PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cavoley 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu* v 0,6 ml injekčního roztoku. Koncentrace je 10 mg/ml založená pouze na bílkovinách**.

*Produkovaný buňkami *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA a následně konjugací s polyethylenglykolem (PEG).

**Koncentrace je 20 mg/ml při zahrnutí podílu PEG.

Účinnost tohoto přípravku se nemá porovnávat s účinností jiné pegylované nebo nepegylované bílkoviny stejné terapeutické skupiny. Více informací viz bod 5.1.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,02 mg polysorbátu 20 (E 432) a 30 mg sorbitolu (E 420).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý injekční roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Cavoley má být zahájena a sledována lékaři se zkušenostmi v onkologii a/nebo hematologii.

Dávkování

Na jeden cyklus chemoterapie se doporučuje jedna dávka 6 mg přípravku Cavoley (jedna předplněná injekční stříkačka) podaná nejdříve za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cavoley u pediatrické populace nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin, není doporučena.

Způsob podání

Cavoley je určen k subkutánnímu podání. Injekce má být aplikována do stehna, břicha nebo horní části paže. Návod k zacházení s tímto léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost faktorů stimulujících kolonie granulocytů (G-CSF), má se do dokumentace pacienta přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pacienti s myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem

Na základě omezených klinických údajů lze očekávat podobný účinek pegfilgrastimu a filgrastimu ve smyslu ovlivnění doby nutné k obnově počtu neutrofilů po těžké neutropenii u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) *de novo* (viz bod 5.1). Nicméně, dosud nejsou k dispozici dostatečné údaje o dlouhodobých účincích pegfilgrastimu u pacientů s AML, proto u těchto pacientů musí být pegfilgrastim podáván se zvýšenou opatrností.

G-CSF může *in vitro* podporovat dělení myeloidních buněk a podobný účinek může být *in vitro* pozorován i u některých jiných než myeloidních buněk.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu dosud nebyly zkoumány u pacientů s myelodysplastickým syndromem, chronickou myeloidní leukémií a u pacientů se sekundární AML; proto se u těchto pacientů nemá používat. Zvláštní pozornost musí být věnována rozlišení blastické transformace u chronické myeloidní leukémie od AML.

Bezpečnost a účinnost podávání pegfilgrastimu pacientům s *de novo* AML mladším 55 let s cytogenetickým nálezem (15;17) dosud nebyly stanoveny.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyly hodnoceny u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik. Tento přípravek se nesmí používat ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad stanovené dávkovací režimy.

Plicní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF byly popsány plicní nežádoucí účinky, zejména případy intersticiální pneumonie. U pacientů, kteří v nedávné době prodělali pneumonii nebo měli zjištěné plicní infiltráty, může být riziko vyšší (viz bod 4.8).

Výskyt příznaků plicního onemocnění jako jsou kašel, horečka a dyspnoe spolu s radiologickými

známkami plicních infiltrátů, zhoršením plicních funkcí a zvýšením počtu neutrofilů může být předzvěstí syndromu akutní respirační tísně (ARDS). V těchto případech musí být léčba pegfilgrastimem ukončena podle rozhodnutí lékaře a musí být zahájena odpovídající terapie (viz bod 4.8).

Glomerulonefritida

Glomerulonefritida byla hlášena u pacientů léčených filgrastimem a pegfilgrastimem. Obecně se případy glomerulonefritidy upravily po snížení dávky nebo po vysazení filgrastimu a pegfilgrastimu. Doporučuje se provádět pravidelné vyšetření moči.

Syndrom kapilárního úniku

Po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů byl hlášen syndrom kapilárního úniku, který se projevuje hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se vyskytnou příznaky syndromu kapilárního úniku, mají být pečlivě sledováni a má jim být poskytnuta standardní symptomatická léčba, která může zahrnovat i intenzivní péči (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání pegfilgrastimu byly hlášeny obecně bezpříznakové případy splenomegalie a případy ruptury sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). Velikost sleziny proto musí být pečlivě sledována (např. klinickým vyšetřením a/nebo ultrazvukem). Diagnózu ruptury sleziny je třeba zvážit v případě, že si pacient stěžuje na bolest v levém horním břišním kvadrantu nebo v oblasti horních partií ramene.

Trombocytopenie a anemie

Léčba samotným pegfilgrastimem nezabrání trombocytopenii ani anemii, protože plnodávkovaná myelosupresivní chemoterapie je udržována v rámci předepsaného schématu. Doporučuje se pravidelné sledování počtu trombocytů a hematokritu. Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání chemoterapeutik v monoterapii nebo v kombinaci, pokud je o nich známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s karcinomem prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s karcinomem prsu a plic (viz bod 4.8). Pacienti s těmito onemocněními léčení výše uvedeným způsobem mají být sledováni z hlediska známek a příznaků MDS/AML.

Srpkovitá anemie

S podáváním pegfilgrastimu přenašečům srpkovité anemie nebo pacientům se srpkovitou anemií byly spojeny krize srpkovité anemie (viz bod 4.8). Při předepisování pegfilgrastimu přenašečům srpkovité anemie nebo pacientům se srpkovitou anemií musí proto lékař postupovat opatrně; pravidelně kontrolovat klinické parametry a příslušný laboratorní nález a musí věnovat pozornost možné souvislosti léčby tímto přípravkem se zvětšením sleziny a výskytem vazookluzivní krize.

Leukocytóza

Počet leukocytů 100 x 10^9/l a vyšší byl zaznamenán u méně než 1 % pacientů léčených pegfilgrastimem. Toto zvýšení počtu leukocytů je přechodného rázu, nastupuje typicky za 24 až 48 hodin po podání a je v souladu s farmakodynamickými účinky tohoto přípravku. V souladu s klinickými účinky a možným rizikem vzniku leukocytózy je třeba počet leukocytů během léčby kontrolovat v pravidelných intervalech. Pokud počet leukocytů překročí 50 x 10^9/l po dosažení očekávané nejnižší hodnoty, je třeba léčbu tímto přípravkem ihned přerušit.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených pegfilgrastimem byla hlášena hypersenzitivita zahrnující anafylaktické reakce, které se vyskytly při úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou léčbu pegfilgrastimem trvale ukončete. Pegfilgrastimum nepodávejte pacientům s hypersenzitivitou na pegfilgrastim nebo filgrastim v anamnéze. Při výskytu závažných alergických reakcí je třeba zahájit odpovídající léčbu s pečlivým sledováním pacienta po dobu několika dní.

