

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lonquex 6 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține lipegfilgrastim* 6 mg în 0,6 ml soluție.

Fiecare mililitru de soluție injectabilă conține lipegfilgrastim 10 mg.

Substanța activă este un conjugat covalent al filgrastim** cu metoxi-poli(etilenglicol) (PEG) prin intermediul unui carbohidrat de legătură (linker).

*Aceasta se bazează numai pe conținutul proteic. Concentrația este de 20,9 mg/ml (adică 12,6 mg într-o seringă preumplută) dacă se includ gruparea PEG și carbohidratul de legătură.

**Filgrastim (factor uman de stimulare a coloniilor formatore de granulocite [G-CSF] metionil recombinant) este produs în celule de *Escherichia coli* prin tehnologie ADN recombinant.

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține sorbitol 30 mg.

Fiecare seringă preumplută conține sodiu, <1 mmol (23 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Lonquex trebuie inițiată și supravegheată de către medici specializați în oncologie sau hematologie.

Doze

Pentru fiecare ciclu de chimioterapie este recomandată o doză de 6 mg de lipegfilgrastim (o singură seringă preumplută de Lonquex), administrată la aproximativ 24 de ore după chimioterapia citotoxică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

În studiile clinice efectuate cu un număr limitat de pacienți vârstnici nu s-a constatat nicio diferență relevantă asociată vârstei, cu privire la profilurile de eficacitate sau siguranță ale lipegfilgrastimului. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Pacienți cu insuficiență renală

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind schema de dozaj.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind schema de dozaj.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lonquex la copii și adolescenți cu vârsta până la 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Soluția se injectează subcutanat (s.c.). Injecțiile trebuie administrate la nivelul abdomenului, părții superioare a brațului sau al coapsei.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Autoadministrarea Lonquex trebuie efectuată numai de către pacienți care sunt bine motivați, instruiți adecvat și care au acces la sfatul unui specialist. Prima injecție cu Lonquex trebuie efectuată sub supraveghere medicală directă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Siguranța și eficacitatea Lonquex nu au fost studiate la pacienții tratați cu doze mari de chimioterapie. Lonquex nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste regimul de doze prestabilit.

În vederea îmbunătățirii monitorizării, denumirea comercială și numărul seriei medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar în dosarul pacientului.

Reacții alergice și imunogenitate

Pacienții cu hipersensibilitate la G-CSF sau derivați prezintă și risc de reacții de hipersensibilitate la lipegfilgrastim, datorită reactivității încrucișate posibile. Nu trebuie inițiată terapia cu lipegfilgrastim la acești pacienți, datorită riscului de reacții încrucișate.

Majoritatea medicamentelor biologice determină un anumit nivel de răspuns în anticorpi anti-medicament. Acest răspuns în anticorpi poate duce, în unele cazuri, la reacții adverse sau la pierderea eficacității. Dacă un pacient nu răspunde la tratament, respectivul pacient trebuie supus evaluării suplimentare.

Dacă apare o reacție alergică gravă, trebuie administrat tratament adecvat, iar pacientul trebuie urmărit îndeaproape timp de câteva zile.

Sistemul hematopoietic

Tratamentul cu lipegfilgrastim nu previne trombocitopenia și anemia cauzate de chimioterapia mielosupresoare. Lipegfilgrastim poate cauza, de asemenea, trombocitopenie reversibilă (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și a hematocritului. Trebuie luate măsuri speciale de precauție la administrarea, în monoterapie sau în asociere, a medicamentelor chimioterapice despre care se știe că determină trombocitopenie severă.

Poate apărea leucocitoză (vezi pct. 4.8). Nu s-au raportat evenimente adverse care să poată fi atribuite direct leucocitozei. Creșterea numărului de leucocite (LEU) este în concordanță cu efectele farmacodinamice ale lipegfilgrastimului. Datorită efectelor clinice ale lipegfilgrastimului și potențialului de leucocitoză, număratoarea LEU trebuie efectuată la intervale periodice pe parcursul terapiei. Dacă numărul LEU depășește limita inferioară preconizată de $50 \times 10^9/l$, administrarea lipegfilgrastimului trebuie oprită imediat.

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu rezultate pozitive tranzitorii la explorarea imagistică a sistemului osos. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele explorării imagistice a sistemului osos.

Pacienți cu leucemie mieloidă sau sindroame mielodisplazice

Factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite poate favoriza creșterea celulelor mieloides și a unora dintre celulele non-mieloides *in vitro*.

Siguranța și eficacitatea Lonquex nu au fost studiate la pacienții cu leucemie mieloidă cronică, sindroame mielodisplazice sau leucemie mieloidă acută secundară; prin urmare, acesta nu trebuie utilizat la acești pacienți. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică a leucemiei mieloides cronice și leucemia mieloblastică acută.

Reacții adverse splenice

După administrarea de G-CSF sau derivați s-au raportat cazuri frecvente, dar în general asimptomatice, de splenomegalie și cazuri mai puțin frecvente de ruptură splenică, incluzând cazuri letale (vezi pct. 4.8). Prin urmare, dimensiunile splinei trebuie atent monitorizate (de exemplu: examen clinic, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie avut în vedere la pacienții cu durere în partea stângă a etajului abdominal superior sau durere la nivelul vârfului umărului.

Reacții adverse pulmonare

După administrarea lipegfilgrastimului s-au raportat reacții adverse pulmonare, în special pneumonie interstițială (vezi pct. 4.8). Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot prezenta un risc mai mare.

Debutul unor simptome pulmonare, cum sunt tuse, febră și dispnee, în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției pulmonare, însoțite de creșterea numărului de neutrofile pot reprezenta semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct. 4.8). În această situație, administrarea Lonquex trebuie întreruptă conform deciziei medicului și se va administra tratamentul adecvat.

Reacții adverse vasculare

După administrarea de G-CSF sau derivați s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație. Pacienții care au dezvoltat simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita măsuri de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu anemie falciformă

La pacienții cu anemie falciformă, au fost asociate crize de siclemie cu utilizarea G-CSF sau a derivaților (vezi pct. 4.8). Prin urmare, medicii trebuie să ia măsuri de precauție când administrează Lonquex la pacienții cu anemie falciformă, trebuie să monitorizeze parametrii clinici adecvați și rezultatele analizelor de laborator și să fie atenți la posibila asociere a lipegfilgrastimului cu splenomegalia și crizele vaso-ocluzive.

Hipokaliemie

Poate apărea hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La pacienții cu risc crescut de hipokaliemie din cauza bolii subiacente sau a medicamentelor administrate concomitent, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrațiilor serice de potasiu și substituția de potasiu, dacă acest lucru este necesar.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită sensibilității potențiale a celulelor mieloides cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică, Lonquex trebuie administrat la aproximativ 24 ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. Folosirea concomitentă a lipegfilgrastimului cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la pacienți. În modelele animale, s-a demonstrat că administrarea concomitentă de G-CSF și 5-fluorouracil (5-FU) sau alți antimetaboliți a potențat mielosupresia.

Siguranța și eficacitatea Lonquex nu au fost evaluate la pacienții cărora li se administrează chimioterapie asociată cu mielosupresie întârziată, de exemplu nitrozuree.

