

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lonquex 6 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
Lonquex 6 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg lipegfilgrastim* i 0,6 ml opløsning.

Hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 6 mg lipegfilgrastim* i 0,6 ml opløsning.

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 10 mg lipegfilgrastim.

Det aktive stof er et kovalent konjugat af filgrastim** med methoxypolyethylenglycol (PEG) via en kulhydratlinker.

*Dette er kun baseret på proteinindholdet. Koncentrationen er 20,9 mg/ml (dvs. 12,6 mg pr. fyldt injektionssprøjte eller hætteglas) hvis PEG-enheden og kulhydrat-linkeren inkluderes.

**Filgrastim (rekombinant methionyl human granulocyt-kolonistimulerende faktor [G-CSF]) dannes af *Escherichia coli*-cellerne via rekombinant DNA-teknologi.

Styrken af dette lægemiddel bør ikke sammenlignes med styrken af et andet pegyleret eller ikke-pegyleret protein fra den samme terapeutiske klasse. For yderligere information se pkt. 5.1.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte eller hætteglas indeholder 30 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lonquex er indiceret til voksne og til børn i alderen 2 år og ældre til reduktion af varigheden af neutropeni og forekomsten af febril neutropeni hos patienter i behandling med cytotoxisk kemoterapi for malignitet (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Lonquex bør påbegyndes og monitoreres af læger med erfaring i onkologi eller hæmatologi.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis er 6 mg (0,6 ml opløsning i en enkelt fyldt injektionssprøjte eller et hætteglas) af Lonquex for hver kemoterapicyklus givet ca. 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi.

Børn i alderen 2 år og ældre

Den anbefalede dosis af Lonquex til pædiatriske patienter er baseret på legemsvægt, i henhold til tabellen nedenfor:

Tabel 1: Anbefalet dosis til børn i alderen 2 år og ældre

<u>Legemsvægt (kg)</u>	<u>Dosis (for hver kemoterapicyklus, gives ca. 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi)</u>
< 10	0,6 mg (0,06 ml)
≥ 10 til < 20	1,5 mg (0,15 ml)
≥ 20 til < 30	2,5 mg (0,25 ml)
≥ 30 til < 45	4,0 mg (0,40 ml)
≥ 45	6,0 mg (0,60 ml)

Til børn, der vejer 45 kg eller derover, kan Lonquex i hætteglas eller fyldt injektionssprøjte bruges.

Specielle populationer

Ældre patienter

I kliniske studier med et begrænset antal ældre patienter var der ingen relevant aldersrelateret forskel med hensyn til profilerne for virkning og sikkerhed af lipegfilgrastim. Derfor er ingen dosisjustering nødvendig for ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat leverfunktion

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatriske patienter (børn under 2 år)

Lonquex' sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Injektionsvæsken skal injiceres subkutan (s.c.). Injektionerne bør gives i abdomen, på overarmen eller i låret.

Fyldt injektionssprøjte

Der bør kun udføres selvadministration af Lonquex af patienter, som er motiverede, har tilstrækkelig træning og adgang til ekspertrådgivning. Den første injektion af Lonquex bør udføres under direkte lægeligt tilsyn.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres i patientjournalen.

Generelt

Lonquex' sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter, der får højdosis kemoterapi. Lonquex bør ikke anvendes til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi ud over de fastlagte dosisprogrammer.

Allergiske reaktioner og immunogenicitet

Patienter, som er overfølsomme over for G-CSF eller derivater, har også en risiko for overfølsomhedsreaktioner for lipegfilgrastim på grund af mulig krydsreaktivitet. Behandling med lipegfilgrastim bør ikke påbegyndes hos disse patienter på grund af risikoen for krydsreaktion.

De fleste biologiske lægemidler udløser et vist niveau af antistofrespons mod lægemidlet. Dette antistofrespons kan i nogle tilfælde føre til bivirkninger eller manglende virkning. Hvis en patient ikke responderer på behandlingen, skal patienten gennemgå yderligere evaluering.

Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion, bør der administreres hensigtsmæssig behandling med nøje opfølgning af patienten i flere dage.

Hæmatopoietisk system

Behandling med lipegfilgrastim udelukker ikke trombocytopeni og anæmi forårsaget af myelosuppressiv kemoterapi. Lipegfilgrastim kan også forårsage reversibel trombocytopeni (se pkt. 4.8). Regelmæssig kontrol af trombocytallet og hæmatokrit anbefales. Der bør udvises særlig forsigtighed ved administration af et enkelt kemoterapi-lægemiddel eller et kombinationspræparat, som er kendte for at kunne medføre svær trombocytopeni.

Der kan opstå leukocytose (se pkt. 4.8). Der er ikke rapporteret nogen uønskede hændelser, der direkte kan tilskrives leukocytose. En forhøjelse af hvide blodlegemer (white blood cells, WBC) stemmer overens med de farmakodynamiske virkninger af lipegfilgrastim. En kontrol af WBC bør udføres med regelmæssige intervaller i løbet af behandlingen på grund af lipegfilgrastims kliniske virkninger og muligheden for leukocytose. Hvis antallet af WBC overskrider $50 \times 10^9/l$ efter den forventede nadir, bør lipegfilgrastim omgående seponeres.

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven ved behandling med vækstfaktorer har været forbundet med forbigående positive knoglescanningsresultater. Der bør tages højde for dette ved fortolkning af knoglescanningsreaktioner.

Patienter med myeloid leukæmi eller myelodysplastiske syndromer

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler og visse ikke-myeloide celler *in vitro*.

Lonquex' sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med kronisk myeloid leukæmi, myelodysplastiske syndromer eller sekundær akut myeloid leukæmi. Det bør derfor ikke bruges til sådanne patienter. Det er særligt vigtigt at skelne mellem diagnoserne blasttransformation ved kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi.

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungecancerpatienter

I et observationsstudie efter markedsføringen er myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) blevet forbundet med brugen af pegfilgrastim, en alternativ G-CSF, sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi hos bryst- og lungecancerpatienter. En tilsvarende forbindelse er ikke kendt mellem lipegfilgrastim og MDS/AML. Alligevel skal bryst- og lungecancerpatienter overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

Miltbivirkninger

Der er rapporteret generelt symptomfri tilfælde af splenomegali efter administration af lipegfilgrastim (se pkt. 4.8) og ikke hyppige tilfælde af miltruftur, herunder dødelige tilfælde, efter administration af G-CSF eller derivater (se pkt. 4.8). Derfor bør miltstørrelsen monitoreres nøje (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruftur bør overvejes hos patienter, der klager over smerter i venstre side af øvre abdomen eller under skulderbladet.

Pulmonale bivirkninger

Der er rapporteret pulmonale bivirkninger, især interstitiel pneumoni, efter administration af lipegfilgrastim (se pkt. 4.8). Patienter med nyere tilfælde af lungeinfiltrater eller pneumoni kan have en højere risiko.

Debut af lungesymptomer som hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske fund af lungeinfiltrater og forværring af lungefunktionen sammen med et øget neutrofiltal kan være tidlige tegn på akut lungesvigtssyndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS) (se pkt. 4.8). I sådanne tilfælde bør Lonquex seponeres efter lægens vurdering, og der bør gives passende behandling.

Vaskulære bivirkninger

Der er indberettet kapillær-lækage-syndrom efter administration af G-CSF eller derivater, kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær-lækage-syndrom, skal monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, inklusive eventuel intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmærter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. øget C-reaktivt protein og øget antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Patienter med seglcelleanæmi

Seglcellekrise er blevet forbundet med anvendelsen af G-CSF eller derivater hos patienter med seglcelleanæmi (se pkt. 4.8). Læger skal derfor udvise forsigtighed, når de administrerer Lonquex til patienter med seglcelleanæmi, monitorere hensigtsmæssige kliniske parametre og laboratorieresultater, og de skal være opmærksomme på den mulige forbindelse mellem lipegfilgrastim og forstørret milt og vasookklusiv krise.

Hypokaliæmi

Der kan opstå hypokaliæmi (se pkt. 4.8). Hos patienter med øget risiko for hypokaliæmi pga. underliggende sygdom eller samtidigt lægemiddel anbefales det at monitorere serum-kalium nøje og om nødvendigt give kaliumtilskud.

Glomerulonefritis

Der er blevet rapporteret glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim. Generelt gik hændelserne med glomerulonefritis væk efter dosisreduktion eller

seponering af filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim. Overvågning med urinkontroller anbefales (se pkt. 4.8).

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder sorbitol. Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fyldt injektionssprøjte eller hætteglas, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I betragtning af den mulige følsomhed af de hurtigt delende myeloide celler over for cytotoxisk kemoterapi, bør Lonquex administreres ca. 24 timer efter administration af cytotoxisk kemoterapi. Samtidig brug af lipegfilgrastim og kemoterapeutika er ikke blevet evalueret hos patienter. I dyremodeller har det vist sig, at samtidig administration af G-CSF og 5-fluorouracil (5-FU) eller andre antimetabolitter forstærker myelosuppression.

Lonquex' sikkerhed og virkning er ikke blevet evalueret hos patienter, der får kemoterapi associeret med forsinket myelosuppression, f.eks. nitrouinstoffer.

Muligheden for interaktion med lithium, som også fremmer frigivelsen af neutrofiler, er ikke blevet specifikt undersøgt. Der er ikke bevis for, at en sådan interaktion er skadelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er meget begrænsede data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af lipegfilgrastim til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Lonquex undgås under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om lipegfilgrastim/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Lonquex.

Fertilitet

Der foreligger ingen data. Dyrestudier med G-CSF og derivater indikerer ingen skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lonquex påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger er smerter i skeletmuskulaturen og kvalme.

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom efter indgift af G-CSF eller derivater, hovedsageligt hos cancerpatienter i kemoterapi (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8). Kapillærlækage-syndrom kan være livstruende, hvis behandling bliver udsat.