Stevensův-Johnsonův syndrom

V souvislosti s léčbou pegfilgrastimem byl vzácně hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), který může být život ohrožující nebo fatální. Pokud se u pacienta při používání pegfilgrastimu vyvinul SJS, nesmí být léčba pegfilgrastimem u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje možnost imunogenity. Míra tvorby protilátek proti pegfilgrastimu je obecně nízká. Vazebné protilátky se objevují stejně jako u všech biologických přípravků, v současnosti však nejsou spojovány s neutralizační aktivitou.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání faktoru G-CSF zdravým osobám i pacientům s nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřila horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené hodnoty zánětlivých markerů (např. C-reaktivního proteinu a počtu leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení faktoru G-CSF obvykle odezněla (viz také bod 4.8).

Mobilizace PBPC (progenitorových buněk z periferní krve)

Bezpečnost a účinnost přípravku Cavoley při mobilizaci krevních progenitorových buněk u pacientů nebo u zdravých dárců nebyly dostatečně zhodnoceny.

Jiná zvláštní opatření

Zvýšená hematopoetická aktivita kostní dřeně jako odpověď na léčbu růstovým faktorem byla spojena s přechodně pozitivními nálezy při vyšetřeních kostí zobrazovacími metodami. To je třeba brát v úvahu při interpretaci těchto vyšetření.

Pomocné látky

Sorbitol (E 420)

Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 50 mg/ml. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbát 20 (E 432)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 20 v jedné předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu potenciální senzitivity rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být pegfilgrastimum podán nejdříve za 24 hodin po aplikaci cytotoxické chemoterapie. V klinických hodnoceních byl pegfilgrastim bezpečně podáván 14 dní před chemoterapií. Současné podávání pegfilgrastimu s jakýmkoliv chemoterapeutikem nebylo u pacientů hodnoceno. Současné podání pegfilgrastimu a 5-fluoruracilu (5-FU) nebo jiných antimetabolitů během testů na zvířecích modelech mělo za následek potenciaci myelosuprese.

Možné interakce s ostatními hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly v klinických hodnoceních specificky testovány.

Potenciál interakce s lithiem, jež rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyl specificky hodnocen. Neexistuje však žádný důkaz toho, že by tato interakce měla škodlivé účinky.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyly hodnoceny u pacientů léčených chemoterapeutiky, jejichž podávání je doprovázeno pozdní myelosupresí, jako jsou například nitrosomočoviny.

Specifické studie interakcí či metabolismu nebyly provedeny; výsledky klinických hodnocení však nenaznačují existenci interakcí pegfilgrastimu s jakýmkoliv jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání pegfilgrastimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání pegfilgrastimu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Informace o vylučování pegfilgrastimu/metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou dostatečné. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu pegfilgrastimem.

Fertilita

Pegfilgrastim neovlivnil reprodukční schopnost ani fertilitu potkaních samců nebo samic při kumulativních týdenních dávkách přibližně 6–9násobně vyšších, než je doporučená dávka pro člověka (na základě plochy povrchu těla) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pegfilgrastim nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly kostní bolest (velmi časté [≥ 1/10]) a muskuloskeletální bolest (časté [≥ 1/100 až < 1/10]). Kostní bolest byla obecně mírná až středně závažná, přechodná a byla u většiny pacientů zvládnutelná standardními analgetiky.

Při zahájení nebo opakované léčbě pegfilgrastimem se objevily hypersenzitivní reakce zahrnující vyrážku, kopřivku, angioedém, dyspnoe, erytém, zrudnutí a hypotenzi (méně časté [≥ 1/1 000 až

< 1/100]). U pacientů léčených pegfilgrastimem se mohou vyskytnout závažné alergické reakce včetně anafylaxe (méně časté) (viz bod 4.4).

Syndrom kapilárního úniku, který může být život ohrožující v případě opožděné léčby, byl hlášen méně často (≥ 1/1 000 až < 1/100) u pacientů s nádorovým onemocněním podstupujících chemoterapii po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů; viz bod 4.4 a část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Splenomegalie, obvykle bezpříznaková, je méně častá.

Ruptura sleziny po podání pegfilgrastimu, včetně několika fatálních případů, je hlášena méně často (viz bod 4.4). Byly popsány méně časté plicní nežádoucí účinky včetně intersticiální pneumonie, plicního edému, plicních infiltrátů či plicní fibrózy. Méně často vedly některé z popsaných případů k dechovému selhání nebo k syndromu akutní respirační tísně (ARDS), který může mít i fatální průběh (viz bod 4.4).

U přenašečů srpkovité anemie nebo pacientů se srpkovitou anemií byly hlášeny ojedinělé případy krizí srpkovité anemie (s frekvencí méně časté u pacientů se srpkovitou anemií) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou popsány nežádoucí účinky hlášené z klinických hodnocení a spontánních hlášení. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	**Nežádoucí účinky**			
	Velmi časté (≥ 1/10)	**Časté** (≥ 1/100 až < 1/10)	**Méně časté** (≥ 1/1 000 až < 1/100)	**Vzácné** (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Myelodysplastický syndrom[1] Akutní myeloidní leukémie[1]	
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie[1]; Leukocytóza[1]	Krize u srpkovité anemie[2]; Splenomegalie[2]; Ruptura sleziny[2]	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce; Anafylaxe	
Poruchy metabolismu a výživy			Zvýšení hladin kyseliny močové	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy[1]			
Cévní poruchy			Syndrom kapilárního úniku[1]	Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Syndrom akutní respirační tísně[2]; Plicní nežádoucí účinky (intersticiální pneumonie, plicní edém, plicní infiltráty, plicní fibróza) Hemoptýza	Plicní krvácení

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	**Časté** (≥ 1/100 až < 1/10)	**Méně časté** (≥ 1/1 000 až < 1/100)	**Vzácné** (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea[1]			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza)[1,2]; Kožní vaskulitida[1, 2]	Stevensův-Johnsonův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Kostní bolest	Muskuloskeletální bolest (myalgie, artralgie, bolest končetin, bolest zad, muskuloskeletální bolest, bolest krku)		
Poruchy ledvin a močových cest			Glomerulonefritida[2]	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest v místě podání injekce[1] Nekardiální bolest na hrudi	Reakce v místě podání injekce[2]	
Vyšetření			Zvýšení hladin laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy[1]; Přechodné zvýšení hladin funkčních jaterních testů u ALT nebo AST[1]	

[1] viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

[2] Tento nežádoucí účinek byl zaznamenán po uvedení přípravku na trh, nebyl však pozorován v randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích u dospělých. Kategorie frekvence byla odhadnuta ze statistického výpočtu na základě údajů 1 576 pacientů léčených pegfilgrastimem v devíti randomizovaných klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly popsány méně časté případy Sweetova syndromu, ačkoli v některých těchto případech může hrát roli základní choroba – maligní hematologické onemocnění.

U pacientů léčených pegfilgrastimem byly popsány méně časté případy kožní vaskulitidy. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů léčených pegfilgrastimem není znám.

