tartalmaz.

A fecskendők egy automatikus tűvédővel vannak ellátva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Németország
Tel: +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

Gyártó

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

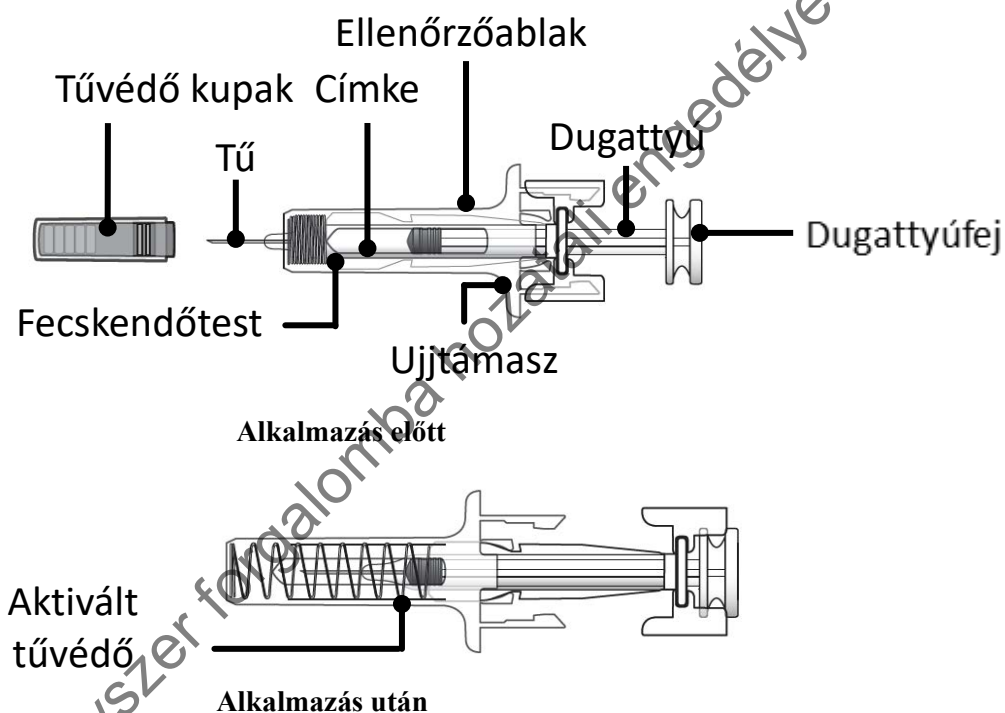
A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Használati útmutató

Ez a rész arról tájékoztatja Önt, hogyan kell beadnia magának az UDENYCA-injekciót. Fontos, hogy ne próbálja meg beadni magának az injekciót, csak akkor, ha azt gyakorolta a kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével. Ha kérdése van az injekció beadását illetően, kérjük, forduljon segítségért kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

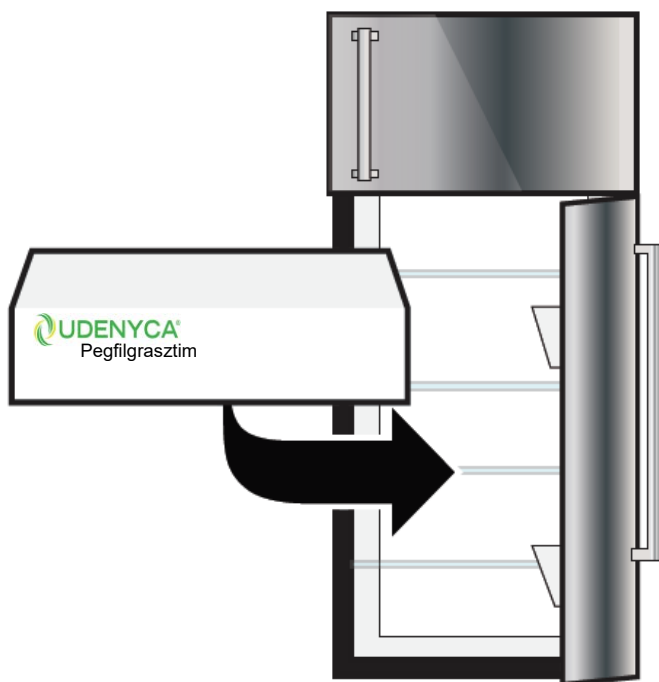
Az automatikus tűvédővel felszerelt előretöltött fecskendőről

