

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lonquex 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg lipegfilgrastim* i 0,6 ml oppløsning.

Én ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg lipegfilgrastim.

Virkestoffet er et kovalent konjugat av filgrastim** med metoksypropylglykol (PEG) via en karbohydratkobler.

*Dette er kun basert på proteininnhold. Konsentrasjonen er 20,9 mg/ml (dvs. 12,6 mg per ferdigfylte sprøyte) hvis PEG-delen og karbohydratkobleren er inkludert.

**Filgrastim (rekombinant metionyl human granulocytstимуlerende faktor [G-CSF]) produseres i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Effekten av dette legemidlet skal ikke sammenlignes med effekten av andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner i den samme terapeutiske gruppen. For mer informasjon, se pkt. 5.1.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 30 mg sorbitol.

Én ferdigfylt sprøyte inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske (injeksjon), oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

For kortere varighet av nøytropeni og redusert forekomst av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoxisk kjemoterapi mot malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Lonquex bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi eller hematologi.

Dosering

Én 6 mg dose (én ferdigfylt sprøyte med Lonquex) av lipegfilgrastim anbefales for hver kjemoterapisyklus, gitt omtrent 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Kliniske studier med et begrenset antall eldre pasienter, avdekket ingen aldersrelatert forskjell på effekten eller sikkerhetsprofilen til lipegfilgrastim. Det er derfor ikke nødvendig med noen dosejustering for eldre.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Lonquex hos barn og ungdom under 17 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

Oppløsningen injiseres subkutant (s.c.). Injeksjonene bør gis i buken, overarmen eller låret.

For instruksjoner vedrørende håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Egenadministrering av Lonquex bør kun utføres av godt motiverte pasienter med tilstrekkelig opplæring og med tilgang på fagkyndig rådgivning. Den første injeksjonen med Lonquex bør utføres under direkte medisinsk oppsyn.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Sikkerhet og effekt av Lonquex er ikke undersøkt hos pasienter som gjennomgår høydose kjemoterapi. Lonquex bør ikke benyttes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover etablert doseringsregime.

For å forbedre sporingen, skal handelsnavnet på og produktjonsnummeret av administrert legemiddel noteres tydelig i pasientjournalen.

Allergiske reaksjoner og immunogenitet

Pasienter som er overfølsomme overfor G-CSF eller derivater har også en risiko for overfølsomhetsreaksjoner overfor lipegfilgrastim på grunn av mulig kryssreaksjon. Behandling med lipegfilgrastim skal ikke innledes hos disse pasientene på grunn av risikoen for kryssreaksjon.

De fleste biologiske legemidler fremkaller et visst responsnivå av anti-legemiddel-antistoff. Denne antistoffresponsen kan, i noen tilfeller, føre til bivirkninger eller tap av effekt. Dersom en pasient ikke responderer på behandlingen, bør pasienten gjennomgå videre evaluering.

Dersom det forekommer en alvorlig allergisk reaksjon, skal egnet behandling administreres, og pasienten skal følges opp grundig i flere dager.

Hematopoetisk system

Behandling med lipegfilgrastim utelukker ikke trombocytopeni og anemi forårsaket av myelosuppressiv kjemoterapi. Lipegfilgrastim kan også forårsake reversibel trombocytopeni (se

pkt. 4.8). Regelmessig måling av blodplattetallet og hematokrit anbefales. Det bør utvises varsomhet ved administrering av enkeltstående eller kombinerte kjemoterapimidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Leukocytose kan forekomme (se pkt. 4.8). Det har ikke vært rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives leukocytose. En økning i hvite blodceller (leukocytter) stemmer overens med de farmakodynamiske effektene av lipegfilgrastim. Leukocytallet bør måles regelmessig under behandlingen på grunn av de kliniske effektene av lipegfilgrastim og risiko for leukocytose. Hvis antallet hvite blodceller overskrider $50 \times 10^9/l$ etter forventet nadirverdi, skal lipegfilgrastim seponeres umiddelbart.

Økt hematopoietisk aktivitet i benmargen som følge av behandling med vekstfaktor har vært satt i forbindelse med forbigående positive røntgenfunn i skjelettet. Dette må tas med i betraktningen når man tolker røntgenbilder.

Pasienter med myeloid leukemi eller myelodysplastiske syndromer

Granulocytt-kolonistimulerende faktor kan fremme vekst av myeloide celler og enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av Lonquex er ikke undersøkt hos pasienter med kronisk myelogen leukemi, myelodysplastisk syndrom eller sekundær akutt myelogen leukemi, og Lonquex bør derfor ikke brukes hos disse pasientene. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blastcelle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

Milt-relaterte bivirkninger

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali har vært rapportert etter administrasjon av lipegfilgrastim (se pkt. 4.8) og sjeldne tilfeller av miltruftur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert etter administrasjon av G-CSF (se pkt. 4.8). Miltstørrelsen må derfor overvåkes nøye (f.eks. ved klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruftur-diagnose bør vurderes hos pasienter som rapporterer om smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst i skulderen.

Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrasjon av lipegfilgrastim (se pkt. 4.8). Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse kan være utsatt for høyere risiko.

Pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og svekkelse av lungefunksjon sammen med økt nøytrofiltall kan være tidlige tegn på akutt lungesvikt (ARDS) (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør Lonquex seponeres etter legens vurdering og passende behandling gis.

Vaskulære bivirkninger

Det er rapportert kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av G-CSF eller derivater og det kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må monitoreres nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Pasienter med sigdcelleanemi

Sigdcellekrise har vært satt i forbindelse med bruk av G-CSF hos pasienter med sigdcelleanemi (se pkt. 4.8). Leger bør derfor utvise forsiktighet når Lonquex gis til pasienter med sigdcelleanemi. De bør overvåke relevante kliniske parametre og laboratoriestatus og være oppmerksom på en mulig sammenheng mellom lipegfilgrastim og forstørrelse av milten og vaso-okklusjon.

Hypokalemi

Hypokalemi kan forekomme (se pkt. 4.4). For pasienter med økt risiko for hypokalemi på grunn av underliggende sykdom eller samtidige legemidler, anbefales det å overvåke kaliumnivået i serum nøye og substituere kalium om nødvendig.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte sprøyte, dvs. det er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den potensielle følsomheten som myeloide celler med rask celledeling har ovenfor cytotoxisk kjemoterapi, bør Lonquex gis omtrent 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi. Samtidig bruk av lipegfilgrastim og et kjemoterapeutisk legemiddel har ikke vært evaluert hos pasienter. I dyremodeller har samtidig bruk av G-CSF og 5-fluorouracil (5-FU) eller andre antimetabolitter vist seg å forsterke myelosuppresjon.

Sikkerhet og effekt av Lonquex er ikke vurdert hos pasienter som får kjemoterapi som er forbundet med forsinket myelosuppresjon, f.eks. nitrosourea.

Muligheten for interaksjon med litium som også fremmer frigjøring av nøytrofile granulocytter er ikke spesifikt undersøkt. Det foreligger ingen evidens for at en slik interaksjon er farlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av lipegfilgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Lonquex under graviditet.