Potențialul interacțiunii cu litiul, care favorizează, de asemenea, eliberarea de neutrofile, nu a fost studiat în mod specific. Nu există nicio dovadă că o astfel de interacțiune ar fi avea efecte dăunătoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea lipegfilgrastimului la femeile gravide sunt foarte limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Lonquex în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lipegfilgrastim/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Lonquex.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date. Studiile la animale efectuate cu G-CSF și derivați nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lonquex nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt durerile musculo-scheletale. Durerile musculo-scheletale sunt, în general, de severitate ușoară până la moderată, tranzitorii și, la majoritatea pacienților, au putut fi controlate cu analgezice standard.

În cazul administrării tardive a tratamentului s-a raportat sindromul de permeabilitate capilară cu risc vital, în principal la pacienții neoplazici cărora li s-a efectuat chimioterapie după administrarea de G-CSF sau derivați (vezi pct. 4.4 și subpct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de la pct. 4.8).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Siguranța lipegfilgrastimului a fost evaluată pe baza rezultatelor din studii clinice care au inclus 506 pacienți și 76 voluntari sănătoși, tratați cu lipegfilgrastim cel puțin o dată.

Reacțiile adverse enumerate mai jos în tabelul 1 sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare:	$< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<u>Tabelul 1: Reacții adverse</u>		
<u>Aparate, sisteme și organe</u>	<u>Frecvență</u>	<u>Reacția adversă</u>
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie*
	Mai puțin frecvente	Leucocitoză*
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate*
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipokaliemie*
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Sindrom de permeabilitate capilară*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Reacții adverse pulmonare*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Reacții cutanate*
	Mai puțin frecvente	Reacții la locul de injectare*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletale*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere toracică
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Valori crescute al fosfatazei alcaline sanguine*, valori crescute ale lactat-dehidrogenazei sanguine*
*Vezi subpunctul „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-au raportat trombocitopenie și leucocitoză (vezi pct. 4.4).

Pot apărea reacții de hipersensibilitate, cum sunt reacțiile alergice cutanate, urticaria, angioedemul și reacțiile alergice grave.

S-a raportat hipokaliemie (vezi pct. 4.4).

S-au raportat reacții adverse pulmonare, în special pneumonie interstițială (vezi pct. 4.4). Aceste reacții adverse pulmonare pot include și edem pulmonar, infiltrate pulmonare, fibroză pulmonară, insuficiență respiratorie sau SDRĂ (vezi pct. 4.4).

Pot apărea reacții cutanate, cum sunt eritemul și erupția cutanată tranzitorie.

Pot apărea reacții la locul de injectare, cum ar fi indurația la locul de injectare și durerea la locul de injectare.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt durerile musculo-scheletale, cum sunt durerea osoasă și mialgia. Durerile musculo-scheletale au fost, în general, de severitate ușoară până la moderată, tranzitorii și, la majoritatea pacienților, au putut fi controlate cu analgezice standard.

Pot apărea creșteri reversibile, ușoare până la moderate, ale valorilor fosfatazei alcaline și ale lactat-dehidrogenazei, fără efecte clinice asociate. Creșterile valorilor fosfatazei alcaline și ale lactat-dehidrogenazei sunt determinate cel mai probabil de creșterea neutrofilelor.

Nu au fost observate anumite reacții adverse la utilizarea lipegfilgrastim, însă acestea sunt în general acceptate ca putând fi atribuite G-CSF și derivaților:

Tulburări hematologice și limfatice

- Splenomegalie, în general asimptomatică (vezi pct. 4.4)
- Ruptură splenică, incluzând unele cazuri fatale (vezi pct. 4.4)
- Crize de siclemie la pacienții cu anemie falciformă (vezi pct. 4.4)

Tulburări vasculare

- Sindrom de permeabilitate capilară
După administrarea de G-CSF sau derivați, în perioada de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de sindrom de permeabilitate capilară. Acestea au apărut în general la pacienții cu boli maligne avansate, sepsis, cărora li se administrau mai multe medicamente chimioterapice sau cărora li se efectua afereză (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Dermatoză neutrofilică febrilă acută (Sindrom Sweet)
- Vasculită cutanată

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul cu lipegfilgrastim. În caz de supradozaj, trebuie efectuată periodic numărătoarea LEU și a trombocitelor, iar dimensiunea splinei trebuie monitorizată cu atenție (de exemplu examinare clinică, ecografie).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, Factori de stimulare a coloniilor, codul ATC: L03AA14

Mecanism de acțiune

Lipegfilgrastim este un conjugat covalent al filgrastimului cu o singură moleculă de metoxi-poli(etilenglicol) (PEG) prin intermediul unui carbohidrat de legătură (linker) care constă din glicină, acid *N*-acetilneuraminic și *N*-acetilgalactozamină. Masa moleculară medie este de aproximativ 39 kDa, din care gruparea proteică reprezintă aproximativ 48 %. G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Filgrastim este un G-CSF uman metionil recombinant neglicozilat. Lipegfilgrastim este o formă cu durată de acțiune prelungită a filgrastimului, datorită clearance-ului renal redus. Lipegfilgrastim se leagă la receptorul G-CSF uman la fel ca filgrastim și pegfilgrastim.

Efecte farmacodinamice

Lipegfilgrastim și filgrastim au determinat creșterea marcată a numărului de neutrofile în circulația periferică în decurs de 24 ore, însoțită de creșteri minore ale monocitelor și/sau ale limfocitelor. Aceste rezultate sugerează că gruparea G-CSF a lipegfilgrastimului conferă activitatea preconizată a acestui factor de creștere: stimularea proliferării celulelor progenitoare hematopoietice, diferențierea în celule mature și eliberarea în sângele periferic. Acest efect include nu numai linia neutrofilelor, ci se extinde și la alte linii unice și linii multiple de celule progenitoare și celule stem hematopoietice pluripotente. G-CSF determină și creșteri ale activităților antibacteriene ale neutrofilelor, incluzând fagocitoza.

Eficacitate și siguranță clinică

A fost investigată administrarea lipegfilgrastimului o dată pe ciclu în cadrul a două studii clinice pivot randomizate, dublu-orb, la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie mielosupresoare.

Primul studiu clinic pivot (de fază III) XM22-03 a fost un studiu controlat cu substanță activă, efectuat la 202 pacienți cu cancer mamar stadiile II-IV, cărora li s-au administrat până la 4 cicluri de chimioterapie constând din doxorubicină și docetaxel. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi 6 mg de lipegfilgrastim sau 6 mg de pegfilgrastim. Studiul a demonstrat non-inferioritatea a 6 mg de lipegfilgrastim față de 6 mg pegfilgrastim din punct de vedere al criteriului final primar, durata neutropeniei severe (DNS) în primul ciclu de chimioterapie (vezi tabelul 2).