Bivirkninger i tabelform

Lipegfilgrastims sikkerhed er blevet evalueret baseret på resultater fra kliniske studier, der omfatter 506 patienter og 76 raske frivillige, som blev behandlet mindst én gang med lipegfilgrastim.

Bivirkningerne opstillet nedenfor i tabel 2 er klassificeret i henhold til systemorganklasse. Hyppighedsgrupperingerne er defineret i henhold til den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Hyppighed</u>	<u>Bivirkning</u>
<i>Blod og lymfesystem</i>	Almindelig	Trombocytopeni*
	Ikke almindelig	Leukocytose*, splenomegali*
<i>Immunsystemet</i>	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner*
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Almindelig	Hypokaliæmi*
<i>Nervesystemet</i>	Almindelig	Hovedpine
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Ikke kendt	Kapillærlækage-syndrom*, aortitis*
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Almindelig	Hæmoptyse
	Ikke almindelig	Pulmonale bivirkninger*, pulmonal blødning
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Meget almindelig	Kvalme*
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelig	Hudreaktioner*
	Ikke almindelig	Reaktioner på injektionsstedet*
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Meget almindelig	Smerter i skeletmuskulaturen*
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Almindelig	Brystsmerter
<i>Undersøgelser</i>	Ikke almindelig	Forhøjet basisk fosfatase i blodet*, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet*
*Se punkt "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenunder		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Trombocytopeni og leukocytose er blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

Splenomegali, normalt asymptomatisk, er blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

Overfølsomhedsreaktioner som allergiske hudreaktioner, urticaria, angioødem og alvorlige allergiske reaktioner kan forekomme.

Hypokaliæmi er blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret pulmonale bivirkninger, især interstitiel pneumoni (se pkt. 4.4). Disse pulmonale bivirkninger kan også omfatte lungeødem, lungeinfiltrater, lungefibrose, åndedrætssvigt eller ARDS (se pkt. 4.4).

Kvalme blev meget almindeligt observeret hos patienter, der fik kemoterapi.

Hudreaktioner som erytem og udslæt kan forekomme.

Reaktioner på injektionsstedet som induration og smerter på injektionsstedet kan forekomme.

De hyppigste bivirkninger omfatter smerter i skeletmuskulaturen som knoglesmerter og myalgi. Smerter i skeletmuskulaturen er normalt lette til moderate i sværhedsgrad, forbigående og de kan kontrolleres hos de fleste patienter med standard analgetika. Tilfælde af svære smerter i skeletmuskulaturen (primært knoglesmerter og rygsmerter) er blevet rapporteret, herunder tilfælde, der førte til indlæggelse.

Reversible, lette til moderate forhøjelser i basisk fosfatase og lactatdehydrogenase kan forekomme, uden forbundne kliniske virkninger. Forhøjelser i basisk fosfatase og lactatdehydrogenase stammer mest sandsynligt fra et forhøjet neutrofiltal.

Visse bivirkninger er endnu ikke observeret med lipegfilgrastim, men det er generelt accepteret, at de kan tilskrives G-CSF og derivater:

Blod og lymfesystem

- Miltruptur, herunder nogle dødelige tilfælde (se pkt. 4.4)
- Seglcellekrise hos patienter med seglcelleanæmi (se pkt. 4.4).

Vaskulære sygdomme

- Kapillærlækage-syndrom
Der er indberettet tilfælde af kapillærlækage-syndrom efter administration af G-CSF eller derivater efter markedsføring. Generelt er disse tilfælde set hos patienter med fremskreden malign sygdom, sepsis, der får flere kemoterapeutika, eller som har gennemgået aferese (se pkt. 4.4).
- Aortitis (se pkt. 4.4).

Hud og subkutane væv

- Akut febril neutrofil dermatose (Sweets syndrom)
- Kutan vaskulitis.

Nyrer og urinveje

- Glomerulonefritis (se pkt. 4.4)

Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen hos pædiatriske patienter er begrænset til data fra de følgende kliniske studier:

- et fase I-studie med 21 pædiatriske patienter i alderen 2 til 16 år med tumorer af Ewing-familien eller rhabdomyosarkom, der fik lipegfilgrastim efter en enkelt kemoterapicyklus (se også pkt. 5.1)
- et fase II-studie med 21 pædiatriske patienter i alderen 2 til 18 år med tumorer af Ewing-familien eller rhabdomyosarkom, der fik en dosis lipegfilgrastim pr. kemoterapicyklus, i 4 på hinanden følgende cyklusser (se også pkt. 5.1).

Samlet forekom det, at sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter svarede til profilen observeret i kliniske studier med voksne. Nogle sygdomme i blod og lymfesystem (anæmi, lymfopeni, trombocytopeni) og mave-tarm-kanalen (opkastning) blev observeret med en større hyppighed hos pædiatriske patienter end i kliniske studier hos voksne (se også pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med en overdosis af lipegfilgrastim. I tilfælde af en overdosering skal der tages kontroller af WBC og trombocytal regelmæssigt, og miltstørrelsen bør monitoreres nøje (f.eks. ved klinisk undersøgelse, ultralyd).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA14

Virkningsmekanisme

Lipegfilgrastim er et kovalent konjugat af filgrastim med et enkelt methoxypolyethylenglycol (PEG)-molekyle via en kulhydratlinker bestående af glycin, *N*-acetylneuraminsyre og *N*-acetylgalactosamin. Den gennemsnitlige molekylmasse er ca. 39 kDa, hvoraf proteinandelen udgør ca. 48 %. Humant G-CSF er et glykoprotein, der regulerer dannelse og frigivelse af funktionelle neutrofiler fra knoglemarven. Filgrastim er et ikke-glykosyleret rekombinant methionyl humant G-CSF. Lipegfilgrastim er en vedvarende form af filgrastim på grund af nedsat nyreclearance. Lipegfilgrastim binder til den humane G-CSF-receptor som filgrastim og pegfilgrastim.

Farmakodynamisk virkning

Lipegfilgrastim og filgrastim inducerede en markant forøgelse i perifert neutrofilantal i blodet i løbet af 24 timer, med mindre forøgelser i monocytter og/eller lymfocytter. Disse resultater tyder på, at G-CSF-andelen af lipegfilgrastim giver den forventede aktivitet af denne vækstfaktor: stimulering af væksten af hæmatopoietiske stamceller, differentiering til modne celler og frigivelse til det perifere blod. Denne virkning omfatter ikke blot neutrofilstammer men også andre stamceller fra enkelte eller flere stammer og pluripotente hæmatopoietiske stamceller, G-CSF øger også de antibakterielle aktiviteter af neutrofiler, herunder fagocytose.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dosering af lipegfilgrastim én gang pr. cyklus blev undersøgt i to pivotale randomiserede, dobbeltblinde kliniske studier hos patienter, der gennemgik myelosuppressiv kemoterapi.

Det første pivotale kliniske studie (fase III) XM22-03 var et aktivt kontrolleret studie hos 202 patienter med brystcancer i trin II-IV, der fik op til 4 kemoterapicykler bestående af doxorubicin og docetaxel. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få 6 mg lipegfilgrastim eller 6 mg pegfilgrastim. Studiet viste non-inferioritet af 6 mg lipegfilgrastim i forhold til 6 mg pegfilgrastim for det primære endepunkt, varighed af svær neutropeni (DSN) i den første kemoterapicyklus (se tabel 3).

Tabel 3: DSN, svær neutropeni (SN) og febril neutropeni (FN) i cyklus 1 af studie XM22-03 (ITT)

	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>DSN</u>		
Gennemsnit ± SD (d)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ LS gennemsnit	-0,186	
95 % CI	-0,461 til 0,089	
<u>SN</u>		
Forekomst (%)	51,5	43,6
<u>FN</u>		
Forekomst (%)	3,0	1,0
ITT = <i>Intent-to-treat</i> -population (alle randomiserede patienter) SD = Standardafvigelse d = Dage CI = Konfidensinterval Δ LS gennemsnit (forskel i mindste kvadraters gennemsnit lipegfilgrastim – pegfilgrastim) og CI ud fra multivariat Poisson regressionsanalyse		

Det andet pivotale kliniske studie (fase III) XM22-04 var et placebokontrolleret studie hos 375 patienter med ikke-småcellet lungecancer, der fik op til 4 kemoterapicykler bestående af cisplatin og etoposid. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten 6 mg lipegfilgrastim eller placebo. Resultaterne fra studiet vises i tabel 4. Efter hovedstudiet var gennemført, var forekomsten af dødsfald 7,2 % (placebo) og 12,5 % (6 mg lipegfilgrastim), men efter opfølgningsperioden på 360 dage var den samlede forekomst af dødsfald imidlertid tilsvarende mellem placebo og lipegfilgrastim (44,8 % og 44,0 %; sikkerhedspopulation).

Tabel 4: DSN, SN og FN i cyklus 1 af studie XM22-04 (ITT)

	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
<u>FN</u>		
Forekomst (%)	5,6	2,4
95 % CI	0,121 til 1,260	
p-værdi	0,1151	
<u>DSN</u>		
Gennemsnit ± SD (d)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ LS gennemsnit	-1,661	
95 % CI	-2,089 til -1,232	
p-værdi	< 0,0001	
<u>SN</u>		
Forekomst (%)	59,2	32,1
Odds ratio	0,325	
95 % CI	0,206 til 0,512	
p-værdi	< 0,0001	
Δ LS gennemsnit (forskel i mindste kvadraters gennemsnit lipegfilgrastim – placebo), CI og p-værdi ud fra multivariat Poisson regressionsanalyse		
Odds ratio (lipegfilgrastim/placebo), CI og p-værdi ud af multivariat logistisk regressionsanalyse		

Efter markedsføringstilladelsen blev der udført et sikkerhedsstudie, XM22-ONC-40041, for at indsamle data for sygdomsprogression og mortalitet hos patienter med fremskreden planocellulær eller ikke-planocellulær lungecancer, der fik lipegfilgrastim i tillæg til platinbaseret kemoterapi. Der blev ikke observeret en øget risiko for sygdomsprogression eller død med lipegfilgrastim.