- Fontos, hogy elolvassa az utasításokat, mielőtt a fecskendőt használná, úgy hogy megértse az injekció beadásának a módját.
- Ez a gyógyszer egy egyszer használatos előretöltött biztonsági fecskendő, amely egyszeri adagot tartalmaz. A fecskendőt az injekció beadását követően ki kell dobni.
- A fecskendőn automata tűvédő található, amely a gyógyszer beadása után lezárja a tűt, így megelőzi a tűszúrásos sérülést



Tárolási információ

- Az előretöltött fecskendőket az eredeti csomagolásban, hűtőszekrényben, 2°C - 8°C között kell tárolni.



Ne fagyassza le vagy rázza az előretöltött fecskendő. Ha megfagyott, hagyja a hűtőszekrényben a beadás előtt. Az egynél többször megfagyott fecskendőt ki kell dobni.

- Az előretöltött fecskendő a felhasználásig az eredeti csomagolásában, fénytől védve tárolandó.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha 72 óránál tovább maradt szobahőmérsékleten.

Ne rázza az előretöltött fecskendőt. Erőteljes rázogatózás esetén az oldat felhabzik, és nem alkalmazható.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha Ön:

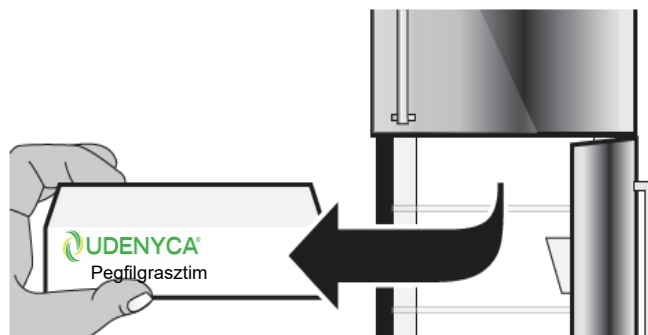
- túlérzékeny a pegfilgrasztimmal, vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben.

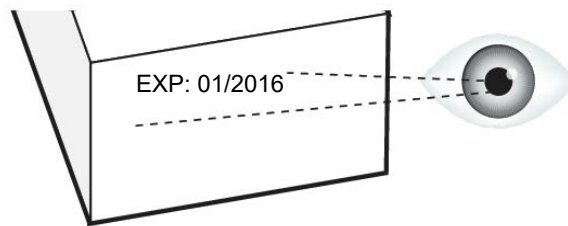
Készítse elő az injekciót

1 Vegye ki a csomagolást a hűtőszekrényből, és ellenőrizze a lejárati időt.

A: Vegye ki a csomagolást a hűtőszekrényből, és ellenőrizze a lejárati időt a csomagoláson (lásd 1. ábra).

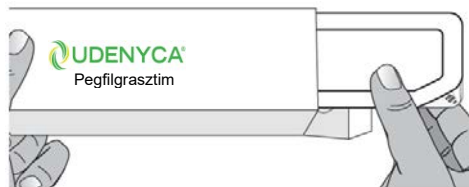
Ne alkalmazza gyógyszert, ha a lejárati idő már elmúlt. A lejárati idő a feltüntetett hónap utolsó napjára vonatkozik.





1. ÁBRA

B: Nyissa ki a csomagolást, és távolítsa el a fecskendőt tartalmazó lehegesztett tálcát (lásd 2. ábra).



2. ÁBRA

2 Hagyja a gyógyszert szobahőmérsékleten, és készítse össze az injekció beadásához szükséges kellékeket.

A: Helyezze a fecskendőt tartalmazó lehegesztett tálcát egy sima, tiszta felületre, és hagyja szobahőmérsékleten legalább 30 percig (lásd 3. ábra).



3. ÁBRA

Ne próbálja melegíteni a fecskendőt hőforrás, például mikrohullámú sütő, forró víz vagy közvetlen napfény használatával.

B: Készítse össze a következő kellékeket (lásd 4. ábra).

