▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cavoley® 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 6 mg Pegfilgrastim* in 0,6 ml Injektionslösung. Basierend auf dem Proteinanteil, beträgt die Konzentration 10 mg/ml **.

* Pegfilgrastim wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus *Escherichia coli* und nachfolgender Konjugation mit Polyethylenglykol (PEG) hergestellt.

** Die Konzentration beträgt 20 mg/ml, wenn der PEG-Anteil eingerechnet wird.

Die Stärke dieses Produktes sollte nicht mit der Stärke anderer pegylierter oder nichtpegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,02 mg Polysorbat 20 (E432) und ,30 mg Sorbitol (E420). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischen Syndromen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Cavoley® sollte durch Ärzte, die in der Onkologie und/oder Hämatologie erfahren sind, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Pro Chemotherapiezyklus wird eine 6 mg-Dosis (eine einzelne Fertigspritze) Cavoley® empfohlen, die frühestens 24 Stunden nach einer zytotoxischen Chemotherapie verabreicht wird.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegfilgrastim bei Kindern sind bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisänderung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz, wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Cavoley® ist zur subkutanen Anwendung bestimmt. Die Injektion sollte in den Oberschenkel, die Bauchregion oder in den Oberarm erfolgen. Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Patienten mit myeloischer Leukämie oder myelodysplastischen Syndromen

Bei Patienten mit *de novo* akuter myeloischer Leukämie (AML) sprechen begrenzte klinische Daten für eine vergleichbare Wirkung von Pegfilgrastim und Filgrastim auf die Zeit bis zur Erholung von der schweren Neutropenie (siehe Abschnitt 5.1). Die Langzeitwirkungen von Pegfilgrastim sind jedoch bei AML noch nicht ausreichend untersucht; daher sollte Pegfilgrastim bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

G-CSFs können das Wachstum myeloischer Zellen *in vitro* fördern, und ähnliche Effekte könnten bei einigen nicht-myeloischen Zellen *in vitro* gesehen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegfilgrastim wurden bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, chronisch-myeloischer Leukämie und bei Patienten mit sekundärer AML nicht untersucht. Daher sollte Cavoley® bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Besondere Vorsicht ist hinsichtlich der Differentialdiagnose einer Blastentransformation einer chronisch-myeloischen Leukämie und einer AML geboten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verabreichung von Pegfilgrastim bei *de novo* AML-Patienten im Alter von < 55 Jahren mit einer t(15;17) als zytogenetischem Befund wurden nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegfilgrastim wurden bei Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten, nicht untersucht. Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden, um die Dosierung der zytotoxischen Chemotherapie über etablierte Dosierungsregime hinaus zu erhöhen.

Pulmonale Nebenwirkungen

Über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Pneumonie, wurde nach der Anwendung von G-CSF berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von pulmonalen Infiltraten oder Pneumonie höher sein (siehe Abschnitt 4.8). Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie eine mit einer erhöhten Anzahl neutrophiler Granulozyten einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. In solchen Fällen sollte Pegfilgrastim nach Ermessen des Arztes abgesetzt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhalten hatten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Im Allgemeinen klangen Fälle von Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder nach Absetzen von Filgrastim bzw. Pegfilgrastim ab. Die Überwachung des Urinstatus wird empfohlen.

Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet, das durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert ist. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Splenomegalie und Milzruptur

Nach der Anwendung von Pegfilgrastim wurde über Fälle von Splenomegalien berichtet, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, und über Fälle von Milzrupturen, die in einigen Fällen tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollte die Milzgröße sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte für Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der Schulterregion berichten.

Thrombozytopenie und Anämie

Die Behandlung mit Pegfilgrastim allein schließt das Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie nicht aus, da die volle Dosis der myelosuppressiven Chemotherapie gemäß vorgesehenem Dosierungsschema beibehalten wird. Die regelmäßige Überwachung der Thrombozytenzahl und des Hämatokrits wird empfohlen. Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von einzelnen oder kombinierten Chemotherapeutika geboten, die dafür bekannt sind, eine schwere Thrombozytopenie auszulösen.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs

In Rahmen der Beobachtung nach der Markteinführung wurde Pegfilgrastim in Zusammenhang mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie mit der Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Brust- und Lungenkrebspatienten in Verbin-

dung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die in diesem Rahmen behandelt werden, sind auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML zu überwachen.