Při počáteční nebo následné léčbě pegfilgrastimem se objevily reakce v místě podání injekce, včetně erytému v místě podání injekce (méně časté) a rovněž bolesti v místě podání injekce (časté).

Byly zaznamenány časté případy leukocytózy (počet leukocytů > 100 x 10^9/l) (viz bod 4.4).

U pacientů, kterým byl podáván pegfilgrastim následně po cytotoxické chemoterapii, bylo zaznamenáno méně často reverzibilní mírné až středně závažné zvýšení hladin kyseliny močové, alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy. Toto zvýšení nebylo spojeno s klinickými účinky.

U pacientů léčených chemoterapií byly velmi často zaznamenány nauzea a bolest hlavy.

U pacientů po podání pegfilgrastimu následně po cytotoxické chemoterapii bylo pozorováno méně často zvýšení funkčních jaterních testů jako alaninaminotransferázy (ALT) nebo

aspartátaminotransferázy (AST). Toto zvýšení bylo přechodné s návratem k původním hodnotám.

Byly hlášeny časté případy trombocytopenie.

V epidemiologické studii u pacientů s karcinomem prsu a plic bylo pozorováno zvýšené riziko MDS/AML po léčbě pegfilgrastimem ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií (viz bod 4.4).

Ve sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku při použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů. Obecně se vyskytly u pacientů se zhoubným onemocněním v pokročilém stádiu, se sepsí, u pacientů užívajících vícesložkovou chemoterapii nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Zkušenosti u dětí a dospívajících jsou omezené. U mladších dětí ve věku 0-5 let byl pozorován vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků (92 %) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (80 %) a 12-21 let (67 %) a dospělými. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla kostní bolest (viz body 5.1 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Omezenému počtu zdravých dobrovolníků a pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byly subkutánně podávány jednorázové dávky 300 mikrogramů/kg bez závažných nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky byly podobné těm, které se vyskytly u jedinců dostávajících nižší dávky pegfilgrastimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF), ATC kód: L03AA13

Cavoley je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (https://www.ema.europa.eu).

Humánní faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. Pegfilgrastim je kovalentním konjugátem rekombinantního humánního G-CSF (r-metHuG-CSF) s jednou molekulou polyethylenkoglykolu (PEG) o molekulové hmotnosti 20 kd. Pegfilgrastim je formou filgrastimu s prodlouženou dobou účinku díky snížené renální clearance. Bylo prokázáno, že pegfilgrastim a filgrastim mají identický mechanismus účinku a navozují výrazné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi během 24 hodin s malým zvýšením počtu monocytů a/nebo lymfocytů. Podobně jako u filgrastimu neutrofily vytvořené jako odpověď na působení pegfilgrastimu mají normální nebo zvýšenou schopnost obrany, jak bylo demonstrováno během testů chemotaxe a fagocytózy. Stejně jako jiné hematopoetické růstové faktory má i G-CSF stimulační účinky na humánní endoteliální buňky *in vitro*. G-CSF je schopen podněcovat růst myeloidních buněk včetně maligních buněk *in vitro* a podobný efekt lze pozorovat rovněž u jiných než myeloidních buněk *in vitro.*

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených pivotních studiích u pacientů s karcinomem prsu s vysokým rizikem ve stádiu II – IV léčených myelosupresivní chemoterapií zahrnující doxorubicin a docetaxel, použití pegfilgrastimu v jedné dávce na jeden cyklus snížilo dobu trvání neutropenie a incidenci febrilní neutropenie podobně, jak bylo pozorováno po denním podávání filgrastimu (medián délky podávání byl 11 dní). Uvádí se, že v nepřítomnosti podpory růstovým faktorem má tento režim za následek průměrnou dobu trvání neutropenie 4. stupně 5 až 7 dní a incidenci febrilní neutropenie 30–40 %. V jedné studii (n = 157), ve které byla aplikována fixní dávka 6 mg pegfilgrastimu, byla průměrná doba trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,8 dne ve srovnání s 1,6 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,23 dne, 95% CI [interval spolehlivosti] -0,15; 0,63). Za celou dobu studie dosáhla míra výskytu febrilní neutropenie 13 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 20 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 7 %, 95% CI -19 %; 5 %). Ve druhé studii (n = 310), ve které byla aplikována dávka upravená podle tělesné hmotnosti (100 μg/kg), byla průměrná doba trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,7 dne ve srovnání s 1,8 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,03 dne, 95% CI -0,36; 0,30). Celkový výskyt febrilní neutropenie byl 9 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 18 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 9 %, 95% CI -16,8 %; -1,1 %).

Účinnost pegfilgrastimu na ovlivnění incidence febrilní neutropenie byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientek s karcinomem prsu léčených chemoterapeutickým režimem s 10–20% rizikem vzniku febrilní neutropenie (docetaxel 100 mg/m^2 každé 3 týdny celkem v trvání 4 cyklů). Devíti stům dvaceti osmi pacientkám byl na základě randomizace jednorázově aplikován v každém cyklu chemoterapie buď pegfilgrastim nebo placebo, a to přibližně za 24 hodin (den 2) po podané chemoterapii. Incidence febrilní neutropenie byla nižší u pacientek randomizovaných k aplikaci pegfilgrastimu ve srovnání se skupinou, které bylo aplikováno placebo (1 % *versus* 17 %, p < 0,001). Incidence nutnosti hospitalizace a potřeby intravenózních antiinfektiv v souvislosti s klinickou diagnózou febrilní neutropenie byla nižší ve skupině léčené pegfilgrastimem ve srovnání s placebem (1 % *versus* 14 %, p < 0,001; a 2 % *versus* 10 %, p < 0,001).