Amming

Det er ukjent om lipegfilgrastim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Lonquex.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data. Dyrestudier med G-CSF og derivater indikerer ingen skadelige effekter med hensyn på fertilitet (se punkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lonquex har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var muskel- og skjelettsmerte. Muskel- og skjelettsmerten var vanligvis lett til moderat i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika.

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har hovedsakelig blitt rapportert hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi etter administrasjon av G-CSF eller derivater (se pkt. 4.4 og underpkt. "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8).

Tabell over bivirkninger

Sikkerheten av lipegfilgrastim ble evaluert basert på resultater fra kliniske studier som inkluderte 506 pasienter og 76 friske frivillige behandlet minst én gang med lipegfilgrastim.

Bivirkningene oppført nedenfor i tabell 1 er klassifisert i henhold til organklassesystem.

Frekvensgrupperinger er definert etter følgende konvensjon:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<u>Tabell 1: Bivirkninger</u>		
<u>Organklassesystem</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Bivirkninger</u>
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Vanlige	Trombocytopeni*
	Mindre vanlige	Leukocytose*, splenomegali
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner*
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Vanlige	Hypokalemi*
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige	Hodepine
<i>Karsykdommer</i>	Ikke kjent	Kapillærlekkasjesyndrom*
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Mindre vanlige	Pulmonale bivirkninger*
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Vanlige	Hudreaksjoner*
	Mindre vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet*
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Svært vanlige	Muskel-/skjelettsmerter
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Vanlige	Brystsmerter
<i>Undersøkelser</i>	Mindre vanlige	Økte blodverdier av alkalinfosfatase* og laktatdehydrogenase*

*Se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombocytopeni og leukocytose har vært rapportert (se pkt. 4.4)

Splenomegali, generelt asymptomatisk, har vært rapportert (se pkt. 4.4)

Overfølsomhetsreaksjoner som allergiske hudreaksjoner, urtikaria, angioødem og alvorlige allergiske reaksjoner kan forekomme.

Hypokalemi har vært rapportert (se pkt. 4.4).

Det er rapportert pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni (se pkt. 4.4). Disse pulmonale bivirkningene kan også omfatte lungeødem, lungeinfiltrater, lungefibrose, respirasjonssvikt eller ARDS (se pkt. 4.4).

Hudreaksjoner som erytem og utslett kan forekomme.

Reaksjoner på injeksjonsstedet, deriblant fortykket hud på injeksjonsstedet og smerter på injeksjonsstedet kan forekomme.

De hyppigste bivirkningene er muskel- og skjelettsmerter som bensmerter og myalgi. Muskel- og skjelettsmerter var vanligvis lett til moderat i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika.

Reversibel, lett til moderat økning i alkalisk fosfatase og laktatdehydrogenase kan forekomme, uten tilknyttede kliniske effekter. Økning i alkalisk fosfatase og laktatdehydrogenase stammer sannsynligvis fra økningen av nøytrofiler.

Visse bivirkninger er ikke observert med lipegfilgrastim, men det er allment akseptert at de kan tilskrives G-CSF og derivater.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Miltruatur, inkludert tilfeller med dødelig utgang (se pkt. 4.4)
- Sigdcellekrise hos pasienter med sigdcelleanemi (se pkt. 4.4)

Karsykdommer

- Kapillærlekkasjesyndrom
Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter markedsføring etter administrasjon av G-CSF eller derivater. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Hud- og underhudssykdommer

- Akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrom)
- Kutan vaskulitt

Pediatrik populasjon

Erfaringen hos barn er begrenset til en fase 1-enkeltdosestudie med 21 pediatriske pasienter i alderen 2 til < 18 år (se pkt. 5.1), som ikke indikerte en forskjell i sikkerhetsprofilen til lipegfilgrastim hos barn sammenlignet med voksne. Behandlingsrelaterte bivirkninger var rygg smerter, knokkelsmerter og økte nøytrofiltall (1 hendelse hver).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering av lipegfilgrastim. Ved overdosering skal telling av hvite blodceller og blodplater utføres regelmessig og størrelsen på milten skal overvåkes nøye (f.eks. klinisk undersøkelse, ultralyd).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA14

Virkningsmekanisme

Lipegfilgrastim er et kovalent konjugat av filgrastim og et enkelt metoksy-polyetylen-glykol (PEG)-molekyl via en karbohydratkobler bestående av glysin, *N*-acetylnervaminsyre og *N*-acetylgalaktosamin. Gjennomsnittlig molekylmasse er omtrent 39 kDa, hvor proteindelen utgjør omtrent 48 %. Human G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjon og frisetting av funksjonelle nøytrofiler fra benmargen. Filgrastim er et uglykosilert humant rekombinant metionyl-G-CSF. Lipegfilgrastim er en form av filgrastim som gir en forlenget frisetting på grunn av nedsatt clearance via nyrene. Lipegfilgrastim bindes til den humane G-CSF-reseptoren som filgrastim og pegfilgrastim.

Farmakodynamiske effekter

Lipegfilgrastim og filgrastim gir en markert økning av nøytrofiltall i perifert blod innen 24 timer, med små økninger i monocytter og/eller lymfocytter. Disse resultatene tyder på at G-CSF-delen av lipegfilgrastim gir forventet aktivitet av denne vekstfaktoren: stimulering av hematopoietiske progenitorcellers proliferasjon, differensiering til modne celler og frisetting til perifert blod. Denne effekten omfatter ikke bare nøytrofil linearitet, men strekker seg utover progenitorceller fra enkel linearitet og multi-lineariteter samt pluripotente hematopoietiske stamceller. G-CSF øker også den antibakterielle aktiviteten av nøytrofiler inkludert fagocytose.

Klinisk effekt og sikkerhet

Lipegfilgrastim gitt i én enkelt dose per syklus ble undersøkt i to pivotale, randomiserte, dobbeltblinde kliniske studier med pasienter som gjennomgikk myelosuppressiv kjemoterapi.

Den første, pivotale, kliniske fase III-studien XM22-03 var en aktivt kontrollert studie med 202 pasienter med brystkreft i stadium II-IV som gjennomgikk opptil 4 sykluser med kjemoterapi bestående av doksorubicin og docetaxel. Pasientene ble randomisert 1:1 for å få 6 mg lipegfilgrastim eller 6 mg pegfilgrastim. Studien viste non-inferioritet for 6 mg lipegfilgrastim mot 6 mg pegfilgrastim for det primære endepunktet, varighet av alvorlig nøytropeni (DSN) i første syklus av kjemoterapi (se tabell 2).