Sichelzellanämie

Bei Patienten mit Sichelzell-Anlage oder Sichelzellkrankheit wurden Sichelzellkrisen mit der Anwendung von Pegfilgrastim in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Ärzte sollten daher Pegfilgrastim bei Patienten mit Sichelzell-Anlage oder Sichelzellkrankheit mit Vorsicht verschreiben, die entsprechenden klinischen Parameter und Laborwerte überwachen und einen möglichen Zusammenhang zwischen diesem Arzneimittel und Milzvergrößerung sowie vasookklusiven Krisen beachten.

Leukozytose

Während der Behandlung mit Pegfilgrastim wurde bei weniger als 1% der Patienten eine Leukozytenzahl von 100×10^9/l oder mehr beobachtet. Eine solche Erhöhung der Leukozytenzahl ist vorübergehend, tritt typischerweise innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Anwendung auf und entspricht den pharmakodynamischen Wirkungen dieses Arzneimittels. Entsprechend der klinischen Effekte und des Potentials zur Leukozytose muss die Leukozytenzahl während der Therapie in regelmäßigen Abständen bestimmt werden. Wenn die Leukozytenzahl nach dem erwarteten Nadir 50×10^9/l übersteigt, muss dieses Arzneimittel umgehend abgesetzt werden.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die während der initialen oder einer nachfolgenden Behandlung auftritt, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Pegfilgrastim behandelt wurden. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit muss Pegfilgrastim dauerhaft abgesetzt werden. Wenden Sie Pegfilgrastim nicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Pegfilgrastim oder Filgrastim an. Wenn eine schwerwiegende allergische Reaktion auftritt, muss eine entsprechende Therapie mit einer genauen Beobachtung des Patienten über mehrere Tage hinweg angewendet werden.

Stevens-Johnson-Syndrom

In Verbindung mit einer Behandlung mit Pegfilgrastim wurde in seltenen Fällen über ein Stevens- Johnson-Syndrom (SJS) berichtet, das lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen kann. Wenn bei einem Patienten unter der Anwendung von Pegfilgrastim ein SJS aufgetreten ist, darf bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Pegfilgrastim begonnen werden.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. Die Entstehungsrate von Antikörpern gegen Pegfilgrastim ist generell niedrig. Es treten, wie bei allen Biologika erwartet, bindende Antikörper auf. Allerdings sind diese bisher nicht mit einer neutralisierenden Aktivität assoziiert.

Aortitis

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten über Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Leukozytenzahl). In den meisten Fällen wurde die Aortitis mittels CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen der G-CSF im Allgemeinen wieder ab (siehe auch Abschnitt 4.8).

Mobilisierung von hämatopoetischen Progenitorzellen (PBPC; Peripheral Blood Progenitor Cells)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cavoley® zur Mobilisierung von hämatopoetischen Progenitorzellen bei Patienten oder gesunden Spendern wurden nicht ausreichend untersucht.

Andere besondere Vorsichtsmaßnahmen

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehend positiven Befunden in den Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

Sonstige Bestandteile

Sorbitol (E420)

Dieses Arzneimittel enthält 30 mg Sorbitol in jeder Fertigspritze, entsprechend 50 mg/ml. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) enthaltender Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 6 mg Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Polysorbat 20 (E432)

Dieses Arzneimittel enthält 0,02 mg Polysorbat 20 in jeder Fertigspritze. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der möglichen Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie sollte Pegfilgrastim mindestens 24 Stunden nach Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie angewendet werden. In klinischen Studien konnte Pegfilgrastim 14 Tage vor einer Chemotherapie sicher angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Pegfilgrastim mit einem Chemotherapeutikum wurde bei Patienten nicht untersucht. In Tiermodellen konnte bei gleichzeitiger Anwendung von Pegfilgrastim mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder anderen Antimetaboliten eine gesteigerte Myelosuppression gezeigt werden.