Immunogenicitet

En analyse af antistoffer mod lægemidlet hos 579 patienter og raske frivillige behandlet med lipegfilgrastim, 188 patienter og raske frivillige behandlet med pegfilgrastim og 121 patienter behandlet med placebo blev udført. Antistoffer specifikke mod lægemidlet, som opstod efter start af behandlingen, blev detekteret hos 0,86 % af de personer, der fik lipegfilgrastim, hos 1,06 % af de personer, der fik pegfilgrastim og hos 1,65 % af de personer, der fik placebo. Der blev ikke observeret nogen neutraliserende antistoffer mod lipegfilgrastim.

Pædiatrisk population

Der blev udført to kliniske studier (XM22-07 og XM22-08) hos pædiatriske populationer, der brugte lipegfilgrastim til behandling af kemoterapi-induceret neutropeni og forebyggelse af kemoterapi-induceret febril neutropeni. I begge studier blev lipegfilgrastim leveret i hætteglas indeholdende 10 mg lipegfilgrastim i en 1 ml opløsning til subkutan injektion.

I fase I-studiet (XM22-07) fik 21 børn i alderen 2 til 16 år med tumorer af Ewing-familien eller rhabdomyosarkom lipegfilgrastim som en enkelt subkutan dosis på 100 µg/kg (op til maksimalt 6 mg, som er den faste dosis for voksne) 24 timer efter afslutningen af den sidste kemoterapibehandling i uge 1 af behandlingsprogrammet. Kemoterapiprogrammerne bestod af: vincristin, ifosfamid, doxorubicin og etoposid (VIDE), vincristin, actinomycin D og cyklofosfamid (VAC) eller ifosfamid, vincristin og actinomycin D (IVA). Forekomsten af febril neutropeni varierede i henhold til alder (fra 14,3 % til 71,4 %) med den største hyppighed i den ældste aldersgruppe. Anvendelse af tre forskellige kemoterapiprogrammer med forskellig myelosuppressiv virkning og aldersfordeling komplicerede sammenligning af virkning på tværs af aldersgrupper.

I fase II-studiet XM22-08 fik 42 børn i alderen 2 til < 18 år med tumorer af Ewing-familien eller rhabdomyosarkom enten lipegfilgrastim i 4 på hinanden følgende kemoterapi-cykler, randomiseret i forholdet 1:1 med en dosis på 100 µg/kg (op til maksimalt 6 mg, 1 dosis pr. cyklus) eller filgrastim med en dosis på 5 µg/kg (én gang dagligt i mindst 5 på hinanden følgende dage pr. cyklus [maksimalt 14 dage]). Kemoterapiprogrammerne bestod af: VIDE, VAC, IVA, skiftevis vincristin, doxorubicin og cyklofosfamid med ifosfamid og etoposid (VDC/IE) eller ifosfamid, vincristin, actinomycin D og doxorubicin (IVADo). Det primære endepunkt var varigheden af svær neutropeni (DSN) i cyklus 1. DSN (gennemsnit [standardafvigelse]) i cyklus 1 var 2,7 (2,25) dage i lipegfilgrastimgruppen og 2,5 (2,09) dage i filgrastimgruppen (pr. protokol [PP] analysesæt). Den samlede forekomst af febril neutropeni var 35 % i lipegfilgrastimgruppen og 42 % i filgrastimgruppen (PP-analysesæt). Studiet havde ikke styrken til formel hypotesetest. Derfor skal resultaterne fra dette studie fortolkes med forsigtighed.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelt

Raske frivillige

I 3 studier (XM22-01, XM22-05, XM22-06) med raske frivillige blev den maksimale koncentration i blodet opnået efter en mediantid på 30 til 36 timer, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var i intervallet fra ca. 32 til 62 timer efter en enkelt subkutan injektion af 6 mg lipegfilgrastim.

Efter en subkutan injektion af 6 mg lipegfilgrastim på tre forskellige steder (overarmen, abdomen og låret) hos raske frivillige var biotilgængeligheden (den maksimale koncentration og arealet under kurven [AUC]) lavere efter en subkutan injektion i låret, sammenlignet med en subkutan injektion i abdomen og på overarmen. I dette begrænsede studie, XM22-06, var biotilgængeligheden af lipegfilgrastim og de observerede forskelle mellem injektionsstederne højere hos mandlige forsøgspersoner, sammenlignet med kvindelige forsøgspersoner. Ikke desto mindre var de farmakodynamiske virkninger sammenlignelige og uafhængige mht. køn og injektionssted.

Metabolisme

Lipegfilgrastim metaboliseres via intra- eller ekstracellulær degradation af proteolytiske enzymer. Lipegfilgrastim optages i neutrofiler (ikke lineær process) og degraderes dernæst i cellen af endogene proteolytiske enzymer. Den lineære rute er sandsynlig på grund af ekstracellulær proteindegradation af neutrofil elastase og andre plasmaproteaser.

Lægemiddelinteraktioner

In vitro-data indikerer, at lipegfilgrastim kun har en lille eller ingen direkte eller immunsystemmedierede virkninger på CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4/5-aktivitet. Derfor er det ikke sandsynligt, at lipegfilgrastim påvirker metabolismen via humane cytokrom P450-enzymmer.

Specielle populationer

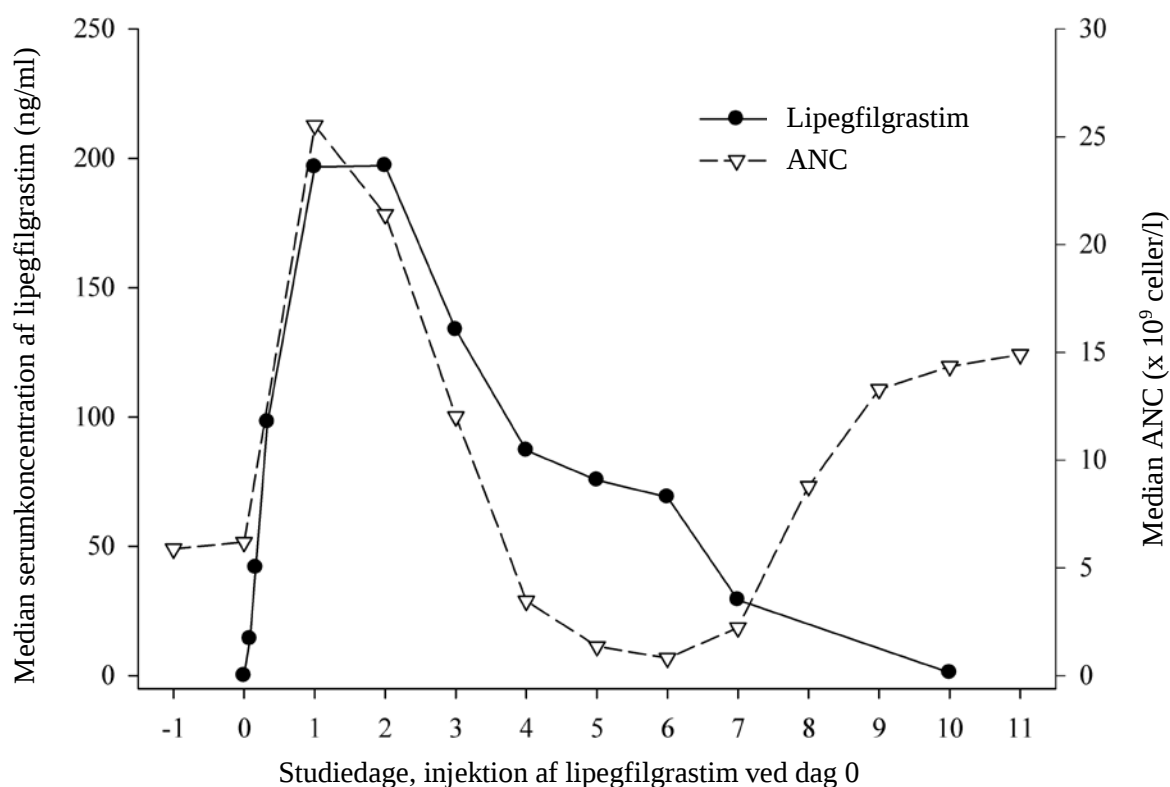
Cancerpatienter

I 2 studier (XM22-02 og XM22-03) af patienter med brystcancer, der fik kemoterapi bestående af doxorubicin og docetaxel, blev gennemsnitlige maksimale blodkoncentrationer på 227 og 262 ng/ml opnået efter mediantider til maksimal koncentration ($t_{\max}$) på 44 og 48 timer. De gennemsnitlige terminale halveringstider var ca. 29 og 31 timer efter en enkelt subkutan injektion af 6 mg lipegfilgrastim i løbet af den første cyklus af kemoterapi. Efter en enkelt subkutan injektion af 6 mg lipegfilgrastim i løbet af den fjerde cyklus, var de maksimale koncentrationer i blodet lavere end observeret i den første cyklus (gennemsnitlige værdier 77 og 111 ng/ml), og de blev nået efter en median $t_{\max}$ på 8 timer. De gennemsnitlige terminale halveringstider i den fjerde cyklus var ca. 39 og 42 timer.

I et studie (XM22-04) hvor patienter med ikke-småcellet lungecancer fik kemoterapi bestående af cisplatin og etoposid, blev den gennemsnitlige maksimale koncentration i blodet på 317 ng/ml opnået efter en median $t_{\max}$ på 24 timer, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var ca. 28 timer efter en enkelt subkutan injektion på 6 mg lipegfilgrastim i løbet af den første cyklus med kemoterapi. Efter en enkelt subkutan injektion på 6 mg lipegfilgrastim i løbet af den fjerde cyklus, blev den gennemsnitlige maksimale koncentration i blodet på 149 ng/ml opnået efter en median $t_{\max}$ på 8 timer, og den gennemsnitlige terminale halveringstid blev opnået på ca. 34 timer.