Tabelul 2: DNS, neutropenia severă (NS) și neutropenia febrilă (NF) în ciclul 1 al studiului XM22-03 (IdT)

	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>DNS</u>		
Valoarea medie ± AS (z)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ mediilor CMMP	-0,186	
ÎÎ 95 %	între -0,461 și 0,089	
<u>NS</u>		
Incidență (%)	51,5	43,6
<u>NF</u>		
Incidență (%)	3,0	1,0
IdT = populația cu intenție de tratament (toți pacienții randomizați) AS = abaterea standard z = zile ÎÎ = interval de încredere Δ mediilor CMMP (diferența dintre mediile celor mai mici pătrate pentru lipegfilgrastim – pegfilgrastim) și ÎÎ din analiza de regresie Poisson multivariabilă		

Al doilea studiu clinic pivot (de fază III) XM22-04 a fost un studiu controlat cu placebo, efectuat la 375 pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici, cărora li s-au administrat 4 cicluri de chimioterapie constând din cisplatină și etopozidă. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a primi 6 mg de lipegfilgrastim sau placebo. Rezultatele studiului sunt prezentate în tabelul 3. La încheierea studiului principal, incidența deceselor a fost de 7,2 % (placebo) și 12,5 % (6 mg de lipegfilgrastim), deși după perioada de urmărire de 360 zile, incidența globală a deceselor a fost similară pentru placebo și lipegfilgrastim (44,8 % și 44,0 %; populația de siguranță).

<u>Tabelul 3: DNS, NS și NF în ciclul 1 al studiului XM22-04 (IdT)</u>		
	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
<u>NF</u>		
Incidență (%)	5,6	2,4
ÎÎ 95 %	între 0,121 și 1,260	
valoarea p	0,1151	
<u>DNS</u>		
Valoarea medie ± AS (z)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ mediilor CMMP	-1,661	
ÎÎ 95 %	între -2,089 și -1,232	
valoarea p	< 0,0001	
<u>NS</u>		
Incidență (%)	59,2	32,1
<u>Raportul probabilităților</u>	0,325	
ÎÎ 95 %	între 0,206 și 0,512	
valoarea p	< 0,0001	
Δ mediilor CMMP (diferența dintre mediile celor mai mici pătrate pentru lipegfilgrastim – placebo), ÎÎ și valoarea p din analiza de regresie Poisson multivariabilă Raportul probabilităților (lipegfilgrastim / placebo), ÎÎ și valoarea p din analiza de regresie logistică multivariabilă		

Imunogenitate

S-a efectuat o analiză a anticorpilor anti-medicament la 579 pacienți și voluntari sănătoși tratați cu lipegfilgrastim, la 188 pacienți și voluntari sănătoși tratați cu pegfilgrastim și la 121 pacienți tratați cu placebo. La 0,86 % dintre subiecții care au primit lipegfilgrastim, la 1,06 % dintre subiecții care au primit pegfilgrastim și la 1,65 % dintre subiecții care au primit placebo au apărut anticorpi specifici medicamentului. Nu s-au observat anticorpi neutralizanți la lipegfilgrastim.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lonquex la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratarea neutropeniei induse de chimioterapie și prevenirea neutropeniei febrile induse de chimioterapie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Generale

Voluntari sănătoși

În 3 studii XM22-01, XM22-05, XM22-06) efectuate la voluntari sănătoși, concentrația sanguină maximă a fost atinsă după o perioadă mediană de 30 până la 36 ore, iar timpul mediu de înjumătățire prin eliminare a fost cuprins între 32 și 62 ore după administrarea unei singure injecții subcutanate de 6 mg de lipegfilgrastim.

După administrarea injecției subcutanate de 6 mg de lipegfilgrastim în trei locuri diferite (partea superioară a brațului, abdomen și coapsă) la voluntari sănătoși, biodisponibilitatea (concentrația maximă și aria de sub curbă [ASC]) a fost mai redusă după injecția subcutanată la nivelul coapsei comparativ cu injecția subcutanată la nivelul abdomenului și părții superioare a brațului. În acest studiu limitat XM22-06, biodisponibilitatea lipegfilgrastimului și diferențele observate între locurile de injectare au fost mai crescute la subiecții de sex masculin comparativ cu subiecții de sex feminin. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice au fost similare și independente de sex și de locul de injectare.

Metabolizare

Lipegfilgrastimul este metabolizat prin degradare intracelulară sau extracelulară de către enzimele proteolitice. Lipegfilgrastimul este internalizat de către neutrofile (proces non-linear), apoi degradat în interiorul celulei de către enzimele proteolitice endogene. Calea lineară se datorează probabil degradării extracelulare a proteinelor de către elastaza neutrofilelor și de către alte proteaze plasmatiche.

Interacțiuni medicamentoase

Datele *in vitro* indică faptul că lipegfilgrastimul are efecte directe sau mediate de sistemul imunitar reduse sau inexistente asupra activității CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și a CYP3A4/5. Prin urmare, există o probabilitate redusă ca lipegfilgrastimul să afecteze metabolizarea prin intermediul enzimelor citocromului P450 uman.