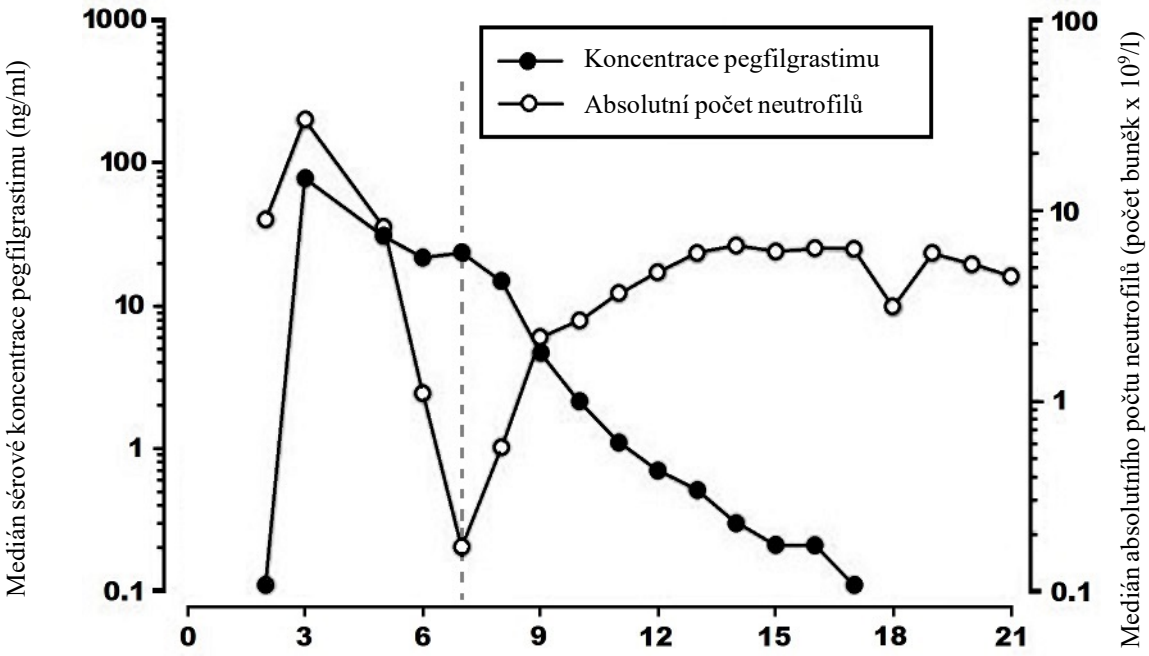
Malá (n = 83), randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze II porovnávala účinnost pegfilgrastimu (jednorázová aplikace dávky 6 mg) a filgrastimu podávaných během indukční fáze chemoterapie u pacientů s akutní myeloidní leukémií *de novo*. Medián doby do obnovy počtu neutrofilů po těžké neutropenii byl v obou sledovaných skupinách odhadnut na 22 dnů. Dlouhodobé výsledky léčby nebyly hodnoceny (viz bod 4.4).

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze II (n = 37) s pediatrickými pacienty se sarkomem, kterým bylo podáno 100 μg/kg pegfilgrastimu po 1. cyklu chemoterapie vinkristinem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (VAdriaC/IE), bylo pozorováno delší přetrvávání těžkého stupně neutropenie (neutrofily < 0,5 x 10^9/l) u mladších dětí ve věku 0–5 let (8,9 dne) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6–11 let (6 dnů) a ve věku 12–21 let (3,7 dne) a s dospělými. Rovněž byla pozorována vyšší incidence febrilní neutropenie u mladších dětí ve věku 0–5 let (75 %) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6–11 let (70 %) a ve věku 12–21 let (33 %) a s dospělými (viz body 4.8 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázové subkutánní aplikaci pegfilgrastimu je vrcholových hladin léčiva v séru dosaženo za 16 až 120 hodin po podání a sérové koncentrace pegfilgrastimu jsou dále udržovány během období neutropenie po myelosupresivní chemoterapii. Eliminace pegfilgrastimu je vzhledem k dávce nelineární; sérová clearance pegfilgrastimu klesá se stoupající dávkou. Zdá se, že pegfilgrastim je převážně eliminován clearance zprostředkovanou neutrofily, jež je při vyšších dávkách již saturována. Ve shodě s mechanismem samoregulační clearance sérové koncentrace pegfilgrastimu rychle klesají v okamžiku obnovy neutrofilů (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Profil mediánu sérové koncentrace pegfilgrastimu a absolutního počtu neutrofilů u pacientů léčených chemoterapií po jednorázovém injekčním podání dávky 6 mg



Vzhledem k mechanismu clearance zprostředkovávané neutrofily se neočekává, že by farmakokinetika pegfilgrastimu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater. V otevřené studii (n = 31) s použitím jednorázové dávky pegfilgrastimu neměl různý stupeň poruchy funkce ledvin, včetně konečného stadia onemocnění ledvin, žádný vliv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Starší pacienti

Omezený soubor dat naznačuje, že farmakokinetika pegfilgrastimu u starších osob (> 65 let) je obdobná jako u dospělých.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti pegfilgrastimu byly hodnoceny u 37 pediatrických pacientů se sarkomem, kterým bylo podáno 100 µg/kg pegfilgrastimu po ukončení chemoterapie VAdriaC/IE. Nejmladší věková skupina (0–5 let) měla vyšší průměrnou expozici pegfilgrastimu (AUC ± směrodatná odchylka) (47,9 ± 22,5 µg h/ml) než starší děti ve věku 6–11 let (22,0 ± 13,1 µg h/ml) a 12–21 let (29,3 ± 23,2 µg h/ml) (viz bod 5.1). S výjimkou nejmladší věkové skupiny (0–5 let) byla u pediatrických pacientů průměrná hodnota AUC podobná té, která byla zjištěna u dospělých pacientů s karcinomem prsu s vysokým rizikem ve stádiu II–IV léčených pegfilgrastimem v dávce 100 µg/kg po ukončení terapie kombinací doxorubicin/docetaxel (viz body 4.8 a 5.1).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání potvrdily očekávané farmakologické účinky zahrnující zvýšený počet leukocytů, myeloidní hyperplazii kostní dřeně, extramedulární hematopoezu a zvětšení sleziny.

U potomků březích samic potkanů, kterým byl subkutánně podáván pegfilgrastim, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. U králíků byla však po podávání kumulativních dávek, přibližně 4násobně převyšujících doporučenou dávku pro člověka, zjištěna embryofetální toxicita (ztráta embryí), která nebyla pozorována, když byly březí samice králíka vystaveny dávce doporučené pro člověka. Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že pegfilgrastim může prostupovat placentou. Studie na potkanech naznačují, že subkutánně podaný pegfilgrastim neovlivňuje reprodukční výkonnost, fertilitu, estrální cyklus, dny mezi pářením a pohlavním stykem a intrauterinní přežití. Význam těchto zjištění pro

člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-acetát
Sorbitol (E 420)
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, zejména s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Cavoley může být vystaven pokojové teplotě (ne vyšší než 25 °C) na maximálně jedno období ne delší než 72 hodin, což nemá nepříznivý vliv na stabilitu tohoto přípravku.

Chraňte před mrazem. Náhodné vystavení teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 72 hodin nemá nepříznivý vliv na stabilitu přípravku Cavoley.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s pryžovou pístovou zátkou, pístem, jehlou z nerezové oceli a pryžovým krytem jehly s automatickým bezpečnostním krytem jehly.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml injekčního roztoku. Jedno balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním roztok přípravku Cavoley zkontrolujte, zda v něm nejsou viditelné částice. Podán může být pouze čirý a bezbarvý roztok.