Det ser ud som om lipegfilgrastim primært elimineres via en neutrofilmedieret clearance, som mættes ved højere doser. I overensstemmelse med en selvregulerende clearancemekanisme falder serumkoncentrationen af lipegfilgrastim langsomt under kemoterapi-induceret forbigående neutrofilnadir, og hurtigt under den følgende forbedring af neutrofiltallet (se figur 1).

Figur 1: Profil af median serumkoncentration af lipegfilgrastim og median ANC hos kemoterapi-behandlede patienter efter en enkelt 6 mg injektion af lipegfilgrastim



Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Grundet den neutrofilmedierede clearancemekanisme forventes lipegfilgrastim ikke at påvirkes af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Ældre patienter

Begrænsede patientdata indikerer, at lipegfilgrastims farmakokinetik hos ældre patienter (65-74 år) er sammenlignelig med farmakokinetikken hos yngre patienter. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter ≥ 75 år.

Pædiatrisk population

I et fase I-studie (se pkt. 5.1) var de geometriske gennemsnitlige maksimale koncentrationer i blodet (C_{max}) 243 ng/ml i gruppen fra 2 til < 6 år, 255 ng/ml i gruppen fra 6 til < 12 år og 224 ng/ml i gruppen fra 12 til < 18 år efter en enkelt subkutan injektion på 100 $\mu\text{g/kg}$ (maks. 6 mg) lipegfilgrastim i forbindelse med den første kemoterapicyklus. De maksimale koncentrationer i blodet blev nået efter en mediantid (t_{max}) på hhv. 23,9 timer, 30,0 timer og 95,8 timer.

Farmakokinetisk og farmakodynamisk modellering af pædiatriske data (alder 2 til < 18 år med administrerede doser på 100 $\mu\text{g/kg}$), herunder yderligere data fra fase II-studiet (se pkt. 5.1) og kombineret med tidligere farmakokinetiske data hos voksne, støtter at der blev opnået en sammenlignelig eksponering af serum-lipegfilgrastim hos pædiatriske patienter, sammenlignet med voksne patienter, og at de farmakokinetiske og farmakodynamiske parametre var sammenlignelige i de undersøgte pædiatriske vægtgrupper, og støtter dosisanbefalingerne pr. legemsvægtintervaller for pædiatriske patienter.

Overvægtige patienter

En tendens til en reduktion i lipegfilgrastimeksponering blev observeret med øget vægt. Dette kan føre til et sænket farmakodynamisk respons hos kraftige patienter (> 95 kg). En efterfølgende nedsat virkning hos disse patienter kan ikke ekskluderes fra aktuelle data.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser og lokal tolerance.

I et studie af reproduktions- og udviklingstoksicitet hos kaniner, blev der observeret en øget forekomst af postimplantationstab og aborter ved høje doser af lipegfilgrastim, hvilket sandsynligvis skyldes en overdreven farmakodynamisk virkning, som er specifik for kaniner. Der er intet bevis for, at lipegfilgrastim er teratogent. Disse fund er i overensstemmelse med resultaterne fra G-CSF og derivater. Offentliggjort information om G-CSF og derivater giver intet bevis for bivirkninger på fertilitet og embryoføtal udvikling hos rotter eller præ-/postnatal virkninger ud over de virkninger, der også har relation til maternal toksicitet. Der er evidens for, at filgrastim og pegfilgrastim ved lave niveauer kan transporteres over placenta hos rotter, selvom der ikke foreligger nogen information for lipegfilgrastim. Betydningen af disse fund for mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Koncentreret eddikesyre
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte eller hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Lonquex kan fjernes fra køleskabet og opbevares ved temperaturer under 25 °C i en maksimal enkelt periode på op til 7 dage. Når det fjernes fra køleskabet, skal lægemidlet anvendes i løbet af denne periode eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt injektionssprøjte

Fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop [poly(ethylen-co-tetrafluorethylen)-belagt brombutylgummi] og en fast kanyle (rustfrit stål, 29G [0,34 mm] eller 27G [0,4 mm] x 0,5 tommer [12,7 mm]).

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,6 ml opløsning.

Pakningsstørrelser med 1 og 4 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning (som forebygger nålestiksskader og genbrug) eller 1 fyldt injektionssprøjte uden sikkerhedsanordning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Hætteglas

Type I klart borsilikathætteglas med en brombutylgummiprop og en krympeforsegling af aluminium med et aftageligt låg af polypropylen.

Hvert hætteglas indeholder 0,6 ml opløsning.

Pakningsstørrelser på 1 eller 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Opløsningen bør inspiceres visuelt før brug. Kun klare, farveløse opløsninger uden partikler må anvendes.

Opløsningen bør få lov til at nå en komfortabel temperatur (15 °C - 25 °C) til injektionen.

Kraftig omrystning bør undgås. Kraftig omrystning kan aggregere lipegfilgrastim, og gøre det biologisk inaktivt.

Lonquex indeholder ikke konserveringsmidler. I lyset af den mulige risiko for mikrobiel kontaminering er sprøjterne eller hætteglassene med Lonquex kun til engangsbrug. Alle ubrugte portioner fra hvert hætteglas skal bortskaffes på korrekt vis. Der må ikke gemmes nogen ubrugte portioner til senere administrationer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Fyldt injektionssprøjte

EU/1/13/856/001
EU/1/13/856/002
EU/1/13/856/003

Hætteglas

EU/1/13/856/004
EU/1/13/856/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juli 2013

Dato for seneste fornyelse: 19. april 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litauen

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE – FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lonquex 6 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
lipegfilgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg lipegfilgrastim i 0,6 ml opløsning. Hver ml opløsning indeholder 10 mg lipegfilgrastim.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: iseddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte med 0,6 ml opløsning

1 fyldt injektionssprøjte med 0,6 ml opløsning med sikkerhedsanordning

4 fyldte injektionssprøjter med 0,6 ml opløsning med sikkerhedsanordning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Undgå kraftig omrystning.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/856/001 1 fyldt injektionssprøjte med sikkerhedsanordning
EU/1/13/856/002 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/13/856/003 4 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lonquex 6 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Lonquex 6 mg injektion
lipegfilgrastim

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,6 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE – HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lonquex 6 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning
lipegfilgrastim.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: lipegfilgrastim. 6 mg/0,6 ml,
1 ml = 10 mg lipegfilgrastim.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

acid. acet. glaciale, natr. hydroxid., sorbitol. (E420), polysorbat. 20, aq. ad iniect.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inj.

6 hætteglas
1 hætteglas

6 mg/0,6 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Undgå kraftig omrystning.

Læs indlægssedlen inden brug.

s.c.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar det fyldte hætteglas i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/856/004 6 hætteglas
EU/1/13/856/005 1 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Lonquex 6 mg/0,6 ml inj.
lipegfilgrastim.

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6 mg/0,6 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lonquex 6 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte lipegfilgrastim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Lonquex
3. Sådan skal du bruge Lonquex
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Lonquex indeholder det aktive stof lipegfilgrastim. Lipegfilgrastim er et langtidsvirkende modificeret protein, der fremstilles ved bioteknologi i bakterier kaldet *Escherichia coli*. Det hører til en gruppe proteiner, der kaldes cytokiner, og som er magen til et naturligt protein (granulocyt-kolonistimulerende faktor [G-CSF]), der produceres af din egen krop.

Anvendelse

Lonquex anvendes til voksne og børn i alderen 2 år og ældre.

Din læge har ordineret Lonquex til dig eller til dit barn for at reducere varigheden af en tilstand, der kaldes neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer) og forekomsten af febril neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer med feber). Disse tilstande kan skyldes anvendelse af cytotoxisk kemoterapi (medicin, der nedbryder hurtigt voksende celler).

Sådan virker Lonquex

Lipegfilgrastim stimulerer knoglemarven (det væv, hvor nye blodlegemer dannes) til at fremstille flere hvide blodlegemer. Hvide blodlegemer spiller en vigtig rolle i at hjælpe kroppen med at bekæmpe infektioner. Disse blodlegemer er meget følsomme over for virkningen af kemoterapi, hvilket kan føre til, at antallet af disse blodlegemer i din krop falder. Hvis antallet af hvide blodlegemer falder til et lavt niveau, kan der ikke være nok tilbage i kroppen til at bekæmpe bakterier, og du kan have en forhøjet infektionsrisiko.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Lonquex

Brug ikke Lonquex

- hvis du eller dit barn er allergisk over for lipegfilgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lonquex (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Lonquex

- hvis du eller dit barn får ondt øverst til venstre i maven eller under skulderbladet. Det kan skyldes en lidelse i milten (se punkt 4. "Bivirkninger").
- hvis du eller dit barn hoster, har feber og vejrtrækningsbesvær. Det kan skyldes en lungelidelse (se punkt 4. "Bivirkninger").
- hvis du eller dit barn har seglcelleanæmi, som er en arvelig sygdom karakteriseret ved seglcelle-formede røde blodlegemer.
- hvis du eller dit barn tidligere har haft allergiske reaktioner over for andre lægemidler som dette (f.eks. filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim i gruppen af G-CSF'er). Der kunne også være en risiko for en reaktion over for Lonquex.

Din læge vil udføre regelmæssige blodprøver for at overvåge forskellige bestanddele i blodet og niveauerne af disse. Din læge vil også kontrollere din eller dit barns urin regelmæssigt, da andre lægemidler, der ligner dette (f.eks. andre granulocyt-kolonistimulerende faktorer, såsom filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim) muligvis kan beskadige de bittesmå filtre i dine nyrer (glomerulonefritis, se punkt 4 "Bivirkninger").

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn behandles for bryst- eller lungekræft i kombination med kemoterapi og/eller stråleterapi, og oplever symptomer såsom træthed, feber og tendens til blå mærker eller blødning. Disse symptomer kan være et resultat af en blodsygdom, som er et forstadium til kræft, og som kaldes myelodysplastisk syndrom (MDS), eller en form for blodkræft, som kaldes akut myeloid leukæmi (AML), som er blevet forbundet med et andet lægemiddel, der ligner dette (pegfilgrastim i gruppen af G-CSF'er).