Grupe speciale de pacienți

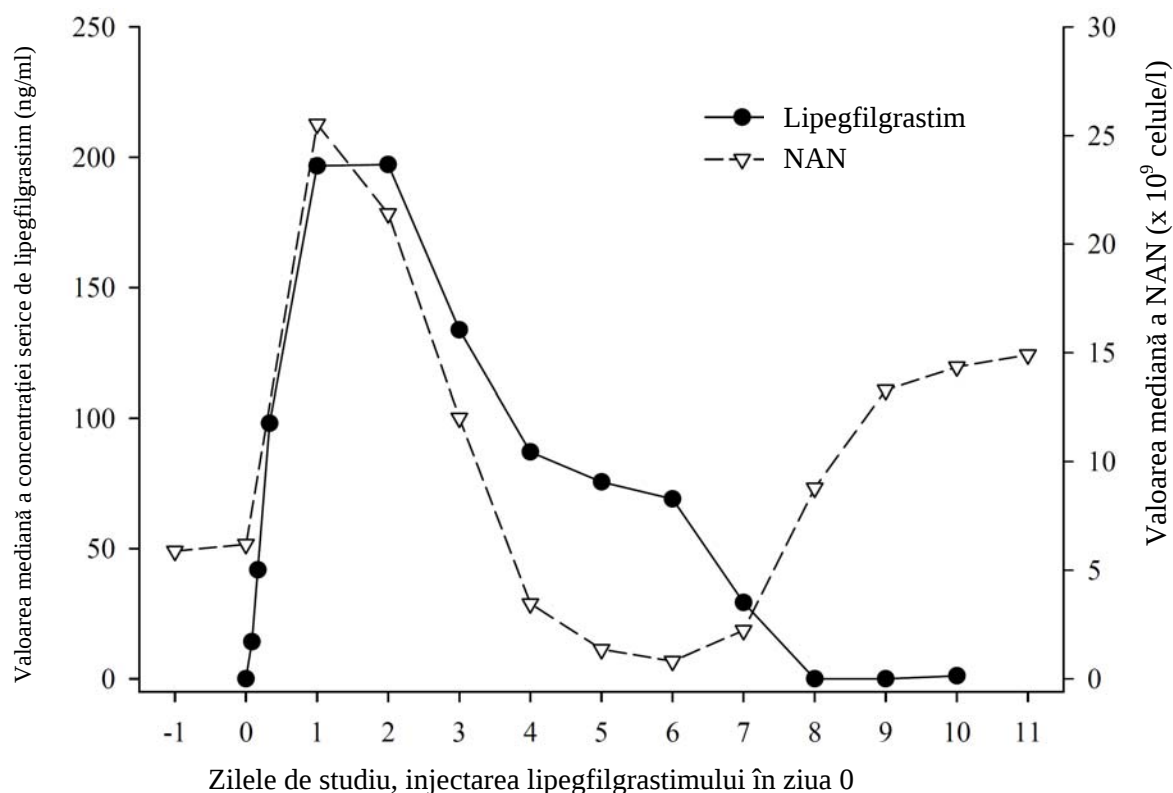
Pacienți cu cancer

În 2 studii (XM22-02 și XM22-03) efectuate la pacienți cu cancer mamar cărora li s-a administrat chimioterapie constând din doxorubicină și docetaxel, valoarea medie a concentrațiilor sanguine maxime de 227 și 262 ng/ml a fost atinsă după perioade de timp mediane până la concentrația maximă (t_{max}) de 44 și 48 ore. Valoarea medie a timpilor de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 29 și 31 ore după administrarea unei singure injecții subcutanate de 6 mg de lipegfilgrastim în primul ciclu de chimioterapie. După administrarea unei singure injecții subcutanate de 6 mg de lipegfilgrastim în cel de-al patrulea ciclu de chimioterapie, concentrațiile sanguine maxime au fost mai reduse decât cele observate în primul ciclu (valori medii de 77 și 111 ng/ml) și au fost atinse după o valoare mediană a t_{max} de 8 ore. Valoarea medie a timpilor de înjumătățire prin eliminare în cel de-al patrulea ciclu a fost de aproximativ 39 și 42 ore.

Într-un studiu (XM22-04) efectuat la pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici cărora li se administra chimioterapie constând din cisplatin și etopozidă, valoarea medie a concentrațiilor sanguine maxime de 317 ng/ml a fost atinsă după o valoare mediană a t_{max} de 24 ore, iar valoarea medie a timpului de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 28 ore după administrarea unei singure injecții subcutanate de 6 mg de lipegfilgrastim în primul ciclu de chimioterapie. După administrarea unei singure injecții subcutanate de 6 mg de lipegfilgrastim în cel de-al patrulea ciclu de chimioterapie, valoarea medie a concentrațiilor sanguine maxime de 149 ng/ml a fost atinsă după o valoare mediană a t_{max} de 8 ore, iar valoarea medie a timpului de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 34 ore.

Lipegfilgrastim pare să fie eliminat în principal prin clearance-ul mediat de neutrofile, care devine saturat la doze mari. Conform unui mecanism autoreglat de clearance, concentrația serică de lipegfilgrastim scade lent la limita inferioară tranzitorie a numărului de neutrofile indusă de chimioterapie și scade rapid la debutul revenirii neutrofilelor la valorile normale (vezi figura 1).

Figura 1: Profilul valorii mediane a concentrației serice de lipegfilgrastim și valoarea mediană a NAN la pacienții tratați cu chimioterapie după o singură injecție cu 6 mg de lipegfilgrastim



Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Datorită mecanismului de clearance mediat de neutrofile, nu se preconizează ca farmacocinetica lipegfilgrastimului să fie afectată de insuficiența renală sau hepatică.

Pacienți vârstnici

Date limitate provenind de la pacienți arată că farmacocinetica lipegfilgrastimului la pacienții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani) este similară cu cea de la pacienții mai tineri. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani.

Pacienți supraponderali

S-a observat o tendință de scădere a expunerii la lipegfilgrastim odată cu creșterea în greutate. Aceasta poate duce la răspunsuri farmacodinamice mai scăzute la pacienții cu greutate mare (> 95 kg). Pe baza datelor disponibile în prezent nu se poate exclude o scădere subsecventă a eficacității la acești pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice și repetate și toleranța locală.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la iepure, s-a observat creșterea incidenței pierderilor post-implantare și a avorturilor spontane la doze mari de lipegfilgrastim, care se datorează, probabil, efectului farmacodinamic exagerat, specific pentru iepure. Nu există dovezi potrivit cărora lipegfilgrastim ar fi teratogen. Aceste constatări sunt în concordanță cu rezultatele referitoare la G-CSF și derivați. Informațiile publicate cu privire la G-CSF și derivați nu reflectă dovezi ale unor efecte adverse asupra fertilității și dezvoltării embrio-fetale la șobolan sau ale unor efecte pre/post-natale altele decât cele asociate și toxicității materne. Există dovezi care arată că este posibil ca filgrastimul și pegfilgrastimul să fie transportate în mică măsură în placentă la șobolan, însă nu sunt disponibile informații pentru lipegfilgrastim. La om, relevanța acestor date nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Lonquex poate fi scos din frigider și păstrat la temperaturi sub 25 °C pentru o perioadă unică de până la 3 zile. Odată scos din frigider, medicamentul trebuie utilizat în acest interval de timp sau trebuie eliminat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,6 ml de soluție în seringă preumplută (sticlă de tip I) cu dop cu piston [cauciuc bromobutilic cu înveliș de poli(etilenă-co-tetrafluoroetilenă)] și ac pentru injecție fixat (oțel inoxidabil, 29G [0,34 mm] sau 27G [0,4 mm] x 0,5 inch [12,7 mm]).

Mărimi de ambalaj cu 1 seringă preumplută, cu sau fără dispozitiv de siguranță (care împiedică vătămarea prin înțepare cu acul și reutilizarea).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția trebuie examinată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi, incolore, fără particule.

Soluția trebuie lăsată să ajungă la o temperatură confortabilă (15 °C - 25 °C) pentru injectare.

Trebuie evitată agitarea puternică. Agitarea excesivă poate agrega lipegfilgrastim, făcându-l biologic inactiv.

Lonquex nu conține conservanți. În scopul prevenirii riscului posibil de contaminare microbiană, seringile cu Lonquex sunt numai de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UAB "Sicor Biotech"
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/856/001
EU/1/13/856/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data prime autorizări: 25 iulie 2013.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Germania

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Germania

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Olanda

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polonia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Un studiu post-autorizare, privind siguranța, pentru investigarea aprofundată a riscurilor de progresie a bolii și de mortalitate asociate cu utilizarea Lonquex la pacienții cu patologie malignă tratați cu chimioterapie citotoxică. Riscurile trebuie determinate în relație cu un medicament comparator consacrat și cu placebo, iar progresia bolii trebuie evaluată în mod obiectiv. Trebuie selectat un model clinic sensibil adecvat în cadrul căruia să fie evaluate riscurile menționate. Depunerea raportului final al studiului.	31/12/2017

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lonquex 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Lipegfilgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține lipegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție. Fiecare mililitru de soluție conține lipegfilgrastim 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 20 și apă pentru preparate injectabile.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție pentru injecții

1 seringă preumplută
1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.