Před podáním ponechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Nadměrné třepání může vést k agregaci pegfilgrastimu a může způsobit, že přípravek bude biologicky inaktivní.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CuraTeQ Biologics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00, Praha
Česko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2066/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Hyderabad 502329,
Indie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

APL Swift Services (Malta) Ltd
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cavoley 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegfilgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml injekčního roztoku (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Natrium-acetát, sorbitol (E 420), polysorbát 20 (E 432), voda pro injekci. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.
1 předplněná injekční stříkačka.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Než začnete zacházet s předplněnou injekční stříkačkou, přečtěte si příbalovou informaci.
Vyhněte se prudkému protřepávání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Třtinová 260/1, Čakovice,
196 00, Praha
Česko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2066/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cavoley 6 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Cavoley 6 mg injekční roztok (injekce)
pegfilgrastim
s.c. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,6 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Cavoley 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegfilgrastim

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Cavoley a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cavoley používat
3. Jak se Cavoley používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Cavoley uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Cavoley a k čemu se používá

Cavoley obsahuje léčivou látku pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bílkovina vyráběná biotechnologií pomocí bakterie *E. coli*. Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny a je velmi podobná přirozené bílkovině (faktoru stimulujícímu kolonie granulocytů) tvořené ve Vašem těle.

Přípravek Cavoley se používá ke zkrácení doby trvání neutropenie (nízký počet bílých krvinek) a snížení výskytu febrilní neutropenie (nízký počet bílých krvinek s horečkou), která může být způsobena použitím cytotoxické chemoterapie (léky, které ničí rychle rostoucí buňky), u dospělých od 18 let. Tyto buňky jsou velmi citlivé na účinky chemoterapie, která může způsobit snížení jejich počtu v organismu. Pokud počet bílých krvinek poklesne na nízkou úroveň, nemusí jich zbýt dostatek pro boj s bakteriemi, což může znamenat zvýšené riziko infekčního onemocnění.

Přípravek Cavoley Vám byl předepsán lékařem proto, aby podpořil kostní dřeň (část kosti, ve které se tvoří krevní buňky) v produkci většího množství bílých krvinek, které pomáhají organismu v boji s infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Cavoley používat

Nepoužívejte Cavoley

- jestliže jste alergický(á) na pegfilgrastim, filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Cavoley se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- se u Vás vyskytne alergická reakce zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, dýchací obtíže, otok v obličeji (anafylaxi), zrudnutí a návaly horka, vyrážku a svědící oblasti na kůži
- se u Vás vyskytne kašel, horečka a dýchací obtíže. To může být příznakem syndromu akutní dechové tísně (ARDS)
- se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:
  - otok nebo zduření, které mohou být spojeny s méně častým močením, dýchací obtíže, rozpětí břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy.

  Mohou to být příznaky stavu nazývaného „syndrom kapilárního úniku“, který způsobuje prosakování krve z malých krevních cév do těla. Viz bod 4.
- se u Vás objeví bolest v levé horní části břicha nebo v horní části ramene, protože tyto příznaky mohou souviset s postižením sleziny (zvětšením sleziny, splenomegalií).
- jste nedávno měl(a) závažnou infekci plic (pneumonii), tekutinu na plicích (otok plic), zánět plic (intersticiální plicní choroba) nebo abnormální RTG snímky plic (plicní infiltrace)
- jste si vědom(a) nějaké změny počtu krvinek (např. zvýšení počtu bílých krvinek nebo anemie) nebo snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie). Lékař Vás možná bude chtít pečlivěji sledovat.
- máte srpkovitou anemii. Lékař bude sledovat Váš zdravotní stav pečlivěji.
- jste pacientem s rakovinou prsu nebo plic. Přípravek Cavoley může v kombinaci s chemoterapií a/nebo radioterapií zvýšit riziko prekancerózního (přednádorového) onemocnění krve zvaného myelodysplastický syndrom (MDS) nebo zhoubného onemocnění krve zvaného akutní myeloidní leukémie (AML). Příznaky mohou zahrnovat únavu, horečku a snadnou tvorbu modřin nebo krvácení.
- máte náhlé příznaky alergie jako je vyrážka, svědění kůže nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dechová nedostatečnost, sípot nebo potíže s dechem. Může se jednat o známky závažné alergické reakce.
- Zánět aorty (velké cévy, která přivádí krev ze srdce do těla) byl vzácně hlášen u pacientů s rakovinou a zdravých dárců. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Lékař bude pravidelně kontrolovat Vaši krev a moč, protože Cavoley může poškodit drobné filtry uvnitř ledvin (glomerulonefritida).

V souvislosti s používáním pegfilgrastimu byly hlášeny závažné kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom). Přestaňte používat přípravek Cavoley a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků popsaných v bodě 4.

Poraďte se se svým lékařem o Vašem riziku vzniku zhoubného onemocnění krve. Pokud se u Vás rozvine nebo by se mohlo rozvinout zhoubné onemocnění krve, smíte Cavoley používat pouze v případě, že o tom rozhodne lékař.

Ztráta odpovědi na pegfilgrastim

Pokud u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu pegfilgrastimem (pokud léčba nebude zabírat), bude lékař zkoumat důvody, proč k tomu došlo, včetně toho, zda byly vytvořeny protilátky, které neutralizují účinek pegfilgrastimu.

Děti a dospívající

Přípravek Cavoley se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Další léčivé přípravky a Cavoley

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době

užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Cavoley nebyl testován u těhotných žen. Lékař rozhodne, zda tento přípravek můžete používat. Je důležité, abyste svému lékaři sdělila, pokud:
- jste těhotná;
- myslíte si, že byste mohla být těhotná; nebo
- plánujete otěhotnět.

Pokud při léčbě přípravkem Cavoley otěhotníte, informujte, prosím, svého lékaře.

Pokud lékař nerozhodne jinak, musíte přestat kojit, jestliže používáte Cavoley.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Cavoley nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Cavoley obsahuje sorbitol (E 420)

Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 50 mg/ml.

Cavoley obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Cavoley obsahuje polysorbát 20 (E 432)
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 20 v jedné předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se Cavoley používá

Vždy používejte Cavoley přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklá dávka přípravku je 6 mg v jedné subkutánní (podkožní) injekci s použitím předplněné injekční stříkačky. Tato dávka se má podat nejdříve za 24 hodin po aplikaci poslední dávky chemoterapeutik na konci každého cyklu chemoterapie.

Podávání injekcí Cavoley pacientem samotným

Lékař může rozhodnout, že by pro Vás bylo vhodnější, abyste si sám (sama) podával(a) injekce přípravku Cavoley. Postup, jakým si sám (sama) budete injekce podávat, Vám ukáže lékař nebo zdravotní sestra. Nepokoušejte se podat si injekci sám (sama), pokud jste k tomu nebyl(a) proškolen(a).

Pokyny, jak si sám (sama) podávat injekce přípravku Cavoley, naleznete na konci této příbalové informace.