Mögliche Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen wurden in klinischen Studien nicht gezielt untersucht.

Die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Lithium, welches ebenfalls die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, wurde nicht gezielt untersucht. Es gibt keine Hinweise, dass eine solche Wechselwirkung eine Gefährdung bedeuten würde.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegfilgrastim bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, die mit einer verzögerten Myelosuppression einhergeht, z. B. mit Nitrosoharnstoffen, wurde nicht untersucht.

Spezifische Interaktions- oder Metabolisierungsstudien wurden nicht durchgeführt, jedoch ergaben klinische Studien keine Hinweise auf eine Wechselwirkung von Pegfilgrastim mit anderen Arzneimitteln.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pegfilgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Pegfilgrastim während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Pegfilgrastim/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cavoley® verzichtet werden soll/die Behandlung mit Pegfilgrastim zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Pegfilgrastim zeigte keinen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit oder Fertilität männlicher und weiblicher Ratten, die circa das 6- bis 9-Fache der humantherapeutischen Dosis (basierend auf Körperoberfläche) als kumulierte wöchentliche Dosis erhielten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pegfilgrastim hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Knochenschmerzen (sehr häufig [≥ 1/10]) und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (häufig [≥ 1/100, < 1/10]). Die Knochenschmerzen waren im Allgemeinen leicht bis mäßig im Schweregrad, vorübergehend und konnten bei den meisten Patienten mit einem Standardanalgetikum beherrscht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe, Erytheme, Hautrötung und Hypo-

tonie wurden bei der erstmaligen oder nachfolgenden Behandlung mit Pegfilgrastim (gelegentlich [≥1/1 000, <1/100]) berichtet. Schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie können bei Patienten auftreten, die Pegfilgrastim erhalten (gelegentlich) (siehe Abschnitt 4.4).

Ein Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich sein kann, wenn nicht unverzüglich eine Behandlung erfolgt, wurde gelegentlich (≥1/1 000, <1/100) bei Krebspatienten beobachtet, die sich einer Chemotherapie und nachfolgender Behandlung mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4 und untenstehenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen").

Eine Splenomegalie, im Allgemeinen asymptomatisch, tritt gelegentlich auf.

Milzrupturen, die in einigen Fällen tödlich verliefen, werden gelegentlich nach der Behandlung mit Pegfilgrastim berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentliche pulmonale Nebenwirkungen einschließlich interstitieller Pneumonie, Lungenödem, Lungeninfiltrate und Lungenfibrose wurden berichtet. Gelegentlich resultierten einige der berichteten Fälle in respiratorischem Versagen oder akutem Atemnotsyndrom (ARDS), welche tödlich enden können (siehe Abschnitt 4.4).

Vereinzelt wurde bei Patienten mit Sichelzell-Anlage oder Sichelzellkrankheit über Fälle von Sichelzellkrisen (gelegentlich bei Sichelzellpatienten) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten in der untenstehenden Tabelle beschreiben die Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen und bei Spontanmeldungen berichtet wurden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigendem Schweregrad dargestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gelegentliche Fälle von Sweet-Syndrom wurden berichtet, wobei in einigen Fällen die zugrundeliegenden hämatologischen Malignitäten eine Rolle spielen können.

Gelegentliche Fälle von kutaner Vaskulitis wurden bei Patienten berichtet, die mit Pegfilgrastim behandelt wurden. Der Mechanismus der Vaskulitis bei Patienten, die mit Pegfilgrastim behandelt wurden, ist unbekannt.

Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Rötungen im Bereich der Injektionsstelle (gelegentlich) sowie Schmerzen an der Injektionsstelle (häufig) sind bei erstmaliger und wiederholter Behandlung mit Pegfilgrastim aufgetreten.

Häufige Fälle von Leukozytose (Leukozytenzahl $>100\times10^9$/l) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reversible, leichte bis mäßige Erhöhungen der Werte von Harnsäure und alkalischer Phosphatase, ohne damit verbundene klinische Wirkungen, traten gelegentlich auf; reversible, leichte bis mäßige Erhöhungen der Werte von Laktatdehydrogenase, ohne damit verbundene klinische Wirkungen, traten gelegentlich bei Patienten auf, die Pegfilgrastim nach einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten haben.