Éles eszközök eldobására szolgáló tartály



Vattapamacs



Alkoholos törölkendő



4. ÁBRA

3 Mosson kezet, és vegye ki a fecskendőt a tálcából.

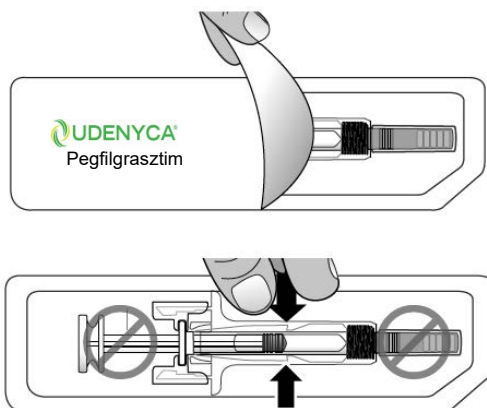
A: Szappannal és meleg vízzel mosson kezet (lásd 5. ábra).



5. ÁBRA

B: Az előretöltött fecskendőt a következő módon vegye ki a lehegesztett tálcából: húzza le a tálcá fedőlapját, fogja meg a fecskendő testének középső részét, és vegye ki a fecskendőt a tálcából (lásd 6. ábra)

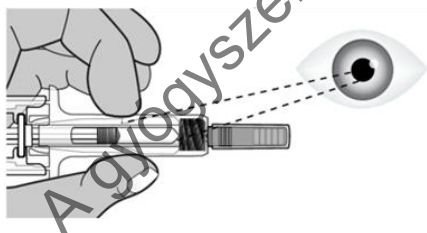
Ne fogja meg a dugattyút, a dugattyú végét vagy a tűvédő kupakot!



6. ÁBRA

4 Ellenőrizze a fecskendőt és az oldatot.

Ellenőrizze az oldatot az ellenőrzőablakon keresztül. Az oldatnak világos, színtelen folyadéknak kell lennie. Egy-két buborek jelenléte normális. Nem kell eltávolítani a levegőt (lásd 7. ábra).



7. ÁBRA

Ne használja a fecskendőt, ha az oldat elszíneződött vagy zavaros.

Ne használja a fecskendőt, ha csomós, szemcsék vagy részecskék vannak benne.

Ne használja a fecskendőt, ha használatnak vagy sérültnek tűnik.

Válassza ki és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

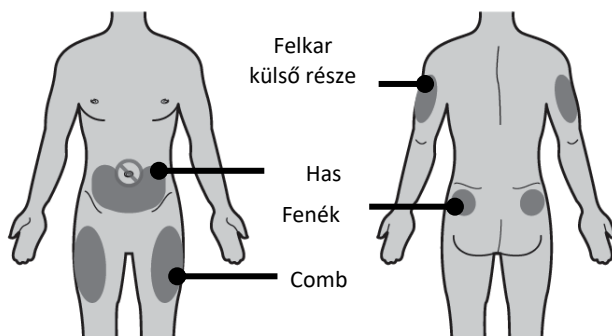
5 Válassza ki az injekció beadási helyét.

A bőr alá adott injekció javasolt beadási helyei:

- Has (a köldök körüli 5 cm-es területet kivéve)

- Comb
- Felkarok külső része
- Fenék

(lásd 8. ábra)



8. ÁBRA

Ne adja be az injekciót foltokba, hegekbe, anyajegyekbe vagy olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes, vörös vagy kemény.

6 Tisztítsa meg az injekció beadási helyét.

Alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg az injekció beadásának helyét (lásd 9. ábra).

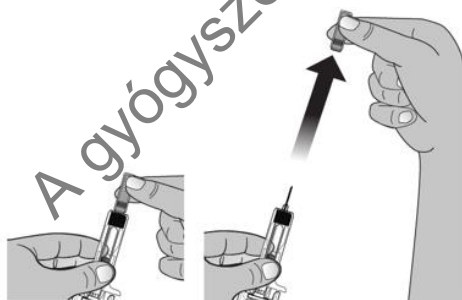


9. ÁBRA

Fecskendezze be az adagot

7 Távolítsa el a tűvédőt.

Egyenesen húzza le a tűvédőt (lásd 10. ábra).



