PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Cavoley 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima* v 0,6 ml raztopine za injiciranje. Koncentracija je 10 mg/ml upoštevajoč samo beljakovino**.

*Pegfilgrastim izdelujejo s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah *Escherichia coli,* ki ji sledi konjugacija s polietilenglikolom (PEG).
** Če je vključen še delež PEG, je koncentracija 20 mg/ml.

Moč tega zdravila se ne sme primerjati z močjo drugega pegiliranega ali nepegiliranega proteina iz istega terapevtskega razreda. Za več informacij glejte poglavje 5.1.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,02 mg polisorbata 20 (E432) in 30 mg sorbitola (E 420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo za maligne bolezni (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Cavoley morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami na področju onkologije in/ali hematologije.

Odmerjanje

Za vsak cikel kemoterapije se priporoča en 6 miligramski odmerek (eno napolnjeno injekcijsko brizgo) zdravila Cavoley, ki je dana najmanj 24 ur po citotoksični kemoterapiji.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki

so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo, se spreminjanje odmerka ne priporoča.

Način uporabe

Zdravilo Cavoley je za subkutano uporabo. Injekcijo je treba vbrizgati v stegno, trebuh ali nadlaket. Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivost granulocitnih kolonij stimulirajočega faktorja (G-CSF-granulocyte-colony stimulating factors), je treba ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v kartoteki bolnika.

Bolniki z mieloično levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi

Pri bolnikih z *de novo* akutno mieloidno levkemijo (AML) omejeni klinični podatki kažejo primerljiv učinek pegfilgrastima in filgrastima na čas do okrevanja po hudi nevtropeniji (glejte poglavje 5.1). Vendar dolgoročni učinki pegfilgrastima pri AML niso ugotovljeni, zato ga je treba pri tej populaciji bolnikov uporabljati previdno.

G-CSF lahko spodbudijo rast mieloidnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih nemieloidnih celicah *in vitro*.

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, kronično mielogeno levkemijo in sekundarno AML, zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloidne levkemije od AML.

Varnost in učinkovitost uporabe pegfilgrastima pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let in s citogenetiko t(15;17), nista ugotovljeni.

Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima niso raziskovali pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih. Tega zdravila ne smete uporabljati za povečevanje odmerka citotoksične kemoterapije, ki presega ustaljene režime odmerjanja.

Neželeni učinki na pljuča

Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljuča, zlasti o intersticijski pljučnici. Bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice so lahko bolj ogroženi (glejte poglavje 4.8).

Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja skupaj z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov in poslabšanjem pljučne funkcije skupaj s povečanim številom nevtrofilcev so lahko predhodni znaki sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome). V takih okoliščinah je treba pegfilgrastim po presoji zdravnika ukiniti in zagotoviti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so prejemali filgrastim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so primeri glomerulonefritisa izzveneli po zmanjšanju odmerka ali prenehanju uporabe filgrastima ali pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje laboratorijskih izvidov urina.

Sindrom kapilarnega prepuščanja

Po uporabi G-CSF so poročali o sindromu kapilarnega prepuščanja, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edem in hemokoncentracija. Bolnike, pri katerih se pojavijo simptomi sindroma kapilarnega prepuščanja, je treba skrbno spremljati in jim zagotoviti standardno simptomatsko zdravljenje, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in ruptura vranice

Običajno so po dajanju pegfilgrastima poročali o asimptomatskih primerih splenomegalije in primerih rupture vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Zato je treba skrbno spremljati velikost vranice (npr. klinični pregled, ultrazvok). Pri bolnikih, ki poročajo o bolečinah v levem zgornjem predelu trebuha ali v predelu lopatice, je treba razmisliti o diagnozi rupture vranice.

Trombocitopenija in anemija

Zdravljenje samo s pegfilgrastimom ne preprečuje trombocitopenije in anemije, ker se po predpisanem režimu izvaja polni odmerek mielosupresivne kemoterapije. Priporočljivo je redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebno previdnost je treba zagotoviti pri uporabi posameznih ali kombiniranih kemoterapevtikov, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom

V opazovalni študiji po začetku trženja zdravila je bila uporaba pegfilgrastima skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo povezana s pojavom mielodisplastičnega sindroma (MDS) in akutne mieloične levkemije (AML) pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom (glejte poglavje 4.8). Bolnike, ki se zdravijo zaradi teh stanj, je treba spremljati glede znakov in simptomov MDS/AML.

Srpastocelična anemija

Pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo je bila uporaba pegfilgrastima povezana s srpastocelično krizo (glejte poglavje 4.8). Zato morajo biti zdravniki previdni, kadar predpisujejo pegfilgrastim bolnikom s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo, spremljati morajo ustrezne klinične parametre in laboratorijski status in biti pozorni na morebitno povezavo tega zdravila z zvečanjem vranice in vazookluzivno krizo.

Levkocitoza

Pri manj kot 1% bolnikov, ki prejemajo terapijo s pegfilgrastimom, so opazili število belih krvničk, ki je enako 100 x 10^9/l ali večje. Takšno zvišanje belih krvničk je prehodno, opazimo ga tipično 24 do 48 ur po uporabi zdravila in se sklada s farmakodinamskimi učinki tega zdravila. Zaradi kliničnih učinkov in zaradi možnosti levkocitoze je treba med zdravljenjem redno kontrolirati število belih krvničk. Če število levkocitov po pričakovanem najmanjšem številu preseže 50 x 10^9/l, je treba nemudoma prenehati z zdravljenjem s tem zdravilom.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Dokončno prenehajte z zdravljenjem s pegfilgrastimom pri bolnikih s klinično signifikantno preobčutljivostjo. Pegfilgrastima ne dajajte bolnikom z anamnezo preobčutljivosti na pegfilgrastim ali filgrastim. V primeru resne alergijske reakcije je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje in pazljivo spremljanje bolnika še nekaj

dni.

Stevens-Johnsonov sindrom

V povezavi z zdravljenjem s pegfilgrastimom so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), ki je lahko življenje ogrožujoč ali se konča s smrtjo. Če se je pri bolniku ob uporabi pegfilgrastima pojavil SJS, se pri tem bolniku nikoli več ne sme ponovno uvesti zdravljenja s pegfilgrastimom.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnja nastajanja protiteles proti pegfilgrastimu je na splošno nizka. Vezavna protitelesa se pojavijo po pričakovanjih pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezali z nevtralizacijskim delovanjem.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in zvišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF (glejte poglavje 4.8).