A se evita agitarea puternică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Subcutanată

Numai pentru seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță:
Important: a se citi prospectul înainte de manipularea seringii.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UAB "Sicor Biotech"
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/856/001 1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță
EU/1/13/856/002 1 seringă preumplută

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lonquex 6 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Lonquex 6 mg injecție

Lipegfilgrastim

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Lonquex 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Lipegfilgrastim

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Lonquex și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lonquex
3. Cum să utilizați Lonquex
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lonquex
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Informații pentru auto-injectare

1. Ce este Lonquex și pentru ce se utilizează

Ce este Lonquex

Lonquex conține substanța activă lipegfilgrastim. Lipegfilgrastim este o proteină modificată, cu durată lungă de acțiune, produsă prin biotehnologie, în bacterii numite *Escherichia coli*. Aparține unei grupe de proteine numite citokine și este similară cu o proteină naturală (factor de stimulare a coloniilor formatore de granulocite [G-CSF]) produsă de organismul dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Lonquex

Medicul dumneavoastră v-a prescris Lonquex pentru a reduce durata unei afecțiuni numite neutropenie (număr scăzut de globule albe în sânge) și incidența neutropeniei febrile (număr scăzut de globule albe în sânge însoțit de febră). Acestea pot fi cauzate de utilizarea chimioterapiei citotoxice (medicamente care distrug celulele cu creștere rapidă).

Cum acționează Lonquex

Lipegfilgrastim stimulează măduva osoasă (țesutul unde se generează noi globule sanguine) să producă mai multe globule sanguine albe. Globulele sanguine albe sunt importante pentru că vă ajută organismul în lupta împotriva infecțiilor. Aceste celule sunt foarte sensibile la efectele chimioterapiei, care le poate reduce semnificativ numărul. Dacă numărul de globule sanguine albe scade la un nivel inferior, acestea s-ar putea să nu mai fie suficiente în organism pentru a lupta împotriva bacteriilor și poate apărea un risc crescut de infecție.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lonquex

Nu utilizați Lonquex:

- dacă sunteți alergic la lipegfilgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Lonquex, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă aveți dureri la nivelul etajului abdominal superior stâng sau durere la vârful umărului. Aceasta poate fi o consecință a unei afecțiuni a splinei (vezi pct. „4.Reacții adverse posibile”).
- dacă tușiți, aveți febră sau aveți dificultăți de respirație. Acestea pot fi o consecință a unei afecțiuni pulmonare (vezi pct. „4.Reacții adverse posibile”).
- dacă aveți anemie falciformă, care este o boală moștenită, caracterizată prin forma de seceră a globulelor roșii din sânge.
- dacă ați avut anterior reacții alergice la alte medicamente cum este acesta (de exemplu filgrastim, lenograstim sau pegfilgrastim din categoria G-CSF). Riscul de apariție a unor reacții adverse și la Lonquex este, de asemenea, posibil.

Medicul dumneavoastră va efectua teste de sânge regulate pentru a monitoriza diferite componente din sânge și valorile acestora.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există date care să arate că acest medicament este sigur și funcționează la această grupă de vârstă.

Lonquex împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În mod normal veți injecta doza de Lonquex la aproximativ 24 ore după ultima doză de chimioterapie, la sfârșitul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Sarcina și alăptarea

Lonquex nu a fost testat la femei gravide. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, deoarece medicul poate decide că nu trebuie să utilizați acest medicament.

Nu se știe dacă substanța activă din acest medicament trece în laptele matern. Prin urmare, trebuie să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Lonquex nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Lonquex conține sorbitol și sodiu

Acest medicament conține sorbitol. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Lonquex

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Care este doza recomandată

Doza recomandată este de o seringă preumplută (6 mg lipegfilgrastim) administrată ***o dată pe ciclu de chimioterapie***.

Când se utilizează Lonquex

Acest medicament trebuie administrat la aproximativ 24 ore după ultima doză de chimioterapie, la sfârșitul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Cum se administrează injecțiile?

Acest medicament se administrează sub formă de injecție, utilizând o seringă preumplută. Injecția se administrează în țesutul situat imediat sub piele (injecție subcutanată).

Medicul dumneavoastră vă poate sugera să învățați cum să vă administrați singur injecția cu acest medicament. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va furniza instrucțiuni despre cum să faceți acest lucru. Nu încercați să vă administrați singur Lonquex fără această instruire. Informațiile necesare pentru utilizarea seringii preumplute pot fi găsite la sfârșitul acestui prospect (vezi pct. „7. Informații pentru auto-injecție”). Totuși, tratamentul adecvat pentru boala dumneavoastră necesită cooperarea strânsă și constantă cu medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Lonquex decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Lonquex decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Lonquex

Dacă ați omis o injecție, contactați medicul pentru a discuta despre momentul când trebuie să vă injectați următoarea doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse

- S-au raportat mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane) reacții alergice cum sunt erupția pe piele, zone mai ridicate pe piele, însoțite de mâncărimi, și reacții alergice grave însoțite de slăbiciune, scădere a tensiunii arteriale, dificultăți de respirație și umflarea feței. Dacă credeți că aveți acest tip de reacție, trebuie să opriți administrarea Lonquex și să obțineți imediat asistență medicală.
- În cazul altor medicamente similare cu Lonquex s-au raportat creșterea dimensiunilor splinei și rupturi ale splinei. Anumite cazuri de ruptură splenică au fost letale. Este important să vă adresați imediat medicului dacă apare ***durere în partea superioară stângă a abdomenului sau în umărul stâng***, deoarece aceasta poate indica apariția unei probleme legate de splină.
- Tusea, febra și respirația dificilă sau dureroasă pot fi semne ale unor reacții adverse pulmonare grave mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane), cum sunt pneumonia și sindromul de detresă respiratorie acută, care pot fi letale. Dacă aveți febră sau manifestați oricare dintre aceste simptome, este important să adresați imediat medicului.
- Este important să contactați imediat medicul dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome: umflături sau aspect pufos, care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine, și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, în mod rapid. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni raportate în cazul altor medicamente similare Lonquex, numită „sindrom de permeabilitate capilară”, care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Dureri musculo-scheletale, cum sunt durerea osoasă și durerea la nivelul articulațiilor, mușchilor, membrelor, pieptului, gâtului sau spatelui. Medicul vă va spune ce puteți lua pentru a ameliora durerea osoasă.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reducerea numărului de trombocite din sânge, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinetire.
- Durere de cap.
- Reacții pe piele, cum sunt roșeața sau erupția.
- Scăderea valorilor sanguine ale potasiului, ceea ce poate determina slăbiciune musculară, spasme ale mușchilor sau ritm anormal al inimii.
- Durere în piept.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Creșterea numărului de globule albe din sânge.
- Reacții locale la locul de injectare, cum sunt durerea sau întărirea.
- Pot apărea anumite modificări ale sângelui, dar acestea vor fi detectate de analize de sânge de rutină.

Reacții adverse care au fost observate în cazul medicamentelor similare, dar nu încă în cazul Lonquex

- Crize de siclemie la pacienții cu anemie falciformă.
- Zone inflamate dureroase, de culoarea prunei, pe membre și uneori pe față și gât, însoțite de febră (sindromul Sweet).
- Inflamarea vaselor de sânge din piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lonquex

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii preumplute după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Lonquex poate fi scos din frigider și păstrat la temperaturi sub 25 °C pentru o perioadă unică de până la 3 zile. Odată scos din frigider, medicamentul trebuie utilizat în acest interval sau eliminat.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure sau în cazul în care conține particule.

Eliminați acest medicament conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lonquex

- Substanța activă este lipegfilgrastim. Fiecare seringă preumplută conține lipegfilgrastim 6 mg. Fiecare mililitru de soluție conține lipegfilgrastim 10 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Lonquex și conținutul ambalajului

Lonquex este o soluție injectabilă (injecție) în seringă preumplută, cu un ac pentru injectare fixat, într-un blister. Lonquex o soluție limpede și incoloră. Fiecare seringă preumplută conține 0,6 ml soluție.