Přípravek Cavoley prudce neprotřepávejte; může to ovlivnit jeho účinnost.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Cavoley, než jste měl(a)

V případě, že jste použil(a) více přípravku Cavoley, než jste měl(a), spojte se se svým lékařem,

lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste si zapomněl(a) podat injekci Cavoley

Pokud si injekci aplikujete sám (sama) a zapomněl(a) jste si aplikovat dávku přípravku Cavoley, kontaktujte svého lékaře a poraďte se s ním, kdy si máte aplikovat další dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace, sdělte to ihned svému lékaři:
- otok nebo zduření, které mohou být spojeny s méně častým močením, dýchací obtíže, rozpětí břicha, pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky mají obvykle rychlý nástup.

Mohou to být příznaky méně častého (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) stavu nazývaného „syndrom kapilárního úniku“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
- kostní bolest. Lékař Vám doporučí, co můžete proti této bolesti užívat.
- pocit na zvracení a bolest hlavy.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
- bolest v místě podání injekce.
- bolest kloubů a svalů.
- některé změny se mohou objevit v krvi, ty však budou zjištěny v rámci pravidelných vyšetření krve. Na krátkou dobu může dojít ke zvýšení počtu bílých krvinek. Může se snížit počet krevních destiček, což může vést ke zvýšenému výskytu modřin.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
- alergické reakce zahrnující zrudnutí a zčervenání, kožní vyrážku a vyvýšené svědivé oblasti na kůži.
- závažné alergické reakce včetně anafylaxe (slabost, pokles krevního tlaku, dýchací obtíže, otok obličeje).
- zvětšení sleziny.
- roztržení sleziny. Některé případy roztržení sleziny byly smrtelné. Pokud se u Vás objeví bolest v levé horní části břicha nebo v levém rameni, je důležité ihned vyhledat lékaře, neboť tento příznak může být spojený s postižením sleziny.
- potíže s dechem. Máte-li kašel, horečku nebo dýchací obtíže, sdělte to, svému lékaři.
- Sweetův syndrom (do modra zbarvené, vyvýšené bolestivé léze (poškození, rány) na končetinách a někdy i na obličeji a na krku, doprovázené horečkou), zde však mohou hrát roli i jiné faktory.
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži).
- poškození drobných filtrů uvnitř ledvin (glomerulonefritida).
- zarudnutí v místě podání injekce.
- vykašlávání krve (hemoptýza).
- poruchy krve (myelodysplastický syndrom [MDS] nebo akutní myeloidní leukémie [AML]).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.

- plicní krvácení (pulmonální hemoragie).
- Stevensův-Johnsonův syndrom, který se může projevit jako načervenalé ohraničené nebo kruhové skvrny často s centrálními puchýři na trupu, olupující se kůže, vředy v ústech, hrdle, nosu, na genitáliích a v očích, a mohou mu předcházet příznaky podobné chřipce a horečka. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, přestaňte používat přípravek Cavoley a okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Cavoley uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční stříkačky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Cavoley můžete vyjmout z chladničky a uchovávat při pokojové teplotě (ne vyšší než 25 °C) nejdéle po dobu tří dnů. Po vyjmutí z chladničky a dosažení pokojové teploty (ne vyšší než 25 °C) musí být injekční stříkačka použita do tří dnů.

Chraňte před mrazem. Přípravek Cavoley lze použít, jestliže byl náhodně vystaven teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 72 hodin.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Cavoley obsahuje
- Léčivou látkou je pegfilgrastim. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml roztoku.

Dalšími složkami jsou natrium-acetát, sorbitol (E 420), polysorbát 20 (E 432), a voda pro injekci. Viz bod 2, „Přípravek Cavoley obsahuje sorbitol (E 420), polysorbát 20 (E 432) a sodík“.

Jak Cavoley vypadá a co obsahuje toto balení
Cavoley je čirý, bezbarvý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (6 mg/0,6 ml).

Balení obsahuje jednu skleněnou předplněnou injekční stříkačku s pryžovou pístovou zátkou, pístem, jehlou z nerezové oceli a krytem jehly. Injekční stříkačka je dodávána ve tělo stříkačky.
Injekční stříkačka je opatřena automatickým chráničem jehly.

Držitel rozhodnutí o registraci

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Třtinová 260/1, Ćakovice,
196 00, Praha,
Česko

Výrobce

APL Swift Services (Malta) Ltd
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Danmark
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ελλάδα
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

España
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Lietuva
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Luxembourg/Luxemburg
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Magyarország
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Malta
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Österreich
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Polska
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Portugal
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ísland
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Italia
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Κύπρος
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Latvija
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Sverige
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

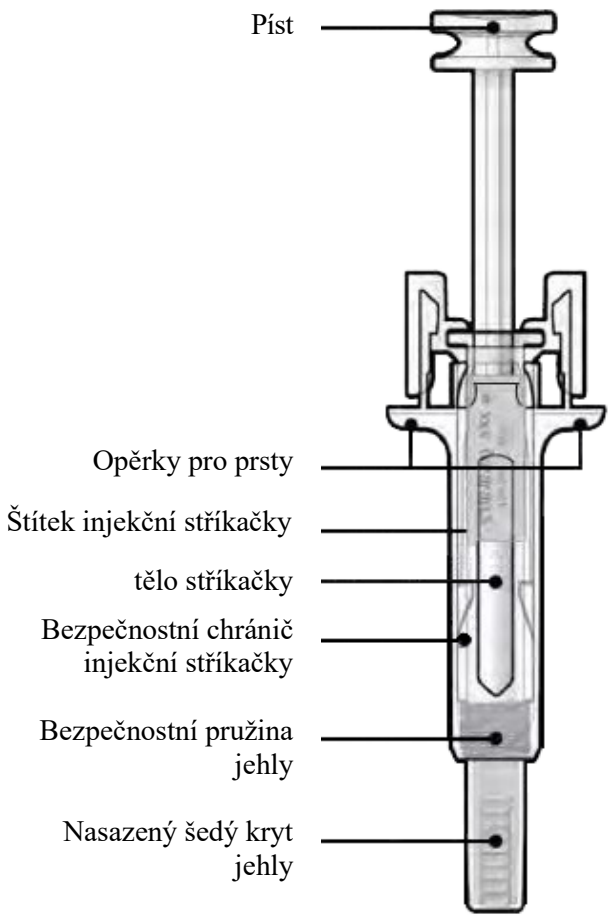
Tato příbalová informace byla naposledy revidována