Übelkeit und Kopfschmerzen wurden sehr häufig bei Patienten beobachtet, die eine Chemotherapie erhielten.

Gelegentliche Erhöhungen der Werte von Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT) wurden bei Untersuchungen der Leberfunktionswerte von Patienten beobachtet, die Pegfilgrastim nach einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten hatten. Diese Erhöhungen sind vorüberge-

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Nebenwirkungen**			
	Sehr häufig (≥1/10)	**Häufig** (≥1/100, <1/10)	**Gelegentlich** (≥1/1 000, <1/100)	**Selten** (≥1/10 000, <1/1 000)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Myelodysplastisches Syndrom[1] Akute myeloische Leukämie[1]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie[1] Leukozytose[1]	Sichelzellanämie mit Krise[2]; Splenomegalie[2]; Milzruptur[2]	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen; Anaphylaxie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Erhöhung des Harnsäurewertes	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[1]			
Gefäßerkrankungen			Kapillarlecksyndrom[1]	Aortitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Akutes Atemnotsyndrom[2]; Pulmonale Nebenwirkungen (interstitielle Pneumonie, Lungenödem, Lungeninfiltrate und Lungenfibrose) Hämoptyse	Lungenblutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit[1]			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Sweet-Syndrom (Akute febrile neutrophile Dermatose)[1,2], Kutane Vaskulitis[1,2]	Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenschmerzen	Muskuloskelettale Schmerzen (Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Nackenschmerzen)		

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1 000, < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Glomerulonephritis[2]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen an der Injektionsstelle[1], nicht vom Herzen ausgehende Schmerzen im Brustkorb	Reaktionen an der Injektionsstelle[2]	
Untersuchungen			Erhöhung der Werte von Laktatdehydrogenase und alkalischer Phosphatase[1]; Vorübergehende Erhöhung der Werte von ALAT (Alanin-Aminotransferase) und ASAT (Aspartat-Aminotransferase) bei der Kontrolle der Leberfunktionswerte[1]	

[1] Siehe untenstehenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".
[2] Diese Nebenwirkung wurde in der Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung berichtet, nicht aber in randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien bei Erwachsenen. Die Häufigkeit wurde anhand einer statistischen Berechnung abgeschätzt, die auf den Daten von 1576 Patienten basiert, die Pegfilgrastim in neun randomisierten klinischen Studien erhalten haben.

hend und gehen auf das Ausgangsniveau zurück.

Häufig wurde über Fälle von Thrombozytopenie berichtet.

Ein erhöhtes Risiko von MDS/AML nach einer Behandlung mit Pegfilgrastim in Zusammenhang mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie wurde in einer epidemiologischen Studie mit Brust- und Lungenkrebspatienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Markteinführung wurde nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen aufgetreten bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, bei Patienten, die mehrere chemotherapeutische Arzneimittel erhalten oder sich einer Apharese unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Im Vergleich zu älteren Kindern im Alter von 6 – 11 Jahren (80%), 12 – 21 Jahren (67%) und Erwachsenen wurde bei Kindern im Alter von 0 – 5 Jahren (92%) eine größere Häufigkeit an schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung waren Knochenschmerzen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen von 300 µg/kg konnten ohne schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei einer begrenzten Anzahl von gesunden Probanden und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs subkutan angewendet werden. Die Nebenwirkungen waren den Nebenwirkungen ähnlich, die bei Patienten auftraten, die niedrigere Dosierungen Pegfilgrastim erhielten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Koloniestimulierende Faktoren, ATC-Code: L03AA13