Mobilizacija progenitornih celic periferne krvi (PBPC - peripheral blood progenitor cell)

Varnosti in učinkovitosti zdravila Cavoley za mobilizacijo krvnih progenitornih celic pri bolnikih ali zdravih darovalcih nista bili ustrezno ocenjeni.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Povečana hematopoetska aktivnost kostnega mozga zaradi zdravljenja z rastnimi dejavniki je bila povezana s prehodnimi pozitivnimi izvidi pri slikanju kosti, kar je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov na podlagi slikanja kosti.

Pomožne snovi

Sorbitol (E420)
To zdravilo vsebuje 30 mg sorbitola v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Polisorbat 20 (E432)

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 20 v eni napolnjeni injekcijski brizgi. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možne občutljivosti hitro delečih se mieloidnih celic na citotoksično kemoterapijo je treba pegfilgrastim dati najmanj 24 ur po aplikaciji citotoksične kemoterapije. V kliničnih preskušanjih so pegfilgrastim varno dajali 14 dni pred kemoterapijo. Sočasne uporabe pegfilgrastima s katerim koli kemoterapevtskim zdravilom pri bolnikih niso ovrednotili. Pokazali so, da v živalskih modelih sočasna uporaba pegfilgrastima in 5-fluorouracila (5-FU) ali drugih antimetabolitov poveča mielosupresijo.

Možnih interakcij z drugimi hemopoetičnimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih niso posebej raziskovali.

Potenciala za medsebojno delovanje z litijem, ki tudi pospešuje sproščanje nevtrofilcev, niso posebej raziskali. Ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

Pri bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, povezano z odloženo mielosupresijo, na primer nitrozosečninami, varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima niso ovrednotili.

Posebnih študij medsebojnega delovanja ali presnove niso izvedli, vendar klinična preskušanja niso pokazala medsebojnega delovanja pegfilgrastima s kakšnimi drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pegfilgrastima pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pegfilgrastima se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju pegfilgrastima/presnovkov v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s pegfilgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pegfilgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic pri kumulativnih tedenskih odmerkih, ki so približno 6-krat do 9-krat višji od priporočenega odmerka za človeka (na podlagi telesne površine) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pegfilgrastim nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila bolečina v kosteh (zelo pogosti [≥ 1/10]) in mišičnoskeletna bolečina (pogosti [(≥ 1/100 do < 1/10]). Bolečina v kosteh je bila na splošno blage do zmerne stopnje, prehodna in jo je bilo pri večini bolnikov mogoče obvladati s standardnimi analgetiki.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije preobčutljivostne vrste, vključno z izpuščajem na koži, urtikarijo, angioedemom, dispnejo, eritemom, zardevanjem in hipotenzijo (občasni [≥ 1/1 000 do < 1/100]). Pri bolnikih, ki prejemajo pegfilgrastim, se lahko pojavijo resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (občasno) (glejte poglavje 4.4).

Občasno (≥ 1/1 000 do < 1/100) so pri bolnikih z rakom, ki so prejemali kemoterapijo po uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja, poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, ki je lahko smrtno nevaren, če ni zdravljen takoj; glejte poglavje 4.4 in poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

Občasen neželen učinek je splenomegalija, praviloma asimptomatska.

Občasno je bila po uporabi pegfilgrastima opisana ruptura vranice, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4). Občasno so poročali o neželenih učinkih na pljuča, vključno z intersticijsko pljučnico, pljučnim edemom, pljučnimi infiltrati in pljučno fibrozo. Občasno so ti primeri povzročili respiratorno insuficienco ali sindrom akutne dihalne stiske (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome), ki sta lahko smrtna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo so v posameznih primerih poročali o srpastocelični krizi (občasno pri bolnikih s srpastocelično anemijo) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, zabeležene v kliničnih preskušanjih in med spontanim poročanjem. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem po MedDRA	**Neželeni učinki**			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	**Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10)	**Občasni** (≥ 1/1 000 do < 1/100)	**Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			mielodisplastični sindrom[1] akutna mieloična levkemija[1]	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija[1] levkocitoza[1]	srpastocelična anemija s krizo[2], splenomegalija[2], ruptura vranice[2]	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, anafilaksija	
Presnovne in prehranske motnje			zvišanje sečne kisline	
Bolezni živčevja	glavobol[1]			
Žilne bolezni			sindrom kapilarnega prepuščanja[1]	aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			sindrom akutne dihalne stiske[2], pljučne neželene reakcije (intersticijska pljučnica, pljučni edem, pljučni infiltrati in pljučna fibroza), hemoptiza	pljučna krvavitev
Bolezni prebavil	navzea[1]			

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	**Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10)	**Občasni** (≥ 1/1 000 do < 1/100)	**Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Bolezni kože in podkožja			Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatoza)[1,2]; kožni vaskulitis[1,2]	Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v kosteh	mišično-skeletna bolečina (mialgija, artralgija, bolečina v okončini, bolečina v hrbtu, mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu)		
Bolezni sečil			glomerulonefritis[2]	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina na mestu injiciranja, bolečina v prsih, ki ne izvira od srca[1]	reakcije na mestu injiciranja[2]	
Preiskave			zvišanje laktatdehidrogenaze in alkalne fosfataze[1], prehodno zvišanje jetrnih funkcijskih testov za ALT ali AST[1]	

[1] Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

[2] Ti neželeni učinki so bili ugotovljeni med spremljanjem v obdobju trženja zdravila, niso pa jih opažali v randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanjih pri odraslih. Kategorija pogostnosti je ocenjena s statističnim izračunom na podlagi podatkov o 1576 bolnikih, ki so prejemali pegfilgrastim v devetih randomiziranih kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Občasno so poročali o primerih *Sweetovega sindroma*, vendar imajo v nekaterih primerih lahko pri tem vlogo osnovne maligne hematološke bolezni.

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, poročali o dogodkih kožnega vaskulitisa. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejemajo pegfilgrastim, ni znan.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije na mestu injiciranja, vključno z eritemom na mestu injiciranja (občasni) in tudi bolečino na mestu injiciranja (pogosti).

Pogosto so poročali o primerih levkocitoze (število belih krvničk > 100 x 10^9/l) (glejte poglavje 4.4).