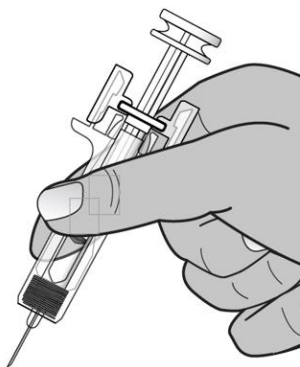
10. ÁBRA

Ne rakja vissza tűvédőt a fecskendőre.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha tűvédő nélkül leesett.

8 Ujjtartás.

Dobonyílként fogja meg a fecskendőt (ujjbegyek között) a hüvelyk- és a mutatóujja között (lásd 11. ábra).



11. ÁBRA

Ne érintse meg a dugattyút, és ne fogja meg a fecskendőt az ujjtámaszok felett.

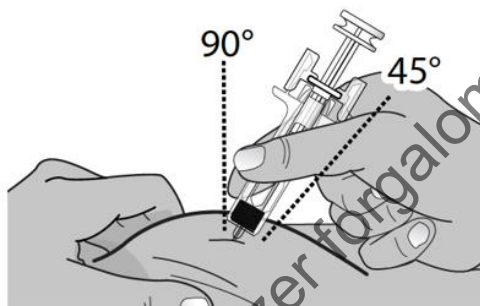
9 Szorítsa össze a bőrt, és adja be az injekciót.

A: Szabad kezével gyengéden szorítsa össze a bőrt az injekció beadási helye körül (lásd 12. ábra).



12. ÁBRA

B: 45-90 fokos szögben szúrja a tűt az összeszorított bőrfelületbe (lásd 13. ábra)



13. ÁBRA

Az injekciós tű beszúrásakor **ne** érjen a dugattyú végéhez.

C: A tű teljes beszúrása után engedje el az összeszorított bőrt, és szabad kezével stabilizálja a fecskendő alját.

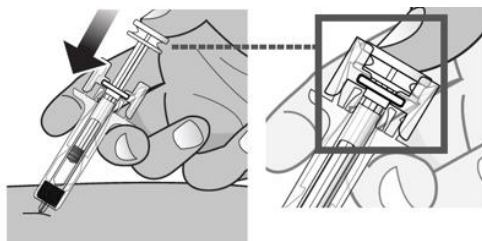
Ezután a másik kezének hüvelykujját helyezze a dugattyú végére, befecskendezési pozícióba (lásd 14. ábra).



14. ÁBRA

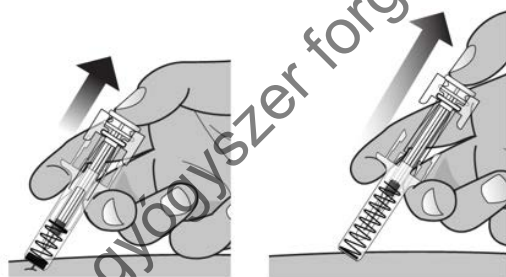
10 Nyomja a dugattyút az adag bejuttatásához.

A: Hüvelykujjával lassan és folyamatosan teljesen nyomja be a dugattyút. Ezzel biztosítja, hogy a teljes adagot beadja (lásd 15. ábra).



15. ÁBRA

B: Miközben a tű még beszúrva marad, lassan mozgassa visszafelé a hüvelykujját, és engedje, hogy a dugattyú hátramoszdujon. Így kihúzódik a tű, és biztonságosan visszamegy a fecskendő testébe. Ezután távolítsa el a fecskendőt a beadás helyétől (lásd 16. ábra).



16. ÁBRA

C: Ha a beadás helyén vércseppek jelennek meg, nyomjon rá vattacsomót vagy gézlapot, szükség szerint.

11 A fecskendő kidobása, és a beadási hely kezelése.

Közvetlenül használat után a fecskendőt dobja ki egy éles tárgyak megsemmisítésére szolgáló tartályba (lásd 17. ábra).



17. ÁBRA

A tűket és fecskendőket **NE** dobja a háztartási hulladékba.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a pegfilgrasztimra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Három jelentett eset okozati összefüggést mutat a Stevens–Johnson-szindróma mellékhatás és a pegfilgrasztim között. Az esetek száma kevés, azonban a mellékhatás súlyossága miatt a PRAC a kísérőiratok megfelelő módosítását javasolja.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A pegfilgrasztimra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a pegfilgrasztim hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megadott