<i>Tabell 2: DSN, alvorlig nøytropeni (SN) og febril nøytropeni (FN) i syklus 1 av studie XM22-03 (ITT)</i>		
	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>DSN</u>		
Gjennomsnittlig ± SD (d)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ LS-gjennomsnitt	-0,186	
95 % KI	-0,461 til 0,089	
<u>SN</u>		
Forekomst (%)	51,5	43,6
<u>FN</u>		
Forekomst (%)	3,0	1,0
ITT = Intent-to-treat population (Intensjon om å behandle populasjon [alle randomiserte pasienter]) SD = Standard deviation (Standardavvik) D = days (dager) KI = Konfidensintervall Δ LS-gjennomsnitt (minste kvadrats gjennomsnittlig forskjell lipegfilgrastim – pegfilgrastim) og KI ut ifra multivariate Poisson-regresjonsanalyser		

Den andre, pivotale, kliniske fase III- studien XM22-04 var en placebokontrollert studie med 375 pasienter med ikke-småcellet lungekreft som gjennomgikk opptil 4 sykluser med kjemoterapi bestående av cisplatin og etoposid. Pasientene ble randomisert 2:1 for å få enten 6 mg lipegfilgrastim eller placebo. Resultatene av studien er presentert i tabell 3. Etter at hovedstudien var fullført, var dødsinsidensen 7,2 % (placebo) og 12,5 % (6 mg lipegfilgrastim), selv om den totale dødsinsidensen mellom placebo og lipegfilgrastim (44,8 % og 44,0 %; sikkerhetspopulasjonen) var tilnærmet lik etter en oppfølgingsperiode på 360 dager.

<i>Tabell 3: DSN, SN og FN i syklus 1 av studie XM22-04 (ITT)</i>		
	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
<u>FN</u>		
Forekomst (%)	5,6	2,4
95 % KI	0,121 til 1,260	
p-verdi	0,1151	
<u>DSN</u>		

Gjennomsnittlig \pm SD (d)	2,3 \pm 2,5	0,6 \pm 1,1
Δ LS-gjennomsnitt	-1,661	
95 % KI	-2,089 til -1,232	
p-verdi	< 0,0001	
<u>SN</u>		
Forekomst (%)	59,2	32,1
<u>FN</u>		
Forekomst (%)	5,6	2,4
Odds ratio	0,325	
95 % KI	0,206 til 0,512	
p-verdi	< 0,0001	
Δ LS-gjennomsnitt (minste kvadrats gjennomsnittlig forskjell lipegfilgrastim – placebo), KI og p-verdi ut ifra multivariate Poisson-regresjonsanalyser		
Odds ratio (lipegfilgrastim / placebo), KI og p-verdi ut fra multivariat logistisk regresjonsanalyse		

Immunogenitet

En analyse av anti-legemiddel-antistoff hos 579 pasienter og friske frivillige behandlet med lipegfilgrastim, 188 pasienter og friske frivillige behandlet med pegfilgrastim og 121 pasienter behandlet med placebo ble utført. Legemiddelspesifikke antistoffer oppstått etter behandlingsstart ble påvist hos 0,86 % av mottakerne av lipegfilgrastim, hos 1,06 % av mottakerne av pegfilgrastim og hos 1,65 % av mottakerne av placebo. Ingen nøytraliserende antistoffer mot lipegfilgrastim ble sett.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lonquex i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kjemoterapi-indusert nøytropeni og forebygging av kjemoterapi-indusert febril nøytropeni (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk). I en fase 1-studie med 21 barn i alderen 2 til 16 år med tumorer i Ewing-kategorien eller rabdomyosarkom, ble lipegfilgrastim administrert som en enkelt subkutan dose på 100 mikrog/kg (opptil maksimalt 6 mg, som er den faste dosen for voksne) 24 timer etter at den siste kjemoterapibehandlingen ble avsluttet i uke 1 av regimet. Forekomsten av FN varierte i henhold til alder (fra 14,3 % til 71,4 %), med den høyeste frekvensen i den eldste aldersgruppen. Bruken av tre forskjellige kjemoterapiregimer med varierende myelosuppressive effekter og aldersfordeling, kompliserte sammenligningen av effekten på tvers av gruppene. Se pkt. 4.2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelt

Friske frivillige

I tre studier (XM22-01, XM22-05, XM22-06) med friske frivillige ble maksimal blodkonsentrasjon nådd etter en median på 30 til 36 timer og gjennomsnittlig terminal halveringstid var fra omtrent 32 til 62 timer etter én subkutan injeksjon med 6 mg lipegfilgrastim.

Etter subkutan injeksjon med 6 mg lipegfilgrastim på tre forskjellige steder (overarm, buk, lår) hos friske frivillige, var biotilgjengeligheten (maksimal konsentrasjon og arealet under kurven [AUC]) lavere etter subkutan injeksjon i låret enn ved subkutan injeksjon i buken og i overarmen. I denne begrensede studien XM22-06 var biotilgjengeligheten til lipegfilgrastim, og observerte forskjeller mellom injeksjonsstedene, høyere hos menn enn hos kvinner. Likevel var farmakodynamiske effekter omtrent like og uavhengig av kjønn og injeksjonssted.

Metabolisme

Lipegfilgrastim metaboliseres via intra- eller ekstracellulær nedbryting av proteolytiske enzymer. Lipegfilgrastim internaliseres av nøytrofiler (ikke-lineær prosess) og degraderes deretter inne i cellen av endogene proteolytiske enzymer. Den lineære mekanismen skyldes sannsynligvis ekstracellulær proteindegradering via nøytrofilelastase og andre plasmaproteaser.

Legemiddelinteraksjoner

In vitro-data tyder på at lipegfilgrastim har liten eller ingen direkte eller immunsystem-mediert effekt på CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9, CYP2C19- og CYP3A4/5-aktiviteten. Derfor er det ikke sannsynlig at lipegfilgrastim påvirker metabolismen via humane cytokrom P450-enzymmer.