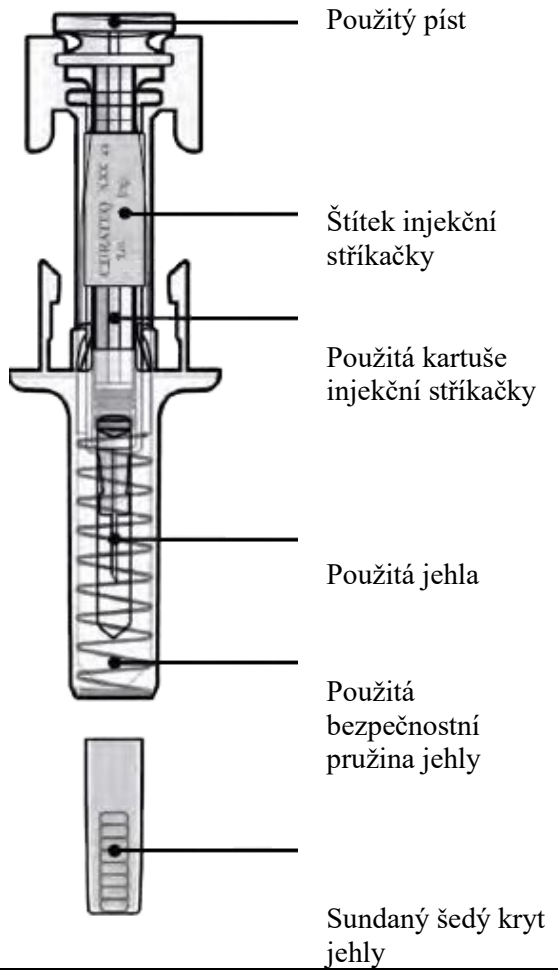
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (https://www.ema.europa.eu/).

Návod k použití:

Popis jednotlivých částí	
Před použitím	Po použití





Upozornění: Při přípravě injekční stříkačky se vyhněte kontaktu s pístem a jehlou. Bezpečnostní prvek se obvykle aktivuje tlakem pístu na injekční stříkačku.

Důležité

Před použitím přípravku Cavoley předplněné injekční stříkačky s automatickým chráničem jehly si přečtěte tyto důležité informace:

- Je důležité, abyste se nepokoušel(a) podat si sám (sama) injekci, dokud Vás neproškolí lékař nebo zdravotnický pracovník.
- Cavoley je podáván jako injekce do tkáně těsně pod kůží (subkutánní injekce).

Nesnímejte z předplněné injekční stříkačky kryt jehly, dokud nejste připraven(a) na podání injekce.
Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud Vám upadla na tvrdý povrch. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku a informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.
Nepokoušejte se aktivovat předplněnou injekční stříkačku před podáním injekce.
Nepokoušejte se z předplněné injekční stříkačky odstranit průhledný bezpečnostní chránič.

V případě otázek zavolejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.

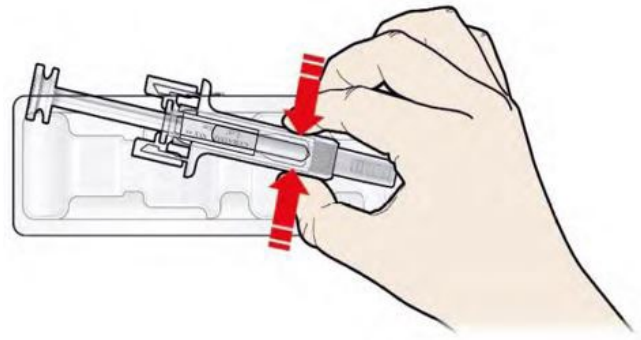
Krok 1: Příprava	
A	Vyjměte z obalu tělo stříkačky s předplněnou injekční stříkačkou a připravte si všechny pomůcky pro podání injekce: tampony s alkoholem, buničinový nebo gázový polštářek, náplast a nádobu na ostré předměty (nejsou součástí balení).
Aby byla injekce příjemnější, ponechte předplněnou injekční stříkačku při pokojové teplotě po dobu	

asi 30 minut. Pečlivě si umyjte ruce vodou a mýdlem.

Novou předplněnou injekční stříkačku a pomůcky si připravte na čistou, dobře osvětlenou plochu.
Neohřívejte předplněnou injekční stříkačku pomocí zdrojů tepla, např. v horké vodě nebo v mikrovlnné troubě**.**
Nenechávejte předplněnou injekční stříkačku na přímém slunečním světle**.**
Netřepejte předplněnou injekční stříkačkou.
Uchovávejte předplněné injekční stříkačky mimo dohled a dosah dětí.

B	Upozornění/opatření: Zkontrolujte, zda se uvnitř balení nenachází žádné úlomky nebo tekutina. V případě pochybností toto balení NEOTVÍREJTE, vezměte si nové.

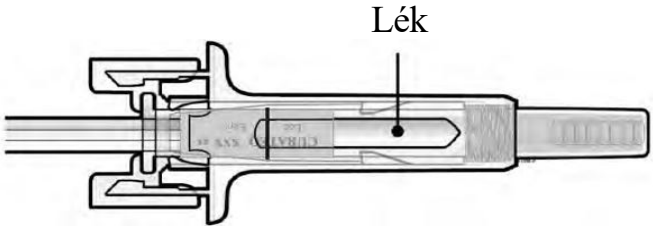
C	Upozornění/opatření: NEZDVIHEJTE přípravek za píst nebo kryt jehly. Uchopte bezpečnostní chránič předplněné injekční stříkačky a vyjměte předplněnou injekční stříkačku z tělo stříkačky.



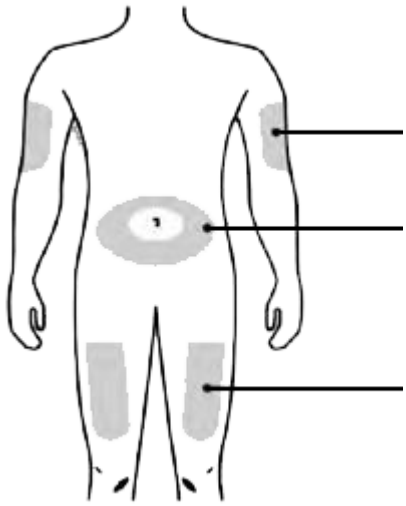
D	**Vyjměte předplněnou injekční stříkačku z tělo stříkačky podle obrázku.**

Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte,** pokud:
- Je lék zakalený nebo obsahuje pevné částice. Musí to být čirá a bezbarvá tekutina.
- Se kterákoli část zdá být prasklá nebo rozbitá.
- Šedý kryt jehly chybí nebo není pevně připevněn.
- Uplynul poslední den měsíce uvedeného u doby použitelnosti na štítku.

Ve všech těchto případech volejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.