Cavoley® ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Der humane Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Glykoprotein, das die Entstehung neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Pegfilgrastim ist ein kovalentes Konjugat des rekombinanten humanen G-CSF (r-metHuG-CSF) mit einem einzelnen 20 kDa Polyethylenglykol (PEG)-Molekül. Pegfilgrastim ist eine Form von Filgrastim mit verlängerter Verweildauer, die auf einer verminderten renalen Clearance beruht.
Pegfilgrastim und Filgrastim, für die identische Wirkmechanismen gezeigt werden konnten, führen innerhalb von 24 Stunden zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut bei geringem Anstieg der Monozyten und/oder Lymphozyten. Ähnlich wie bei Filgrastim verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Pegfilgrastim gebildeten neutrophilen Granulozyten über eine normale oder erhöhte Funktionsfähigkeit, wie in Versuchen zur chemotaktischen und phagozytischen Funktion gezeigt werden konnte. Wie andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren hat G-CSF *in vitro* stimulierende Eigenschaften auf menschliche Endothelzellen gezeigt. G-CSF kann das Wachstum myeloider Zellen, einschließlich maligner Zellen, *in vitro* fördern, ähnliche Effekte können bei einigen nicht-myeloischen Zellen *in vitro* beobachtet werden.

In zwei randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien mit Hochrisiko-Brustkrebspatienten in den Stadien II-IV, welche eine myelosuppressive Chemotherapie mit Doxorubicin und Docetaxel erhielten, bewirkte die einmalige Gabe von Pegfilgrastim pro Zyklus eine ähnliche Reduktion der Neutropeniedauer und der Inzidenz des neutropenischen Fiebers wie die tägliche Anwendung von Filgrastim (im Median 11 Anwendungen einmal täglich). Es wurde berichtet, dass dieses Behandlungsschema ohne Wachstumsfaktorgabe zu einer durchschnittlichen Dauer einer Neutropenie 4. Grades von 5 – 7 Tagen und zu einer 30 – 40%igen Inzidenz von neutropenischem Fieber führte. In einer Studie (n = 157), in welcher eine feste Dosis von 6 mg Pegfilgrastim eingesetzt wurde, lag die durchschnittliche Dauer der Neutropenie 4. Grades in der Pegfilgrastim-Gruppe bei 1,8 Tagen im Vergleich zu 1,6 Tagen in der Filgrastim-Gruppe (Unterschied: 0,23 Tage, 95%-KI: -0,15; 0,63). Über die gesamte Studie gesehen, lag die Rate für neutropenisches Fieber bei 13% bei mit Pegfilgrastim behandelten Patienten, hingegen bei 20% bei mit Filgrastim behandelten Patienten (Unterschied: 7%, 95%-KI: – 19%; 5%). In einer zweiten Studie (n = 310), in welcher eine gewichtsabhängige Dosis (100 µg/kg) eingesetzt wurde, lag die durchschnittliche Dauer für Neutropenie 4. Grades bei 1,7 Tagen in der Pegfilgrastim-Gruppe im Vergleich zu 1,8 Tagen in der Filgrastim-Gruppe (Unterschied: 0,03 Tage, 95%-KI: – 0,36;

0,30). Die Gesamtrate für das Auftreten neutropenischen Fiebers lag bei 9% der mit Pegfilgrastim behandelten Patienten und bei 18% der mit Filgrastim behandelten Patienten (Unterschied: 9%, 95%-KI: −16,8%; −1,1%).

In einer placebokontrollierten, doppelblinden Studie bei Brustkrebspatienten wurde die Wirkung von Pegfilgrastim auf die Inzidenz neutropenischen Fiebers nach Anwendung eines Chemotherapieregimes (Docetaxel 100 mg/m^2 alle 3 Wochen für 4 Zyklen) untersucht, das mit einer Rate febriler Neutropenie von 10−20% in Verbindung gebracht wurde. 928 Patienten wurden randomisiert und erhielten ca. 24 Stunden (Tag 2) nach einer Chemotherapie in jedem Zyklus entweder eine Einzeldosis Pegfilgrastim oder Placebo. Bei randomisierten Patienten, welche Pegfilgrastim erhielten, war die Inzidenz neutropenischen Fiebers niedriger als bei Patienten, welche Placebo erhielten (1% versus 17%, p <0,001). Die Inzidenz von Krankenhausaufenthalten und der Gabe von intravenös angewendeten Antiinfektiva, verbunden mit einer klinischen Diagnose neutropenischen Fiebers, war bei Patienten in der Pegfilgrastim-Gruppe niedriger als bei Patienten in der Placebo-Gruppe (1% versus 14%, p <0,001; und 2% versus 10%, p <0 001).