Der er indberettet sjældne tilfælde af betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen) med andre tilsvarende lægemidler (f.eks. filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim i gruppen G-CSF'er). Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

Børn og unge

Lonquex bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Lonquex

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Lonquex er ikke blevet afprøvet hos gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, da lægen kan beslutte, at du ikke må bruge dette lægemiddel.

Det er ukendt, om det aktive stof i dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Amning skal ophøre under behandling med Lonquex.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lonquex påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Lonquex indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 30 mg sorbitol i hver fyldt injektionssprøjte.

Lonquex indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fyldt injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Lonquex

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er en fyldt injektionssprøjte (6 mg lipegfilgrastim) *én gang pr. kemoterapicyklus*.

Den fyldte injektionssprøjte er kun egnet til voksne eller til børn, der vejer 45 kg og derover.

Lonquex fås også i et hætteglas til børn, der vejer under 45 kg. Den anbefalede dosis vil være baseret på barnets legemsvægt, og den tilstrækkelige dosis vil blive givet af en læge eller en sygeplejerske.

Hvornår skal du bruge Lonquex?

Lonquex-dosen vil normalt blive injiceret ca. 24 timer efter den sidste dosis kemoterapi, ved slutningen af hver kemoterapicyklus.

Hvordan gives injektionerne?

Dette lægemiddel gives som en injektion med en fyldt injektionssprøjte. Injektionen gives i vævet lige under huden (subkutan injektion).

Din læge kan foreslå, at du selv lærer at injicere dig med dette lægemiddel, eller hvordan du skal give injektionen til dit barn. Din læge eller sygeplejersken vil vejlede dig i, hvordan du skal gøre det. Forsøg ikke at injicere dig selv eller dit barn med Lonquex uden denne træning. Oplysninger, der kræves ved brug af den fyldte injektionssprøjte, kan findes under "Oplysninger til injektion af dig selv eller dit barn"). En korrekt behandling af din eller dit barns sygdom kræver imidlertid nøje og konstant samarbejde med lægen.

Oplysninger til injektion af dig selv eller dit barn

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du kan give dig selv eller dit barn en injektion af Lonquex under huden. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv eller dit barn en injektion, medmindre du har fået særlig træning fra lægen eller sygeplejersken. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, hvis du ikke er sikker på, at du kan injicere dig selv eller dit barn, eller du har spørgsmål.

Sådan bruges Lonquex

Du skal give dig selv eller dit barn injektionen i væv lige under huden. Det kaldes en subkutan injektion.

Nødvendigt udstyr

For at give dig selv eller dit barn en injektion i vævet under huden, skal du bruge:

- en fyldt injektionssprøjte med Lonquex,
- en spritserviet,
- et stykke gazebind eller en steril gazeserviet,
- en punkterfri beholder (plasticbeholder, der udleveres af hospitalet eller apoteket), så du kan bortskaffe dine brugte sprøjter på sikker vis.

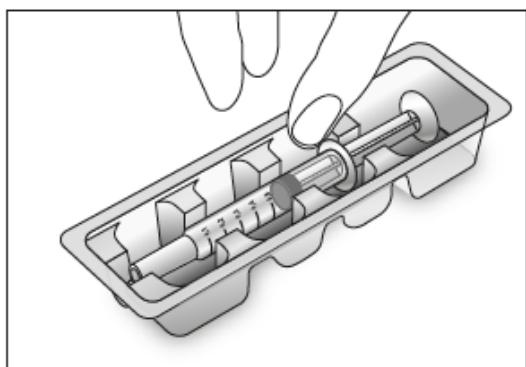
Det skal du gøre før injektionen

1. Tag medicinen ud af køleskabet.
2. Åbn blisteren og tag den fyldte injektionssprøjte ud af blisteren (se figur 1). Løft ikke den fyldte injektionssprøjte i stemplet eller kanylebeskyttelsen.
3. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (EXP). Brug ikke, hvis den sidste dato i den nævnte måned er overskredet.
4. Kontroller Lonquex' udseende. Det skal være en klar og farveløs væske. Hvis den indeholder partikler eller er uklar, må du ikke bruge den.
5. Omryst ikke Lonquex kraftigt, da det kan påvirke aktiviteten.
6. For at gøre injektionen mere bekvem:

- bør du lade den fyldte injektionssprøjte nå til stuetemperatur ved at vente i 30 minutter (ikke ved temperaturer over 25 °C), eller
- du kan forsigtigt holde den fyldte injektionssprøjte i hånden i nogle få minutter.

Du må **ikke** opvarme Lonquex på nogen anden vis (for eksempel må du ikke varme den i en mikrobølgeovn eller i varmt vand).

7. Du må **ikke** fjerne kanylebeskyttelsen fra sprøjten, før du er klar til injektion.
8. Find et behageligt, veloplyst sted. Anbring alt udstyret inden for rækkevidde (den fyldte injektionssprøjte med Lonquex, en spritserviet, et stykke gazebind eller en steril gazeserviet og den punkterfri beholder).
9. **Vask hænderne grundigt.**

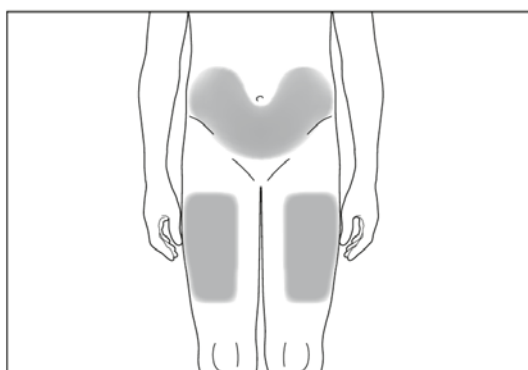


1

Hvor skal injektionen gives?

De mest velegnede injektionssteder er:

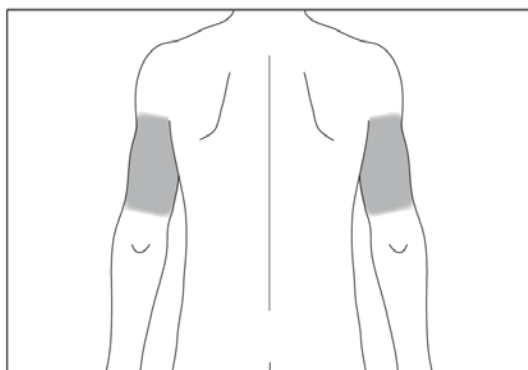
- øverst på lårene,
- i maven (se de grå områder på figur 2). Undgå huden omkring navlen.



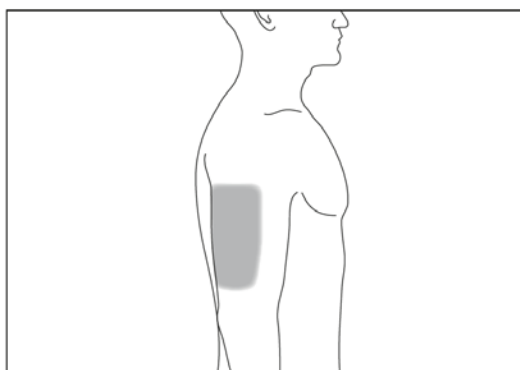
2

Hvis andre giver dig injektionen, eller hvis du injicerer dit barn, kan de følgende steder også bruges:

- bagsiden af overarmene (se de grå områder på figur 3 og 4).



3

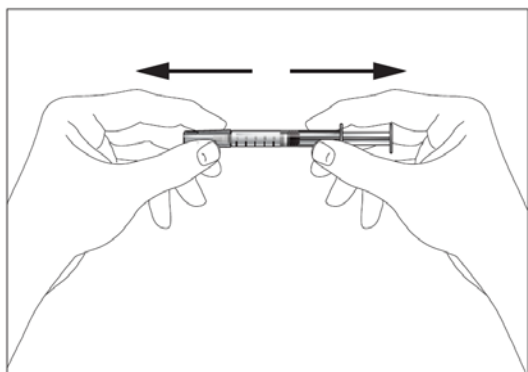


4

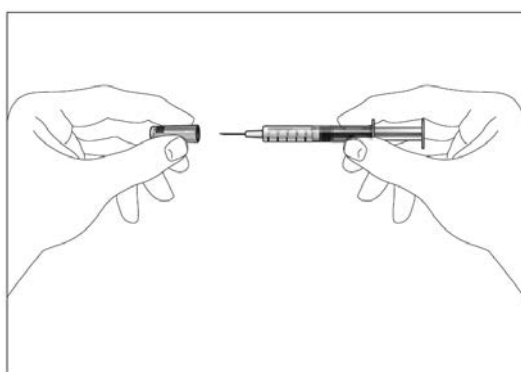
Sådan forbereder du injektionen

Før du giver dig selv eller dit barn en injektion med Lonquex, skal du foretage følgende:

1. Desinficer injektionsstedet på huden med en spritserviet.
2. Hold sprøjten og fjern forsigtigt kanylebeskyttelsen fra kanylen uden at vride den. Træk lige ud som vist på figur 5 og 6. Kanylen må ikke berøres, og der må ikke skubbes til stemplet.

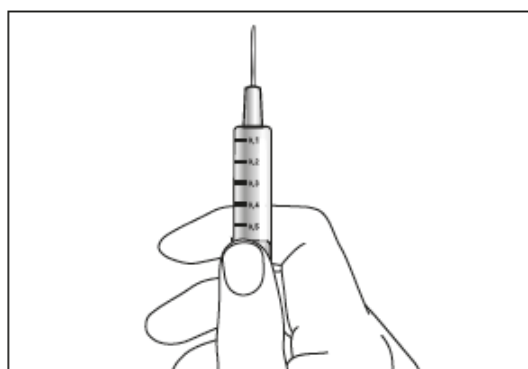


5



6

3. Du kan bemærke små luftbobler i den fyldte injektionssprøjte. Hvis der er bobler, holder du sprøjten med kanylen pegende opad (se figur 7), og du banker let på sprøjten med fingrene, indtil luftboblerne stiger opad i sprøjten. Mens sprøjten peger opad, fjernes al luften fra sprøjten ved langsomt at skubbe stemplet opad.