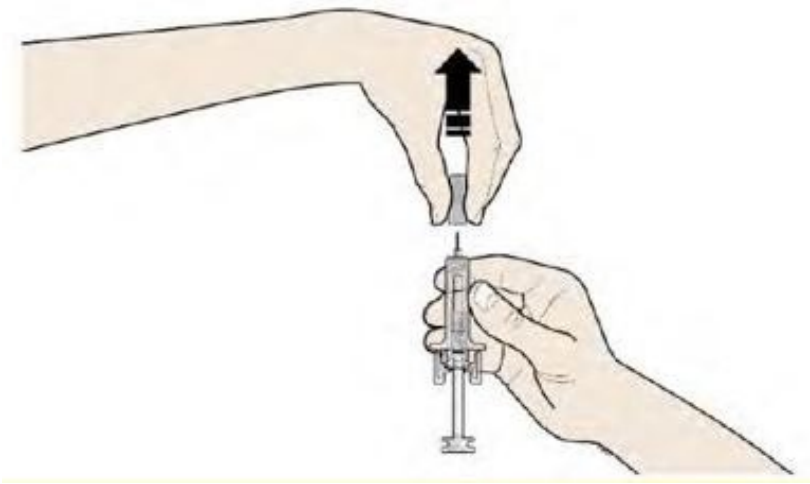
Krok 2: Před podáním injekce	
A	Pečlivě si umyjte ruce. Připravte si a očistěte místo pro aplikaci injekce.



Můžete použít:
- Horní část stehna.
- Břicho kromě oblasti 5 cm okolo pupku.
- Vnější stranu horní části paže (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný).

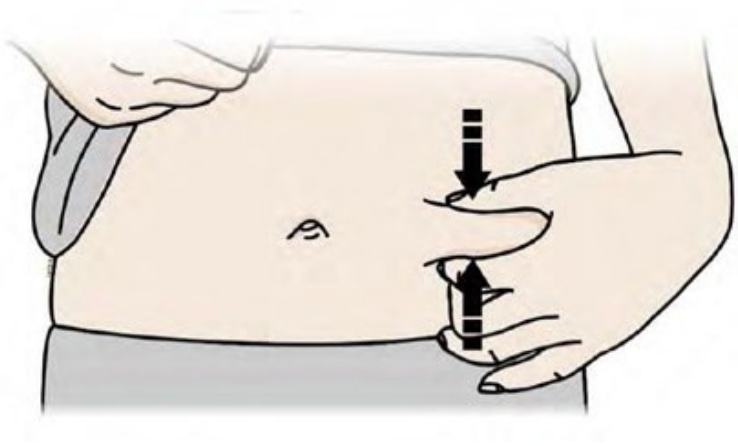
Místo aplikace očistěte tamponem s alkoholem. Pokožku nechte uschnout.
Před aplikací se místa injekce **nedotýkejte.**
Injekci **nepodávejte** do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, červená nebo tvrdá.
Nepodávejte injekci do oblastí s jizvami nebo striemi.

B	Opatrně sundejte šedý kryt jehly v přímém směru a směrem od Vás.



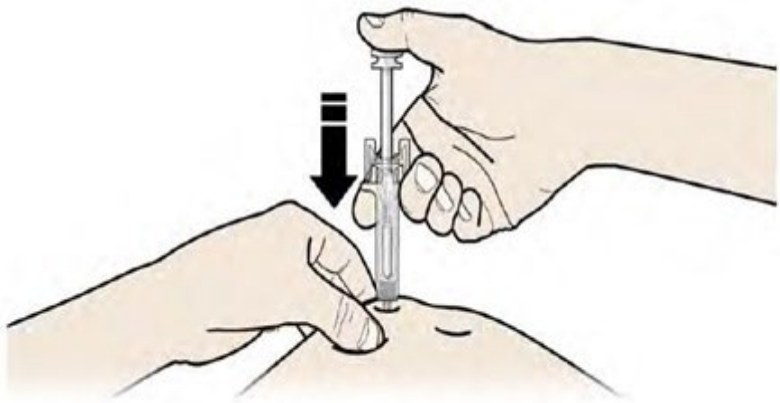
Upozornění/opatření: NEOTÁČEJTE krytem jehly ani se nedotýkejte jehly nebo pístu. Sundejte kryt jehly v přímém směru podle obrázku a zacházejte s chráničem tak, aby nedošlo k poranění nebo ohnutí jehly.

C	Stiskněte kůži v místě pro podání injekce a vytvořte pevný povrch.



Upozornění/opatření: Při aplikaci injekce je důležité držet kůži stisknutou.

Krok 3: Podání injekce	
A	Udržujte kůži stisknutou. VPÍCHNĚTE jehlu do kůže. Zatlačte na píst, a přitom prsty držte opěrky pro prsty.



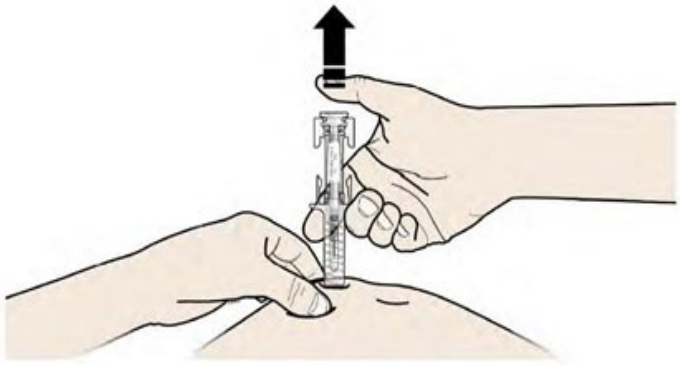
Upozornění/opatření: Nedotýkejte se oblasti s očištěnou kůží.

B	STLAČUJTE píst pomalu a rovnoměrně, dokud neucítíte nebo neuslyšíte „cvaknutí“. Píst stlačte zcela dolů až do cvaknutí. Bezpečnostní systém se aktivuje, jakmile je podána celá dávka.



Opatření: Je důležité stlačit píst zcela dolů až do „cvaknutí“, aby byla podána celá dávka.

C	UVOLNĚTE palec. Pak VYTÁHNĚTE injekční stříkačku z kůže.



Po uvolnění pístu bezpečnostní chránič předplněné injekční stříkačky bezpečně zakryje jehlu.

Upozornění/opatření: **Nenasazujte** kryt jehly zpět na použitou předplněnou injekční stříkačku.

Pokud není bezpečnostní chránič aktivován nebo je aktivován jen částečně, přípravek vyhoďte – nenasazujte kryt jehly.

Pouze pro zdravotnické pracovníky
Název podaného přípravku má být zřetelně zaznamenán v dokumentaci pacienta.

Krok 4: Dokončení	
A	Předplněnou injekční stříkačku a další potřeby vyhoďte do nádoby na ostré předměty.



Léky musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s léky, které už nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Injekční stříkačku a nádobu na ostré předměty uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Upozornění:

Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte** znovu.

B	Zkontrolujte místo vpichu.

Pokud se objeví krev, přiložte na místo podání injekce buničinový nebo gázový polštářek. Místo

vpichu **netřete**. Pokud je třeba, přelepte místo vpichu náplastí.