Reverzibilno, blago do zmerno zvišanje sečne kisline in alkalne fosfataze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno; reverzibilno, blago do zmerno zvišanje laktatne dehidrogenaze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno pri bolnikih, ki so dobivali pegfilgrastim po citotoksični kemoterapiji.

Navzeo in glavobole so zelo pogosto opazili pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo.

Občasno so se bolnikom, ki so po citotoksični kemoterapiji dobili pegfilgrastim, pojavila zvišanja

jetrnih funkcijskih testov za alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST). Ta zvišanja so prehodna in vrednosti se vrnejo na izhodiščne.

Pogosto so poročali o primerih trombocitopenije.
V epidemiološki študiji pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom so opazili večje tveganje za pojav MDS/AML po zdravljenju s pegfilgrastimom skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo (glejte poglavje 4.4).

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih sindroma kapilarne prepustnosti med uporabo granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Ti primeri so se na splošno pojavili pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, sepso, uporabo več zdravil za kemoterapijo ali zdravljenih z aferezo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih so izkušnje omejene. Pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, so ugotovili večjo pogostnost resnih neželenih učinkov (92%) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 (80%) in 12 do 21 let (67%), ter pri odraslih. Najpogosteje poročan neželen učinek je bil bolečina v kosteh (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Omejeno število zdravih prostovoljcev in bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom je prejelo subkutane posamične odmerke 300 µg/kg brez resnih neželenih učinkov. Neželeni učinki so bili podobni tistim pri preiskovancih, ki so prejemali nižje odmerke pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, Kolonije spodbujajoči faktor; oznaka ATC: L03AA13

Zdravilo Cavoley je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Faktor, ki stimulira humane granulocitne kolonije (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Pegfilgrastim je kovalenten konjugat rekombinantnega humanega G-CSF (r-metHuG-CSF) z eno samo molekulo 20 kd polietilenglikola (PEG). Pegfilgrastim je dolgo trajajoča oblika filgrastima zaradi zmanjšanega ledvičnega očistka. Dokazali so, da imata pegfilgrastim in filgrastim enak način delovanja, v 24 urah povzročita izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov in/ali limfocitov manjše. Podobno kot pri filgrastimu imajo nevtrofilci, nastali kot odgovor na pegfilgrastim, normalno ali izboljšano delovanje, kar dokazujejo testi kemotaktične in fagocitne funkcije. Tako kot pri drugih hematopoetičnih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja humane endotelijske celice. G-CSF lahko pospešuje rast mieloidnih celic, z malignimi celicami vred, *in vitro*, podobne učinke pa lahko vidimo na nekaterih nemieloidnih celicah *in vitro*.

V dveh randomiziranih, dvojno slepih ključnih študijah pri bolnikih z visoko tveganim rakom na dojki

v II. do IV. stadiju na mielosupresivni kemoterapiji z doksorubicinom in docetakselom je uporaba pegfilgrastima v obliki enega samega odmerka na cikel skrajšala trajanje nevtropenije in incidenco febrilne nevtropenije, podobno kot so opazili pri vsakodnevni uporabi filgrastima (mediana števila pri vsakodnevnem dajanju je bila 11). Poročajo, da je ta odmerni režim v odsotnosti podpore s strani rastnega faktorja povzročil nevtropenijo 4. stopnje, ki je povprečno trajala 5 do 7 dni, in 30-40% incidenco febrilne nevtropenije. V eni študiji (n = 157), v kateri so uporabili stalni odmerek 6 mg pegfilgrastima, je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,8 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,6 dni (razlika 0,23 dneva, 95% IZ je -0,15, 0,63). V celotni študiji je bila pogostost febrilne nevtropenije 13% pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 20% (razlika 7%, 95% IZ je -19 %, 5%). V drugi študiji (n = 310), v kateri so uporabljali za telesno maso prilagojen odmerek (100 μg/kg), je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,7 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,8 dni (razlika 0,03 dneva, 95% IZ je -0,36, 0,30). Celotna pogostost febrilne nevtropenije je bila pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 9%, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 18 % (razlika 9%, 95% IZ je -16,8%, -1,1%).

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri bolnicah z rakom na dojki so ocenili učinek pegfilgrastima na incidenco febrilne nevtropenije po uporabi takšnega režima kemoterapije, ki je povezan z 10-20% deležem febrilne nevtropenije (docetaksel 100 mg/m^2 vsake tri tedne za štiri cikluse). Devetstoosemindvajset bolnic so randomizirali na en odmerek pegfilgrastima ali placeba, uporabljen približno 24 ur (2. dan) po kemoterapiji v vsakem ciklusu. Incidenca febrilne nevtropenije je bila nižja pri bolnicah, ki so dobivale pegfilgrastim, kot pri tistih, ki so dobivale placebo (1% v primerjavi s 17%, $p < 0,001$). Med prejemnicami pegfilgrastima je bila tudi manjša incidenca hospitalizacij in intravensko uporabljene antiinfektivne terapije, povezanih s klinično diagnozo febrilne nevtropenije, kot med prejemnicami placeba (1% v primerjavi s 14%, $p < 0,001$, ter 2% v primerjavi z 10%, $p < 0,001$).