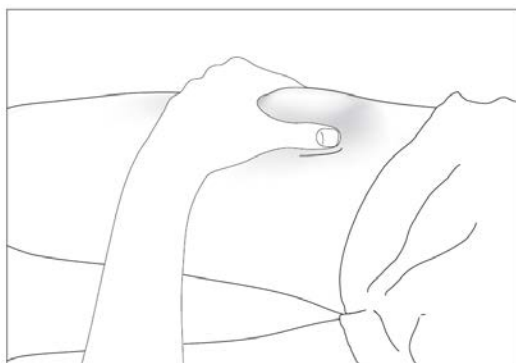


7

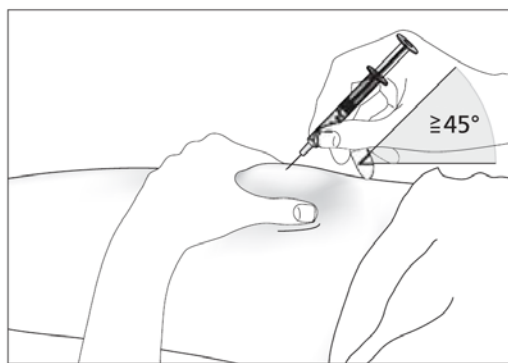
4. Du kan nu bruge den fyldte injektionssprøjte.

Sådan skal du injicere dig selv eller dit barn

1. Pres den desinficerede hud sammen mellem tommel- og pegefinger uden at klemme til (se figur 8).
2. Før kanylen helt ind i huden, som lægen eller sygeplejersken har vist dig. Vinklen mellem sprøjten og huden bør ikke være for lille (mindst 45°, se figur 9).
3. Injicer væsken støt og roligt, mens du stadig presser huden sammen.
4. Efter væsken injiceres, fjernes kanylen, og du kan slippe huden.
5. Tryk ned på injektionsstedet med et stykke gazebind eller en steril gazeserviet i flere sekunder.
6. Brug kun hver sprøjte til én injektion. Brug ikke overskydende Lonquex i sprøjten.



8



9

OBS!

Hvis du har problemer, bedes du spørge lægen eller sygeplejersken om hjælp og rådgivning.

Bortskaffelse af brugte sprøjter

- Sæt ikke beskyttelsen tilbage på de brugte kanyler.
- Anbring de brugte sprøjter i den punkterfri beholder, og opbevar beholderen utilgængeligt for børn.
- Bortskaf den fyldte punkterfri beholder efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisninger.
- Brugte sprøjter må aldrig smides i affaldsspande til normalt husholdningsaffald.

Oplysninger til injektion af dig selv eller dit barn

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du kan give dig selv eller dit barn en injektion af Lonquex under huden. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv eller dit barn en injektion, medmindre du har fået særlig træning fra lægen eller sygeplejersken. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, hvis du ikke er sikker på, at du kan injicere dig selv, eller du har spørgsmål.

Sådan bruges Lonquex

Du skal give dig selv eller dit barn injektionen i væv lige under huden. Det kaldes en subkutan injektion.

Nødvendigt udstyr

For at give dig selv eller dit barn en injektion i vævet under huden, skal du bruge:

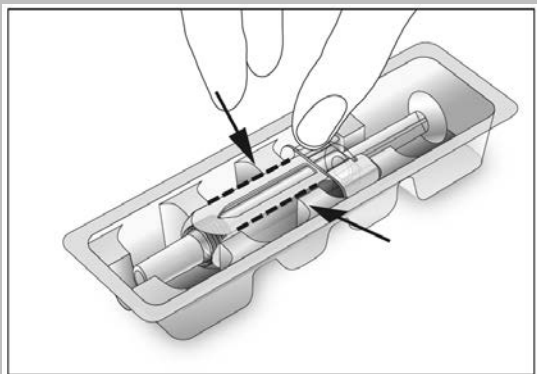
- en fyldt injektionssprøjte med Lonquex,
- en spritserviet,
- et stykke gazebind eller en steril gazeserviet.

Det skal du gøre før injektionen

1. Tag medicinen ud af køleskabet.
2. Åbn blisteren og tag den fyldte injektionssprøjte ud af blisteren (se figur 1). Løft ikke den fyldte injektionssprøjte i stempet eller kanylebeskyttelsen. Det kan beskadige sikkerhedsanordningen.
3. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (EXP). Brug ikke, hvis den sidste dato i den nævnte måned er overskredet.
4. Kontroller Lonquex' udseende. Det skal være en klar og farveløs væske. Hvis den indeholder partikler eller er uklar, må du ikke bruge den.
5. Omryst ikke Lonquex kraftigt, da det kan påvirke aktiviteten.
6. For at gøre injektionen mere bekvem:
 - bør du lade den fyldte injektionssprøjte nå til stuetemperatur ved at vente i 30 minutter (ikke ved temperaturer over 25 °C), eller
 - du kan forsigtigt holde den fyldte injektionssprøjte i hånden i nogle få minutter.

Du må **ikke** opvarme Lonquex på nogen anden vis (for eksempel må du ikke varme den i en mikrobølgeovn eller i varmt vand).
7. Du må **ikke** fjerne kanylebeskyttelsen fra sprøjten, før du er klar til injektion.

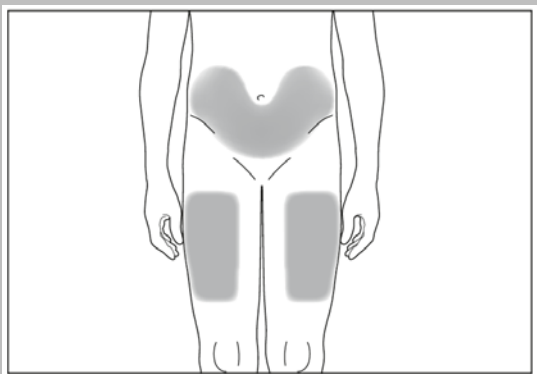
8. Find et behageligt, veloplyst sted. Anbring alt udstyret inden for rækkevidde (den fyldte injektionssprøjte med Lonquex, en spritserviet og et stykke gazebind eller en steril gazeserviet).
9. **Vask hænderne grundigt.**



Hvor skal injektionen gives?

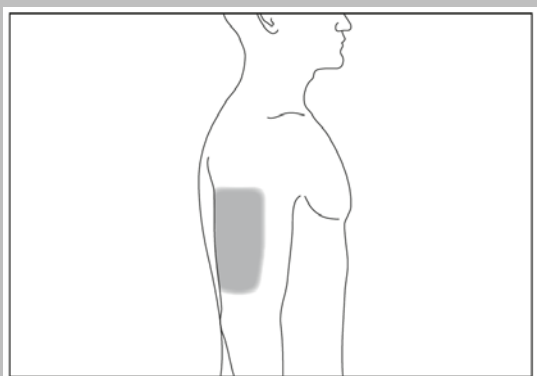
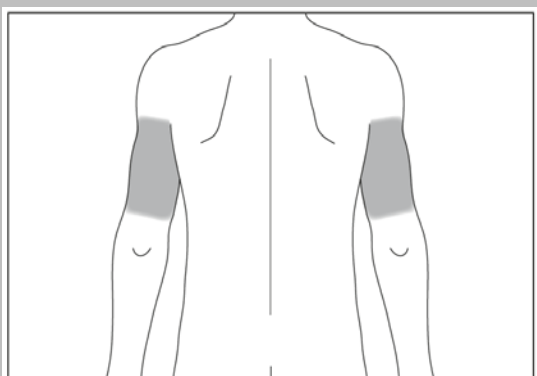
De mest velegnede injektionssteder er:

- øverst på lårene,
- i maven (se de grå områder på figur 2). Undgå huden omkring navlen.



Hvis andre giver dig injektionen, eller hvis du injicerer dit barn, kan de følgende steder også bruges:

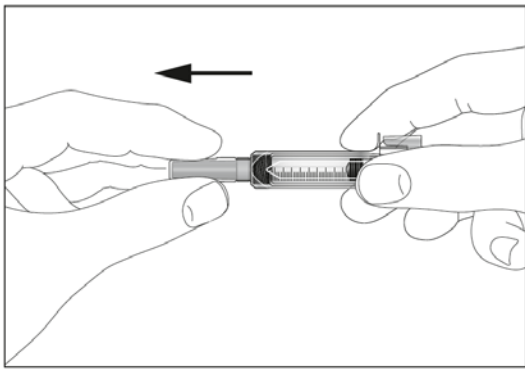
- bagsiden af overarmene (se de grå områder på figur 3 og 4).



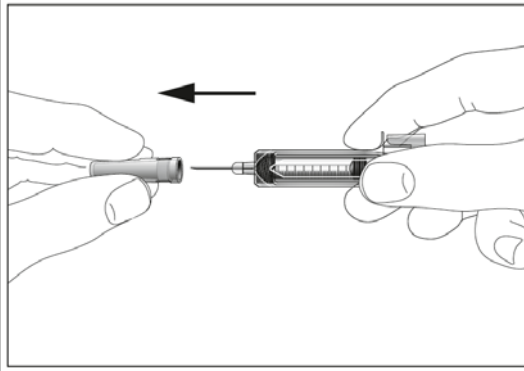
Sådan forbereder du injektionen

Før du giver dig selv eller dit barn en injektion med Lonquex, skal du foretage følgende:

1. Desinficer injektionsstedet på huden med en spritserviet.
2. Hold sprøjten og fjern forsigtigt kanylebeskyttelsen fra kanylen uden at vride den. Træk lige ud som vist på figur 5 og 6. Kanylen må ikke berøres, og der må ikke skubbes til stemplet.