Fiecare ambalaj conține 1 seringă preumplută cu sau fără dispozitiv de siguranță.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UAB "Sicor Biotech"
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituania

Fabricantul

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Germania

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

Teva Finland
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

7. Informații pentru auto-injecție

Această secțiune conține informații privind modul în care să vă administrați o injecție de Lonquex sub piele. Este important să nu încercați să vă administrați singur injecția decât dacă ați fost special instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dacă nu sunteți sigur cum să vă administrați injecția sau aveți întrebări, vă rugăm să cereți ajutorul medicului dumneavoastră sau al asistentei medicale.

Cum se utilizează Lonquex

Va trebui să vă administrați injecția în țesutul situat imediat sub piele. Aceasta este cunoscută sub numele de injecție subcutanată.

Echipamentul de care aveți nevoie

Pentru a vă administra injecția în țesutul de sub piele veți avea nevoie de:

- o seringă preumplută de Lonquex,
- un tampon cu alcool,
- o bucată de bandaj din tifon sau un tampon steril din tifon,
- un recipient pentru obiecte ascuțite (un recipient din plastic furnizat de spital sau farmacie) pentru a elimina în condiții de siguranță seringile utilizate.

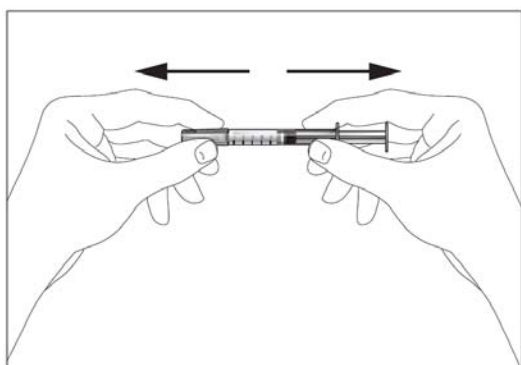
Ce trebuie să faceți înainte de administrarea injecției

1. Scoateți medicamentul din frigider.
2. Deschideți blisterul și scoateți seringă preumplută din acesta. Nu apucați seringă preumplută de piston sau de capacul acului.
3. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu folosiți seringă dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate.
4. Verificați aspectul Lonquex. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă prezintă particule sau dacă este tulbure, nu trebuie să îl utilizați.
5. Nu agitați puternic Lonquex deoarece aceasta îi poate afecta activitatea.
6. Pentru o injecție cât mai confortabilă, lăsați seringă preumplută timp de 30 minute ca să ajungă la temperatura camerei (nu peste 25°C) sau țineți ușor seringă preumplută în mână timp de câteva minute. **Nu** încălziți Lonquex în niciun alt mod (de exemplu, nu îl încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
7. **Nu** scoateți capacul acului de pe seringă până când nu sunteți gata de injecție.
8. Mergeți într-un loc confortabil, bine luminat. Puneți la îndemână tot ce aveți nevoie (seringă preumplută de Lonquex, un tampon cu alcool, o bucată de bandaj din tifon sau un tampon steril din tifon și recipientul pentru obiecte ascuțite).
9. **Spălați-vă bine pe mâini.**

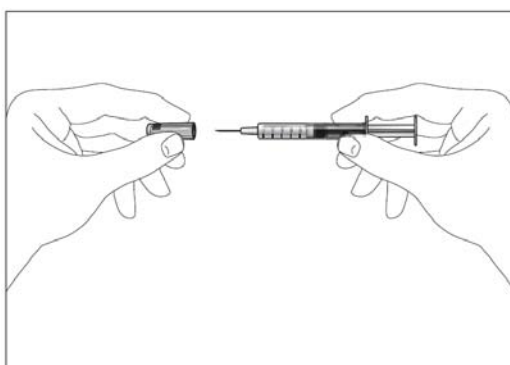
Cum să vă pregătiți pentru injecție

Înainte să vă injectați Lonquex, trebuie să faceți următoarele:

1. Țineți seringă și scoateți ușor capacul acului fără a răsuca. Trageți drept conform figurilor 1 și 2. Nu atingeți acul și nu împingeți pistonul.
2. S-ar putea să observați mici bule de aer în seringă preumplută. Dacă sunt prezente bule de aer, loviți ușor seringă cu degetele până ce bulele de aer se ridică la vârful seringii. Ținând seringă cu vârful în sus, scoateți aerul din aceasta apăsând lent pistonul.
3. Acum puteți utiliza seringă preumplută.



1



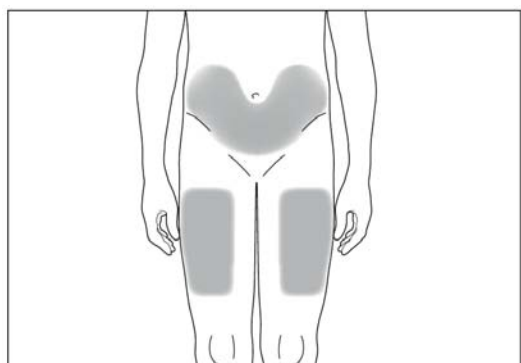
2

Unde trebuie administrată injecția

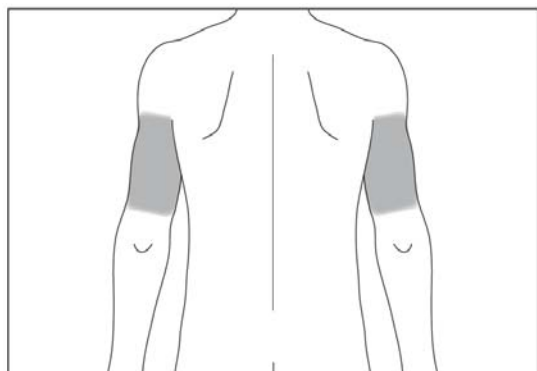
Cele mai potrivite locuri pentru auto-injecție sunt:

- partea superioară a coapselor,
- abdomenul (vezi zonele gri din figura 3), evitând pielea din jurul buricului.

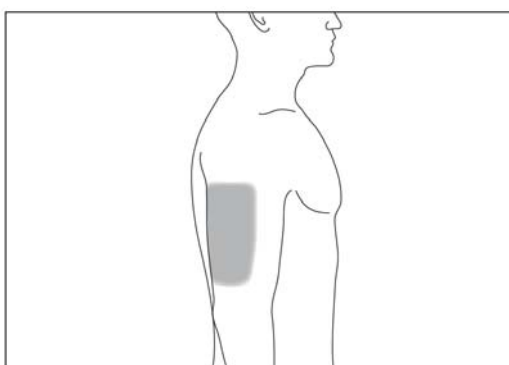
Dacă vă administreați altcineva injecția, persoana poate utiliza zona din spate și din lateral a părții superioare a brațelor (vezi zonele gri din figurile 4 și 5).