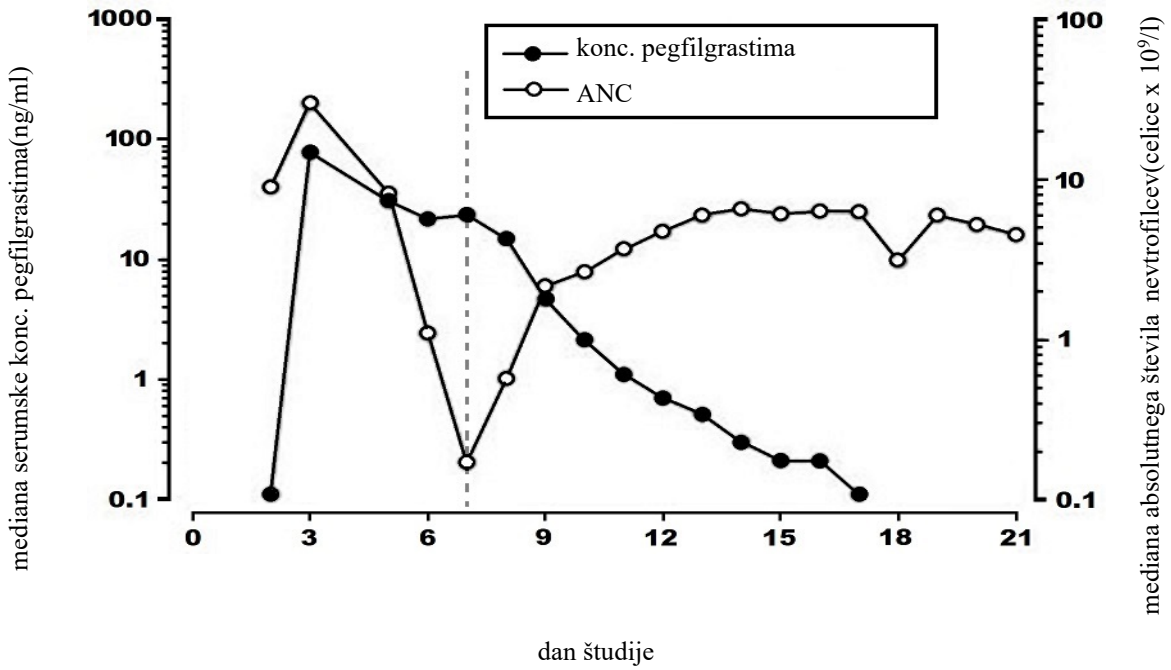
Majhna (n = 83) randomizirana, dvojno slepa študija II. faze pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo zaradi *de novo* akutne mieloidne levkemije, je primerjala pegfilgrastim (enkraten odmerek 6 mg) s filgrastimom ob aplikaciji med indukcijsko kemoterapijo. Ocenjeni mediani čas do okrevanja po hudi nevtropeniji je bil v obeh obravnavanih skupinah 22 dni. Dolgoročnih izidov niso raziskali (glejte poglavje 4.4).

V multicentrični, randomizirani, odprti študiji II. faze pri pediatričnih bolnikih s sarkomom (n = 37), ki so dobili 100 μg/kg pegfilgrastima po 1. ciklusu kemoterapije z vinkristinom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (VAdriaC/IE), so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili dolgotrajnejšo hudo nevtropenijo (nevtrofilci < 0,5 x 10^9/L) (8,9 dni) v primerjavi s starejšimi otroki, starimi 6-11 let (6 dni) in 12 do 21 let (3,7 dni) in pri odraslimi. Poleg tega so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili večjo incidenco febrilne nevtropenije (75%) v primerjavi s starejšimi otroki, starimi 6-11 let in 12-21 let (70% oziroma 33 %), in odraslimi (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po enem samem subkutanem odmerku pegfilgrastima se najvišja serumska koncentracija pegfilgrastima pojavi 16 do 120 ur po odmerku, serumske koncentracije pegfilgrastima se vzdržujejo v obdobju nevtropenije po mielosupresivni kemoterapiji. Izločanje pegfilgrastima iz telesa je glede na odmerek nelinearno; serumski očistek pegfilgrastima se z naraščajočim odmerkom zmanjšuje. Zdi se, da se pegfilgrastim izloča iz telesa v glavnem z očistkom, ki ga sprožijo nevtrofilci in ki se pri večjih odmerkih nasiti. V skladu z avtoregulacijskim mehanizmom očistka se serumska koncentracija pegfilgrastima ob nastopu okrevanja nevtrofilcev hitro zniža (glejte sliko 1).

Slika 1. Profil mediane serumske koncentracije pegfilgrastima in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count) pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, po eni sami 6 miligramski injekciji



Zaradi mehanizma očistka, ki ga sprožijo nevtrofilci, ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko pegfilgrastima vplivala ledvična ali jetrna okvara. Različne stopnje okvare ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic, v odprti študiji posamičnega odmerka (n = 31) niso vplivale na farmakokinetiko pegfilgrastima.

Starejši

Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika pegfilgrastima pri starejših osebah (> 65 let) podobna kot pri odraslih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pegfilgrastima so raziskali pri 37 pediatričnih bolnikih s sarkomom, ki so po dokončanju kemoterapije z VAdriaC/IE dobili 100 µg/kg pegfilgrastima. V najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna izpostavljenost pegfilgrastimu (AUC) (± standardni odklon) večja (47,9 ± 22,5 µg h/ml) kot med otroci, starimi od 6 do 11 (22,0 ± 13,1 µg h/ml) in od 12 do 21 let (29,3 ± 23,2 µg h/ml) (glejte poglavje 5.1). Razen v najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna AUC pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih bolnikih z visoko tveganim stadijem II-IV raka dojke, ki so dobili 100 µg/kg pegfilgrastima po zaključku zdravljenja z doksorubicinom/docetakselom (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki iz konvencionalnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so razkrili pričakovane farmakološke učinke, ki so zajemali zvišanje števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno hematopoezo in zvečanje vranice.

Pri potomcih brejih podgan, ki so jim subkutano dali pegfilgrastim, niso opazili neželenih učinkov, pri kuncih pa so pokazali, da pegfilgrastim v kumulativnih odmerkih, ki so približno štirikrat višji od priporočenega odmerka za človeka, povzroča toksičnost za zarodek/plod (izgubo zarodka), česar pa niso videli, ko so breje kunčje samice izpostavili priporočenemu odmerku za človeka. V študijah na podganah so pokazali, da utegne pegfilgrastim prehajati skozi placento. Študije na podganah so pokazale, da subkutano dajanje pegfilgrastima ne vpliva na sposobnost razmnoževanja, plodnost, obdobje estrusa, dneve med parjenjem in koitusom ter intrauterino preživetje. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat
sorbitol (E420)
polisorbat 20 (E432)
voda za injiciranje

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, zlasti ne z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Zdravilo Cavoley je lahko izpostavljen sobni temperaturi (do 25 °C) za največ 72 ur, kar ne vpliva negativno na stabilnost zdravila Cavoley.

Ne zamrzujte. Nenamerna izpostavljenost nizkim temperaturam za enkratno obdobje 72 ur ne vpliva negativno na stabilnost zdravila Cavoley.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom za bat, potisnim batom, injekcijsko iglo iz nerjavnega jekla in gumijastim pokrovčkom za iglo s samodejnim varnostnim varovalom igle.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje. Pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje

Pred uporabo morate raztopino zdravila Cavoley pregledati za prisotnost vidnih delcev. Injicirati smete samo raztopino, ki je bistra in brezbarvna.