In einer kleinen (n = 83) randomisierten, doppelblinden Studie der Phase II wurde bei Patienten mit *de novo* AML, die Chemotherapie erhielten, die Anwendung von Pegfilgrastim (Einzeldosis von 6 mg) und Filgrastim während der Induktions-Chemotherapie verglichen. Die mediane Zeit bis zur Erholung von der schweren Neutropenie wurde in beiden Behandlungsgruppen auf 22 Tage geschätzt. Die Langzeit-Behandlungsergebnisse wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-II-Studie (n = 37) bei pädiatrischen Sarkom-Patienten, die 100 µg/kg Pegfilgrastim nach dem ersten Zyklus einer Chemotherapie mit Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid (VAdriaC/IE) erhielten, wurde bei jüngeren Kindern im Alter von 0−5 Jahren eine längere Dauer von schwerer Neutropenie (Neutrophile $<0,5 \times 10^9$/L) beobachtet (8,9 Tage) als bei älteren Kindern im Alter von 6−11 Jahren (6 Tage), 12−21 Jahren (3,7 Tage) und Erwachsenen. Zusätzlich wurde eine höhere Inzidenz an febriler Neutropenie bei jüngeren Kindern im Alter von 0−5 Jahren beobachtet (75%) im Vergleich zu älteren Kindern im Alter von 6−11 und 12−21 Jahren (70% bzw. 33%) sowie Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Anwendung einer subkutanen Einzeldosis von Pegfilgrastim wird die maximale Serumkonzentration von Pegfilgrastim nach 16 bis 120 Stunden erreicht und die Serumkonzentrationen von Pegfilgrastim bleiben nach einer myelosuppressiven Chemotherapie während der Dauer der Neutropenie erhalten. Die Elimination von Pegfilgrastim ist bezogen auf die Dosis nicht-linear; die Serum-Clearance von Pegfilgrastim nimmt mit steigender Dosis ab. Pegfilgrastim scheint hauptsächlich über eine Neutrophilen-vermittelte Clearance eliminiert zu werden, welche bei höheren Dosierungen eine Sättigung erreicht. Einem selbstregulierenden Clearance-Mechanismus entsprechend sinkt die Serumkonzentration von Pegfilgrastim rasch, sobald sich die neutrophilen Granulozyten zu erholen beginnen (siehe Abbildung 1).

Aufgrund des durch neutrophile Granulozyten vermittelten Clearance-Mechanismus ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Pegfilgrastim durch Funktionsstörungen der Niere oder der Leber beeinflusst wird. In einer offenen Studie mit Einmalgabe (n = 31) hatten Nierenfunktionsstörungen unterschiedlichen Grades, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz, keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pegfilgrastim.

Ältere Personen

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Pegfilgrastim bei älteren Patienten (>65 Jahre) der bei erwachsenen Patienten ähnlich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Pegfilgrastim wurde bei 37 pädiatrischen Patienten mit Sarkomen untersucht, die 100 µg/kg Pegfilgrastim nach Abschluss einer Chemotherapie mit VAdriaC/IE erhalten hatten. Die jüngste Altersgruppe (0−5 Jahre) hatte eine höhere durchschnittliche Exposition mit Pegfilgrastim (AUC) (± Standardabweichung) (47,9 ± 22,5 µg · h/ml) als ältere Kinder im Alter von 6−11 und 12−21 Jahren (22,0 ± 13,1 µg · h/ml bzw. 29,3 ± 23,2 µg · h/ml) (siehe Abschnitt 5.1). Mit Ausnahme der jüngsten Altersgruppe (0−5 Jahre) schien die durchschnittliche AUC bei pädiatrischen Patienten ähnlich zu sein wie bei erwachsenen Patienten mit Mammakarzinom im Hochrisikostadium II−IV, die 100 µg/kg Pegfilgrastim nach Doxorubicin/Docetaxel erhalten hatten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität zeigten die erwarteten pharmakologischen Wirkungen. Diese schließen Erhöhungen der Leukozytenzahl, myeloische Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Hämatopoese und Milzvergrößerung ein.