3



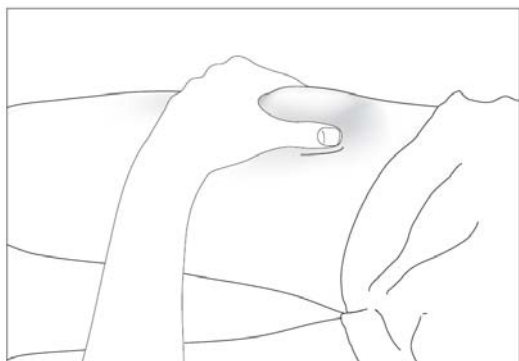
4



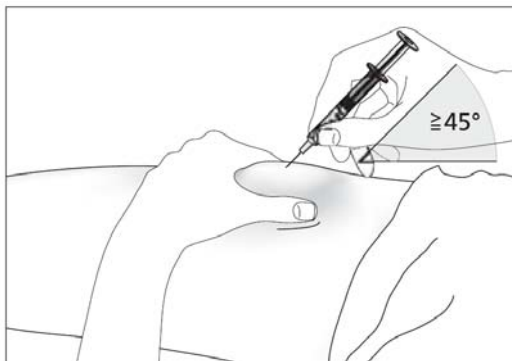
5

Cum trebuie să vă administrați injecția

1. Dezinfectați locul de injectare de pe piele utilizând un tampon cu alcool și prindeți pielea între degetul mare și degetul arătător, fără a o strânge (vezi figura 6).
2. Introduceți complet acul în piele așa cum v-a arătat medicul sau asistenta medicală. Unghiul dintre seringă și piele nu trebuie să fie prea mic (cel puțin 45°, vezi figura 7).
3. Trageți ușor de piston pentru a verifica faptul că nu a fost penetrat niciun vas de sânge. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
4. Injectați lichidul în țesut lent și constant, ținând în continuare pielea prinsă.
5. După injectarea lichidului, scoateți acul și eliberați pielea.
6. Apăsăți locul de injectare cu o bucată de bandaj din tifon sau cu un tampon steril din tifon, timp de câteva secunde.
7. Folosiți fiecare seringă pentru o singură injecție. Nu utilizați soluția de Lonquex rămasă în seringă.



6



7

Rețineți

Dacă aveți orice problemă, vă rugăm să solicitați ajutorul sau sfatul medicului dumneavoastră sau al asistentei medicale.

Eliminarea seringilor folosite

- Nu puneți capacul la loc pe acele folosite.
- Introduceți seringile folosite în recipientul pentru obiecte ascuțite și nu lăsați acest recipient la vederea și îndemâna copiilor.
- Eliminați recipientul pentru obiecte ascuțite plin conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră, de la farmacist sau de la asistenta medicală.
- Nu introduceți niciodată seringile folosite în coșul dumneavoastră obișnuit de gunoi menajer.

7. Informații pentru auto-injectare

Această secțiune conține informații privind modul în care să vă administrați o injecție de Lonquex sub piele. Este important să nu încercați să vă administrați singur injecția decât dacă ați fost special instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dacă nu sunteți sigur cum să vă administrați injecția sau aveți întrebări, vă rugăm să cereți ajutorul medicului dumneavoastră sau al asistentei medicale.

Cum se utilizează Lonquex

Va trebui să vă administrați injecția în țesutul situat imediat sub piele. Aceasta este cunoscută sub numele de injectare subcutanată.

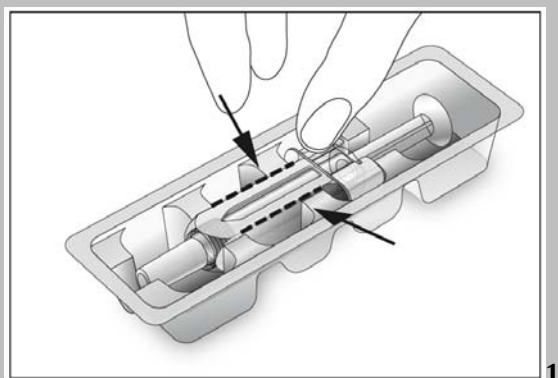
Echipamentul de care aveți nevoie

Pentru a vă administra injecția în țesutul de sub piele veți avea nevoie de:

- o seringă preumplută de Lonquex,
- un tampon cu alcool,
- o bucată de bandaj din tifon sau un tampon steril din tifon.

Ce trebuie să faceți înainte de administrarea injecției

1. Scoateți medicamentul din frigider.
2. Deschideți blisterul și scoateți seringă preumplută din acesta (vezi figura 1). Nu apucați seringă preumplută de piston sau de capacul acului. Acest lucru ar putea deteriora dispozitivul de siguranță.
3. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu folosiți seringă dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate.
4. Verificați aspectul Lonquex. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă prezintă particule sau dacă este tulbure, nu trebuie să îl utilizați.
5. Nu agitați puternic Lonquex deoarece aceasta îi poate afecta activitatea.
6. Pentru o injecție cât mai confortabilă, lăsați seringă preumplută timp de 30 minute ca să ajungă la temperatura camerei (nu peste 25°C) sau țineți ușor seringă preumplută în mână timp de câteva minute. **Nu** încălziți Lonquex în niciun alt mod (de exemplu, nu îl încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
7. **Nu** scoateți capacul acului de pe seringă până când nu sunteți gata de injecție.
8. Mergeți într-un loc confortabil, bine luminat. Puneți la îndemână tot ce aveți nevoie (seringă preumplută de Lonquex, un tampon cu alcool și o bucată de bandaj din tifon sau un tampon steril din tifon).
9. **Spălați-vă bine pe mâini.**

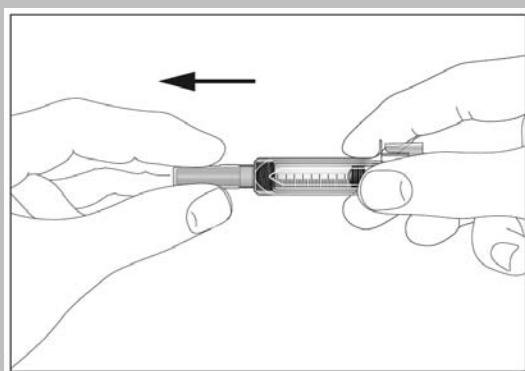


Cum să vă pregătiți pentru injecție

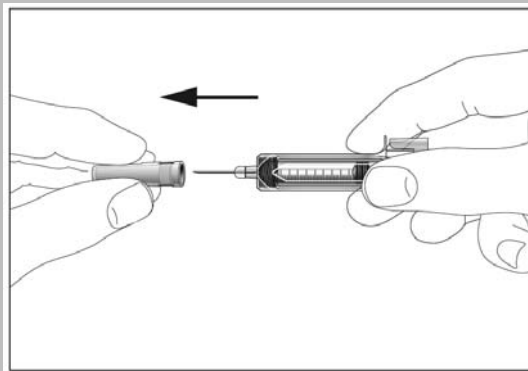
Înainte să vă injectați Lonquex, trebuie să faceți următoarele:

1. Țineți seringă și scoateți ușor capacul acului fără a răsuca. Trageți drept conform figurilor 2 și 3. Nu atingeți acul și nu împingeți pistonul.
2. S-ar putea să observați mici bule de aer în seringă preumplută. Dacă sunt prezente bule de aer, loviți ușor seringă cu degetele până ce bulele de aer se ridică la vârful seringii. Ținând seringă cu vârful în sus, scoateți aerul din aceasta apăsând lent pistonul.