Pri dajanju z ročno napolnjeno injekcijsko brizgo počakajte, da napolnjena injekcijska brizga pred injiciranjem doseže sobno temperaturo.

Zaradi čezmernega stresanja se lahko pegfilgrastim agregira, s čimer postane biološko neaktiven.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

CuraTeQ Biologics s.r.o.
Trtinova 260/1,
Prague, 19600, Češka Republika

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/26/2066/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Cavoley 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegfilgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine za injiciranje (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432) in voda za injiciranje.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Za subkutano uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Pred ravnanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo.
Izogibajte se močnemu stresanju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte!
Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Trtinova 260/1,
Prague 19600,
Češka Republika

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2066/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cavoley 6 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Cavoley 6 mg raztopina za injiciranje (injekcija)
pegfilgrastim
s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,6 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cavoley 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

pegfilgrastim

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo?

1. Kaj je zdravilo Cavoley in za kaj ga uporabljamo?
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cavoley?
3. Kako uporabljati zdravilo Cavoley?
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cavoley?
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cavoley in za kaj ga uporabljamo?

Zdravilo Cavoley vsebuje učinkovino pegfilgrastim. Pegfilgrastim je beljakovina, biotehnološko pridobljena iz bakterij *E. coli*. Spada v skupino beljakovin, imenovanih citokini, in je zelo podobna naravni beljakovini (t. i. granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja), ki nastaja v telesu.

Zdravilo Cavoley se uporablja za skrajšanje trajanja nevtropenije (nizkega števila belih krvnih celic) in pojava febrilne nevtropenije (nizkega števila belih krvnih celic ob zvišani telesni temperaturi), ki je lahko posledica uporabe citotoksične kemoterapije (zdravila, ki uničujejo hitro rastoče celice), pri odraslih, starih 18 let ali več. Bele krvničke so pomembne, ker se pomagajo telesu boriti proti okužbam. Te celice so zelo občutljive za učinke kemoterapije, ki lahko povzroči zmanjšanje števila teh celic v vašem telesu. Če bele krvničke padejo na nizko raven, jih lahko v telesu ne ostane dovolj, da bi se lahko borile proti bakterijam, in nevarnost okužb se bo pri vas zvečala.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Cavoley, da bi spodbudilo vaš kostni mozeg (tisti del kosti, kjer nastajo krvničke) k izdelavi več belih krvničk, ki se telesu pomagajo boriti proti okužbam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cavoley?

Ne uporabljajte zdravila Cavoley

- če ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim, ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)**.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Cavoley se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se vam pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, otekanjem obraza (anafilaksa), pordelostjo in navali vročine, izpuščajem na koži in predeli kože, ki srbijo. če začnete kašljati, se vam zviša telesna temperatura in začnete težko dihati. To je lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS- Acute Respiratory Distress Syndrome).
- če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:
  - oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti.

  To so lahko simptomi motnje, imenovane »sindrom kapilarnega prepuščanja«, ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu. Glejte poglavje 4.
- če začutite bolečino levo zgoraj v trebuhu ali v predelu lopatice. To je lahko znak, da imate težave z vranico (splenomegalija).
- če ste nedavno imeli hudo okužbo pljuč (pljučnico), tekočino v pljučih (pljučni edem), vnetje pljuč (intersticijsko pljučno bolezen) ali nenormalen izvid rentgenskega slikanja pljuč (pljučne infiltrate).
- če ste seznanjeni z morebitnimi spremembami števila krvnih celic (npr. s povečanjem števila belih krvničk ali anemijo) ali z zmanjšanim številom krvnih ploščic v krvi, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija). Zdravnik vas bo morda moral natančneje kontrolirati.
- če imate srpastocelično anemijo. Zdravnik bo lahko natančneje kontroliral vaše stanje.
- če imate raka dojke ali pljučnega raka, lahko zdravilo Cavoley v kombinaciji s kemoterapijo in/ali zdravljenjem z obsevanjem poveča vaše tveganje za predrakavo krvno bolezen, imenovano mielodisplastični sindrom (MDS), ali krvnega raka, imenovanega akutna mieloična levkemija (AML). Simptomi lahko vključujejo utrujenost, vročino in nagnjenost k podplutbam ali krvavenju.
- če se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, piskajoče ali oteženo dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije.
- če imate vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), o tem so redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in zvišane vrednosti vnetnih označevalcev. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Zdravnik vam bo redno kontroliral kri in urin, kajti zdravilo Cavoley lahko okvari drobne filtre v ledvicah (povzroči glomerulonefritis).

Ob uporabi pegfilgrastima so poročali o hudih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom). Če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo Cavoley in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Z zdravnikom se posvetujte o tveganjih za nastanek krvnih rakov. Če se vam bodo pojavili ali je verjetno, da se vam bodo pojavili krvni raki, ne smete uporabljati zdravila Cavoley, razen če vam to naroči zdravnik.

Izguba odziva na zdravilo pegfilgrastim

Če se ne odzivate več na zdravljenje s pegfilgrastimom ali z njim ni mogoče vzdrževati odziva, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje pegfilgrastima.

Otroci in mladostniki

Zdravila Cavoley ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Druga zdravila in zdravilo Cavoley

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Cavoley pri nosečnicah niso preskusili. Zato lahko zdravnik presodi, da tega zdravila ne smete uporabljati. Pomembno je, da poveste zdravniku, če:

- ste noseči,
- mislite, da bi lahko bili noseči, ali
- načrtujete zanositev.

Če med zdravljenjem z zdravilom Cavoley zanosite, o tem obvestite zdravnika.

Če uporabljate zdravilo Cavoley, morate prenehati dojiti, razen če vam zdravnik ne naroči drugače.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cavoley nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Cavoley vsebuje sorbitol (E420) in natrijev acetat

To zdravilo vsebuje 30 mg sorbitola v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml.

To zdravilo vsebuje manj kot en mmol (23 mg) natrija na 6 mg odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Zdravilo Cavoley vsebuje polisorbat 20 (E432)

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 20 v eni napolnjeni injekcijski brizgi. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate znane alergije.

3. Kako uporabljati zdravilo Cavoley?

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila glede uporabe zdravila Cavoley. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Priporočeni odmerek je ena 6 miligramska subkutana injekcija (podkožna injekcija) z uporabo napolnjene injekcijske brizge, ki jo morate prejeti najmanj 24 ur po zadnjem odmerku kemoterapije na koncu vsakega cikla kemoterapije.

