

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lonquex 6 mg injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 6 mg lipegfilgrastim\* i 0,6 ml lösning.

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 10 mg lipegfilgrastim.

Den aktiva substansen är ett kovalent konjugat av filgrastim\*\* med metoxipolyetylenglykol (PEG) via en kolhydratkedja.

\*Detta är enbart baserat på proteininnehåll. Koncentrationen är 20,9 mg/ml (d.v.s. 12,6 mg per förfylld spruta), inberäknat PEG-delen och kolhydratkedjan.

\*\*Filgrastim (rekombinant metionyl human granulocytkolonistimulerande faktor [G-CSF] framställs med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*-celler.

Styrkan hos detta läkemedel ska inte jämföras med styrkan hos ett annat pegylerat eller icke-pegylerat protein i samma terapeutiska grupp. För mer information, se avsnitt 5.1.

### *Hjälpämnen med känd effekt*

Varje förfylld spruta innehåller 30 mg sorbitol.

Varje förfylld spruta innehåller mindre än 1 mmol (23 mg natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos vuxna patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Lonquex ska inledas och ske under överinseende av läkare med erfarenhet av onkologi eller hematologi.

#### Dosering

En dos av 6 mg lipegfilgrastim (en förfylld spruta med Lonquex) rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad cirka 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi.

## *Särskilda populationer*

### Äldre patienter

I kliniska studier med ett begränsat antal äldre patienter sågs ingen relevant åldersrelaterad skillnad med avseende på lipegfilgrastims effekt eller säkerhetsprofiler. Dosjustering är därför inte nödvändig till äldre patienter.

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men inga doseringsrekommendationer kan fastställas.

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men inga doseringsrekommendationer kan fastställas.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Lonquex för barn och ungdomar upp till 17 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

### Administreringssätt

Lösningen administreras som en subkutan injektion (s.c.) i buk, överarm eller lår.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Endast patienter som är väl motiverade, som har fått tillräcklig undervisning och som har tillgång till specialistråd, ska administrera Lonquex till sig själv. Den första injektionen av Lonquex ska ges under direkt överinseende av vårdpersonal.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Allmänt

Säkerhet och effekt för Lonquex har inte undersökts hos patienter som får hög dos kemoterapi. Lonquex ska inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsregimer.

För att öka spårbarheten ska produktnamnet och tillverkningsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt anges i patientjournalen.

### Allergiska reaktioner och immungenicitet

Patienter som är överkänsliga mot G-CSF eller dess derivat löper även risk för överkänslighetsreaktioner mot lipegfilgrastim på grund av möjlig korsreaktivitet. Behandling med lipegfilgrastim ska inte ges till dessa patienter på grund av risken för korsreaktioner.

De flesta biologiska läkemedel utlöser någon nivå av antikroppssvar mot läkemedlet. Detta antikroppssvar kan i vissa fall leda till biverkningar eller minskad effekt. Vid uteblivet svar på behandlingen bör patienten genomgå ytterligare utredning.

Om en allvarlig allergisk reaktion uppträder ska lämplig behandling ges och patienten följas noga under flera dagar.

### Hematopoetiska systemet

Behandling med lipegfilgrastim förebygger inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. Lipegfilgrastim kan även orsaka reversibel trombocytopeni (se avsnitt 4.8). Regelbunden kontroll av trombocytantalet och hematokritvärden rekommenderas.

Särskild försiktighet ska iaktas vid administrering av cytostatika, i monoterapi eller i kombination, som visats orsaka allvarlig trombocytopeni.

Leukocytyos kan förekomma (se avsnitt 4.8). Inga biverkningar som direkt kan hänföras till leukocytyos har rapporterats. Ett ökat antal leukocyter är förenligt med de farmakodynamiska effekterna av lipegfilgrastim. Leukocytantalet kontrolleras regelbundet på grund av de kliniska effekterna av lipegfilgrastim och risken för leukocytyos. Om leukocytantalet är högre än  $50 \times 10^9/l$  efter förväntat nadir, ska lipegfilgrastim sättas ut omedelbart.

Ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen som svar på behandling med tillväxtfaktorer har förknippats med övergående positiva fynd vid skelettscintigrafi. Detta bör beaktas vid tolkning av resultat från skelettscintigrafi.

#### Patienter med myeloid leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Granulocytolonistimulerande faktor kan främja tillväxt av myeloida celler och vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Säkerhet och effekt för Lonquex har inte undersökts hos patienter med kronisk myeloid leukemi, myelodysplastiska syndrom eller sekundär akut myeloid leukemi och ska därför inte användas till dessa patienter. Särskild försiktighet ska iaktas för att skilja diagnosen blasttransformation av kronisk myeloid leukemi från akut myeloid leukemi.

#### Mjältpåverkan

I allmänhet asymtomatiska fall av mjältförstoring har rapporterats efter administrering av lipegfilgrastim (se avsnitt 4.8) och mycket sällsynta fall av mjältruptytur, även fatala, har rapporterats efter administrering av G-CSF eller dess derivat (se avsnitt 4.8). Mjältens storlek ska därför övervakas noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnos på mjältruptytur bör övervägas hos patienter som rapporterar smärta i övre vänstra delen av buken eller vid skulderbladsspetsen.

#### Lungpåverkan

Lungpåverkan, särskilt interstitiell pneumoni har rapporterats efter administrering av lipegfilgrastim (se avsnitt 4.8). Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller lunginflammation kan risken vara större.

Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné förenat med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat och försämrad lungfunktion tillsammans med ett ökat neutrofilantal kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.8). Under sådana omständigheter ska läkaren avgöra om behandlingen med Lonquex bör avbrytas och lämplig behandling ges.

#### Vaskulära biverkningar

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter administrering av G-CSF eller derivat och utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symtom behandlas rutinmässigt, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

#### Patienter med sicklecellanemi

Sicklecellkris har associerats med användning av G-CSF eller dess derivat hos patienter med sicklecellanemi (se avsnitt 4.8). Därför bör läkare iaktta försiktighet när Lonquex ges till patienter med sicklecellanemi och noggrann monitorering av lämpliga kliniska parametrar och laboratorievärden ska ske. Dessutom bör man vara uppmärksam på möjligt samband mellan Lonquex och mjältförstoring samt vasoocklusiv kris.

#### Hypokalemi

Hypokalemi kan förekomma (se avsnitt 4.8). Hos patienter med förhöjd risk för hypokalemi på grund av underliggande sjukdom eller samtidiga läkemedel rekommenderas noggrann monitorering av kaliumnivån i serum och vid behov ge kaliumtillskott.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av snabbt delande myeloiska cellers potentiella känslighet för cytotoxisk kemoterapi bör Lonquex administreras ungefär 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. Samtidig användning av lipegfilgrastim och något kemoterapeutikum har inte utvärderats hos patienter. I djurmodeller har samtidig administrering av G-CSF och 5-fluorouracil (5-FU) eller andra antimetaboliter visats potentiella myelosuppression.

Säkerhet och effekt för Lonquex har inte utvärderats hos patienter som behandlas med kemoterapi med fördröjd myelosuppression, t.ex. nitrososurea.