Spesielle populasjoner

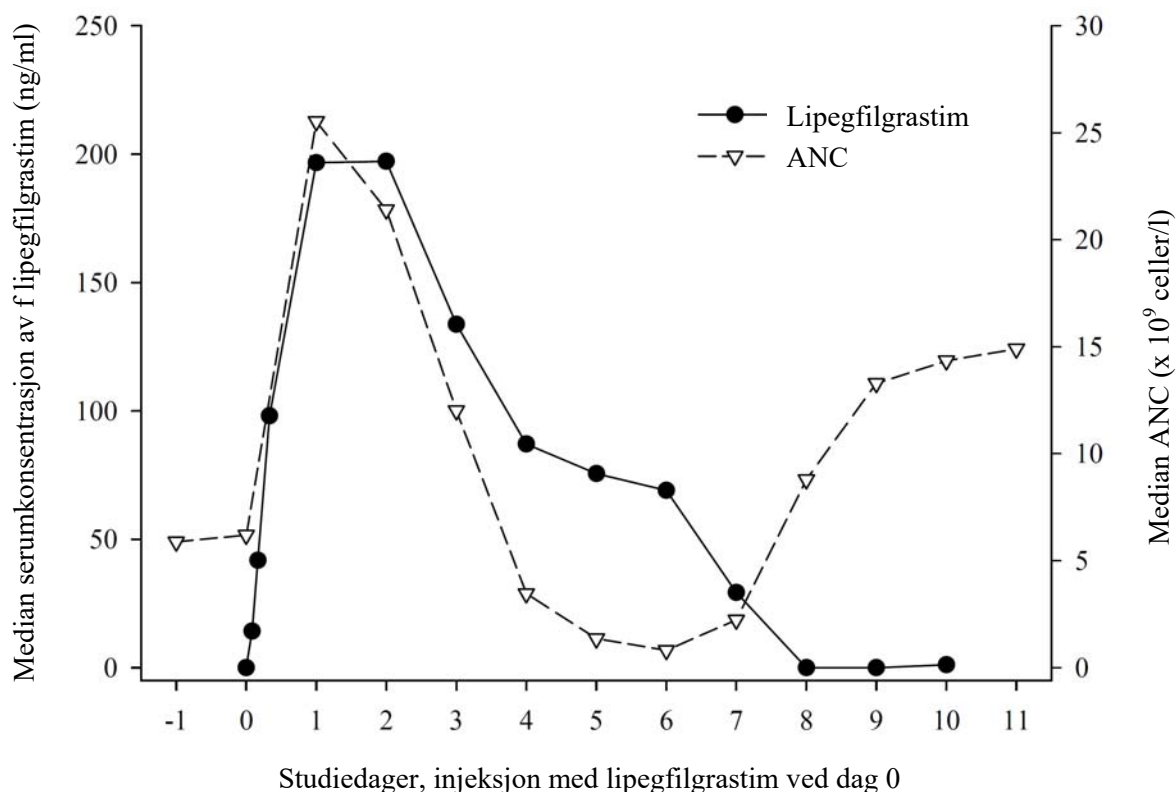
Kreftpasienter

I to studier (XM22-02 og XM22-03) med pasienter med brystkreft, som fikk kjemoterapi bestående av doksorubicin og docetaxel, ble gjennomsnittlige maksimale blodkonsentrasjoner på 227 og 262 ng/ml nådd etter en median tid til maksimal konsentrasjon (t_{max}) på 44 og 48 timer. Gjennomsnittlig terminal halveringstid var omtrent 29 og 31 timer etter en enkelt subkutan injeksjon på 6 mg lipegfilgrastim i den første syklusen med kjemoterapi. Etter en enkelt subkutan injeksjon på 6 mg lipegfilgrastim under den fjerde syklusen, var maksimale blodkonsentrasjoner lavere enn det som ble sett i den første syklusen (gjennomsnittlige verdier på 77 og 111 ng/ml) og ble nådd etter en median t_{max} på 8 timer. Gjennomsnittlige terminale halveringstider i den fjerde syklusen var omtrent 39 og 42 timer.

I en studie (XM22-04) med pasienter med ikke-småcellet lungekreft som fikk kjemoterapi bestående av cisplatin og etoposid, ble en gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon på 317 ng/ml nådd etter en median t_{max} på 24 timer, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var omtrent 28 timer etter en enkelt subkutan injeksjon på 6 mg lipegfilgrastim under den første syklusen med kjemoterapi. Etter en enkelt subkutan injeksjon på 6 mg lipegfilgrastim under den fjerde syklusen, ble en gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon på 149 ng/ml nådd etter en median t_{max} på 8 timer og gjennomsnittlig terminal halveringstid var omtrent 34 timer.

Lipegfilgrastim ser ut til hovedsakelig å elimineres via nøytrofilmediert clearance, som blir mettet ved høyere doser. Serumkonsentrasjonen av lipegfilgrastim synker langsomt under kjemoterapi-indusert forbigående nøytrofil nadirverdi og raskt ved påfølgende inntreden av nøytrofil gjenoppretting (se figur 1).

Figur 1: Profil for median serumkonsentrasjon av lipegfilgrastim og median ANC hos pasienter behandlet med kjemoterapi etter en enkelt injeksjon med lipegfilgrastim på 6 mg



Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

På grunn av den nøytrofilmedierte clearancemekanismen, er det ikke forventet at farmakokinetikken for lipegfilgrastim påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Eldre pasienter

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken for lipegfilgrastim hos eldre pasienter (65 – 74 år) er omtrent som hos yngre pasienter. Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for pasienter ≥ 75 år.

Pediatrik populasjon

I en fase 1-studie (se pkt. 5.1) med bruk av en 10 mg/ml oppløsning for subkutan injeksjon som ble spesielt utviklet for de pediatrike studiene, var gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon (C_{max}) 243 ng/ml i gruppen 2 til < 6 år, 255 ng/ml i gruppen 6 til < 12 år og 224 ng/ml i gruppen 12 til < 18 år etter en enkelt subkutan injeksjon på 100 mikrog/kg (maksimalt 6 mg) lipegfilgrastim med den første kjemoterapisyklusen. De maksimale blodkonsentrasjonene ble nådd etter en median tid (t_{max}) på henholdsvis 23,9 timer, 30,0 timer og 95,8 timer. Se pkt. 4.2.

Overvektige pasienter

Det ble observert en tendens mot redusert eksponering for lipegfilgrastim ved økende vekt. Dette kan medføre redusert farmakodynamisk respons hos overvektige pasienter (> 95 kg). Ut fra tilgjengelige data kan derfor ikke påfølgende reduksjon av effekt ikke utelukkes.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og lokal toleranse.

I en studie av reproduksjons- og utviklingstoksitet hos kanin, ble det observert en økt forekomst av postimplantasjonstap og spontanabort ved høye doser med lipegfilgrastim, noe som sannsynligvis skyldes en forsterket farmakodynamisk effekt spesifikt for kanin. Det foreligger ingen evidens for at lipegfilgrastim er teratogent. Disse funnene stemmer overens med resultater for G-CSF og derivater. Publisert informasjon om G-CSF og derivater avslører ingen evidens for bivirkninger relatert til fertilitet og embryoføtal utvikling hos rotter eller pre-/postnatale effekter annet enn de som også er forbundet med maternal toksitet. Det foreligger evidens for at filgrastim og pegfilgrastim ved lave nivåer kan bli transportert over placenta hos rotter, men det er ingen tilgjengelig informasjon for lipegfilgrastim. Det er ikke kjent hvilken betydning disse funnene har for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Iseddik
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vann for injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Lonquex kan oppbevares under 25 °C utenfor kjøleskap i en enkelt periode på høyst 3 dager. Etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet må det brukes innen denne perioden eller kasseres.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,6 ml oppløsning i ferdigfylt sprøyte (type-I-glass) med stempelpropp [poly(etylen-ko-tetrafluoretylen)-belagt brombutylgummi] og en fast injeksjonsnål (rustfritt stål, 29G [0,34 mm] eller 27G [0,4 mm] x 0,5 tomme [12,7 mm]).

Pakningsstørrelser på 1 ferdigfylt sprøyte med eller uten nålebeskyttelse (som hindrer skade ved nålestikking samt gjenbruk).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Beholderne skal inspiseres visuelt før bruk. Kun klar, fargeløs oppløsning uten partikler skal brukes.

La oppløsningen nå en behagelig temperatur (15 °C–25 °C) for injeksjon.

Kraftig risting bør unngås. Kraftig risting kan føre til at lipegfilgrastim klumper seg, noe som gjør den biologisk uvirksom.

Lonquex inneholder ingen konserveringsmidler. På grunn av faren for mikrobiell kontaminering er sprøytene med Lonquex kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juli 2013.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte-/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
En sikkerhetsstudie etter godkjenning for ytterligere undersøkelse av sykdomsprogresjon og mortalitet forbundet med Lonquex hos pasienter med malignitet som ble behandlet med kjemoterapeutika. Risiko skal bestemmes i forhold til en etablert komparator og placebo, dessuten skal det foreligge en objektiv vurdering av sykdomsprogresjon. En passende sensitiv klinisk modell bør velges til vurderingen av risiko nevnt ovenfor. Innsendelsesfrist for endelig studierapport.	31/12/2017

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lonquex 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
lipegfilgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg lipegfilgrastim i 0,6 ml oppløsning. Hver ml oppløsning inneholder 10 mg lipegfilgrastim.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Iseddik, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 20, vann til injeksjonsvæske.
Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Unngå kraftig risting.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Kun for ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsinnretning.