Samoinjiciranje zdravila Cavoley

Mogoče se bo zdravnik odločil, da bi bilo za vas prikladneje, če si zdravilo Cavoley injicirate sami. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako si boste sami dajali injekcije. Če vas samoinjiciranja še niso naučili, si injekcij ne poskušajte dajati sami.

Nadaljnja navodila za samoinjiciranje zdravila Cavoley si preberite v poglavju na koncu tega navodila za uporabo.

Zdravila Cavoley ne smete močno stresati, ker to lahko vpliva na njegovo delovanje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Cavoley, kot bi smeli

Če uporabite več zdravila Cavoley, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste si pozabili injicirati zdravilo Cavoley

Če si zdravilo injicirate sami in ste pozabili odmerek zdravila Cavoley, se posvetujte z zdravnikom glede tega, kdaj si boste injicirali naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:

- oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti, ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.

To so lahko simptomi občasnega stanja (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov), imenovane »sindrom kapilarnega prepuščanja«, ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu, in zahteva nujno zdravniško pomoč.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
- bolečine v kosteh. Zdravnik vam bo povedal, kaj lahko vzamete za lajšanje bolečin v kosteh.
- siljenje na bruhanje in glavoboli.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
- bolečina na mestu injiciranja
- splošne bolečine ter bolečine v sklepih in mišicah
- pojavijo se lahko nekatere spremembe v krvi, vendar jih zaznamo z rutinskimi krvnimi preiskavami. Število belih krvničk se vam lahko za krajše časovno obdobje zveča. Število krvnih ploščic se vam lahko zmanjša, kar lahko povzroči nastajanje podplutb.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
- reakcije alergijske vrste, vključno s pordelostjo in vročinskimi oblivi, izpuščajem na koži in dvignjenimi predeli kože, ki srbijo.
- resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (slabotnost, padec krvnega tlaka, težave z dihanjem, otekanje obraza).
- povečana vranica.
- ruptura vranice. Nekateri primeri rupture vranice so se končali s smrtjo. Pomembno je, da nemudoma pokličete svojega zdravnika, če se pojavi bolečina v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu leve rame, saj je lahko povezana s težavami z vranico.
- težave pri dihanju. Če kašljate, imate vročino in težko dihate, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Sweetov sindrom (izbočene, boleče spremembe slivove barve na okončinah in včasih tudi na obrazu in vratu z zvišano telesno temperaturo), vendar imajo lahko vpliv tudi drugi dejavniki.
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži)
- okvara drobnih filtrov v ledvicah (glomerulonefritis)
- rdečina na mestu injiciranja
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolezni krvi (mielodisplastični sindrom [MDS] ali akutna mieloična levkemija [AML]).

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
- vnetje aorte (velika žila, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.
- krvavitev iz pljuč (pljučna krvavitev)
- Stevens-Johnsonov sindrom, ki se lahko pojavi kot rdečkaste lise v obliki tarče ali krožne lise na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in očeh, pred tem pa se lahko pojavijo vročina in gripi podobni simptomi. Če se vam pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati zdravilo Cavoley in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cavoley ?

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki injekcijske brizge poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Zdravilo Cavoley smete vzeti iz hladilnika in ga hraniti pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ tri dni. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika in le-ta doseže sobno temperaturo (do 25 °C), jo morate v treh dneh porabiti.

Ne zamrzujte. Zdravilo Cavoley se lahko uporabi, če je pomotoma zamrznjeno za enkratno obdobje, ki je krajše od 72 ur.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabite tega zdravila, če opazite, da je zdravilo motno ali da v njem plavajo delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cavoley ?

- Učinkovina je pegfilgrastim. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine.
- Pomožne snovi so natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432), in voda za injiciranje. Glejte poglavje 2, »Zdravilo Cavoley vsebuje sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432) in natrij.«

Izgled zdravila Cavoley in vsebina pakiranja ?

Zdravilo Cavoley je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (6 mg/0,6 ml).

Eno pakiranje vsebuje eno stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo z gumijastim zamaškom, potisnim batom, priloženo iglo iz nerjavnega jekla in pokrovček za iglo. Injekcijska brizga je dobavljena na pladnju.
Na voljo je napolnjena injekcijska brizga s samodejnim varovalom igle.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague,
Češka Republika

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Lietuva
UAB Orion Pharma
Tel. +370 5 276 9499

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg
Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

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

Magyarország
Orion Pharma Kft.
Tel.: +36 1 239 9095

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

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

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

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

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

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

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

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

España
Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: +34 91 630 86 45

Polska
Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
Phone: +48 22 311 20 00

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

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
Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Phone: +39 02 9639 2601

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

Latvija
Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Portugal
Generis Farmacutica S. A
Phone: +351 21 4967120

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
Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

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

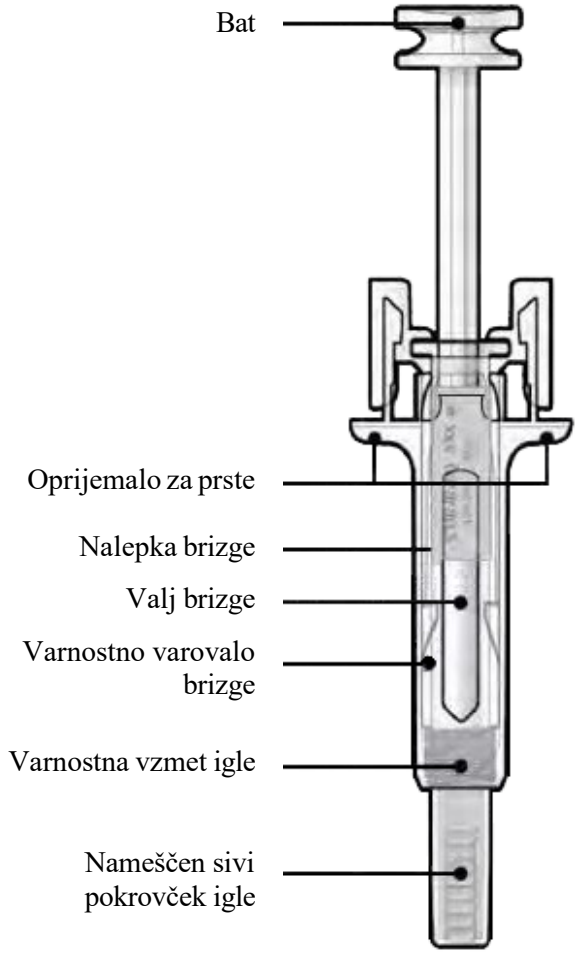
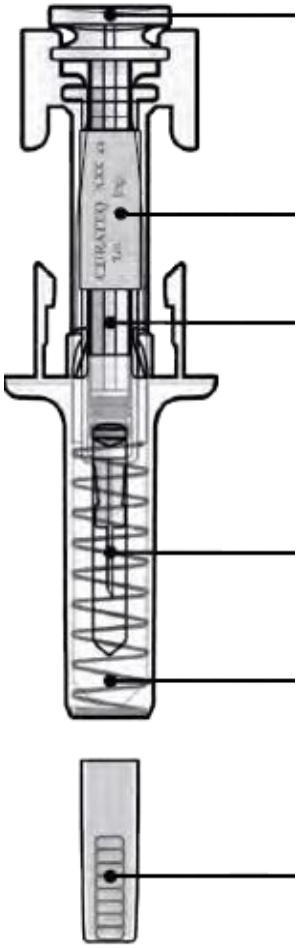
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobni podatki o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila: https://www.ema.europa.eu/

Navodilo za uporabo zdravila:

Sestavni deli

Pred uporabo	Po uporabi
	

Opozorilo: Med pripravo injekcijske brizge se izogibajte stiku z batom in iglo. Varnostna naprava se običajno aktivira s pritiskom na bat injekcijske brizge.

POMEMBNO

Pred uporabo zdravila Cavoley v napolnjeni injekcijski brizgi z avtomatskim varovalom igle preberite te pomembne informacije:

- Pomembno je, da si injekcij ne poskušate dajati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali zdravstveni delavec.
- Zdravilo Cavoley se daje kot injekcija v tkivo tik pod kožo (subkutano injiciranje).

Ne odstranite pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je ta pred tem padla na trdo površino. Uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo in se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.
Ne poskušajte aktivirati napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem**.**
Ne poskušajte odstraniti prozornega varnostnega varovala z napolnjene injekcijske brizge.

Če imate kakršna koli vprašanja, se obrnite na zdravnika ali zdravstvenega delavca.

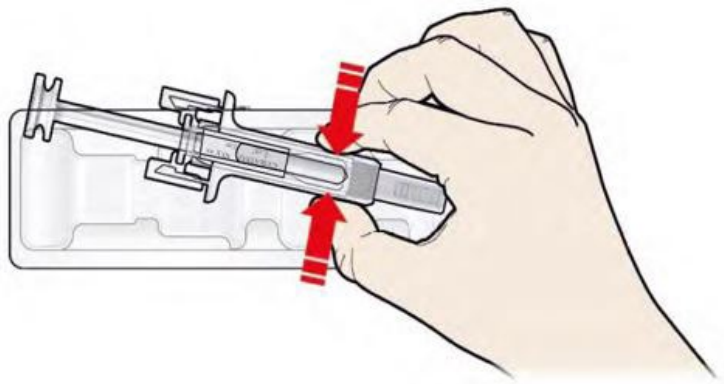
1. korak: Priprava	
A	Vzemite pladenj z napolnjeno injekcijsko brizgo iz pakiranja in pripravite opremo, potrebno za injiciranje: alkoholne zložence, kosem vate ali zloženec gaze, obliž in vsebnik za ostre odpadke (ni priloženo).

Da injiciranje ne bo neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo približno 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi. Skrbno si umijte roke z milom in vodo.

Novo napolnjeno injekcijsko brizgo in ostalo opremo položite na čisto, dobro osvetljeno delovno površino.
Ne poskušajte ogrevati brizge z viri toplote, kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica.
Napolnjene injekcijske brizge **ne puščajte** izpostavljene neposredni sončni svetlobi.
Napolnjene injekcijske brizge **ne stresajte**.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom!

B	Opozorilo/varnostni ukrep: Preverite, da v pakiranju ni delcev ali tekočine. V primeru dvoma tega pakiranja NE odpirajte, temveč vzemite drugo pakiranje.

C	Opozorilo/varnostni ukrep: NE dvigujte zdravila za bat ali za pokrovček igle. Za odstranitev napolnjene injekcijske brizge iz pladnja uporabite varnostno varovalo napolnjene injekcijske brizge.

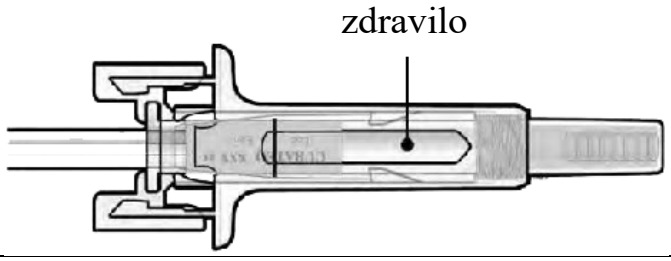


D	**Odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo s pladnja, kot je prikazano na sliki.**

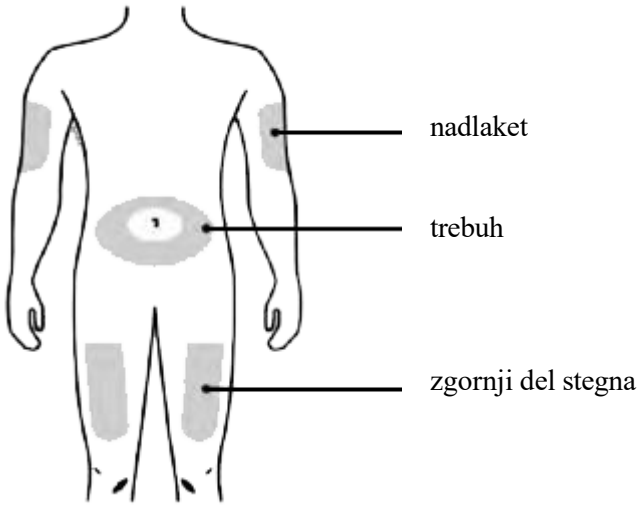
Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če:

- je zdravilo motno ali so v njem delci. Biti mora bistra in brezbarvna tekočina.
- se kateri koli del zdi počen ali zlomljen.
- sivi pokrovček igle manjka ali ni trdno nameščen.
- je že pretekel zadnji dan meseca, navedenega v datumu izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na nalepki.

V vsakem od teh primerov se posvetujte z zdravnikom zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.



2. korak: Pripravite se	
A	Temeljito si umijte roke. Pripravite in očistite mesto za injiciranje.



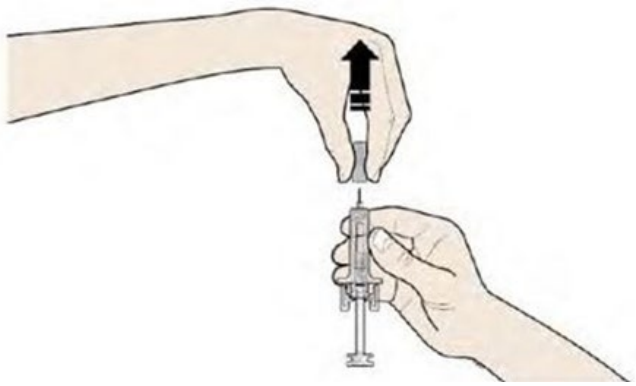
Zdravilo lahko injicirate v:

- zgornji del stegna;
- trebuh (razen v predelu 5 cm okrog popka);
- zunanji del nadlakti (le v primeru, če vam injekcijo da kdo drug).

Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža posuši.

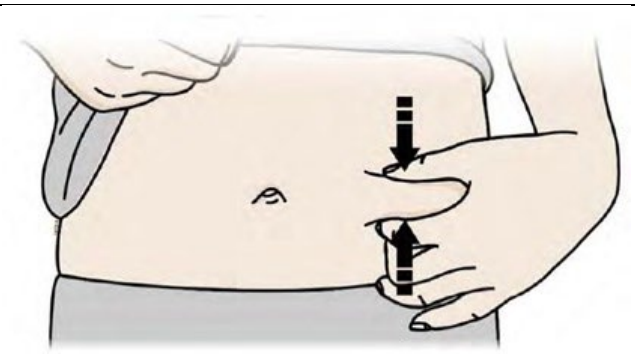
Pred injiciranjem se **ne dotikajte** mesta injiciranja.
Ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda.
Izognite se injiciranju v predele, kjer so brazgotine ali strije.

B	Previdno potegnite sivi pokrovček igle naravnost z nje in proč od vašega telesa.



Opozorilo/varnostni ukrep: NE vrtite pokrovčka igle in se ne dotikajte igle ali bata. Pokrovček igle povlecite naravnost, kot je prikazano, in ravnajte z varovalom, da se izognete poškodbam ali upogibanju.

C	Stisnite mesto injiciranja, da boste ustvarili trdno površino.



Opozorilo/varnostni ukrep: Pomembno je, da držite kožo med injiciranjem stisnjeno.

3. korak: Injiciranje	
A	Držite kožno gubo. ZABODITE iglo v kožo. Potiskajte bat, pri tem pa primite oprijemala za prste.



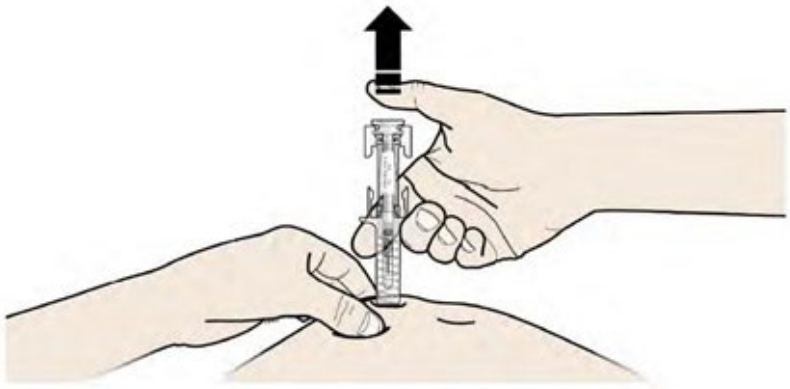
Opozorilo/varnostni ukrep: **Ne dotikajte se** očiščenega predela kože.

B	POTISKAJTE bat počasi in s stalnim pritiskom povsem do konca, dokler ne začutite ali zaslišite »tlesk«. Za sprožitev varovala je treba vzeti celoten odmerek.



Varnostni ukrep: Pomembno je, da potisnete navzdol vse do »tleska«, saj le tako injicirate celotni odmerek.

C	DVIGNITE palec. Potem injekcijsko brizgo DVIGNITE s kože.

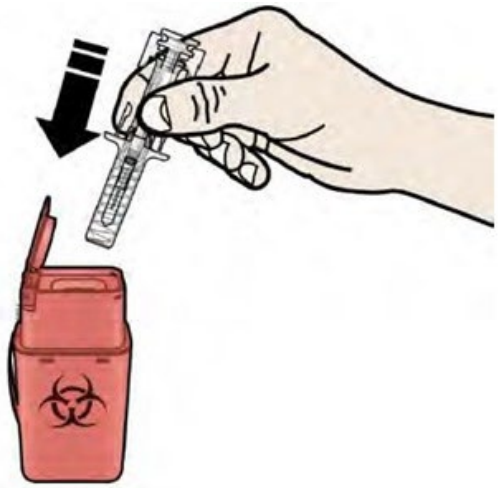


Ko boste bat sprostili, bo varnostno varovalo injekcijske brizge varno pokrilo injekcijsko iglo.
Opozorilo/varnostni ukrep: Pokrovčka igle **ne nameščajte** nazaj na uporabljeno injekcijsko brizgo.

Če varovalo ni aktivirano ali je aktivirano le delno, zdravilo zavrzite, ne da bi zamenjali pokrovček igle.

Samo za zdravstveno osebje Zaščiteno ime zdravila, ki se daje, mora biti jasno zapisano v kartoteki bolnika.

4. korak: Zaključek	
A	Zavrzite uporabljeno injekcijsko brizgo in drugo opremo v vsebnik za ostre odpadke.



Zdravilo odvrzite v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Injekcijsko brizgo in vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljivo otrokom!

Opozorila:
Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti znova.

B	Preglejte mesto injiciranja.

Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosmom vate ali zložencem gaze.
Mesta injiciranja **ne drgnite**. Če je treba, namestite obliž.