Möjligheten för interaktion med litium, som också främjar frisättning av neutrofila leukocyter, har inte undersökts specifikt. Det finns inga belägg för att en sådan interaktion skulle vara skadlig.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns mycket begränsade data (mindre än 300 graviditeter) från användning av lipegfilgrastim i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Lonquex under graviditet.

##### Amning

Det är okänt om lipegfilgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Lonquex.

##### Fertilitet

Inga data finns tillgängliga. Djurstudier med G-CSF och dess derivat tyder inte på skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Lonquex har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är muskuloskeletal smärta. Muskuloskeletal smärta är i regel lindrig till måttlig, övergående och kan hos de flesta patienter kontrolleras med vanliga analgetika.

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om inte behandling sätts in omedelbart, har rapporterats mestadels hos cancerpatienter som behandlas med kemoterapi efter det att de fått G-CSF eller derivat (se avsnitt 4.4 och delavsnittet ”Beskrivning av valda biverkningar” i avsnitt 4.8).

##### Lista över biverkningar i tabellform

Säkerhet för lipegfilgrastim har utvärderats utifrån resultat från kliniska studier omfattande 506 patienter och 76 friska frivilliga som behandlats minst en gång med lipegfilgrastim ingick.

Biverkningarna som anges nedan i tabell 1 klassificeras efter organsystem. Frekvensområdena definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga:  $\geq 1/10$

Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1,000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Organsystem</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	Trombocytopeni*
	Mindre vanliga	Leukocytos*, mjältförstoring*
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner*
<i>Metabolism och nutrition</i>	Vanliga	Hypokalemi*
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärl</i>	Ingen känd frekvens	Kapillärläckagesyndrom*
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mindre vanliga	Lungpåverkan*
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Hudreaktioner*
	Mindre vanliga	Reaktioner vid injektionsstället*
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta*
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Bröstsärta
<i>Undersökningar</i>	Mindre vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet*, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet*

\*se "Beskrivning av valda biverkningar" nedan

### Beskrivning av valda biverkningar

Trombocytopeni och leukocytos har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Mjältförstoring, i allmänhet asymtomatisk, har rapporterats (se avsnitt 4.4)

Överkänslighetsreaktioner, t.ex. allergiska hudreaktioner, urtikaria, angioödem och allvarliga allergiska reaktioner kan förekomma.

Hypokalemi har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Lungpåverkan, särskilt interstitiell pneumoni har rapporterats (se avsnitt 4.4). Dessa lungbiverkningar kan även omfatta lungödem, lunginfiltrat, lungfibros, andningssvikt eller ARDS (se avsnitt 4.4).

Hudreaktioner, t.ex. erytem och hudutslag, kan förekomma.

Reaktioner vid injektionsstället, t.ex. förhårdnad vid injektionsstället och smärta vid injektionsstället, kan förekomma.

De vanligast rapporterade biverkningarna är muskuloskeletal smärta, t.ex. skelettsmärta och myalgi. Muskuloskeletal smärta är i regel lindrig till måttlig, övergående och kan hos de flesta patienter kontrolleras med vanliga analgetika.

Reversibel, lindrig till måttlig förhöjning av alkalisk fosfatase och laktatdehydrogenas kan förekomma utan relaterade kliniska effekter. Förhöjningar av alkalisk fosfatase och laktatdehydrogenas beror högst sannolikt på ökningen av neutrofiler.

Vissa biverkningar har ännu inte observerats med lipegfilgrastim men anses i allmänhet vara orsakade av C-CSF och dess derivat:

#### *Blodet och lymfsystemet*

- Mjältruftur, inklusive fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4)
- Sicklecellkris hos patienter med sicklecellanemi (se avsnitt 4.4)

#### *Blodkärl*

- Kapillärläckagesyndrom  
Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen vid användning av G-CSF eller derivat. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna tumörsjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapipreparat eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

#### *Hud och subkutan vävnad*

- Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)
- Kutan vaskulit

#### Pediatrik population

Erfarenheten hos barn är begränsad till en engångsdosstudie i fas 1 med 21 pediatrika patienter i åldern 2 till < 18 år (se avsnitt 5.1), som inte indikerade någon skillnad i säkerhetsprofilen för lipegfilgrastim hos barn jämfört med den hos vuxna. Behandlingsrelaterade biverkningar var ryggvärk, skelettsmärta och ökat neutrofilantal (1 händelse vardera).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med lipegfilgrastim. I händelse av överdosering ska antalet leukocyter och trombocyter räknas regelbundet och mjältens storlek monitoreras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod: L03AA14

#### Verkningsmekanism

Lipegfilgrastim är ett kovalent konjugat av filgrastim med en enda metoxipolyetylen glykolmolekyl (PEG) via en kolhydratkedja bestående av glycin, *N*-acetylneuraminsyra och *N*-acetylgalaktosamin. Den genomsnittliga molekylmassan är cirka 39 kDa varav proteindelen utgör cirka 48 %. Human G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av neutrofila granulocyter från benmärgen. Filgrastim är en icke-glykosylerad rekombinant metionilerad human G-CSF. Lipegfilgrastim är en form av filgrastim med förlängd verkningsstid på grund av minskad renalt clearance. Lipegfilgrastim binder till humana G-CSF-receptorer på samma sätt som filgrastim och pegfilgrastim.

### Farmakodynamisk effekt

Lipegfilgrastim och filgrastim gav en markant ökning av antalet neutrofila leukocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering, med en mindre ökning av antalet monocytter och/eller lymfocyter. Dessa resultat tyder på att det är G-CSF-delen av lipegfilgrastim som står bakom den förväntade aktiviteten hos denna tillväxtfaktor: stimulering av proliferation av hematopoetiska progenitorceller, differentiering till mogna celler och frisättning till perifert blod. Denna effekt omfattar inte bara förstadiet till neutrofiler utan även andra progenitorceller som kan differentieras till en eller flera celltyper samt pluripotenta hematopoetiska stamceller. G-CSF ökar även neutrofilernas antibakteriella aktivitet, inklusive fagocytos.

### Klinisk effekt och säkerhet

Lipegfilgrastim givet en gång per cykel undersöktes i två pivotala randomiserade dubbelblinda kliniska studier av patienter som behandlades med myelosuppressiv kemoterapi.

Den första pivotala (fas III) kliniska studien XM22-03 var en aktivt kontrollerad studie av 202 patienter med bröstcancer i stadium II-IV som fick upp till 4 cykler kemoterapi bestående av doxorubicin och docetaxel. Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få 6 mg lipegfilgrastim eller 6 mg pegfilgrastim. Studien visade "non-inferiority" d.v.s. ekvivalens mellan 6 mg lipegfilgrastim och 6 mg pegfilgrastim för det primära resultatmättet, duration av svår neutropeni (DSN) under den första kemoterapicykeln (se tabell 2).