3. Acum puteți utiliza seringă preumplută.



2



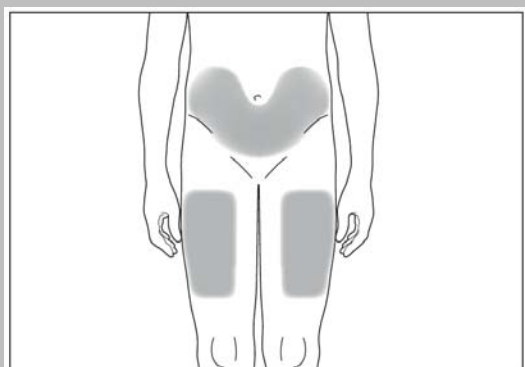
3

Unde trebuie administrată injecția

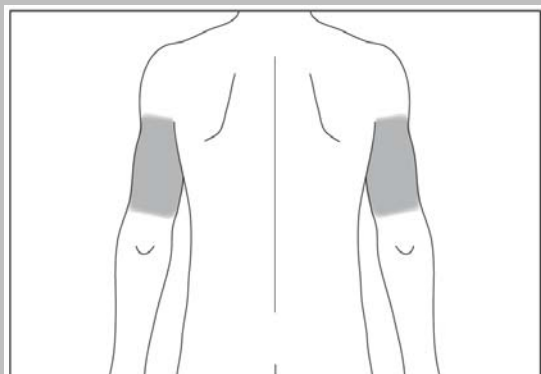
Cele mai potrivite locuri pentru auto-injecție sunt:

- partea superioară a coapselor,
- abdomenul (vezi zonele gri din figura 4), evitând pielea din jurul buricului.

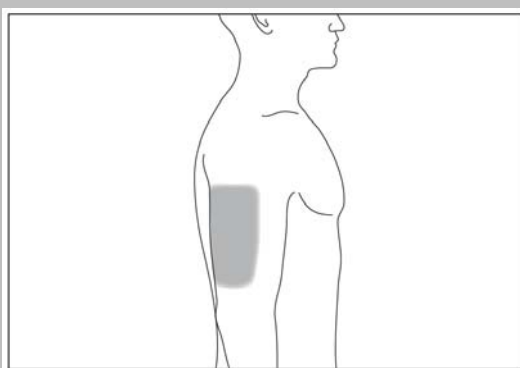
Dacă vă administreați altcineva injecția, persoana poate utiliza zona din spate și din lateral a părții superioare a brațelor (vezi zonele gri din figurile 5 și 6).



4



5



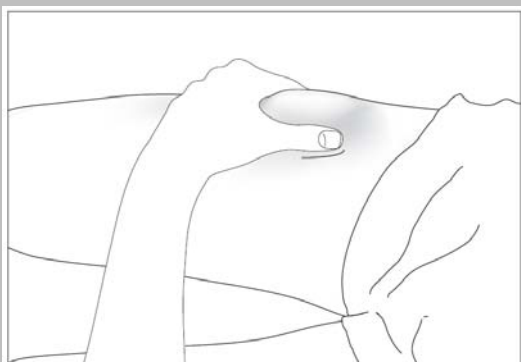
6

Cum trebuie să vă administrați injecția

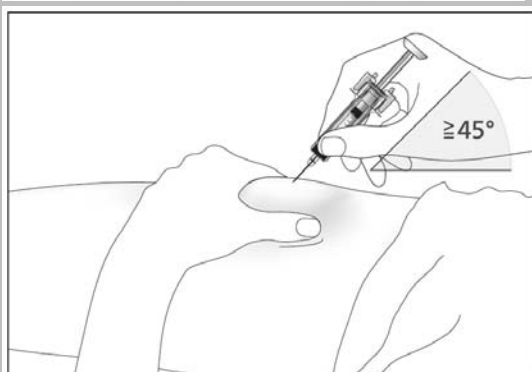
1. Dezinfectați locul de injectare de pe piele utilizând un tampon cu alcool și prindeți pielea între degetul mare și degetul arătător, fără a o strânge (vezi figura 7).
2. Introduceți complet acul în piele așa cum v-a arătat medicul sau asistenta medicală. Unghiul dintre seringă și piele nu trebuie să fie prea mic (cel puțin 45°, vezi figura 8).
3. Trageți ușor de piston pentru a verifica faptul că nu a fost penetrat niciun vas de sânge. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
4. Injectați lichidul în țesut lent și constant, ținând în continuare pielea prinsă (vezi figura 9).
5. Împingeți complet pistonul ținându-l apăsat până ce toată cantitatea de lichid va fi injectată. Ținând pistonul apăsat până la capăt în continuare, scoateți acul din piele (vezi figura 10). Apoi

eliberați pistonul. Dispozitivul de siguranță se va activa imediat. Întregul ac și seringă se vor retrage automat și vor fi acoperite astfel încât nu vă puteți înțepa (vezi figura 11).

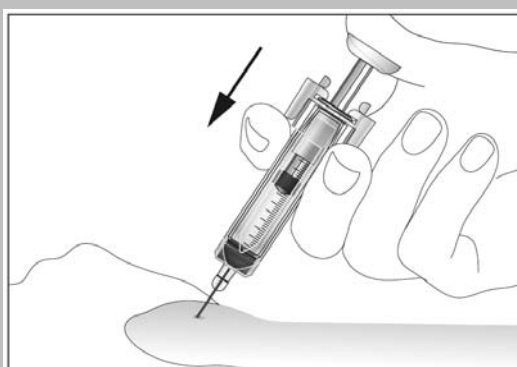
6. Apăsați locul de injectare cu o bucată de bandaj din tifon sau cu un tampon steril din tifon, timp de câteva secunde.
7. Fiecare seringă preumplută este de unică folosință.



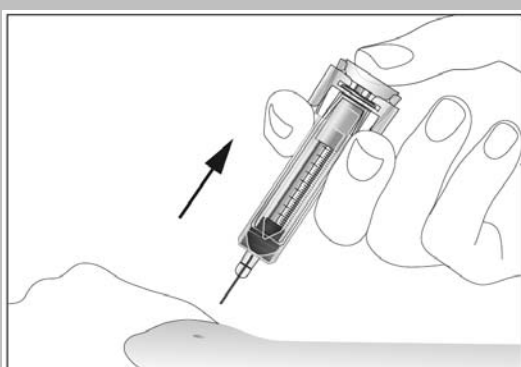
7



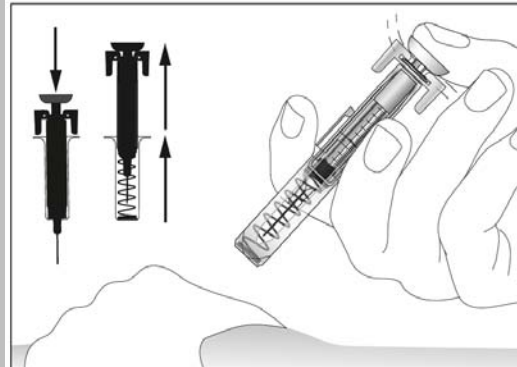
8



9



10



11

Rețineți

Dacă aveți orice problemă, vă rugăm să solicitați ajutorul sau sfatul medicului dumneavoastră sau al asistentei medicale.