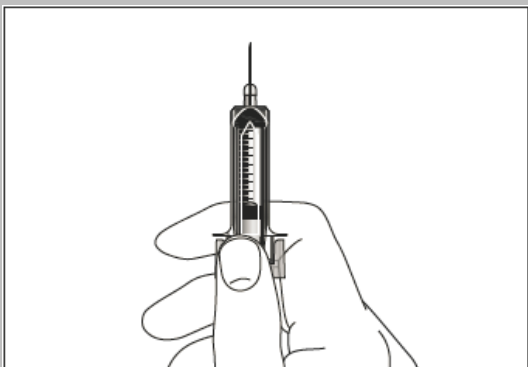


5



6

3. Du kan bemærke små luftbobler i den fyldte injektionssprøjte. Hvis der er bobler, holder du sprøjten med kanylen pegende opad (se figur 7), og du banker let på sprøjten med fingrene, indtil luftboblerne stiger opad i sprøjten. Mens sprøjten peger opad, fjernes al luften fra sprøjten ved langsomt at skubbe stemplet opad.

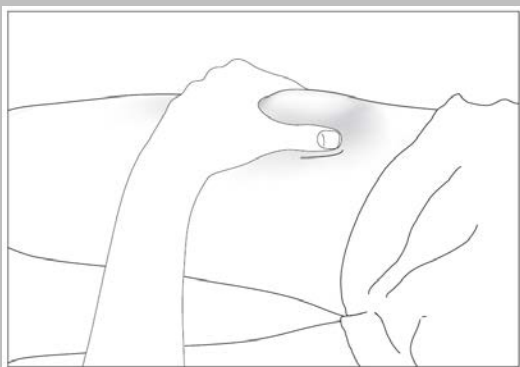


7

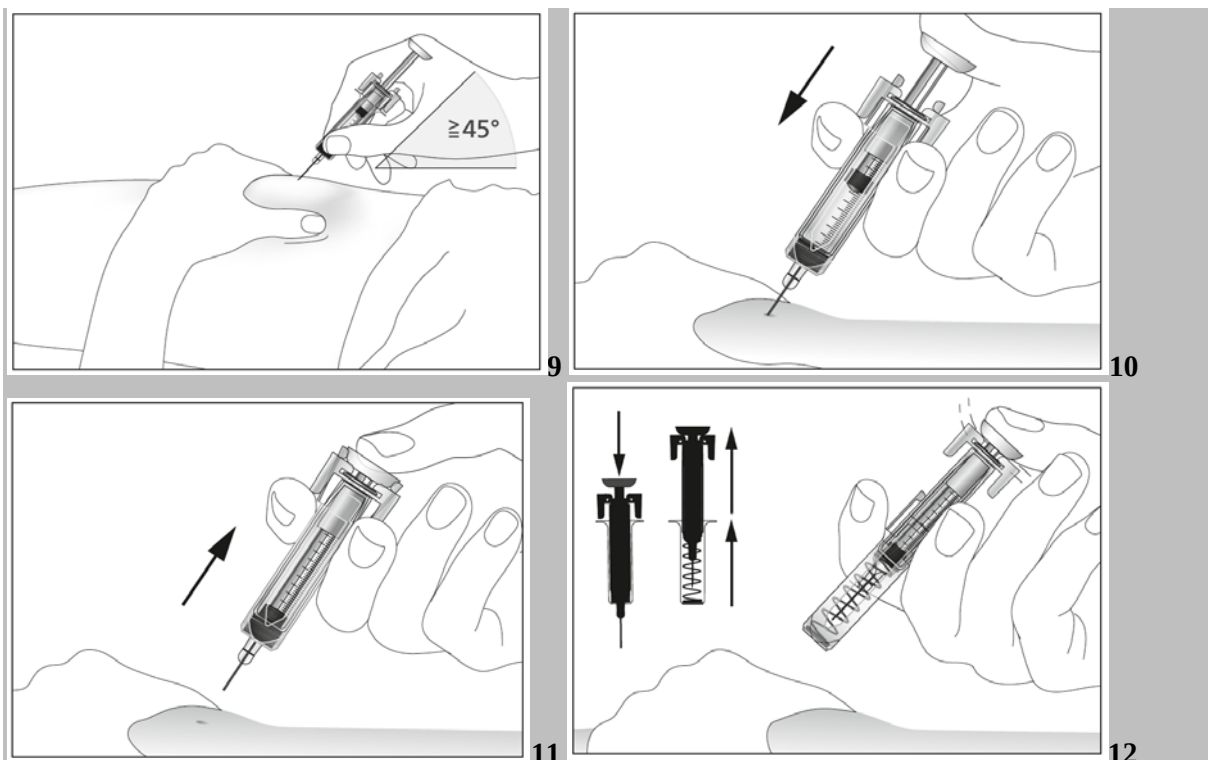
4. Du kan nu bruge den fyldte injektionssprøjte.

Sådan skal du injicere dig selv eller dit barn

1. Pres den desinficerede hud sammen mellem tommel- og pegefinger uden at klemme til (se figur 8).
2. Før kanylen helt ind i huden, som lægen eller sygeplejersken har vist dig. Vinklen mellem sprøjten og huden bør ikke være for lille (mindst 45°, se figur 9).
3. Injicer væsken støt og roligt, mens du stadig presser huden sammen (se figur 10).
4. Tryk stemplet ned, indtil det ikke kan trykkes længere ned, for at injicere al væsken. Fjern kanylen fra huden, mens stemplet stadig er trykket helt ned (se figur 11). Derefter slippes stemplet. Sikkerhedsanordningen vil straks aktiveres. Hele kanylen og sprøjten vil automatisk trækkes tilbage og dækkes, så du ikke kan stikke dig selv (se figur 12).
5. Tryk ned på injektionsstedet med et stykke gazebind eller en steril gazeserviet i flere sekunder.
6. Hver fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug.



8



OBS!

Hvis du har problemer, bedes du spørge lægen eller sygeplejersken om hjælp og rådgivning.

Hvis du har brugt for meget Lonquex

Hvis du har brugt for meget Lonquex, skal du kontakte lægen.

Hvis du har glemt at bruge Lonquex

Hvis du har sprunget en injektion over, skal du kontakte lægen for at diskutere, hvornår du bør injicere den næste dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger

- Allergiske reaktioner som hududslæt, kløende hævede hudområder og alvorlige allergiske reaktioner med svaghed, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær og hævelse af ansigt er blevet rapporteret med en hyppighed på ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer). Hvis du mener, at du har denne type reaktion, skal du stoppe injektionen med Lonquex og straks søge lægehjælp.
- Der er rapporteret forstørret milt med hyppigheden ikke almindelig og tilfælde af miltraktur (bristning af milten) med andre lægemidler, der ligner Lonquex. Nogle tilfælde af miltraktur var dødelige. Det er vigtigt, at du straks kontakter lægen, hvis du får **smarter øverst i venstre side af maven eller i venstre skulder**, da det kan skyldes et problem med milten.
- Hoste, feber og besværlig eller smertefuld vejrtrækning kan være tegn på ikke almindelige alvorlige lungebivirkninger, såsom lungebetændelse og akut lungesvigtssyndrom, som kan være dødeligt. Hvis du har feber eller et af disse symptomer, er det vigtigt straks at kontakte lægen.
- Det er vigtigt, at du straks kontakter din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer: hævelse eller opsvulmethed, der kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær,

opsvulmet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer opstår generelt hurtigt.

Det kan være symptomer på en tilstand, der er indrapporteret med hyppigheden ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Tilstanden kaldes for kapillærlækage-syndrom og medfører, at der siver blod fra de små blodkar ud i kroppen. Denne tilstand kræver øjeblikkelig behandling.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Knogle- og muskelsmerter, såsom knoglesmerter og smerter i leddene, musklerne, arme og ben, brystet, halsen eller ryggen. Fortæl det til lægen, hvis du oplever svære knogle- og muskelsmerter.
- Kvalme.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Et nedsat antal blodplader, hvilket forøger risikoen for blødning og blå mærker.
- Hovedpine.
- Hudreaktioner som rødme eller udslæt.
- Lavt niveau af kalium i blodet, hvilket kan forårsage muskelsvaghed, trækninger eller unormal hjerterytme.
- Brystsmerter.
- Ophostning af blod.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Øget antal hvide blodlegemer.
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, såsom smerte eller hærdning.
- Der kan forekomme ændringer af blodet, men det vil opdages under rutinemæssige blodprøver.
- Blødning i lungerne.

Ikke kendte (hyppighed kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data)

- betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se punkt 2.

Bivirkninger, som er blevet observeret med lægemidler, der ligner Lonquex, men endnu ikke med Lonquex

- Seglcellekriser hos patienter med seglcelleanæmi.
- Blommefarvede, hævede, smertefulde sår på arme og ben, sommetider i ansigtet og på halsen, med feber (Sweets syndrom).
- Betændelse af hudens blodkar.
- Beskadigelse af de bittesmå filtre i dine nyrer (glomerulonefritis, se punkt 2 under "Advarsler og forsigtighedsregler").

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre æske og på etiketten for den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Lonquex kan fjernes fra køleskabet og opbevares ved temperaturer under 25 °C i en maksimal enkelt periode på op til 7 dage. Når det fjernes fra køleskabet, skal lægemidlet anvendes i løbet af denne periode eller bortskaffes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lonquex indeholder:

- Aktivt stof: lipegfilgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg lipegfilgrastim. Hver ml opløsning indeholder 10 mg lipegfilgrastim.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): iseddikesyre, natriumhydroxid (se punkt 2 "Lonquex indeholder natrium"), sorbitol (E420) (se punkt 2 "Lonquex indeholder sorbitol"), polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Lonquex er en injektionsvæske, opløsning (injektion) i en fyldt injektionssprøjte med en fast kanyle i en blister. Lonquex er en klar og farveløs opløsning. Hvis den indeholder partikler eller er uklar, må du ikke bruge den.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,6 ml opløsning.

Lonquex fås i pakninger indeholdende 1 og 4 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning eller 1 fyldt injektionssprøjte uden sikkerhedsanordning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Fremstiller

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Tyskland

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB

Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Lonquex 6 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning lipegfilgrastim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før Lonquex gives
3. Sådan skal Lonquex gives
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Lonquex indeholder det aktive stof lipegfilgrastim. Lipegfilgrastim er et langtidsvirkende modificeret protein, der fremstilles ved bioteknologi i bakterier kaldet *Escherichia coli*. Det hører til en gruppe proteiner, der kaldes cytokiner, og som er magen til et naturligt protein (granulocyt-kolonistimulerende faktor [G-CSF]), der produceres af din egen krop.

Anvendelse

Lonquex anvendes til voksne og børn i alderen 2 år og ældre.

Din læge har ordineret Lonquex til dig eller til dit barn for at reducere varigheden af en tilstand, der kaldes neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer) og forekomsten af febril neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer med feber). Disse tilstande kan skyldes anvendelse af cytotoxisk kemoterapi (medicin, der nedbryder hurtigvoksende celler).

Sådan virker Lonquex

Lipegfilgrastim stimulerer knoglemarven (det væv, hvor nye blodlegemer dannes) til at fremstille flere hvide blodlegemer. Hvide blodlegemer spiller en vigtig rolle i at hjælpe kroppen med at bekæmpe infektioner. Disse blodlegemer er meget følsomme over for virkningen af kemoterapi, hvilket kan føre til, at antallet af disse blodlegemer i din krop falder. Hvis antallet af hvide blodlegemer falder til et lavt niveau, kan der ikke være nok tilbage i kroppen til at bekæmpe bakterier, og du kan have en forhøjet infektionsrisiko.

2. Det skal du vide, før Lonquex gives

Lonquex må ikke bruges

- hvis du eller dit barn er allergisk over for lipegfilgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lonquex (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Lonquex

- hvis du eller dit barn får ondt øverst til venstre i maven eller under skulderbladet. Det kan skyldes en lidelse i milten (se punkt 4. "Bivirkninger").
- hvis du eller dit barn hoster, har feber og vejrtrækningsbesvær. Det kan skyldes en lungelidelse (se punkt 4. "Bivirkninger").
- hvis du eller dit barn har seglcelleanæmi, som er en arvelig sygdom karakteriseret ved seglcelle-formede røde blodlegemer.
- hvis du eller dit barn tidligere har haft allergiske reaktioner over for andre lægemidler som dette (f.eks. filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim i gruppen af G-CSF'er). Der kunne også være en risiko for en reaktion over for Lonquex.

Din læge vil udføre regelmæssige blodprøver for at overvåge forskellige bestanddele i blodet og niveauerne af disse. Din læge vil også kontrollere din eller dit barns urin regelmæssigt, da andre lægemidler, der ligner dette (f.eks. andre granulocyt-kolonistimulerende faktorer, såsom filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim) muligvis kan beskadige de bittesmå filtre i dine nyrer (glomerulonefritis, se punkt 4 "Bivirkninger").

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn behandles for bryst- eller lungekræft i kombination med kemoterapi og/eller stråleterapi, og oplever symptomer såsom træthed, feber og tendens til blå mærker eller blødning. Disse symptomer kan være et resultat af en blodsygdom, som er et forstadium til kræft, og som kaldes myelodysplastisk syndrom (MDS), eller en form for blodkræft, som kaldes akut myeloid leukæmi (AML), som er blevet forbundet med et andet lægemiddel, der ligner dette (pegfilgrastim i gruppen af G-CSF'er).

Der er indberettet sjældne tilfælde af betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen) med andre tilsvarende lægemidler (f.eks. filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim i gruppen G-CSF'er). Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

Børn og unge

Lonquex bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Lonquex

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Lonquex er ikke blevet afprøvet hos gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, da lægen kan beslutte, at du ikke må bruge dette lægemiddel.

Det er ukendt, om det aktive stof i dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Amning skal ophøre under behandling med Lonquex.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lonquex påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Lonquex indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 30 mg sorbitol i hvert hætteglas.

Lonquex indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal Lonquex gives

Lonquex gives normalt af en læge eller en sygeplejerske. Injektionen gives i vævet lige under huden (subkutan injektion).

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis til voksne er 6 mg (et hætteglas med 0,6 ml) én gang pr. kemoterapicyklus.

Den anbefalede dosis til børn og unge er baseret på deres legemsvægt:

Legemsvægt (kg)	Dosis (én gang pr. kemoterapicyklus)
< 10	0,6 mg (0,06 ml)
≥ 10 til < 20	1,5 mg (0,15 ml)
≥ 20 til < 30	2,5 mg (0,25 ml)
≥ 30 til < 45	4,0 mg (0,40 ml)
≥ 45	6,0 mg (0,60 ml)

Lonquex fås også som en fyldt injektionssprøjte med 6 mg til voksne og alle børn, der vejer 45 kg og derover.

Hvornår vil Lonquex gives?

Lonquex-dosen vil normalt blive injiceret ca. 24 timer efter den sidste dosis kemoterapi, ved slutningen af hver kemoterapicyklus.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger

- Allergiske reaktioner som hududslæt, kløende hævede hudområder og alvorlige allergiske reaktioner med svaghed, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær og hævelse af ansigt er blevet rapporteret med en hyppighed på ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer). Hvis du mener, at du har denne type reaktion, skal du stoppe injektionen med Lonquex og straks søge lægehjælp.
- Der er rapporteret forstørret milt med hyppigheden ikke almindelig og tilfælde af miltruptur (bristning af milten) med andre lægemidler, der ligner Lonquex. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige. Det er vigtigt, at du straks kontakter lægen, hvis du får **smarter øverst i venstre side af maven eller i venstre skulder**, da det kan skyldes et problem med milten.
- Hoste, feber og besværlig eller smertefuld vejrtrækning kan være tegn på ikke almindelige alvorlige lungebivirkninger, såsom lungebetændelse og akut lungesvigtssyndrom, som kan være dødeligt. Hvis du har feber eller et af disse symptomer, er det vigtigt straks at kontakte lægen.
- Det er vigtigt, at du straks kontakter din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer: hævelse eller opsvulmethed, der kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, opsvulmet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer opstår generelt hurtigt.
Det kan være symptomer på en tilstand, der er indrapporteret med hyppigheden ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Tilstanden kaldes for kapillærlækage-syndrom og medfører, at der siver blod fra de små blodkar ud i kroppen. Denne tilstand kræver øjeblikkelig behandling.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Knogle- og muskelsmerter, såsom knoglesmerter og smerter i leddene, musklerne, arme og ben, brystet, halsen eller ryggen. Fortæl det til lægen, hvis du oplever svære knogle- og muskelsmerter.
- Kvalme.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Et nedsat antal blodplader, hvilket forøger risikoen for blødning og blå mærker.
- Hovedpine.
- Hudreaktioner som rødme eller udslæt.
- Lavt niveau af kalium i blodet, hvilket kan forårsage muskelsvaghed, trækninger eller unormal hjerterytme.
- Brystsmerter.
- Ophostning af blod.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Øget antal hvide blodlegemer.
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, såsom smerte eller hærdning.
- Der kan forekomme ændringer af blodet, men det vil opdages under rutinemæssige blodprøver.
- Blødning i lungerne.

Ikke kendte (hyppighed kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data)

- betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se punkt 2.

Bivirkninger, som er blevet observeret med lægemidler, der ligner Lonquex, men endnu ikke med Lonquex

- Seglcellekriser hos patienter med seglcelleanæmi.
- Blommefarvede, hævede, smertefulde sår på arme og ben, sommetider i ansigtet og på halsen, med feber (Sweets syndrom).
- Betændelse af hudens blodkar.
- Beskadigelse af de bittesmå filtre i dine nyrer (glomerulonefritis, se punkt 2 under "Advarsler og forsigtighedsregler").

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre æske og på hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Lonquex kan fjernes fra køleskabet og opbevares ved temperaturer under 25 °C i en maksimal enkelt periode på op til 7 dage. Når det fjernes fra køleskabet, skal lægemidlet anvendes i løbet af denne periode eller bortskaffes.

Lægemidlet må ikke bruges, hvis det er uklart eller indeholder partikler.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lonquex indeholder:

- Aktivt stof: lipegfilgrastim. Hver ml opløsning indeholder 10 mg lipegfilgrastim. Hvert hætteglas med 0,6 ml indeholder 6 mg lipegfilgrastim.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): iseddikesyre, natriumhydroxid (se punkt 2 "Lonquex indeholder natrium"), sorbitol (E420) (se punkt 2 "Lonquex indeholder sorbitol"), polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Lonquex er en injektionsvæske, opløsning (injektion) leveret i et hætteglas som en klar og farveløs opløsning.

Lonquex fås i pakninger indeholdende 1 og 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Fremstiller

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Tyskland

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda

Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Opbevaring og inspektion

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opløsningen bør få lov til at nå en komfortabel temperatur (15 °C - 25 °C) til injektionen.

Når Lonquex er blevet fjernet fra køleskabet, kan det opbevares ved temperaturer under 25 °C for i en maksimalt enkelt periode på op til 7 dage.

Opløsningen bør inspiceres visuelt før brug. Kun klare, farveløse opløsninger uden partikler må anvendes.

Kraftig omrystning bør undgås. Kraftig omrystning kan aggregere lipegfilgrastim, og gøre det biologisk inaktivt.

Administration

Den anbefalede dosis skal injiceres subkutan (s.c.) ved hjælp af en passende sprøjte med tilstrækkelige inddelinger til den ordinerede dosis.

Injektionen bør gives i abdomen, på overarmen eller i låret.

Lonquex er kun til engangsbrug. Ubrugte portioner fra hvert hætteglas skal bortskaffes på korrekt vis. Der må ikke gemmes nogen ubrugte portioner til senere administration.

Lonquex må ikke blandes med andre lægemidler.

Procedure til korrekt bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel, alle dele, som kommer i kontakt med lægemidlet og affaldsmaterialer skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.