<i>Tabell 2: DSN, svår neutropeni (SN) och febril neutropeni (FN) under cykel 1 i studie XM22-03 (ITT)</i>		
	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>DSN</u>		
Medelvärde ± SD (d)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ LS-medelvärde	-0,186	
95 % KI	-0,461 till 0,089	
<u>SN</u>		
Incidens (%)	51,5	43,6
<u>FN</u>		
Incidens (%)	3,0	1,0
ITT = Intent-to-treat-population (alla randomiserade patienter)		
SD = standardavvikelse		
d = dagar		
KI = konfidensintervall		
Δ LS-medelvärde (minstakvadrat-medelvärde för skillnaden lipegfilgrastim – pegfilgrastim) och KI från multivariat Poissons regressionsanalys		

Den andra pivotala (fas III) kliniska studien XM22-04 var en placebokontrollerad studie av 375 patienter med icke-småcellig lungcancer som fick upp till 4 cykler kemoterapi bestående av cisplatin och etoposid. Patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen 6 mg lipegfilgrastim eller placebo. Resultaten av studien presenteras i tabell 3. När huvudstudien var avslutad, var incidensen av dödsfall 7,2 % (placebo) och 12,5 % (6 mg lipegfilgrastim) även om den totala incidensen av dödsfall var likartad mellan placebo och lipegfilgrastim (44,8 % och 44,0 %; säkerhetspopulation) efter uppföljningsperioden på 360 dagar.



<i>Tabell 3: DSN, SN och FN under cykel 1 i studie XM22-04 (ITT)</i>		
	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
<u>FN</u>		
Incidens (%)	5,6	2,4
95 % KI	0,121 till 1,260	
p-värde	0,1151	
<u>DSN</u>		
Medelvärde ± SD (d)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ LS-medelvärde	-1,661	
95 % KI	-2,089 till -1,232	
p-värde	< 0,0001	
<u>SN</u>		
Incidens (%)	59,2	32,1
Oddsquot	0,325	
95 % KI	0,206 till 0,512	
p-värde	< 0,0001	
Δ LS-medelvärde (minstakvadrat-medelvärde för skillnaden lipegfilgrastim – placebo), KI och p-värde från multivariat Poissons regressionsanalys Oddsquot (lipegfilgrastim/placebo), KI och p-värde från multivariat logistisk regressionsanalys		

### *Immunogenitet*

En analys av antikroppar mot läkemedlet hos 579 patienter och friska frivilliga behandlade med lipegfilgrastim, 188 patienter och friska frivilliga behandlade med pegfilgrastim och 121 patienter behandlade med placebo utfördes. Läkemedelsspecifika antikroppar som utvecklades efter behandlingsstart påvisades hos 0,86 % av försökspersonerna som fick lipegfilgrastim, hos 1,06 % av försökspersonerna som fick pegfilgrastim och hos 1,65 % av försökspersonerna som fick placebo. Inga neutraliserande antikroppar mot lipegfilgrastim observerades.

### *Pediatrik population*

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Lonquex för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av kemoterapiinducerad neutropeni och prevention av kemoterapiinducerad febril neutropeni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). I en fas 1-studie med 21 barn mellan 2 och 16 år med Ewings familj av tumörer eller rabdomyosarkom, administrerades lipegfilgrastim som en subkutan engångsdos om 100 µg/kg (upp till maximalt 6 mg, som är den fasta dosen för vuxna) 24 timmar efter den sista kemoterapibehandlingen i vecka 1 av regimen. Incidensen av FN varierade beroende på ålder (från 14,3 % till 71,4 %), med den högsta frekvensen i den äldsta åldersgruppen. Användningen av tre olika kemoterapiregimer, med varierande myelosuppressiva effekter och åldersfördelningar, komplicerade jämförelsen av effekt mellan åldersgrupper. Se avsnitt 4.2.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Allmänt*

#### *Friska frivilliga*

I 3 studier (XM22-01, XM22-05, XM22-06) av friska frivilliga uppnåddes maximal koncentration i blod efter i median 30 till 36 timmar och genomsnittlig terminal halveringstid sträckte sig från cirka 32 till 62 timmar efter en subkutan engångsinjektion av 6 mg lipegfilgrastim.

Efter en subkutan injektion av 6 mg lipegfilgrastim vid ett av tre olika injektionsställen (överarm, buk och lår) hos friska frivilliga, var biotillgängligheten (maximal koncentration och area under kurvan [AUC]) lägre efter en subkutan injektion i låret jämfört med en subkutan injektion i buken eller i överarmen. I denna begränsade studie XM22-06 var biotillgängligheten för lipegfilgrastim högre och skillnaderna som observerades mellan injektionsställena mer uttalad hos manliga försökspersoner än

hos kvinnliga. Trots detta var de farmakodynamiska effekterna likartade och oberoende av kön och injektionsställe.

### *Metabolism*

Lipegfilgrastim metaboliseras via intra- eller extracellulär nedbrytning av proteolytiska enzymer. Lipegfilgrastim internaliseras av neutrofiler (icke-linjär process) och bryts sedan ned i cellen genom endogena proteolytiska enzymer. Den linjära vägen utgörs troligen av extracellulär nedbrytning genom neutrofil elastas eller andra plasmaproteaser.

### *Läkemedelsinteraktioner*

*In vitro*-data tyder på att lipegfilgrastim har små eller inga direkta eller immunsystemmedierade effekter på CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eller CYP3A4/5-aktivitet. Därför är det inte troligt att lipegfilgrastim påverkar metabolism via humana cytokrom-P450-enzymen.

### *Särskilda populationer*

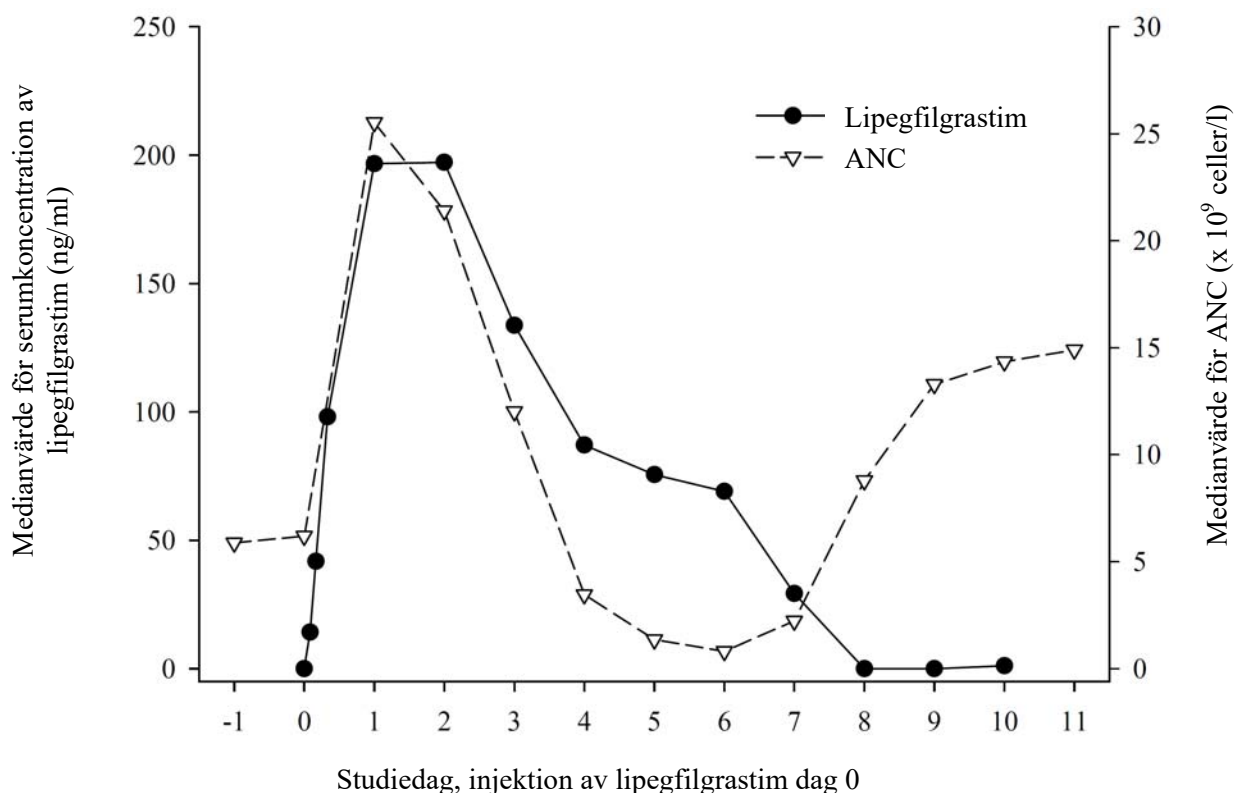
#### *Cancerpatienter*

I två studier (XM22-02 och XM22-03) av patienter med bröstcancer som behandlades med kemoterapi bestående av doxorubicin och docetaxel uppnåddes genomsnittlig maximal koncentration i blod på 227 respektive 262 ng/ml efter mediantid till maximal koncentration ( $t_{max}$ ) på 44 respektive 48 timmar. Genomsnittlig terminal halveringstid var cirka 29 respektive 31 timmar efter en subkutan engångsinjektion av 6 mg lipegfilgrastim under den första kemoterapicykeln. Efter en subkutan engångsinjektion av 6 mg lipegfilgrastim under den fjärde cykeln var den maximala koncentrationen i blod lägre än vad observerades under den första cykeln (i genomsnitt 77 respektive 111 ng/ml) och uppnåddes efter ett  $t_{max}$  på i median 8 timmar. Genomsnittlig terminal halveringstid under den fjärde cykeln var cirka 39 respektive 42 timmar.

I en studie (XM22-04) av patienter med icke-småcellig lungcancer som behandlades med kemoterapi bestående av cisplatin och etoposid, uppnåddes en genomsnittlig maximal koncentration i blod på 317 ng/ml efter ett  $t_{max}$  på i median 24 timmar och den genomsnittliga terminala halveringstiden var cirka 28 timmar efter en subkutan engångsinjektion av 6 mg lipegfilgrastim under den första kemoterapicykeln. Efter en subkutan engångsinjektion av 6 mg lipegfilgrastim under den fjärde cykeln, uppnåddes en genomsnittlig maximal koncentration i blod på 149 ng/ml efter ett  $t_{max}$  på i median 8 timmar och den genomsnittliga terminala halveringstiden var cirka 34 timmar.

Lipegfilgrastim förefaller huvudsakligen elimineras genom neutrofilmedierat clearance vilket blir mättat vid högre doser. I överensstämmelse med en självreglerande clearancemekanism, sjunker lipegfilgrastimkoncentrationen i serum långsamt fram tills övergående kemoterapiinducerat neutrofilnadir har passerat, och snabbt efter att neutrofil återhämtning har börjat (se figur 1).

*Figur 1: Profil av medianvärdet för serumkoncentration av lipegfilgrastim och medianvärdet för ANC hos kemoterapibehandlade patienter efter en injektion av 6 mg lipegfilgrastim*



#### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

På grund av den neutrofilmedierade clearancemekanismen förväntas inte farmakokinetiken för lipegfilgrastim påverkas av nedsatt njur- eller leverfunktion.

#### *Äldre patienter*

Begränsade patientdata tyder på att farmakokinetiken för lipegfilgrastim hos äldre patienter (65-74 år) är liknande den hos yngre patienter. Inga farmakokinetiska data är tillgängliga för patienter  $\geq 75$  år.

#### *Pediatrik population*

I en fas 1-studie (se avsnitt 5.1), i vilken 10 mg/ml injektionsvätska, lösning för subkutan injektion, specifikt utvecklad för de pediatrika studierna, var genomsnittlig maximal blodkoncentration ( $C_{max}$ ) 243 ng/ml i åldersgruppen 2 till < 6 år, 255 ng/ml i åldersgruppen 6 till < 12 år och 224 ng/ml i åldersgruppen 12 till < 18 år efter en subkutan engångsinjektion av 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (maximalt 6 mg) lipegfilgrastim med den första kemoterapicykeln. Maximal blodkoncentration uppnåddes efter en mediantid ( $t_{max}$ ) på 23,9 timmar, 30,0 timmar respektive 95,8 timmar. Se avsnitt 4.2.

#### *Överviktiga patienter*

En trend mot en minskad exponering för lipegfilgrastim observerades vid ökad vikt. Detta kan leda till nedsatta farmakodynamiska svar hos kraftiga patienter ( $> 95$  kg). Som en följd av detta kan nedsatt effekt hos dessa patienter inte uteslutas i aktuella data.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid engångsdosering och upprepad dosering och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

I en toxikologisk studie av reproduktionseffekter och effekter på utveckling hos kanin har en ökad incidens av postimplantationsförlust och abort observerats vid höga doser av lipegfilgrastim, sannolikt på grund av en överdriven farmakodynamisk effekt specifik för kaniner. Det finns inga belägg för att

lipegfilgrastim är teratogent. Dessa fynd är överensstämmande med resultat från G-CSF och derivat därav. Publicerad information om G-CSF och dess derivat ger inga belägg för negativa effekter på fertilitet eller embryofetal utveckling i råtta eller pre-/postnatala effekter utöver de som även relaterar till toxicitet hos modern. Det finns belägg för att filgrastim och pegfilgrastim kan transporteras över till placenta i låga halter hos råtta, men det finns ingen information tillgänglig för lipegfilgrastim. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Ättiksyra, koncentrerad  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 20  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara förfylld spruta i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Lonquex kan tas ut ur kylskåpet och förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C) under högst 3 dagar. När läkemedlet har tagits ut ur kylskåpet måste det användas inom denna period eller kastas.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

0,6 ml lösning i en förfylld spruta (typ I-glas) med en kolvpropp [poly(etylen-co-tetrafluoroetylen)-bestruken bromobutylgummi] och en fastsatt injektionsnål (rostfritt stål, 29G [0,34 mm] eller 27G [0,4 mm] x 0,5 tum [12,7 mm]).

Förpackningsstorlekar med 1 förfylld spruta med eller utan säkerhetsmekanism (som förhindrar nålsticksskador och återanvändning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara, färglösa lösningar utan partiklar ska användas.

Lösningen bör tillåtas att uppnå en behaglig temperatur (15 °C-25 °C) för injektion.

Kraftig omskakning ska undvikas. Överdriven omskakning kan leda till klumpbildning och göra lösningen biologiskt inaktiv.

Lonquex innehåller inget konserveringsmedel. På grund av den möjliga risken för mikrobiell kontaminering är Lonquex sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 juli 2013.

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Teva Biotech GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Teva Biotech GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Tyskland

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
  - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts för försäljning för att ytterligare undersöka riskerna för sjukdomsprogression och mortalitet som förknippas med Lonquex hos patienter med malignitet som behandlas med cytotoxisk kemoterapi. Risker ska fastställas i förhållande till en vedertagen komparator och placebo och objektiv bedömning av sjukdomsprogression ska ske. En lämplig sensitiv klinisk modell ska väljas för att utvärdera ovanstående risker. Inlämnande av slutlig studierapport.	31/12/2017



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lonquex 6 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta  
lipegfilgrastim

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 6 mg lipegfilgrastim i 0,6 ml lösning. 1 ml lösning innehåller 10 mg lipegfilgrastim.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E450), polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

1 förfylld spruta med säkerhetsmekanism

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Undvik kraftig omskakning.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Endast för den förfyllda sprutan med säkerhetsmekanism:

Viktigt: läs bipacksedeln före hantering av sprutan.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara förfylld spruta i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/856/001 1 förfylld spruta med säkerhetsmekanism  
EU/1/13/856/002 1 förfylld spruta

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Lonquex 6 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen ingår.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**FÖRFYLLED SPRUTA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Lonquex 6 mg injektionsvätska  
lipegfilgrastim

s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,6 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Lonquex 6 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

lipegfilgrastim

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Lonquex är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Lonquex
3. Hur du använder Lonquex
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lonquex ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Information om hur du injicerar dig själv

#### **1. Vad Lonquex är och vad det används för**

##### **Vad Lonquex är**

Lonquex innehåller den aktiva substansen lipegfilgrastim. Lipegfilgrastim är ett långtidsverkande modifierat protein framställt genom bioteknik i bakterien *Escherichia coli*. Det tillhör en grupp proteiner som kallas cytokiner och liknar ett naturligt protein (granulocytkolonistimulerande faktor [G-CSF] som bildas i din egen kropp).

##### **Vad Lonquex används för**

Din läkare har ordinerat Lonquex för att förkorta tiden av neutropeni (lågt antal vita blodkroppar) och förekomsten av febril neutropeni (lågt antal vita blodkroppar och feber). Dessa tillstånd kan orsakas av användning av cytotoxisk kemoterapi (läkemedel som förstör celler med snabb tillväxt).

##### **Hur Lonquex verkar**

Lipegfilgrastim stimulerar benmärgen (där nya blodkroppar bildas) att bilda fler vita blodkroppar. De vita blodkropparna är viktiga eftersom de hjälper kroppen att bekämpa infektioner. Dessa blodkroppar är mycket känsliga för kemoterapi, och sådan behandling kan leda till att antalet vita blodkroppar minskar. Om antalet vita blodkroppar sjunker till en låg nivå finns det kanske inte tillräckligt många kvar för att bekämpa bakterier, och då kan du bli mer mottaglig för infektioner.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Lonquex**

##### **Använd inte Lonquex:**

- om du är allergisk mot lipegfilgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).



### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Lonquex

- om du får ont i övre vänstra sidan av buken eller uppemot vänster skuldran. Det kan tyda på problem med mjälten (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar").
- om du har hosta, feber och andningssvårigheter. Det kan tyda på problem med lungorna (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar").
- om du har sicklecellanemi, en ärftlig sjukdom som kännetecknas av att formen på de röda blodkropparna kan förändras så att de liknar en skära (engelska 'sickle').
- om du tidigare har fått allergiska reaktioner med andra läkemedel som liknar detta (t.ex. filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim i gruppen G-CSF-läkemedel). Det kan finnas en risk för att du reagerar även mot Lonquex.

Din läkare kommer att ta regelbundna blodprover för att kontrollera olika blodkomponenter och deras nivåer.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år eftersom det endast finns begränsad erfarenhet hos barn för att visa att läkemedlet är säkert och fungerar i denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Lonquex**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Vanligtvis injicerar du din dos Lonquex cirka 24 timmar efter din sista kemoterapidos i slutet av varje kemoterapicykel (behandlingsomgång).

### **Graviditet och amning**

Lonquex har inte studerats hos gravida kvinnor. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn eftersom din läkare då kan besluta att du inte ska använda detta läkemedel.

Det är okänt om den aktiva substansen i detta läkemedel passerar över i bröstmjölk. Du ska därför avbryta amningen under behandlingen.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Lonquex har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Lonquex innehåller sorbitol och natrium**

Detta läkemedel innehåller sorbitol. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du använder detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du använder Lonquex**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Rekommenderad dos är**

Rekommenderad dos är en förfylld spruta (6 mg lipegfilgrastim) *en gång per kemoterapicykel*.

### **När du ska använda Lonquex**

Detta läkemedel ska ges cirka 24 timmar efter den sista kemoterapidosen i slutet av varje kemoterapicykel.

### **Hur ges injektionerna?**

Detta läkemedel ges som en injektion med hjälp av en förfylld spruta. Injektionen ges i den vävnad som finns precis under huden (subkutan injektion).

Din läkare kan föreslå att du lär dig hur man injicerar sig själv med detta läkemedel. Läkaren eller sjuksköterskan visar dig hur man gör. Försök inte att själv injicera Lonquex innan du har fått dessa instruktioner. Information som krävs för att använda den förfyllda finns i slutet av denna bipacksedel (se avsnitt 7 "Instruktioner om hur du injicerar dig själv"). Lämplig behandling av din sjukdom kräver nära och konstant samarbete med din läkare.

### **Om du har använt för stor mängd av Lonquex**

Om du har använt för stor mängd Lonquex, kontakta läkare.

### **Om du har glömt att använda Lonquex**

Om du har glömt en injektion ska du kontakta din läkare för att diskutera när du ska injicera nästa dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

- Allergiska reaktioner som hudutslag, upphöjda kliande hudområden och allvarliga reaktioner med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter och svullnad i ansiktet har rapporterats med frekvensen mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer). Om du tror att du har en reaktion av den här typen måste du avbryta Lonquex-injektionen och uppsöka läkarhjälp omedelbart.
- Förstorad mjälte har rapporterats som en mindre vanlig biverkning (kan drabba upp till 1 av 100 personer) och fall av mjältbristning har rapporterats med andra läkemedel liknande Lonquex. Vissa fall där mjälten brustit hade dödlig utgång. Det är viktigt att du kontaktar läkare omedelbart om du får **ont i övre vänstra sidan av buken eller smärta vid vänster skuldra** eftersom detta kan ha samband med problem med mjälten.
- Hosta, feber, andningssvårigheter eller smärta när du andas kan vara tecken på mindre vanliga fall (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) av svår lungpåverkan, t.ex. lunginflammation och akut andnödssyndrom, som kan vara dödlig. Om du har feber eller något av dessa symtom är det viktigt att du omedelbart kontaktar din läkare.
- Det är viktigt att du kontaktar läkare omedelbart om du får något av följande symtom: svullnader eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urinering sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och en känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt. Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som rapporterats med andra läkemedel som liknar Lonquex och kallas "kapillärläckagesyndrom" och som gör att blod läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.

### **Övriga biverkningar**

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Muskuloskeletal smärta som skelettsmärta och smärta i leder, muskler, armar eller ben, bröstet, halsen eller ryggen. Din läkare kan tala om vad du kan ta för att lindra skelettvärken.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Minskat antal blodplättar, som ökar risken för blödning eller blåmärken.
- Huvudvärk.
- Hudreaktioner t.ex. rodnad eller utslag.

- Lång nivå kalium i blodet, som kan ge muskelsvaghet, muskelryckningar eller störd hjärtrytm.
- Bröstsmärta.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Ökat antal vita blodkroppar.
- Lokala reaktioner vid injektionsstället, t.ex. smärta eller förhårdnad.
- Vissa förändringar kan förekomma i blodet men dessa upptäcks vid rutinblodprover.

#### **Biverkningar som har setts med liknande läkemedel men ännu inte med Lonquex**

- Sicklecellkris hos patienter med sicklecellanemi.
- Plommonfärgade upphöjda smärtsamma förändringar på armar och ben, ibland ansikte och hals, tillsammans med feber (Sweets syndrom).
- Inflammation i hudens blodkärl.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Hur Lonquex ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på den förfyllda sprutans etikett efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara förfylld spruta i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Lonquex kan tas ut ur kylskåpet och förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C) under högst 3 dagar. När läkemedlet har tagits ut ur kylskåpet måste det användas inom denna period eller kastas.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar.

Kasta detta läkemedel i enlighet med anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

#### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är lipegfilgrastim. Varje förfylld spruta innehåller 6 mg lipegfilgrastim. 1 ml motsvarar 10 mg lipegfilgrastim.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är ättiksyra, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbit 20 och vatten för injektionsvätskor.

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Lonquex är en injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta med fastsatt injektionsnål i ett blister. Lonquex är en klar och färglös lösning. Varje förfylld spruta innehåller 0,6 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta, med eller utan säkerhetsmekanism.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

UAB "Sicor Biotech"

Molėtų pl. 5

LT-08409 Vilnius

Litauen

**Tillverkare**

Teva Biotech GmbH

Dornierstraße 10

89079 Ulm

Tyskland

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederländerna

Teva Operations Poland Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Kraków

Polen

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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 Фармасиотикълс 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.

Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97 007

**España**

**Polska**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +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 Α.Ε., Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Information om hur du injicerar dig själv

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Lonquex under huden. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion om du inte har fått särskild utbildning av läkare eller sjuksköterska. Om du är osäker på hur du tar injektionen eller om du har några frågor, be din läkare eller sköterska om hjälp.

### Hur Lonquex används

Du måste ge dig själv en injektion i vävnaden under huden. Det kallas en subkutan injektion.

### Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du:

- en förfylld spruta med Lonquex.
- en spritsudd
- en bit gasbinda eller steril kompress
- en sticksäker behållare (plastbehållare som tillhandahålls av sjukhus eller apotek) så att du kan göra dig av med använda sprutor på ett säkert sätt.

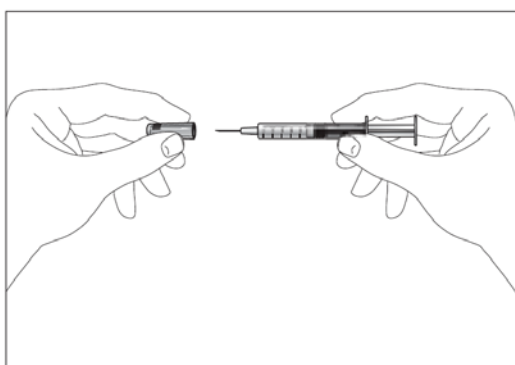
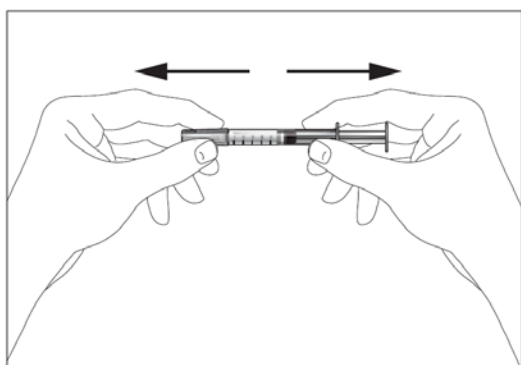
### Vad du ska göra innan du injicerar dig själv

1. Ta ut läkemedlet ur kylskåpet.
2. Öppna blisteret och ta ut den förfyllda sprutan. Fatta inte den förfyllda sprutan i kolven eller i nålskyddet.
3. Kontrollera utgångsdatumet på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i angiven månad.
4. Kontrollera utseendet på Lonquex. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om vätskan är missfärgad, grumlig eller innehåller partiklar ska du inte använda den.
5. Skaka inte Lonquex kraftigt eftersom detta kan påverka dess effekt.
6. För att injektionen ska bli behagligare, låt den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter så att den antar rumstemperatur (inte över 25 °C) eller håll den förfyllda sprutan försiktigt i handen i några minuter. Värm *inte* Lonquex på något annat sätt (den får till exempel inte värmas i mikrovågsugn eller i hett vatten).
7. Ta *inte* av nålskyddet från sprutan förrän du är redo att injicera.
8. Hitta en bekväm, väl upplyst plats. Ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Lonquex, en spritsudd, en bit gasbinda eller steril kompress och den sticksäkra behållaren).
9. ***Tvätta händerna noggrant.***

### Hur du förbereder en injektion

Innan du ger dig själv en injektion med Lonquex måste du göra följande:

1. Håll sprutan och ta försiktigt av skyddet från nålen utan att vrida den. Dra rakt ut som visas i bild 1 och 2. Vidrör inte nålen och tryck inte på kolven.
2. Det är möjligt att du ser små luftbubblor i den förfyllda sprutan. Om det finns luftbubblor knackar du försiktigt på sprutan med fingrarna tills luftbubblorna stiger till sprutans spets. Håll sprutan så att nålen pekar uppåt och tryck ut all luft ur sprutan genom att trycka kolven långsamt uppåt.
3. Du kan nu använda den förfyllda sprutan.

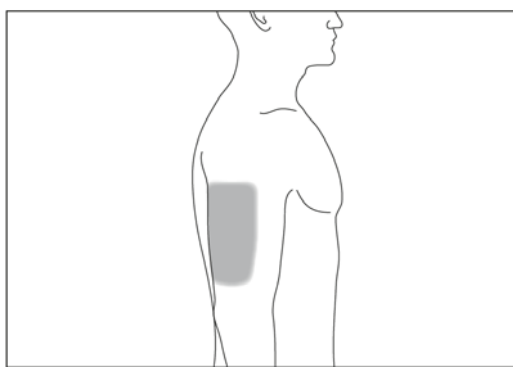
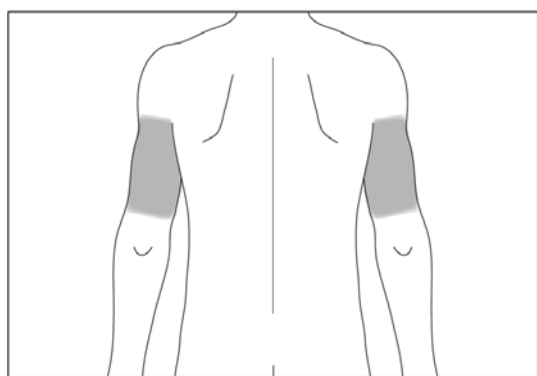
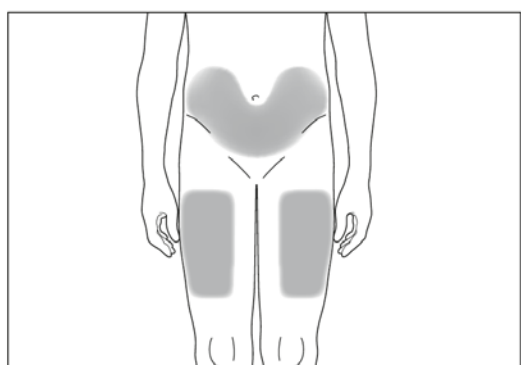


### Var din injektion ska ges

Det lämpligaste stället att injicera dig själv är:

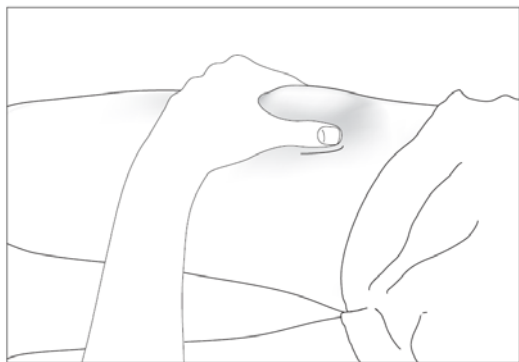
- högst upp på låret
- buken (gråa områden i bild 3), utom området kring naveln.

Om någon annan ger dig injektionen, kan han eller hon även använda baksidan på dina armar (se gråa områden i bild 4 och 5).

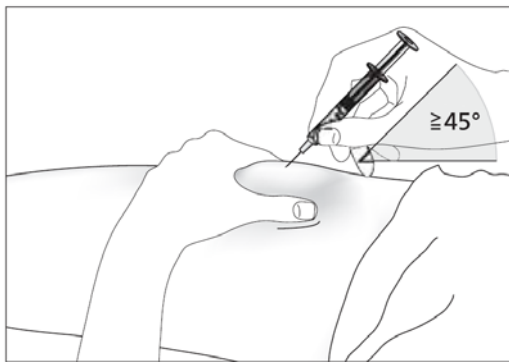


### Hur du injicerar dig själv

1. Desinficera injektionsstället på huden med en spritsudd och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingret utan att klämma (se bild 6).
2. Stick nålen helt in i huden så som läkaren eller sjuksköterskan har visat. Vinkeln mellan sprutan och huden ska inte vara för liten (minst 45°, se bild 7).
3. Dra lätt i kolven för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan drar du ut nålen och sticker in den på ett annat ställe.
4. Injicera vätskan långsamt och jämnt utan att släppa greppet om huden.
5. När du har injicerat vätskan, dra ut nålen och släpp huden.
6. Tryck med en bit gasbinda eller en steril kompress mot injektionsstället i flera sekunder.
7. En spruta ska endast användas för en injektion. Använd inte Lonquex som eventuellt är kvar i sprutan.



6



7

### **Kom ihåg**

Om du får problem, tveka inte att be din läkare eller sköterska om hjälp och råd.

### **Kassering av använda sprutor**

- Sätt inte tillbaka skyddet på använda nålar.
- Lägg ner använda sprutor i den sticksäkra behållaren och förvara den utom syn- och räckhåll för barn.
- Kasera den fulla sticksäkra behållaren enligt instruktioner från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Kasta aldrig använda sprutor bland vanligt hushållsavfall.



## 7. Information om hur du injicerar dig själv

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Lonquex under huden. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion om du inte har fått särskild utbildning av läkare eller sjuksköterska. Om du är osäker på hur du ger injektionen eller om du har några frågor, be din läkare eller sköterska om hjälp.

### Hur Lonquex används

Du måste ge dig själv en injektion i vävnaden under huden. Det kallas en subkutan injektion.

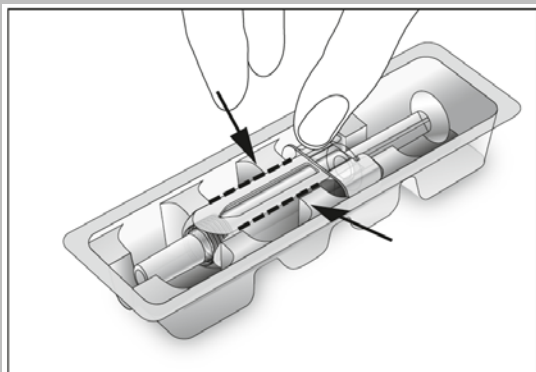
### Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du:

- en förfylld spruta med Lonquex.
- en spritsudd
- en bit gasbinda eller steril kompress.

### Vad du ska göra innan du injicerar dig själv

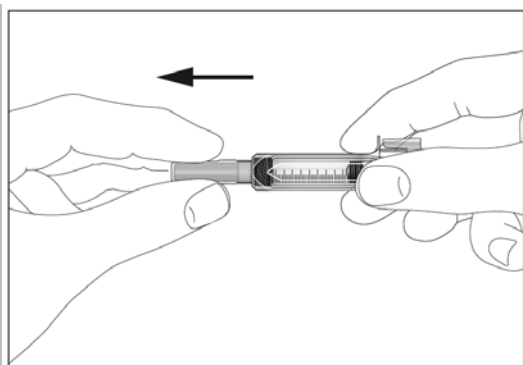
1. Ta ut läkemedlet ur kylskåpet.
2. Öppna blisteret och ta ut den förfyllda sprutan (se bild 1). Fatta inte den förfyllda sprutan i kolven eller i nålskyddet. Detta kan skada säkerhetsmekanismen.
3. Kontrollera utgångsdatumet på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i angiven månad.
4. Kontrollera utseendet på Lonquex. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om vätskan är missfärgad, grumlig eller innehåller partiklar ska du inte använda den.
5. Skaka inte Lonquex kraftigt eftersom detta kan påverka dess effekt.
6. För att injektionen ska bli behagligare, låt den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter så att den antar rumstemperatur (inte över 25 °C) eller håll den förfyllda sprutan försiktigt i handen i några minuter. Värm *inte* Lonquex på något annat sätt (den får till exempel inte värmas i mikrovågsugn eller i hett vatten).
7. Ta *inte* av nålskyddet från sprutan förrän du är redo att injicera.
8. Hitta en bekväm, väl upplyst plats. Ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Lonquex, en spritsudd och en bit gasbinda eller steril kompress).
9. ***Tvätta händerna noggrant.***



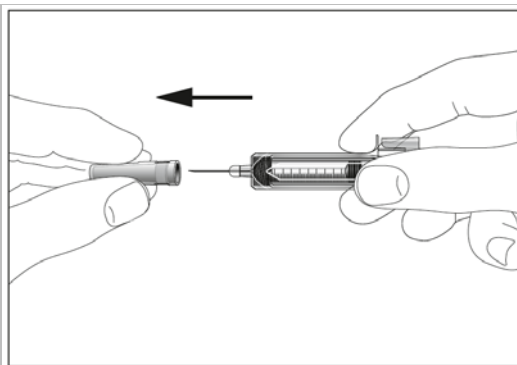
### Hur du förbereder en injektion

Innan du ger dig själv en injektion med Lonquex måste du göra följande:

1. Håll sprutan och ta försiktigt av skyddet från nålen utan att vrida den. Dra rakt ut så som visas i bild 2 och 3. Vidrör inte nålen och tryck inte på kolven.
2. Det är möjligt att du ser små luftbubblor i den förfyllda sprutan. Om det finns luftbubblor knackar du försiktigt på sprutan med fingrarna tills luftbubblorna stiger till sprutans spets. Håll sprutan så att nålen pekar uppåt och tryck ut all luft ur sprutan genom att trycka kolven långsamt uppåt.
3. Du kan nu använda den förfyllda sprutan.



2



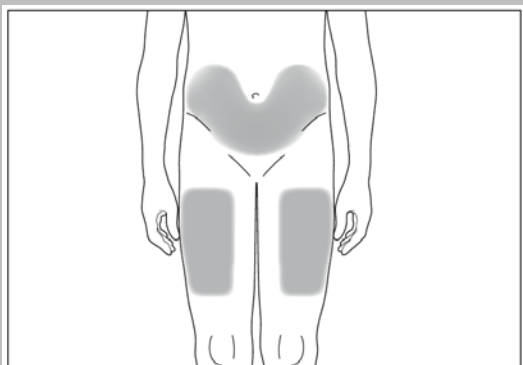
3

### Var din injektion ska ges

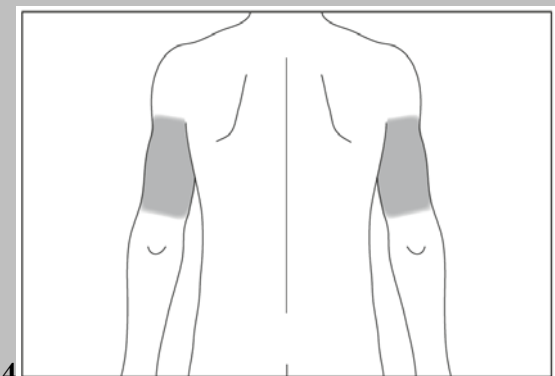
Det lämpligaste stället att injicera dig själv är:

- högst upp på låret
- buken (gråa områden i bild 4), utom området kring naveln.

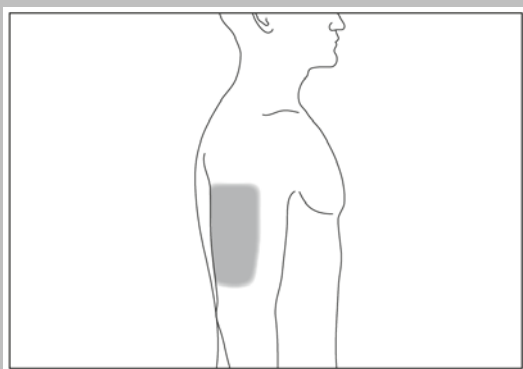
Om någon annan ger dig injektion, kan han eller hon även använda baksidan på dina armar (se gråa områden i bild 5 och 6).



4



5

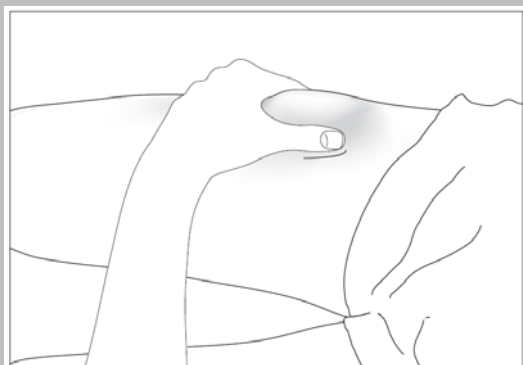


6

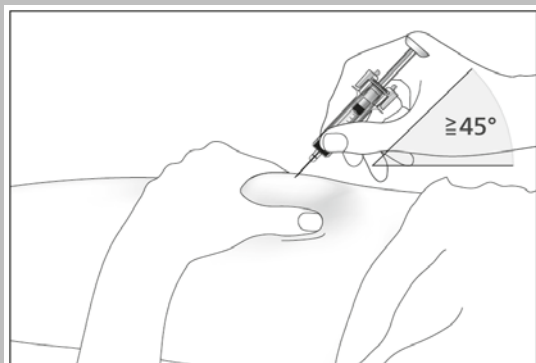
### Hur du injicerar dig själv

1. Desinficera injektionsstället på huden med en spritsudd och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingret utan att klämma (se bild 7).
2. Stick nålen helt in i huden så som läkaren eller sjuksköterskan har visat. Vinkeln mellan sprutan och huden ska inte vara för liten (minst 45°, se bild 8).
3. Dra lätt i kolven för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan drar du ut nålen och sticker in den på ett annat ställe.
4. Injicera vätskan långsamt och jämnt utan att släppa greppet om huden (se bild 9).
5. Tryck ner kolven så långt det går och injicera all vätska. Medan kolven hålls helt intryckt, dra ut nålen ur huden (se bild 10). Släpp sedan kolven. Säkerhetsmekanismen aktiveras omedelbart. Hela nålen och sprutan dras automatisk tillbaka och täcks så att du inte kan sticka dig (se bild 11).
6. Tryck med ett bit gasbinda eller en steril kompress mot injektionsstället i flera sekunder.

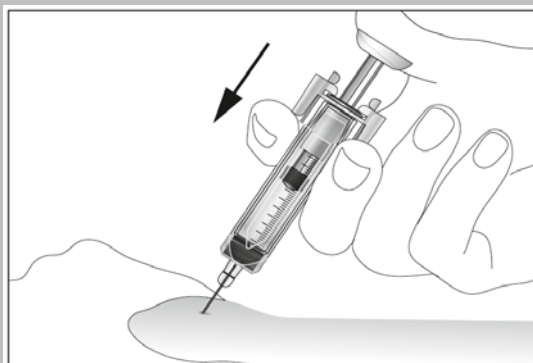
7. Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.



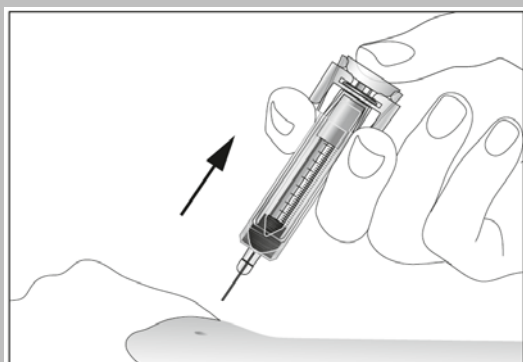
7



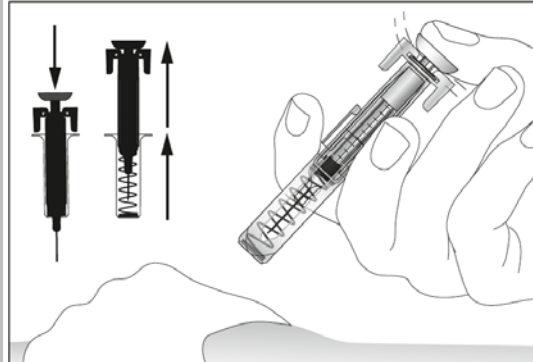
8



9



10



11

### Kom ihåg

Om du får problem, tveka inte att be din läkare eller sköterska om hjälp och råd.