Viktig: Les pakningsvedlegget før du bruker sprøyten.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/856/001 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse
EU/1/13/856/002 1 ferdigfylt sprøyte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lonquex 6 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lonquex 6 mg injeksjonsvæske
lipegfilgrastim

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,6 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Lonquex 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Lipegfilgrastim

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lonquex er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lonquex
3. Hvordan du bruker Lonquex
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lonquex
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Informasjon om hvordan du injiserer deg selv

1. Hva Lonquex er og hva det brukes mot

Hva Lonquex er

Lonquex inneholder virkestoffet lipegfilgrastim. Lipegfilgrastim er et langtidsvirkende modifisert protein som er bioteknologisk produsert i bakterier kalt *Escherichia coli*. Det hører til en gruppe proteiner kalt cytokiner og ligner et naturlig protein (granulocyt-koloni-stimulerende faktor [G-CSF]) som blir produsert i din egen kropp.

Hva Lonquex brukes mot

Legen din har gitt deg Lonquex for å forkorte varigheten av nøytropeni (for få hvite blodceller) og redusere forekomsten av febril nøytropeni (for få hvite blodceller og feber). Disse tilstandene kan forårsakes ved bruk av cytotoxisk kjemoterapi (legemidler som ødelegger raskt voksende celler).

Hvordan Lonquex virker

Lipegfilgrastim stimulerer benmargen din (vevet som lager nye blodceller) til å produsere flere hvite blodceller. Hvite blodceller er viktige da de hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner. Disse cellene er veldig følsomme overfor effekten av kjemoterapi som kan medføre at antallet hvite blodceller minskes. Dersom nivået av de hvite blodcellene faller så lavt at det ikke lenger er tilstrekkelig for å bekjempe bakterier, kan infeksjonsfaren øke.

2. Hva du må vite før du bruker Lonquex

Bruk ikke Lonquex:

- dersom du er allergisk overfor lipegfilgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Lonquex

- dersom du får smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst på skulderen. Det kan komme av et problem med milten (se pkt. «4. Mulige bivirkninger»).
- dersom du har hoste, feber eller problemer med å puste. Det kan komme av et problem med lungene (se pkt. «4. Mulige bivirkninger»).
- dersom du har sigdcelleanemi, som er en arvelig sykdom kjennetegnet av sigdformede røde blodceller.
- dersom du tidligere har opplevd allergiske reaksjoner på legemidler som denne (f.eks. filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim i samme gruppe som G-CSF). Det kan være en risiko for at du vil reagere på Lonquex.

Legen din vil med jevne mellomrom teste blodet ditt for å overvåke forskjellige blodelementer og nivåene av disse.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år da det kun er begrenset erfaring hos barn som viser at dette legemidlet er sikkert og effektivt hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lonquex

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du vil vanligvis injisere dosen din med Lonquex omtrent 24 timer etter den siste dosen med kjemoterapi på slutten av hver kjemoterapisyklus.

Graviditet og amming

Lonquex har ikke blitt utprøvd hos gravide kvinner. Det er viktig at du rådfører deg med lege dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid, da det kan hende at legen vil bestemme at du ikke skal bruke dette legemidlet.

Det er ukjent om virkestoffet i dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Du bør derfor avbryte ammingen under behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Lonquex har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Lonquex inneholder sorbitol og natrium

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte sprøyte, dvs. det er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Lonquex

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er

Den anbefalte dosen er én ferdigfylt sprøyte (6 mg lipegfilgrastim) *én gang per kjemoterapisyklus*.

Når skal du bruke Lonquex

Dette legemidlet bør gis omtrent 24 timer etter den siste dosen med kjemoterapi på slutten av hver kjemoterapisyklus.

Hvordan gis injeksjonen?

Dette legemidlet gis som en injeksjon ved bruk av en ferdigfylt sprøyte. Injeksjonen settes i vevet rett under huden (subkutan injeksjon).

Legen din kan foreslå at du lærer deg å injisere dette legemidlet på egenhånd. Legen eller en sykepleier vil vise deg hvordan du gjør dette. Du må ikke forsøke å gi deg selv Lonquex uten denne opplæringen. Informasjonen som er nødvendig for bruk av den ferdigfylte sprøyten, finnes på slutten av dette pakningsvedlegget (se avsnitt «7. Informasjon om hvordan du injiserer deg selv»). Riktig behandling av sykdommen din krever imidlertid grundig og konstant samarbeid med legen din.

Dersom du tar for mye av Lonquex

Rådfør deg med legen din dersom du tar for mye av Lonquex.

Dersom du har glemt å ta Lonquex

Dersom du har glemt å ta en injeksjon, bør du kontakte legen din for å diskutere når du skal injisere neste dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De alvorligste bivirkningene

- Allergiske reaksjoner som hudutslett, kløende hevelser i huden og alvorlige allergiske reaksjoner med slapphet, blodtrykksfall, vanskeligheter med å puste og hevelse i ansiktet er mindre vanlig rapportert (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer). Hvis du tror du har denne typen reaksjon, må du stoppe injeksjonen med Lonquex og umiddelbart oppsøke legehjelp.
- Forstørret milt er mindre vanlig rapportert (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) og tilfeller av sprukket milt er rapportert med andre legemidler som ligner Lonquex. Noen tilfeller av sprukket milt har hatt dødelig utgang. Det er viktig å kontakte legen din umiddelbart hvis du merker *smarter i øvre, venstre del av mageregionen eller smerter i venstre skulder* da dette kan være forbundet med et problem med milten.
- Hoste, feber og pustevansker eller -smerter kan være tegn på mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) lungerelaterte bivirkninger, som lungebetennelse og akutt lungesvikt (ARDS), som kan ha dødelig utgang. Dersom du har feber eller noen av disse symptomene, er det viktig at du umiddelbart kontakter legen din.
- Det er viktig at du kontakter legen umiddelbart hvis du har noen av de følgende symptomene: hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, hevelse i mageregionen og metthetsfølelse og en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt. Dette kan være symptomer på en lidelse som har blitt rapportert med andre legemidler som ligner Lonquex, som kalles "kapillærlekkasjesyndrom" som fører til at blod lekker fra de mindre blodkarene inn i kroppen din og krever øyeblikkelig legehjelp.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 til 10 personer)

- Muskel- og skjelettsmerter, som bensmerter og smerter i ledd, muskler, armer/ben, bryst, nakke eller rygg. Legen vil fortelle deg hva du kan bruke for å lindre skjelettsmertene.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Redusert antall blodplater, som øker risikoen for blødning eller blåmerker.
- Hodepine.
- Hudreaksjoner som rødhet eller utslett.

- Lavt nivå av kalium i blodet, som kan forårsake muskelsvakhet, rykninger eller unormal hjerterytme.
- Brystsmerter.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Økt antall hvite blodceller.
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte eller hard hud.
- Det kan oppstå visse endringer i blodverdier, men disse vil bli oppdaget ved rutinemessige blodprøver.

Bivirkninger som har forekommet med lignende legemidler, men foreløpig ikke med Lonquex

- Sigdcellekrise hos pasienter med sigdcelleanemi.
- Plomme-fargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber (Sweets syndrom).
- Betennelse i blodårene i huden.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lonquex

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteremballasjen eller på etiketten til den ferdigfylte sprøyten etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Lonquex kan oppbevares under 25 °C utenfor kjøleskap i en enkelt periode på høyst 3 dager. Etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet, må det brukes innen denne perioden eller kastes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis innholdet er uklart eller du ser partikler.

Kast dette legemidlet slik som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lonquex

- Virkestoff er lipegfilgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg lipegfilgrastim. Hver ml oppløsning inneholder 10 mg lipegfilgrastim.
- Andre innholdsstoffer er iseddik, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Lonquex ser ut og innholdet i pakningen

Lonquex er en injeksjonsvæske (injeksjon), oppløsning i ferdigfylt sprøyte med en fast injeksjonsnål i blisterpakning. Lonquex er en klar, fargeløs oppløsning. Én ferdigfylt sprøyte inneholder 0,6 ml oppløsning.

Hver pakning inneholder 1 ferdigfylt sprøyte med eller uten nålebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Tyskland

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

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: +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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informasjon om hvordan du injiserer deg selv

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du skal injisere Lonquex under huden på egenhånd. Det er viktig at du ikke forsøker å injisere deg selv med mindre du har fått spesiell opplæring av legen din eller en sykepleier. Hvis du er usikker på hvordan du skal injisere deg selv eller hvis du har noen spørsmål, rådfør deg med legen din eller en sykepleier.

Hvordan du bruker Lonquex

Du må sette injeksjonen inn i vevet rett under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon.

Nødvendig utstyr

For å injisere deg selv i vevet under huden vil du trenge:

- en ferdigfylt sprøyte med Lonquex,
- en spritserviett,
- gasbind eller en steril kompress,
- en punksjonssikker beholder (plastbeholder du får på sykehuset eller apoteket) slik at du kan kaste sprøytene på en sikker måte.

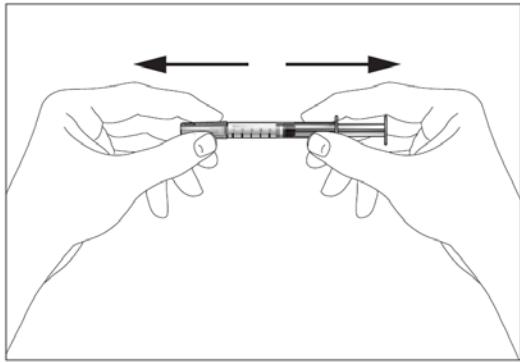
Hva du bør gjøre før injeksjonen

1. Ta legemidlet ut av kjøleskapet.
2. Åpne blisterpakningen og ta den ferdigfylte sprøyten ut av blisterpakningen. Ikke løft den ferdigfylte sprøyten etter stempelstangen eller nålehetten.
3. Kontroller utløpsdatoen på etiketten på den ferdigfylte sprøyten (Utløpsdato). Ikke bruk den dersom datoen har passert siste dag i den angitte måneden.
4. Kontroller utseendet til Lonquex. Den skal være en klar og fargeløs væske. Hvis den er uklær eller det er partikler i den, skal den ikke brukes.
5. Ikke rist Lonquex kraftig da dette kan påvirke effekten.
6. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i romtemperatur (høyst 25 °C) i 30 minutter eller hold den ferdigfylte sprøyten forsiktig i hånden i noen få minutter. Dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig. **Ikke** varm Lonquex på noen annen måte (for eksempel ikke i varmt vann eller i mikrobølgeovn).
7. **Ikke** fjern nålehetten fra sprøyten før du er klar til å injisere.
8. Finn et komfortabelt sted med god belysning. Plasser alt du trenger slik at du lett kan nå det (Lonquex ferdigfylt sprøyte, en spritserviett, gasbind eller steril kompress og den punksjonssikre beholderen).
9. **Vask hendene dine grundig.**

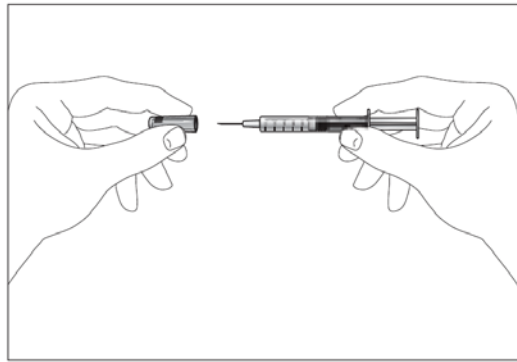
Hvordan du skal klargjøre for injeksjonen din

Før du injiserer Lonquex på egenhånd må du gjøre følgende:

1. Hold sprøyten og fjern hetten fra nålen uten å vri. Trekk rett av slik som vist på bilde 1 og 2. Ikke berør nålen eller skyv ned stempelet.
2. Det kan hende du ser små luftbobler i den ferdigfylte sprøyten. Dersom det er luftbobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen. Pek sprøytespissen oppover og fjern all luft fra sprøyten ved å skyve stempelet langsomt oppover.
3. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.



1



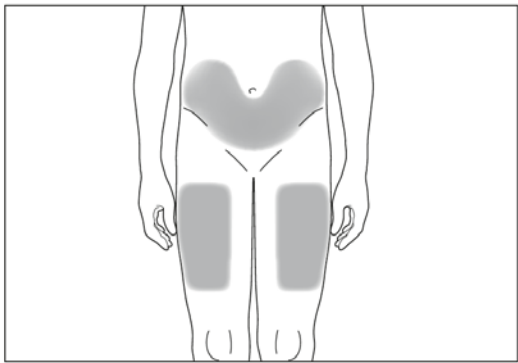
2

Hvor du bør sette injeksjonen

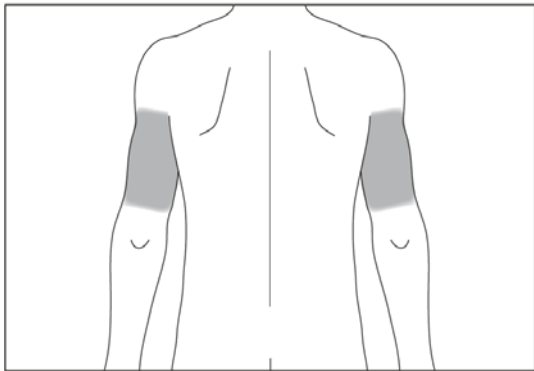
De beste stedene å gi deg selv injeksjonen er:

- øverst på lårene,
- magen (se grå områder på bilde 3), unngå huden rett rundt navlen.

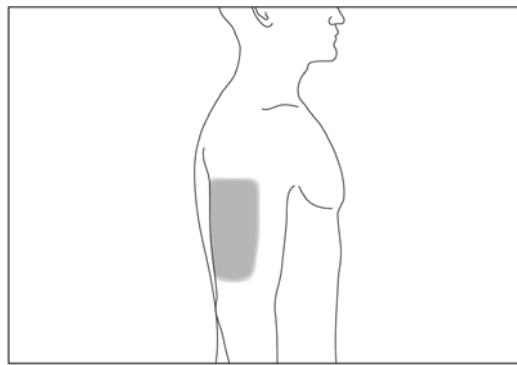
Hvis andre setter sprøyten for deg, kan de også sette den på baksiden og siden av overarmene dine (se grå områder på bilde 4 og 5).



3



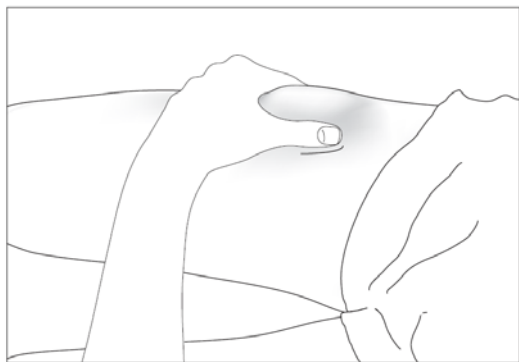
4



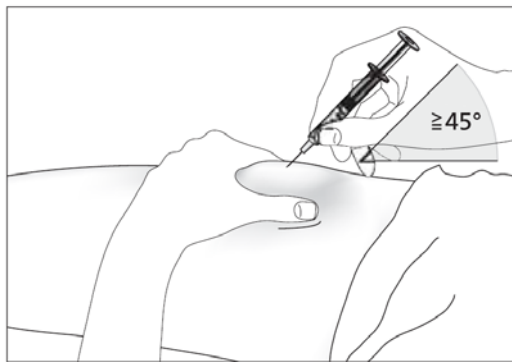
5

Hvordan du bør injisere deg selv

1. Desinfiser injeksjonsstedet på huden med en spriserviett og klyp huden mellom tommel og pekefinger, uten å klemme den (se bilde 6).
2. Stikk nålen helt inn i huden slik som en lege eller sykepleier har vist deg. Vinkelen mellom sprøyten og huden skal ikke være for liten (minst 45°, se bilde 7).
3. Trekk stempelet litt tilbake for å sjekke at du ikke har punktert et blodkar. Hvis du ser blod i sprøyten må du trekke ut nålen og sette den inn på nytt et annet sted.
4. Injisér væsken langsomt og jevnt inn i vevet, mens du hele tiden klyper sammen huden.
5. Etter at væsken er injisert trekker du nålen ut og slipper huden.
6. Legg trykk på injeksjonsstedet med et gasbind eller en steril kompress i flere sekunder.
7. Hver sprøyte skal kun brukes til én injeksjon. Ikke bruk eventuell Lonquex som er igjen i sprøyten.



6



7

Husk

Dersom du har problemer, spør legen din eller sykepleier om råd og veiledning.

Kassering av brukte sprøyter

- Sett ikke hetten tilbake på brukte nåler.
- Kast brukte sprøyter i den punksjonssikre beholderen og oppbevar denne beholderen utilgjengelig for barn.
- Kast hele den punksjonssikre beholderen slik du har fått beskjed om av lege, apotek eller sykepleier.
- Kast aldri brukte sprøyter i husholdningsavfallet.

7. Informasjon om hvordan du injiserer deg selv

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du skal injisere Lonquex under huden på egenhånd. Det er viktig at du ikke forsøker å injisere deg selv med mindre du har fått spesiell opplæring av legen din eller en sykepleier. Hvis du er usikker på hvordan du skal injisere deg selv eller hvis du har noen spørsmål, rådfør deg med legen din eller en sykepleier.

Hvordan du bruker Lonquex

Du må sette injeksjonen inn i vevet rett under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon.

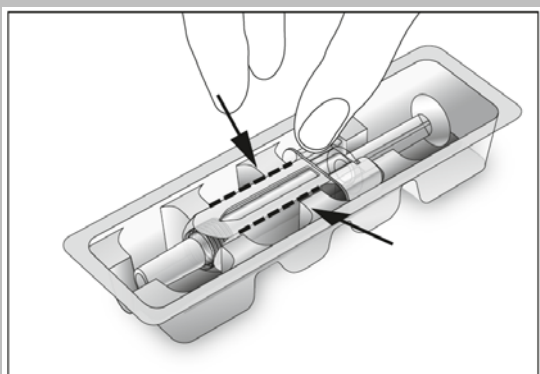
Nødvendig utstyr

For å injisere deg selv i vevet under huden vil du trenge:

- en ferdigfylt sprøyte med Lonquex,
- en spritserviett,
- gasbind eller en steril kompress,

Hva du bør gjøre før injeksjonen

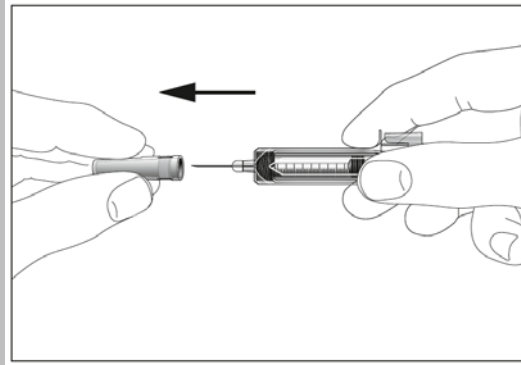
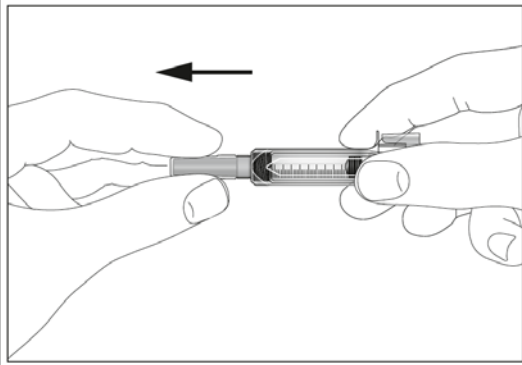
1. Ta legemidlet ut av kjøleskapet.
2. Åpne blisterpakningen og ta den ferdigfylte sprøyten ut av blisterpakningen (se bilde 1). Ikke løft den ferdigfylte sprøyten etter stempelstangen eller nålehetten. Dette kan skade nålebeskyttelsen.
3. Kontroller utløpsdatoen på etiketten på den ferdigfylte sprøyten (Utløpsdato). Ikke bruk den dersom datoen har passert siste dag i den angitte måneden.
4. Kontroller utseendet til Lonquex. Den skal være en klar og fargeløs væske. Hvis den er uklar eller det er partikler i den, skal den ikke brukes.
5. Ikke rist Lonquex kraftig da dette kan påvirke effekten.
6. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i romtemperatur (høyst 25 °C) i 30 minutter eller hold den ferdigfylte sprøyten forsiktig i hånden i noen få minutter. Dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig. **Ikke** varm Lonquex på noen annen måte (for eksempel ikke i varmt vann eller i mikrobølgeovn).
7. **Ikke** fjern nålehetten fra sprøyten før du er klar til å injisere.
8. Finn et komfortabelt sted med god belysning. Plasser alt du trenger slik at du lett kan nå det (Lonquex ferdigfylt sprøyte, en spritserviett og gasbind eller steril kompress).
9. **Vask hendene dine grundig.**



Hvordan du skal klargjøre for injeksjonen din

Før du injiserer Lonquex på egenhånd må du gjøre følgende:

1. Hold sprøyten og fjern hetten fra nålen uten å vri. Trekk rett av slik som vist på bilde 2 og 3. Ikke berør nålen eller skyv ned stempelet.
2. Det kan hende du ser små luftbobler i den ferdigfylte sprøyten. Dersom det er luftbobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen. Pek sprøytespissen oppover og fjern all luft fra sprøyten ved å skyve stempelet langsomt oppover.
3. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

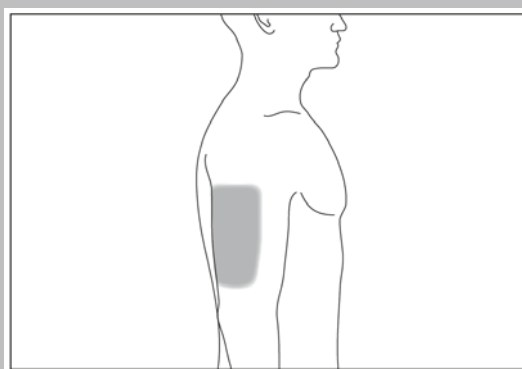
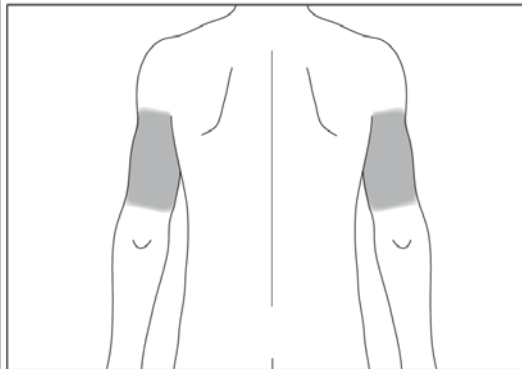
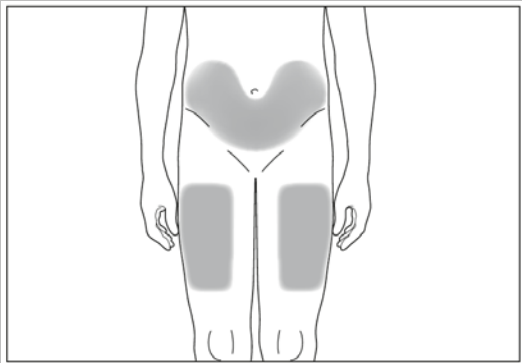


Hvor du bør sette injeksjonen

De beste stedene å gi deg selv injeksjonen er:

- øverst på lårene,
- magen (se grå områder på bilde 4) unngå huden rett rundt navlen.

Hvis andre setter sprøyten for deg, kan de også sette den på baksiden og siden av overarmene dine (se grå områder på bilde 5 og 6).



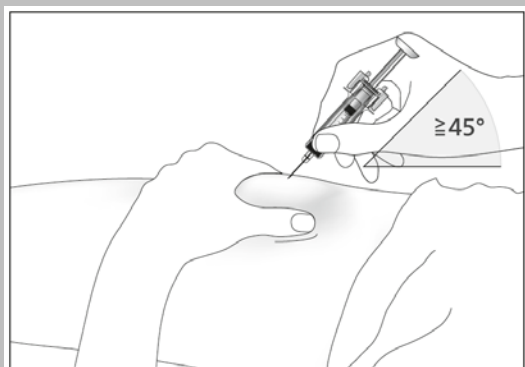
Hvordan du bør injisere deg selv

1. Desinfiser injeksjonsstedet på huden med en spriserviett og klyp huden mellom tommel og pekefinger, uten å klemme den (se bilde 7).
2. Stikk nålen helt inn i huden slik som en lege eller sykepleier har vist deg. Vinkelen mellom sprøyten og huden skal ikke være for liten (minst 45°, se bilde 8).
3. Trekk stempelet litt tilbake for å sjekke at du ikke har punktert et blodkar. Hvis du ser blod i sprøyten må du trekke ut nålen og sette den inn på nytt et annet sted.
4. Injiser væsken langsomt og jevnt inn i vevet, mens du hele tiden klyper sammen huden (se bilde 9).
5. Skyv stempelet så langt det går slik at all væsken injiseres. Mens stempelet er skjøvet helt inn trekker du nålen ut av huden (se bilde 10). Slipp deretter stempelet. Nålebeskyttelsen vil umiddelbart aktiveres. Hele nålen og sprøyten blir automatisk trukket tilbake og tildekket slik at du ikke kan stikke deg (se bilde 11).

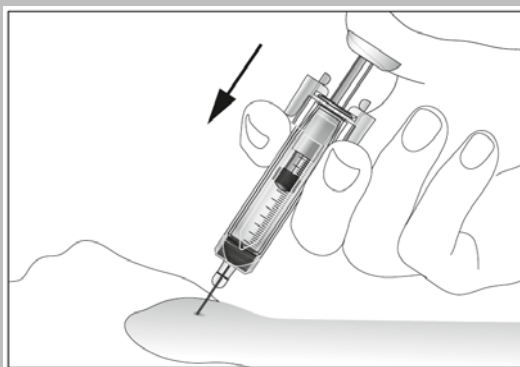
6. Legg trykk på injeksjonsstedet med et gasbind eller en steril kompress i flere sekunder.
7. Hver ferdigfylte sprøyte er kun til engangsbruk.



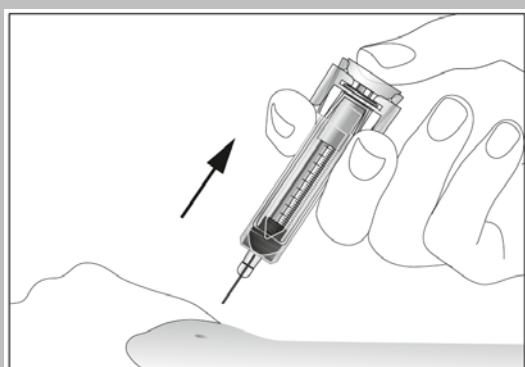
7



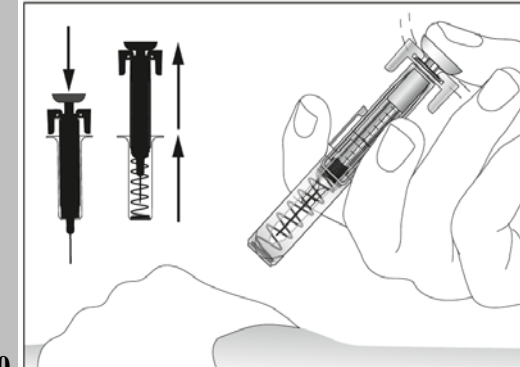
8



9



10



11

Husk

Dersom du har problemer, spør legen din eller sykepleier om råd og veiledning.