Bei den Nachkommen trächtiger Ratten, die Pegfilgrastim subkutan erhielten, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Jedoch wurde bei Kaninchen gezeigt, dass Pegfilgrastim bei kumulierten Dosen, die etwa dem 4-Fachen der empfohlenen humantherapeutischen Dosis entsprachen, eine embryonale/fetale Toxizität (Embryoletalität) verursacht. Dies wurde bei trächtigen Kaninchen, die die empfohlene humantherapeutische Dosis erhielten, nicht beobachtet. In Studien an Ratten wurde gezeigt, dass Pegfilgrastim die Plazenta passieren kann. Studien an Ratten zeigten, dass eine subkutane Anwendung von Pegfilgrastim keine Auswirkungen auf Reproduktionsleistung, Fertilität, Sexualzyklus, Zeitraum zwischen Paarung und Koitus und intrauterines Überleben hatte. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat
Sorbitol
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, insbesondere nicht mit „Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung“, gemischt werden..

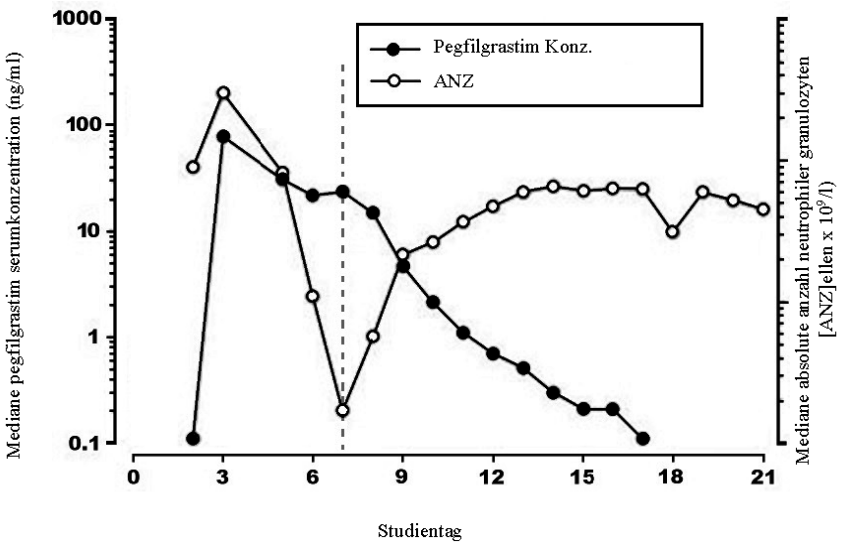
6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C − 8 °C).

Abbildung 1: Profil der medianen Pegfilgrastim-Serumkonzentration und der absoluten Zahl neutrophiler Granulozyten (ANZ) nach Injektion einer 6 mg-Einzeldosis bei chemotherapeutisch behandelten Patienten



Cavoley® kann bis zu 72 Stunden lang bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden, ohne dass dies die Stabilität von Cavoley® beeinträchtigt.

Nicht einfrieren. Eine versehentliche Einwirkung von Temperaturen unter dem Gefrierpunkt während eines einmaligen Zeitraums von 72 Stunden hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität von Cavoley®.

Bewahren Sie die Fertigspritze im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen..

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen aus Gummi, einem Kolbenstab, einer Injektionsnadel aus Edelstahl und einer Nadelschutzkappe aus Gummi mit automatischem Nadelschutz.

Jede Fertigspritze enthält 0,6 ml Injektionslösung.
Packungsgröße mit einer Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss die Cavoley®-Lösung optisch auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen injiziert werden.

Bei der Verabreichung mit der manuellen Fertigspritze lassen Sie die Fertigspritze vor der Injektion auf Raumtemperatur kommen.

Starkes Schütteln kann zur Aggregation von Pegfilgrastim führen, so dass es biologisch inaktiv wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CuraTeQ Biologics s.r.o.
Trtinova 260/1
Prag, 19600
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2066/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. September 2026

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter https://www.ema.europa.eu.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin