

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lonquex 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 mg lipegfilgrastimu* v 0,6 ml roztoku.

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 10 mg lipegfilgrastimu.

Léčivou látkou je kovalentní konjugát filgrastimu** s methoxypolyethylenglykolem (PEG) navázaným přes karbohydrátový linker.

*Pouze na základě obsahu proteinu. Koncentrace je 20,9 mg/ml (t.j. 12,6 mg v jedné předplněné injekční stříkačce) při započtení podílu PEG a karbohydrátového linkeru.

**Filgrastim (rekombinantní methionyl humánní růstový faktor stimulující kolonie granulocytů[G-CSF]) se vyrábí pomocí technologie rekombinantní DNA v buňkách bakterií *Escherichia coli*.

Sílu tohoto léčivého přípravku nelze porovnávat se silou jiného pegylovaného nebo nepegylovaného proteinu stejné terapeutické třídy. Další informace viz bod 5.1.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce)

Čirý bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lonquex je indikován k léčbě dospělých a dětí ve věku 2 let a starších ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Lonquex má být zahájena a má probíhat pod dohledem lékařů s dostatečnými zkušenostmi v onkologii či hematologii.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je 6 mg (jedna předplněná injekční stříkačka) přípravku Lonquex v jednom cyklu chemoterapie, podaná přibližně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii.

Děti ve věku 2 roky a starší

Pro děti s tělesnou hmotností 45 kg a vyšší je doporučená dávka 6 mg (jedna předplněná injekční stříkačka) přípravku Lonquex v jednom cyklu chemoterapie, podaná přibližně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii.

Pro děti s tělesnou hmotností nižší než 45 kg je Lonquex také k dispozici v injekční lahvičce, jejíž obsah může být dávkován na základě tělesné hmotnosti (pro přípravek v injekční lahvičce si přečtěte souhrn údajů o přípravku).

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

V rámci klinických studií s omezeným počtem starších pacientů nebyl zjištěn žádný důležitý rozdíl v účinnosti nebo bezpečnostních profilech lipegfilgrastimu v závislosti na věku. Proto není u starších pacientů nutná úprava dávkování.

Pacienti s poruchami funkce ledvin

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pacienti s poruchami funkce jater

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrickí pacienti (děti ve věku do 2 let)

Bezpečnost a účinnost přípravku Lonquex u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Roztok se podává subkutánně (s.c.). Injekce se podávají do břicha, horní části paže nebo stehna.

Přípravek Lonquex by si měli podávat sami sobě pouze pacienti, kteří jsou dobře motivovaní, dostatečně zaškolení a je pro ně dostupná rada odborníka. První aplikace přípravku má proběhnout pod přímým dohledem lékaře.

Návod k zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se do dokumentace pacienta přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecné informace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lonquex nebyla hodnocena u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapie. Lonquex nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených režimů dávek.

Alergické reakce a imunogenicita

U pacientů, kteří jsou přecitlivělí na G-CSF nebo jeho deriváty, existuje rovněž riziko reakcí přecitlivělosti na lipegfilgrastim vzhledem k možné zkřížené reaktivitě. Vzhledem k riziku zkřížené reaktivity nesmí být u těchto pacientů zahájena žádná terapie lipegfilgrastimem.

Většina biologických léčivých přípravků vyvolá určitou úroveň odpovědi v podobě protilátek. Tato protilátková odpověď může v některých případech vést k nežádoucím účinkům nebo ztrátě účinnosti. Jestliže pacient nereaguje na léčbu, měl by být dále vyšetřen.

Jestliže dojde k závažné alergické reakci, je třeba podat vhodnou léčbu a pacienta několik dní pečlivě sledovat.

Hematopoetický systém

Léčbou samotným lipegfilgrastimem nelze zabránit vzniku trombocytopenie a anemie, které se objevují jako následek myelosupresivní chemoterapie. Lipegfilgrastim může rovněž způsobit reverzibilní trombocytopenii (viz bod 4.8). Doporučuje se kontrolovat pravidelně počet krevních destiček a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat monoterapii nebo kombinované chemoterapii léčivými přípravky, o kterých je známo, že mohou způsobovat těžkou trombocytopenii.

Může docházet k leukocytóze (viz bod 4.8). Dosud nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst leukocytóze. Zvýšení počtu bílých krvinek (WBC) je v souladu s farmakodynamickými účinky lipegfilgrastimu. Počet bílých krvinek má být během léčby pravidelně kontrolován vzhledem ke klinickým účinkům lipegfilgrastimu a možnosti rozvoje leukocytózy. Jestliže počet bílých krvinek po očekávaném nadiru převyšuje $50 \times 10^9/l$, je třeba podávání lipegfilgrastimu ihned ukončit.

Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými pozitivními nálezy při zobrazovacích vyšetřeních kostí. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků těchto vyšetření.

Pacienti s myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk a některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Lonquex pacientům s chronickou myeloidní leukémií, myelodysplastickým syndromem nebo sekundární akutní myeloidní leukémií nebyla dosud stanovena, a proto přípravek nesmí být těmto pacientům podáván. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Nežádoucí účinky na slezinu

Po podávání lipegfilgrastimu byl hlášen obecně asymptomatický výskyt splenomegalie (viz bod 4.8) a po podání G-CSF nebo derivátů byly hlášeny málo časté případy ruptury sleziny, z nichž některé skončily fatálně (viz bod 4.8). Proto je třeba pečlivě sledovat velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením ultrazvukem). U pacientů, kteří si stěžují na bolesti v levém nadbříšku nebo v levém rameni, je třeba pomýšlet na diagnózu ruptury sleziny.

Nežádoucí účinky na plíce

Po podání lipegfilgrastimu byly hlášeny nežádoucí plicní účinky, zejména intersticiální pneumonie (viz bod 4.8). U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší.

Príznaky onemocnění dýchacího ústrojí, jako jsou kašel, horečka a dušnost, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí provázeným zvýšeným počtem neutrofilů

mohou být prvními známkami syndromu akutní dechové tísně (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) (viz bod 4.8). Podávání přípravku Lonquex se musí v takovém případě na základě rozhodnutí lékaře ukončit a musí být zahájena vhodná léčba.

Cévní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF nebo derivátů byl hlášen syndrom kapilárního úniku, který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminémií, edémem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se vyskytnou příznaky syndromu kapilárního úniku, mají být pečlivě sledováni a mají dostávat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat i intenzivní péči (viz bod 4.8).

Aortitida byla hlášena po podání hormonu G-CSF zdravým osobám i pacientům trpícím nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřila horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení hormonu G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Pacienti se srpkovitou anemií

U pacientů se srpkovitou anemií byly v souvislosti s podáváním G-CSF nebo jeho derivátů pozorovány srpkovité krize (viz bod 4.8). Lékaři by proto měli postupovat velmi opatrně, jestliže podávají Lonquex pacientům se srpkovitou anemií a měli by sledovat vhodné klinické parametry a laboratorní výsledky a věnovat pozornost možným souvislostem podávání lipegfilgrastimu se zvětšením sleziny a vazookluzivní krizí.

Hypokalemie

Může docházet k hypokalemii (viz bod 4.8). U pacientů se zvýšeným rizikem hypokalemie v důsledku základního onemocnění nebo souběžně užívaných léků se doporučuje pečlivě sledovat hladinu draslíku v séru a v případě potřeby doplňovat příjem draslíku.

Glomerulonefritida

U pacientů léčených filgrastimem, lenograstimem nebo pegfilgrastimem byla hlášena glomerulonefritida. Obecně došlo u případů glomerulonefritidy k ústupu po snížení dávky nebo po vysazení filgrastimu, lenograstimu nebo pegfilgrastimu. Doporučuje se monitorování rozborů moči (viz bod 4.8).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné předplněné injekční stříkačce tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k možné citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být přípravek Lonquex podán přibližně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Současné podávání lipegfilgrastimu s jakýmkoli chemoterapeutickým léčivým přípravkem nebylo u pacientů hodnoceno. U zvířecích modelů bylo prokázáno, že souběžné podávání G-CSF a 5-fluorouracilu (5-FU) nebo jiných antimetabolitů zesiluje myelosupresi.

Bezpečnost a účinnost přípravku Lonquex nebyla hodnocena u pacientů léčených chemoterapií spojenou s opožděnou myelosupresí, jako jsou například přípravky na bázi nitrosomočoviny.

Potenciál pro interakce s lithiem, které rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyl specificky studován. Neexistuje žádný důkaz, že by taková interakce byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lipegfilgrastimu těhotným ženám jsou velmi omezené (méně než 300 ukončených těhotenství). Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Lonquex v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lipegfilgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Lonquex přerušeno.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje. Studie na zvířatech s G-CSF a jeho deriváty nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lonquex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou muskuloskeletální bolest a nauzea.

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě opožděné léčby život ohrožující, byl hlášen většinou u pacientů s nádorem podstupujících chemoterapii po podání G-CSF nebo derivátů (viz bod 4.4 a bod 4.8).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost lipegfilgrastimu byla vyhodnocena na základě výsledků klinických hodnocení u 506 pacientů a 76 zdravých dobrovolníků, kterým byl lipegfilgrastim podán nejméně jednou.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 níže jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů. Četnosti jsou definovány podle následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, velmi vzácné $< 1/10\ 000$, není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<i>Tabulka 1: Nežádoucí účinky</i>		
<u>Třída orgánových systémů</u>	<u>Četnost</u>	<u>Nežádoucí účinek</u>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté	Trombocytopenie*,
	Méně časté	Leukocytóza*, splenomegalie*
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Hypersenzitivní reakce*
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Časté	Hypokalemie*
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolest hlavy
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	Syndrom kapilárního úniku*, Aortitida*
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	Hemoptýza
	Méně časté	Nežádoucí plicní účinky*, pulmonální hemoragie
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Velmi časté	Nauzea*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Kožní reakce*
	Méně časté	Reakce v místě injekce*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Bolest na hrudi
<i>Vyšetření</i>	Méně časté	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi*, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi*

*Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byl hlášen výskyt trombocytopenie a leukocytózy (viz bod 4.4).

Byla hlášena splenomegalie, obecně asymptomatická (viz bod 4.4)

Mohou se vyskytovat hypersenzitivní reakce, jako jsou například alergické kožní reakce, kopřivka, angioedém a závažné alergické reakce.

Byl hlášen výskyt hypokalemie (viz bod 4.4).

Byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální pneumonie (viz bod 4.4). Mezi tyto plicní nežádoucí účinky mohou rovněž patřit plicní edém, plicní infiltráty, plicní fibróza, respirační selhání nebo ARDS (viz bod 4.4).

Nauzea byla velmi často pozorována u pacientů léčených chemoterapií.

Mohou se vyskytovat kožní reakce jako například erytém a vyrážka.

Může docházet k reakcím v místě injekce, jako je například indurace a bolest v místě injekce.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří bolesti pohybového aparátu, jako například muskuloskeletální bolest a myalgie. Muskuloskeletální bolest je obecně mírná nebo středně intenzivní, přechodného charakteru a u většiny pacientů ji lze zvládnout běžnými analgetiky. Byly však hlášeny i případy závažné muskuloskeletální bolesti včetně případů, které vyžadovaly hospitalizaci.

Rovněž se může vyskytovat reverzibilní, mírné až střední zvýšení alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy bez doprovodných klinických projevů. Vzestup alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy pochází s největší pravděpodobností ze zvýšeného počtu neutrofilů.

Některé nežádoucí účinky dosud nebyly u lipegfilgrastimu pozorovány, ale jsou obecně připisovány G-CSF a jeho derivátům:

Poruchy krve a lymfatického systému

- Ruptura sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4)
- Srpkovitá krize u pacientů se srpkovitou anemií (viz bod 4.4)

Cévní poruchy

- Syndrom kapilárního úniku
Při sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku po podání G-CSF nebo derivátů. Obecně se vyskytly u pacientů s pokročilým stádiem zhoubného onemocnění, se sepsí, užívajících léčivé přípravky vícesložkové chemoterapie nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).
- Aortitida (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom)
- Kožní vaskulitida

Poruchy ledvin a močových cest

- Glomerulonefritida (viz bod 4.4)

Pediatrická populace

Posouzení bezpečnosti u pediatrických pacientů je omezeno na údaje z klinických hodnocení z následujících studií:

- studie fáze I u celkem 21 pediatrických pacientů ve věku 2 až 16 let s Ewingovými nádory nebo rhabdomyosarkomem, kteří dostávali lipegfilgrastim po jednom cyklu chemoterapie (viz též bod 5.1).
- studie fáze II u celkem 21 pediatrických pacientů ve věku od 2 do 18 let s Ewingovými nádory nebo rhabdomyosarkomem, kteří dostávali jednu dávku lipegfilgrastimu na jeden cyklus chemoterapie, a to po dobu 4 po sobě následujících cyklů (viz též bod 5.1).

Celkový bezpečnostní profil u pediatrických pacientů se jevil podobný tomu, jenž byl pozorován v klinických hodnoceních u dospělých. Některé poruchy krve a lymfatického systému (anémie, lymfopenie, trombocytopenie) a gastrointestinální poruchy (zvracení) byly u pediatrických pacientů pozorovány s vyšší frekvencí než u dospělých pacientů v klinických hodnoceních (viz také bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním lipegfilgrastimu neexistují žádné zkušenosti. V případě předávkování je nutno pravidelně kontrolovat počet bílých krvinek a krevních destiček a pečlivě sledovat velikost sleziny (např. pomocí klinického vyšetření a ultrazvuku).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA14

Mechanismus účinku

Lipegfilgrastim je kovalentní konjugát filgrastimu s jednou molekulou methoxypolyethylenglykolu (PEG) navázanou přes karbohydrátový linker, složený z glycinu, kyseliny N-acetylneuraminové a N-acetylgalaktosaminu. Průměrná molekulová hmotnost je přibližně 39 kDa, z toho bílkovinná frakce představuje přibližně 48 %. Humánní G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Filgrastim je neglykosylovaný rekombinantní methionyl humánní G-CSF. Lipegfilgrastim je forma filgrastimu s prodlouženou působností, které je dosaženo snížením renální clearance. Lipegfilgrastim se váže na lidský receptor pro G-CSF stejně jako filgrastim a pegfilgrastim.

Farmakodynamické účinky

Lipegfilgrastim a filgrastim způsobují během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi spolu s lehkým zvýšením monocytů a/nebo lymfocytů. Tyto výsledky naznačují, že frakce G-CSF lipegfilgrastimu vykazuje očekávanou aktivitu tohoto růstového faktoru: stimulaci proliferace hematopoetických progenitorových buněk, diferenciaci na zralé buňky a jejich uvolnění do periferní krve. Tento účinek se netýká pouze linie neutrofilů, ale také jiných progenitorů jedné či více linií a pluripotentních hematopoetických kmenových buněk. G-CSF rovněž zvyšuje antibakteriální aktivitu neutrofilů, včetně fagocytózy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dávkování lipegfilgrastimu jednou za cyklus bylo zkoumáno ve dvou pivotních, randomizovaných dvojitě zaslepených klinických hodnoceních u pacientů s myelosupresivní chemoterapií.

První pivotní klinické hodnocení (fáze III) XM22-03 bylo aktivní látkou kontrolované klinické hodnocení u 202 pacientek s karcinomem prsu II. až IV. stupně, které absolvovaly až 4 cykly chemoterapie sestávající z doxorubicinu a docetaxelu. Pacientky byly randomizovány v poměru 1:1 pro podávání 6 mg lipegfilgrastimu nebo 6 mg pegfilgrastimu. Toto klinické hodnocení prokázalo, že podávání 6 mg lipegfilgrastimu nemělo horší hodnocení s ohledem na primární cílový parametr trvání závažné neutropenie (TZN) v prvním cyklu chemoterapie, než podávání 6 mg pegfilgrastimu (viz tabulka 2).

<i>Tabulka 2: TZN, závažná neutropenie (ZN) a febrilní neutropenie (FN) v 1. cyklu studie XM22-03 (ITT)</i>		
	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>TZN</u>		
Průměr ± SD (d)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ LS průměr	-0,186	
95 % CI	-0,461 až 0,089	
<u>ZN</u>		
Incidence (%)	51,5	43,6
<u>FN</u>		
Incidence (%)	3,0	1,0
ITT = Intent-to-treat populace (všichni randomizovaní pacienti) SD = směrodatná odchylka d = dny CI = interval spolehlivosti Δ LS průměr (průměrný rozdíl lipegfilgrastim – pegfilgrastim metodou nejmenších čtverců) a interval spolehlivosti (CI) multivariánní Poissonovou regresní analýzou		

Druhé pivotní klinické hodnocení (fáze III) XM22-04 bylo placebem kontrolované klinické hodnocení u 375 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří absolvovali až 4 cykly chemoterapie sestávající z cisplatiny a etoposidu. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro podávání buď 6 mg

lipegfilgrastimu, nebo placebo. Výsledky klinického hodnocení jsou uvedeny v tabulce 3. Při dokončení hlavní studie byl výskyt úmrtí 7,2 % (placebo) a 12,5 % (lipegfilgrastim 6 mg), ačkoli po 360 denním sledování byl celkový výskyt úmrtí podobný mezi placebem a lipegfilgrastimem (44,8 % a 44,0 %; bezpečnostní populace).

<i>Tabulka 3: TZN, ZN a FN v 1. cyklu studie XM22-04 (ITT)</i>		
	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
FN		
Incidence (%)	5,6	2,4
95% CI	0,121 až 1,260	
p-hodnota	0,1151	
TZN		
Průměr ± SD (d)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ LS průměr	-1,661	
95 % CI	-2,089 až -1,232	
p-hodnota	< 0,0001	
ZN		
Incidence (%)	59,2	32,1
Poměr šancí	0,325	
95% CI	0,206 až 0,512	
p-hodnota	<0,0001	
Δ LS průměr (průměrný rozdíl lipegfilgrastim – placebo metodou nejmenších čtverců), interval spolehlivosti (CI) a p-hodnota multivariální Poissonovou regresní analýzou Poměr šancí (lipegfilgrastim/placebo), CI a p-hodnota multivariální logistickou regresní analýzou		

Byla provedena peregistrační studie bezpečnosti XM22-ONC-40041 s cílem získat data o progresi onemocnění a mortalitě u pacientů s pokročilým skvamózním nebo neskvamózním karcinomem plic léčených lipegfilgrastimem po přidání k chemoterapii na bázi platiny. Zvýšené riziko progresse onemocnění nebo úmrtí nebylo u lipegfilgrastimu pozorováno.

Imunogenicita

Byla provedena analýza protilátek proti léčivé látce u 579 pacientů a zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván lipegfilgrastim, 188 pacientů a zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván pegfilgrastim a 121 pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Specifické protilátky proti léčivé látce, které vznikly po začátku léčby, byly zjištěny u 0,86 % subjektů, kterým byl podáván lipegfilgrastim, u 1,06 % subjektů, kterým byl podáván pegfilgrastim a u 1,65 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo. Nebyly pozorovány žádné neutralizující protilátky proti lipegfilgrastimu.

Pediatriká populace

U pediatrikých populací byly provedeny dvě klinické studie (XM22-07 a XM22-08) s lipegfilgrastimem v léčbě neutropenie navozené chemoterapií a prevenci febrilní neutropenie navozené chemoterapií. V obou studiích byl lipegfilgrastim dodáván ve skleněných injekčních lahvičkách obsahujících 10 mg lipegfilgrastimu v 1 ml roztoku pro subkutánní injekci.

Ve studii fáze I (XM22-07) byl 21 dětem ve věku 2 až 16 let s Ewingovými nádory nebo rhabdomyosarkomem podáván lipegfilgrastim v jedné subkutánní dávce 100 µg/kg (maximálně 6 mg, což je fixní dávka pro dospělé) 24 hodin po ukončení poslední chemoterapie v týdnu 1 režimu léčby. Režimy chemoterapie zahrnovaly: vinkristin, ifosfamid, doxorubicin a etoposid (VIDE); vinkristin, aktinomycin D a cyklofosfamid (VAC); nebo ifosfamid, vinkristin a aktinomycin D (IVA). Incidence FN se měnila podle věku (od 14,3 % do 71,4 %) s nejvyšší frekvencí ve skupině s nejvyšším věkem. Použití tří různých režimů léčby chemoterapií s měnícími se myelosupresivními účinky a věkovou distribucí komplikovalo srovnání účinnosti napříč věkovými skupinami.

Ve studii fáze II (XM22-08) byly 42 dětem ve věku 2 až <18 let s Ewingovými nádory nebo rhabdomyosarkomem podávány 4 po sobě jdoucí cykly chemoterapie v randomizovaném poměru 1:1 zahrnující buď lipegfilgrastim v dávce 100 µg/kg (až do maximální dávky 6 mg; 1 dávka na cyklus) nebo filgrastim v dávce 5 µg/kg (jednou denně po dobu nejméně 5 po sobě následujících dnů v cyklu [maximálně 14 dnů]). Režimy chemoterapie zahrnovaly: VIDE; VAC; IVA; vinkristin, doxorubicin a cyklofosfamid podávaný střídavě s ifosfamidem a etoposidem (VDC/IE); nebo ifosfamid, vinkristin, aktinomycin D a doxorubicin (IVADo). Primárním cílovým parametrem bylo trvání těžké neutropenie (DSN) v cyklu 1. DSN (průměr [standardní odchylka]) v cyklu 1 byla 2,7 (2,25) dne ve skupině s lipegfilgrastimem a 2,5 (2,09) dne ve skupině s filgrastimem (soubor pro analýzu dle protokolu [PP]). Celková incidence febrilní neutropenie byla 35 % ve skupině s lipegfilgrastimem a 42 % ve skupině s filgrastimem (soubor pro analýzu PP). Síla studie neodpovídala formálnímu testování hypotéz. Výsledky této studie je proto třeba interpretovat s opatrností.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné informace

Zdraví dobrovolníci

Ve 3 studiích (XM22-01, XM22-05, XM22-06) byl u zdravých dobrovolníků po podání jedné subkutánní injekce 6 mg lipegfilgrastimu medián dosažení maximální koncentrace v krvi 30 až 36 hodin a průměrný terminální poločas byl přibližně v rozmezí 32 až 62 hodin.

Po subkutánní injekci 6 mg lipegfilgrastimu zdravým dobrovolníkům do třech různých míst (horní část paže, břicho a stehno) byla biologická dostupnost (vrcholová koncentrace a plocha pod křivkou [AUC]) po subkutánní injekci do stehna nižší než po subkutánní injekci do břicha a horní části paže. Jak biologická dostupnost lipegfilgrastimu, tak pozorované rozdíly mezi místy aplikace injekce byly v tomto limitovaném hodnocení XM22-06 větší u mužů než u žen. Farmakodynamické účinky však byly podobné a nezávisely na pohlaví a místě aplikace injekce.

Metabolismus

Lipegfilgrastim je metabolizován intracelulární nebo extracelulární degradací proteolytickými enzymy. Lipegfilgrastim je pohlcen neutrofilů (nelineární proces) a poté v buňce rozložen endogenními proteolytickými enzymy. Za lineární dráhu pravděpodobně zodpovídá extracelulární degradace proteinů elastázou neutrofilů a jinými plazmatickými proteázami.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Data získaná *in vitro* naznačují, že lipegfilgrastim má malý nebo nemá žádný přímý účinek nebo účinek zprostředkovaný imunitním systémem na aktivitu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4/5. Proto není pravděpodobné, že by lipegfilgrastim ovlivňoval metabolismus prostřednictvím enzymů lidského cytochromu P450.

Zvláštní populace

Pacienti s rakovinou

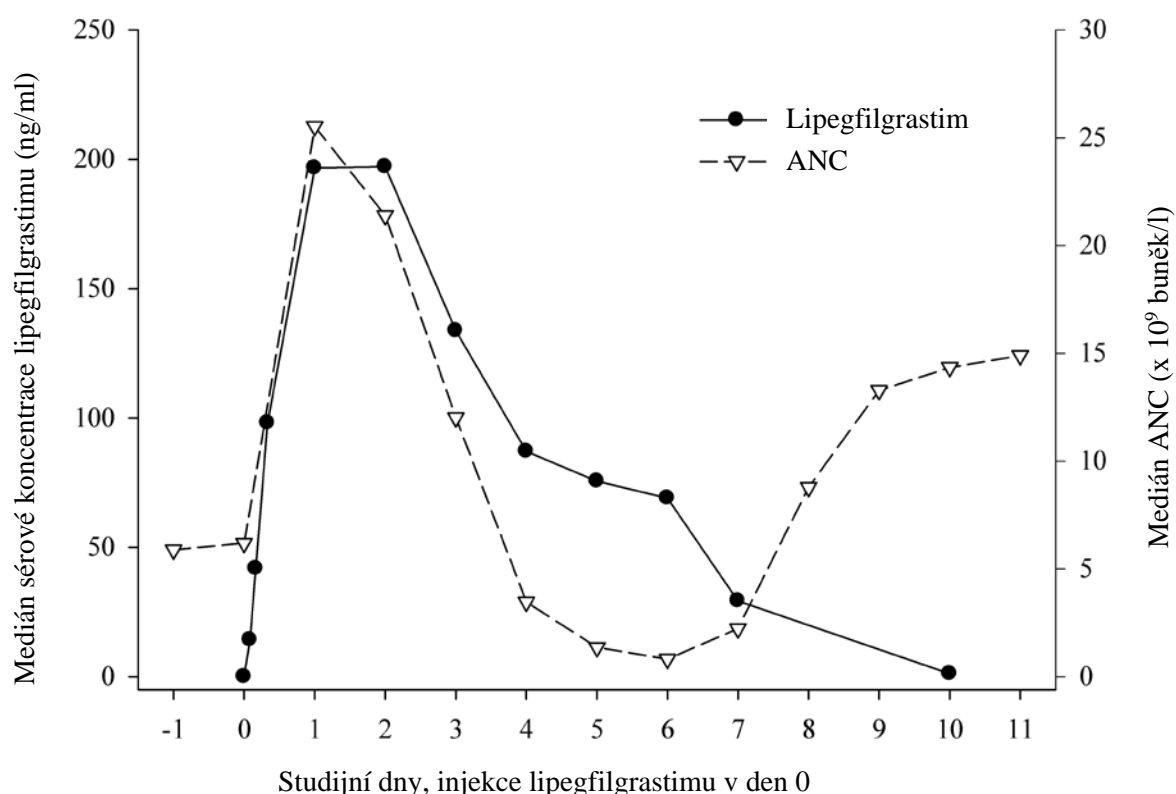
Ve 2 klinických hodnoceních (XM22-02 a XM22-03) u pacientek s karcinomem prsu, které užívaly chemoterapii sestávající z doxorubicinu a docetaxelu, bylo dosahováno průměrné maximální koncentrace v krvi 227 a 262 ng/ml při mediánu doby do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) 44 a 48 hodin. Průměrné terminální poločasy po jedné subkutánní injekci 6 mg lipegfilgrastimu během prvního cyklu chemoterapie byly 29 a 31 hodin. Po jedné subkutánní injekci 6 mg lipegfilgrastimu během čtvrtého cyklu byly maximální koncentrace v krvi nižší než koncentrace pozorované v prvním cyklu (průměrné hodnoty byly 77 a 111 ng/ml) a medián doby do jejich dosažení t_{max} byl 8 hodin. Průměrné terminální poločasy ve čtvrtém cyklu byly přibližně 39 a 42 hodin.

V klinickém hodnocení (XM22-04) u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří užívali chemoterapii sestávající z cisplatiny a etoposidu, bylo po jedné subkutánní injekci 6 mg lipegfilgrastimu během prvního cyklu chemoterapie dosaženo průměrné maximální koncentrace v krvi

317 ng/ml po mediánu doby do jejího dosažení t_{max} 24 hodin, a průměrný terminální poločas byl přibližně 28 hodin. Po podání jedné subkutánní injekce 6 mg lipegfilgrastimu během čtvrtého cyklu byla průměrná maximální koncentrace v krvi 149 ng/ml, medián doby do jejího dosažení t_{max} byl 8 hodin a průměrný terminální poločas byl přibližně 34 hodin.

Lipegfilgrastim je zřejmě eliminován prostřednictvím clearance zprostředkované neutrofily, tento mechanismus je však při vyšších dávkách saturován. V souladu s tímto samoregulačním mechanismem clearance klesají sérové koncentrace lipegfilgrastimu pomalu během přechodného nadiru počtu neutrofilů navozeného chemoterapií a rychle při následném nástupu zotavení počtu neutrofilů (viz obrázek 1).

Obrázek 1: Profil mediánu sérové koncentrace lipegfilgrastimu a mediánu absolutního počtu neutrofilů (ANC) u pacientů léčených chemoterapií po jedné injekci 6 mg lipegfilgrastimu



Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Vzhledem k mechanismu clearance, která je zprostředkována neutrofily, se neočekává, že by na farmakokinetiku lipegfilgrastimu měla vliv porucha funkce ledvin nebo jater.

Starší pacienti

Údaje získané na omezeném počtu pacientů nasvědčují, že farmakokinetika lipegfilgrastimu u starších pacientů (65 - 74 let) je podobná jako u mladších pacientů. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let.

Pediatriká populace

Ve studii fáze I (viz bod 5.1) byl geometrický průměr maximálních koncentrací v krvi (C_{max}) 243 ng/ml ve věkové skupině 2 až < 6 let, 255 ng/ml ve věkové skupině 6 až < 12 let a 224 ng/ml ve věkové skupině 12 až < 18 let po jedné subkutánní injekci 100 μ g/kg (maximálně 6 mg) lipegfilgrastimu při prvním cyklu chemoterapie. Maximální koncentrace v krvi bylo dosaženo po mediánu doby (t_{max}) 23,9 hodin, 30,0 hodin a 95,8 hodin, v uvedeném pořadí.

Farmakokinetické a farmakodynamické (FK-FD) modelování pediatrických dat (dětí ve věku od 2 do < 18 let, jimž byly podány dávky 100 μ g/kg), včetně doplňujících údajů ze studie fáze II (viz bod 5.1) a v kombinaci s předchozími údaji o PK u dospělých potvrzuje, že u pediatrických pacientů bylo

dosaženo srovnatelných sérových expozic lipegfilgrastimu ve srovnání s dospělými pacienty a že parametry FK a FD byly srovnatelné ve všech studovaných hmotnostních pásmech pediatrických pacientů a podporují doporučení dávek podle rozmezí tělesné hmotnosti pro pediatrické pacienty.

Pacienti s nadváhou

S přírůstkem tělesné hmotnosti byl pozorován trend k nižší expozici lipegfilgrastimu. To může vést k nižším farmakodynamickým odpovědím u těžkých pacientů (> 95 kg). Následné snížení účinnosti u těchto pacientů nelze podle současných údajů vyloučit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a lokální snášenlivosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii reprodukční a vývojové toxicity u králíků byla po vysokých dávkách lipegfilgrastimu pozorována zvýšená incidence ztrát embryí po implantaci a potratů, pravděpodobně v důsledku zvýrazněného farmakodynamického účinku specifického pro králíky. Nebyly pozorovány žádné známky teratogenních účinků lipegfilgrastimu. Tyto nálezy jsou v souladu s výsledky získanými u G-CSF a jeho derivátů. Mezi publikovanými informacemi o G-CSF a jeho derivátech nejsou žádné údaje svědčící o nežádoucích účincích na fertilitu a vývoj embrya či plodu u potkanů nebo o prenatalních či postnatalních účincích, které se zároveň nevztahují k toxicitě pro matku. Je prokázáno, že filgrastim a pegfilgrastim mohou být u potkanů v nižších dávkách transportovány přes placentu; nejsou k dispozici žádné údaje pro lipegfilgrastim. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Sorbitol (E420)
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lonquex lze vyjmout z chladničky a uchovávat při teplotě do 25 °C nejvýše po jedno období nepřesahující délku 3 dny. Po vyjmutí z chladničky musí být léčivý přípravek spotřebován v této lhůtě nebo zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo typu I) s pístovou zátkou [brombutylová pryž potažená kopolymerem ethylenu a tetrafluorethylenu] a fixní injekční jehlou (nerezová ocel, 29G [0,34 mm] nebo 27G [0,4 mm] x 0,5 palce [12,7 mm]).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml roztoku.

Velikost balení: 1 a 4 předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním systémem (který zabraňuje poranění v důsledku píchnutí jehlou a opakovanému použití) nebo 1 předplněná injekční stříkačka bez bezpečnostního systému.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok je třeba před použitím prohlédnout. Použit lze pouze čiré bezbarvé roztoky bez částic.

Před podáním injekce nechte roztok vytemperovat (15 °C - 25 °C).

Přípravkem se nesmí silněji třepat. Nadměrné třepání může způsobit agregaci a následně biologickou inaktivaci lipegfilgrastimu.

Přípravek Lonquex neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou injekční stříkačky s přípravkem Lonquex určeny pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. července 2013.
Datum posledního prodloužení registrace: 8. května 2018.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lonquex 6 mg/0,6 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 mg lipegfilgrastimu* v 0,6 ml roztoku.

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 10 mg lipegfilgrastimu.

Léčivou látkou je kovalentní konjugát filgrastimu** s methoxypolyethylenglykolem (PEG) navázaným přes karbohydrátový linker.

*Pouze na základě obsahu proteinu. Koncentrace je 20,9 mg/ml (tj. 12,6 mg v jedné injekční lahvičce) při započtení podílu PEG a karbohydrátového linkeru.

**Filgrastim (rekombinantní methionyl humánní růstový faktor stimuluje kolonie granulocytů [G-CSF]) se vyrábí pomocí technologie rekombinantní DNA v buňkách bakterií *Escherichia coli*.

Sílu tohoto léčivého přípravku nelze porovnávat se silou jiného pegylovaného nebo nepegylovaného proteinu stejné terapeutické třídy. Další informace viz bod 5.1.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 30 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lonquex je indikován k léčbě dospělých a dětí ve věku 2 let a starších ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Lonquex má být zahájena a má probíhat pod dohledem lékařů s dostatečnými zkušenostmi v onkologii či hematologii.

Dávkování

Dospělí

V jednom cyklu chemoterapie je doporučena dávka 6 mg (0,6 ml roztoku) přípravku Lonquex; přípravek se podává přibližně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Lonquex je také dostupný v 6ml předplněných injekčních stříkačkách.

Děti ve věku 2 roky a starší

Doporučená dávka přípravku Lonquex pro pediatrické pacienty vychází z tělesné hmotnosti podle tabulky uvedené níže:

Tabulka 1: Doporučená dávka pro děti ve věku 2 roky a starší

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (pro každý cyklus chemoterapie podávaná přibližně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii)
< 10	0,6 mg (0,06 ml)
≥ 10 až < 20	1,5 mg (0,15 ml)
≥ 20 až < 30	2,5 mg (0,25 ml)
≥ 30 až < 45	4,0 mg (0,40 ml)
≥ 45	6,0 mg (0,60 ml)

Přípravek Lonquex je také dostupný v 6mg předplněných injekčních stříkačkách, které lze použít u dětí s tělesnou hmotností 45 kg nebo vyšší.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

V rámci klinických studií s omezeným počtem starších pacientů nebyl zjištěn žádný důležitý rozdíl v účinnosti nebo bezpečnostních profilech lipegfilgrastimu v závislosti na věku. Proto není u starších pacientů nutná úprava dávkování.

Pacienti s poruchami funkce ledvin

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pacienti s poruchami funkce jater

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrickí pacienti (děti ve věku do 2 let)

Bezpečnost a účinnost přípravku Lonquex u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Roztok se má podávat subkutánně (s.c.). Injekce se podává do břicha, horní části paže nebo stehna.

Návod k zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se do dokumentace pacienta přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecné informace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lonquex nebyla hodnocena u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapie. Lonquex nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených režimů dávek.

Alergické reakce a imunogenicita

U pacientů, kteří jsou přecitlivělí na G-CSF nebo jeho deriváty, existuje rovněž riziko reakcí přecitlivělosti na lipegfilgrastim vzhledem k možné zkřížené reaktivitě. Vzhledem k riziku zkřížené reaktivity nesmí být u těchto pacientů zahájena žádná terapie lipegfilgrastimem.

Většina biologických léčivých přípravků vyvolá určitou úroveň odpovědi v podobě protilátek. Tato protilátková odpověď může v některých případech vést k nežádoucím účinkům nebo ztrátě účinnosti. Jestliže pacient nereaguje na léčbu, měl by být dále vyšetřen.

Jestliže dojde k závažné alergické reakci, je třeba podat vhodnou léčbu a pacienta několik dní pečlivě sledovat.

Hematopoetický systém

Léčbou samotným lipegfilgrastimem nelze zabránit vzniku trombocytopenie a anemie, které se objevují jako následek myelosupresivní chemoterapie. Lipegfilgrastim může rovněž způsobit reverzibilní trombocytopenii (viz bod 4.8). Doporučuje se kontrolovat pravidelně počet krevních destiček a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat monoterapii nebo kombinované chemoterapii léčivými přípravky, o kterých je známo, že mohou způsobovat těžkou trombocytopenii.

Může docházet k leukocytóze (viz bod 4.8). Dosud nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst leukocytóze. Zvýšení počtu bílých krvinek (WBC) je v souladu s farmakodynamickými účinky lipegfilgrastimu. Počet bílých krvinek má být během léčby pravidelně kontrolován vzhledem ke klinickým účinkům lipegfilgrastimu a možnosti rozvoje leukocytózy. Jestliže počet bílých krvinek po očekávaném nadiru převyšuje $50 \times 10^9/l$, je třeba podávání lipegfilgrastimu ihned ukončit.

Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými pozitivními nálezy při zobrazovacích vyšetřeních kostí. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků těchto vyšetření.

Pacienti s myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) může podporovat růst myeloidních buněk a některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Lonquex pacientům s chronickou myeloidní leukémií, myelodysplastickým syndromem nebo sekundární akutní myeloidní leukémií nebyla dosud stanovena, a proto přípravek nesmí být těmto pacientům podáván. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Nežádoucí účinky na slezinu

Po podávání lipegfilgrastimu byl hlášen obecně asymptomatický výskyt splenomegalie (viz bod 4.8) a po podání G-CSF nebo derivátů byly hlášeny málo časté případy ruptury sleziny, z nichž některé skončily fatálně (viz bod 4.8). Proto je třeba pečlivě sledovat velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením ultrazvukem). U pacientů, kteří si stěžují na bolesti v levém nadbřišku nebo v levém rameni, je třeba pomýšlet na diagnózu ruptury sleziny.

Nežádoucí účinky na plíce

Po podání lipegfilgrastimu byly hlášeny nežádoucí plicní účinky, zejména intersticiální pneumonie (viz bod 4.8). U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší.

Příznaky onemocnění dýchacího ústrojí, jako jsou kašel, horečka a dušnost, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí provázeným zvýšeným počtem neutrofilů mohou být prvními známkami syndromu akutní dechové tísně (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) (viz bod 4.8). Podávání přípravku Lonquex se musí v takovém případě na základě rozhodnutí lékaře ukončit a musí být zahájena vhodná léčba.

Cévní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF nebo derivátů byl hlášen syndrom kapilárního úniku, který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se vyskytnou příznaky syndromu kapilárního úniku, mají být pečlivě sledováni a mají dostávat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat i intenzivní péči (viz bod 4.8).

Aortitida byla hlášena po podání hormonu G-CSF zdravým osobám i pacientům trpícím nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřila horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení hormonu G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Pacienti se srpkovitou anemií

U pacientů se srpkovitou anemií byly v souvislosti s podáváním G-CSF nebo jeho derivátů pozorovány srpkovité krize (viz bod 4.8). Lékaři by proto měli postupovat velmi opatrně, jestliže podávají Lonquex pacientům se srpkovitou anemií a měli by sledovat vhodné klinické parametry a laboratorní výsledky a věnovat pozornost možným souvislostem podávání lipegfilgrastimu se zvětšením sleziny a vazookluzivní krizí.

Hypokalemie

Může docházet k hypokalemii (viz bod 4.8). U pacientů se zvýšeným rizikem hypokalemie v důsledku základního onemocnění nebo souběžně užívaných léků se doporučuje pečlivě sledovat hladinu draslíku v séru a v případě potřeby doplňovat příjem draslíku.

Glomerulonefritida

U pacientů léčených filgrastimem, lenograstimem nebo pegfilgrastimem byla hlášena glomerulonefritida. Obecně došlo u případů glomerulonefritidy k ústupu po snížení dávky nebo po vysazení filgrastimu, lenograstimu nebo pegfilgrastimu. Doporučuje se monitorování rozborů moči (viz bod 4.8).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k možné citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být přípravek Lonquex podán přibližně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Současné podávání lipegfilgrastimu s jakýmkoli chemoterapeutickým léčivým přípravkem nebylo u pacientů hodnoceno.

U zvířecích modelů bylo prokázáno, že souběžné podávání G-CSF a 5-fluorouracilu (5-FU) nebo jiných antimetabolitů zesiluje myelosupresi.

Bezpečnost a účinnost přípravku Lonquex nebyla hodnocena u pacientů léčených chemoterapií spojenou s opožděnou myelosupresí, jako jsou například přípravky na bázi nitrosomočoviny.

Potenciál pro interakce s lithiem, které rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyl specificky studován. Neexistuje žádný důkaz, že by taková interakce byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lipegfilgrastimu těhotným ženám jsou velmi omezené (méně než 300 ukončených těhotenství). Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Lonquex v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lipegfilgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Lonquex přerušeno.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje. Studie na zvířatech s G-CSF a jeho deriváty nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lonquex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou muskuloskeletální bolest a nauzea.

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě opožděné léčby život ohrožující, byl hlášen většinou u pacientů s nádorem podstupujících chemoterapii po podání G-CSF nebo derivátů (viz bod 4.4 a bod 4.8).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost lipegfilgrastimu byla vyhodnocena na základě výsledků klinických hodnocení u 506 pacientů a 76 zdravých dobrovolníků, kterým byl lipegfilgrastim podán nejméně jednou.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 níže jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů. Četnosti jsou definovány podle následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, velmi vzácné $< 1/10\ 000$, není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<i>Tabulka 2: Nežádoucí účinky</i>		
<u>Třída orgánových systémů</u>	<u>Četnost</u>	<u>Nežádoucí účinek</u>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté	Trombocytopenie*,
	Méně časté	Leukocytóza*, splenomegalie*
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Hypersenzitivní reakce*
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Časté	Hypokalemie*
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolest hlavy
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	Syndrom kapilárního úniku*, Aortitida*
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	Hemoptýza
	Méně časté	Nežádoucí plicní účinky*, pulmonální hemoragie
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Velmi časté	Nauzea*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Kožní reakce*
	Méně časté	Reakce v místě injekce*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Bolest na hrudi
<i>Vyšetření</i>	Méně časté	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi*, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi*

*Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byl hlášen výskyt trombocytopenie a leukocytózy (viz bod 4.4).

Byla hlášena splenomegalie, obecně asymptomatická (viz bod 4.4)

Mohou se vyskytovat hypersenzitivní reakce, jako jsou například alergické kožní reakce, kopřivka, angioedém a závažné alergické reakce.

Byl hlášen výskyt hypokalemie (viz bod 4.4).

Byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální pneumonie (viz bod 4.4). Mezi tyto plicní nežádoucí účinky mohou rovněž patřit plicní edém, plicní infiltráty, plicní fibróza, respirační selhání nebo ARDS (viz bod 4.4).

Nauzea byla velmi často pozorována u pacientů léčených chemoterapií.

Mohou se vyskytovat kožní reakce jako například erytém a vyrážka.

Může docházet k reakcím v místě injekce, jako je například indurace a bolest v místě injekce.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří bolesti pohybového aparátu, jako například muskuloskeletální bolest a myalgie. Muskuloskeletální bolest je obecně mírná nebo středně intenzivní, přechodného charakteru a u většiny pacientů ji lze zvládnout běžnými analgetiky. Byly však hlášeny i případy závažné muskuloskeletální bolesti včetně případů, které vyžadovaly hospitalizaci.

Rovněž se může vyskytovat reverzibilní, mírné až střední zvýšení alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy bez doprovodných klinických projevů. Vzestup alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy pochází s největší pravděpodobností ze zvýšeného počtu neutrofilů.

Některé nežádoucí účinky dosud nebyly u lipegfilgrastimu pozorovány, ale jsou obecně připisovány G-CSF a jeho derivátům:

Poruchy krve a lymfatického systému

- Ruptura sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.4)
- Srpkovitá krize u pacientů se srpkovitou anémií (viz bod 4.4)

Cévní poruchy

- Syndrom kapilárního úniku
Při sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy syndromu kapilárního úniku po podání G-CSF nebo derivátů. Obecně se vyskytly u pacientů s pokročilým stádiem zhoubného onemocnění, se sepsí, užívajících léčivé přípravky vícesložkové chemoterapie nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).
- Aortitida (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom)
- Kožní vaskulitida

Poruchy ledvin a močových cest

- Glomerulonefritida (viz bod 4.4)

Pediatrická populace

Posouzení bezpečnosti u pediatrických pacientů je omezeno na údaje z klinických hodnocení z následujících studií:

- studie fáze I u celkem 21 pediatrických pacientů ve věku 2 až 16 let s Ewingovými nádory nebo rhabdomyosarkomem, kteří dostávali lipegfilgrastim po jednom cyklu chemoterapie (viz též bod 5.1).
- studie fáze II u celkem 21 pediatrických pacientů ve věku od 2 do 18 let s Ewingovými nádory nebo rhabdomyosarkomem, kteří dostávali jednu dávku lipegfilgrastimu na jeden cyklus chemoterapie, a to po dobu 4 po sobě následujících cyklů (viz též bod 5.1).

Celkový bezpečnostní profil u pediatrických pacientů se jevil podobný tomu, jenž byl pozorován v klinických hodnoceních u dospělých. Některé poruchy krve a lymfatického systému (anémie, lymfopenie, trombocytopenie) a gastrointestinální poruchy (zvracení) byly u pediatrických pacientů pozorovány s vyšší frekvencí než u dospělých pacientů v klinických hodnoceních (viz také bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním lipegfilgrastimu neexistují žádné zkušenosti. V případě předávkování je nutno pravidelně kontrolovat počet bílých krvinek a krevních destiček a pečlivě sledovat velikost sleziny (např. pomocí klinického vyšetření a ultrazvuku).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA14

Mechanismus účinku

Lipegfilgrastim je kovalentní konjugát filgrastimu s jednou molekulou methoxypolyethylenglykolu (PEG) navázanou přes karbohydrátový linker, složený z glycinu, kyseliny N-acetylneuraminové a N-acetylgalaktosaminu. Průměrná molekulová hmotnost je přibližně 39 kDa, z toho bílkovinná frakce představuje přibližně 48 %. Humánní G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Filgrastim je neglykosylovaný rekombinantní methionyl humánní G-CSF. Lipegfilgrastim je forma filgrastimu s prodlouženou působností, které je dosaženo snížením renální clearance. Lipegfilgrastim se váže na lidský receptor pro G-CSF stejně jako filgrastim a pegfilgrastim.

Farmakodynamické účinky

Lipegfilgrastim a filgrastim způsobují během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi spolu s lehkým zvýšením monocytů a/nebo lymfocytů. Tyto výsledky naznačují, že frakce G-CSF lipegfilgrastimu vykazuje očekávanou aktivitu tohoto růstového faktoru: stimulaci proliferace hematopoetických progenitorových buněk, diferenciaci na zralé buňky a jejich uvolnění do periferní krve. Tento účinek se netýká pouze linie neutrofilů, ale také jiných progenitorů jedné či více linií a pluripotentních hematopoetických kmenových buněk. G-CSF rovněž zvyšuje antibakteriální aktivitu neutrofilů, včetně fagocytózy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dávkování lipegfilgrastimu jednou za cyklus bylo zkoumáno ve dvou pivotních, randomizovaných dvojitě zaslepených klinických hodnoceních u pacientů s myelosupresivní chemoterapií.

První pivotní klinické hodnocení (fáze III) XM22-03 bylo aktivní látkou kontrolované klinické hodnocení u 202 pacientek s karcinomem prsu II. až IV. stupně, které absolvovaly až 4 cykly chemoterapie sestávající z doxorubicinu a docetaxelu. Pacientky byly randomizovány v poměru 1:1 pro podávání 6 mg lipegfilgrastimu nebo 6 mg pegfilgrastimu. Toto klinické hodnocení prokázalo, že podávání 6 mg lipegfilgrastimu nemělo horší hodnocení s ohledem na primární cílový parametr trvání závažné neutropenie (TZN) v prvním cyklu chemoterapie, než podávání 6 mg pegfilgrastimu (viz tabulka 3).

<i>Tabulka 3: TZN, závažná neutropenie (ZN) a febrilní neutropenie (FN) v 1. cyklu studie XM22-03 (ITT)</i>		
	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>TZN</u>		
Průměr ± SD (d)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ LS průměr	-0,186	
95 % CI	-0,461 až 0,089	
<u>ZN</u>		
Incidence (%)	51,5	43,6
<u>FN</u>		
Incidence (%)	3,0	1,0
ITT = Intent-to-treat populace (všichni randomizovaní pacienti) SD = směrodatná odchylka d = dny CI = interval spolehlivosti Δ LS průměr (průměrný rozdíl lipegfilgrastim – pegfilgrastim metodou nejmenších čtverců) a interval spolehlivosti (CI) multivariánní Poissonovou regresní analýzou		

Druhé pivotní klinické hodnocení (fáze III) XM22-04 bylo placebem kontrolované klinické hodnocení u 375 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří absolvovali až 4 cykly chemoterapie sestávající z cisplatiny a etoposidu. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro podávání buď 6 mg

lipegfilgrastimu, nebo placebo. Výsledky klinického hodnocení jsou uvedeny v tabulce 4. Při dokončení hlavní studie byl výskyt úmrtí 7,2 % (placebo) a 12,5 % (lipegfilgrastim 6 mg), ačkoli po 360 denním sledování byl celkový výskyt úmrtí podobný mezi placebem a lipegfilgrastimem (44,8 % a 44,0 %; bezpečnostní populace).

<i>Tabulka 4: TZN, ZN a FN v 1. cyklu studie XM22-04 (ITT)</i>		
	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
FN		
Incidence (%)	5,6	2,4
95% CI	0,121 až 1,260	
p-hodnota	0,1151	
TZN		
Průměr ± SD (d)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ LS průměr	-1,661	
95 % CI	-2,089 až -1,232	
p-hodnota	< 0,0001	
ZN		
Incidence (%)	59,2	32,1
Poměr šancí	0,325	
95% CI	0,206 až 0,512	
p-hodnota	<0,0001	
Δ LS průměr (průměrný rozdíl lipegfilgrastim – placebo metodou nejmenších čtverců), interval spolehlivosti (CI) a p-hodnota multivariální Poissonovou regresní analýzou Poměr šancí (lipegfilgrastim/placebo), CI a p-hodnota multivariální logistickou regresní analýzou		

Byla provedena peregistrační studie bezpečnosti XM22-ONC-40041 s cílem získat data o progresi onemocnění a mortalitě u pacientů s pokročilým skvamózním nebo neskvamózním karcinomem plic léčených lipegfilgrastimem po přidání k chemoterapii na bázi platiny. Zvýšené riziko progresse onemocnění nebo úmrtí nebylo u lipegfilgrastimu pozorováno.

Imunogenicita

Byla provedena analýza protilátek proti léčivé látce u 579 pacientů a zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván lipegfilgrastim, 188 pacientů a zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván pegfilgrastim a 121 pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Specifické protilátky proti léčivé látce, které vznikly po začátku léčby, byly zjištěny u 0,86 % subjektů, kterým byl podáván lipegfilgrastim, u 1,06 % subjektů, kterým byl podáván pegfilgrastim a u 1,65 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo. Nebyly pozorovány žádné neutralizující protilátky proti lipegfilgrastimu.

Pediatriká populace

U pediatrikých populací byly provedeny dvě klinické studie (XM22-07 a XM22-08) s lipegfilgrastimem v léčbě neutropenie navozené chemoterapií a prevenci febrilní neutropenie navozené chemoterapií. V obou studiích byl lipegfilgrastim dodáván ve skleněných injekčních lahvičkách obsahujících 10 mg lipegfilgrastimu v 1 ml roztoku pro subkutánní injekci.

Ve studii fáze I (XM22-07) byl 21 dětem ve věku 2 až 16 let s Ewingovými nádory nebo rhabdomyosarkomem podáván lipegfilgrastim v jedné subkutánní dávce 100 µg/kg (maximálně 6 mg, což je fixní dávka pro dospělé) 24 hodin po ukončení poslední chemoterapie v týdnu 1 režimu léčby. Režimy chemoterapie zahrnovaly: vinkristin, ifosfamid, doxorubicin a etoposid (VIDE); vinkristin, aktinomycin D a cyklofosfamid (VAC); nebo ifosfamid, vinkristin a aktinomycin D (IVA). Incidence FN se měnila podle věku (od 14,3 % do 71,4 %) s nejvyšší frekvencí ve skupině s nejvyšším věkem. Použití tří různých režimů léčby chemoterapií s měnícími se myelosupresivními účinky a věkovou distribucí komplikovalo srovnání účinnosti napříč věkovými skupinami.

Ve studii fáze II (XM22-08) byly 42 dětem ve věku 2 až <18 let s Ewingovými nádory nebo rhabdomyosarkomem podávány 4 po sobě jdoucí cykly chemoterapie v randomizovaném poměru 1:1 zahrnující buď lipegfilgrastim v dávce 100 µg/kg (až do maximální dávky 6 mg; 1 dávka na cyklus) nebo filgrastim v dávce 5 µg/kg (jednou denně po dobu nejméně 5 po sobě následujících dnů v cyklu [maximálně 14 dnů]). Režimy chemoterapie zahrnovaly: VIDE; VAC; IVA; vinkristin, doxorubicin a cyklofosfamid podávaný střídavě s ifosfamidem a etoposidem (VDC/IE); nebo ifosfamid, vinkristin, aktinomycin D a doxorubicin (IVADo). Primárním cílovým parametrem bylo trvání těžké neutropenie (DSN) v cyklu 1. DSN (průměr [standardní odchylka]) v cyklu 1 byla 2,7 (2,25) dne ve skupině s lipegfilgrastimem a 2,5 (2,09) dne ve skupině s filgrastimem (soubor pro analýzu dle protokolu [PP]). Celková incidence febrilní neutropenie byla 35 % ve skupině s lipegfilgrastimem a 42 % ve skupině s filgrastimem (soubor pro analýzu PP). Síla studie neodpovídala formálnímu testování hypotéz. Výsledky této studie je proto třeba interpretovat s opatrností.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné informace

Zdraví dobrovolníci

Ve 3 studiích (XM22-01, XM22-05, XM22-06) byl u zdravých dobrovolníků po podání jedné subkutánní injekce 6 mg lipegfilgrastimu medián dosažení maximální koncentrace v krvi 30 až 36 hodin a průměrný terminální poločas byl přibližně v rozmezí 32 až 62 hodin.

Po subkutánní injekci 6 mg lipegfilgrastimu zdravým dobrovolníkům do třech různých míst (horní část paže, břicho a stehno) byla biologická dostupnost (vrcholová koncentrace a plocha pod křivkou [AUC]) po subkutánní injekci do stehna nižší než po subkutánní injekci do břicha a horní části paže. Jak biologická dostupnost lipegfilgrastimu, tak pozorované rozdíly mezi místy aplikace injekce byly v tomto limitovaném hodnocení XM22-06 větší u mužů než u žen. Farmakodynamické účinky však byly podobné a nezávisely na pohlaví a místě aplikace injekce.

Metabolismus

Lipegfilgrastim je metabolizován intracelulární nebo extracelulární degradací proteolytickými enzymy. Lipegfilgrastim je pohlčen neutrofilů (nelineární proces) a poté v buňce rozložen endogenními proteolytickými enzymy. Za lineární dráhu pravděpodobně zodpovídá extracelulární degradace proteinů elastázou neutrofilů a jinými plazmatickými proteázami.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Data získaná *in vitro* naznačují, že lipegfilgrastim má malý nebo nemá žádný přímý účinek nebo účinek zprostředkovaný imunitním systémem na aktivitu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4/5. Proto není pravděpodobné, že by lipegfilgrastim ovlivňoval metabolismus prostřednictvím enzymů lidského cytochromu P450.

Zvláštní populace

Pacienti s rakovinou

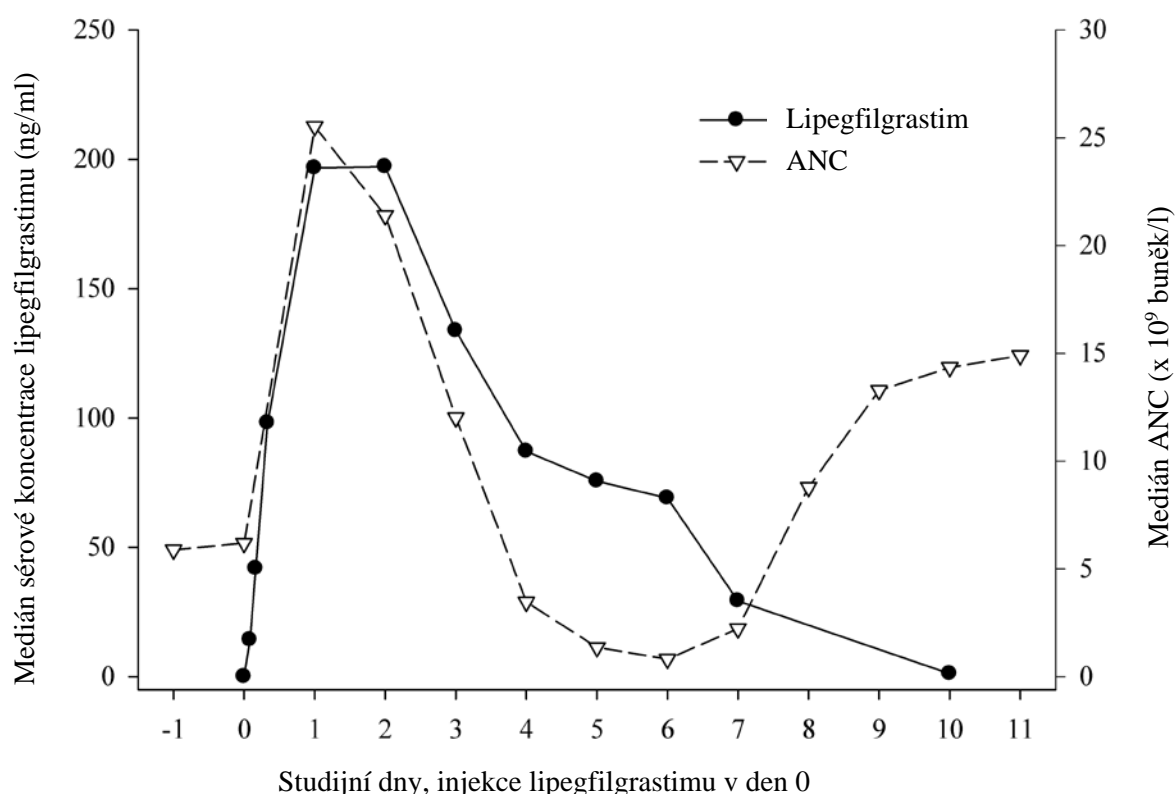
Ve 2 klinických hodnoceních (XM22-02 a XM22-03) u pacientek s karcinomem prsu, které užívaly chemoterapii sestávající z doxorubicinu a docetaxelu, bylo dosahováno průměrné maximální koncentrace v krvi 227 a 262 ng/ml při mediánu doby do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) 44 a 48 hodin. Průměrné terminální poločasy po jedné subkutánní injekci 6 mg lipegfilgrastimu během prvního cyklu chemoterapie byly 29 a 31 hodin. Po jedné subkutánní injekci 6 mg lipegfilgrastimu během čtvrtého cyklu byly maximální koncentrace v krvi nižší než koncentrace pozorované v prvním cyklu (průměrné hodnoty byly 77 a 111 ng/ml) a medián doby do jejich dosažení t_{max} byl 8 hodin. Průměrné terminální poločasy ve čtvrtém cyklu byly přibližně 39 a 42 hodin.

V klinickém hodnocení (XM22-04) u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří užívali chemoterapii sestávající z cisplatiny a etoposidu, bylo po jedné subkutánní injekci 6 mg lipegfilgrastimu během prvního cyklu chemoterapie dosaženo průměrné maximální koncentrace v krvi

317 ng/ml po mediánu doby do jejího dosažení t_{max} 24 hodin, a průměrný terminální poločas byl přibližně 28 hodin. Po podání jedné subkutánní injekce 6 mg lipegfilgrastimu během čtvrtého cyklu byla průměrná maximální koncentrace v krvi 149 ng/ml, medián doby do jejího dosažení t_{max} byl 8 hodin a průměrný terminální poločas byl přibližně 34 hodin.

Lipegfilgrastim je zřejmě eliminován prostřednictvím clearance zprostředkované neutrofily, tento mechanismus je však při vyšších dávkách saturován. V souladu s tímto samoregulačním mechanismem clearance klesají sérové koncentrace lipegfilgrastimu pomalu během přechodného nadiru počtu neutrofilů navozeného chemoterapií a rychle při následném nástupu zotavení počtu neutrofilů (viz obrázek 1).

Obrázek 1: Profil mediánu sérové koncentrace lipegfilgrastimu a mediánu absolutního počtu neutrofilů (ANC) u pacientů léčených chemoterapií po jedné injekci 6 mg lipegfilgrastimu



Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Vzhledem k mechanismu clearance, která je zprostředkována neutrofily, se neočekává, že by na farmakokinetiku lipegfilgrastimu měla vliv porucha funkce ledvin nebo jater.

Starší pacienti

Údaje získané na omezeném počtu pacientů nasvědčují, že farmakokinetika lipegfilgrastimu u starších pacientů (65 - 74 let) je podobná jako u mladších pacientů. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let.

Pediatriká populace

Ve studii fáze I (viz bod 5.1) byl geometrický průměr maximálních koncentrací v krvi (C_{max}) 243 ng/ml ve věkové skupině 2 až < 6 let, 255 ng/ml ve věkové skupině 6 až < 12 let a 224 ng/ml ve věkové skupině 12 až < 18 let po jedné subkutánní injekci 100 $\mu\text{g/kg}$ (maximálně 6 mg) lipegfilgrastimu při prvním cyklu chemoterapie. Maximální koncentrace v krvi bylo dosaženo po mediánu doby (t_{max}) 23,9 hodin, 30,0 hodin a 95,8 hodin, v uvedeném pořadí.

Farmakokinetické a farmakodynamické (FK-FD) modelování pediatrických dat (dětí ve věku od 2 do < 18 let, jimž byly podány dávky 100 $\mu\text{g/kg}$), včetně doplňujících údajů ze studie fáze II (viz bod 5.1) a v kombinaci s předchozími údaji o PK u dospělých potvrzuje, že u pediatrických pacientů bylo

dosaženo srovnatelných sérových expozic lipegfilgrastimu ve srovnání s dospělými pacienty a že parametry FK a FD byly srovnatelné ve všech studovaných hmotnostních pásmech pediatrických pacientů a podporují doporučení dávek podle rozmezí tělesné hmotnosti pro pediatrické pacienty.

Pacienti s nadváhou

S přírůstkem tělesné hmotnosti byl pozorován trend k nižší expozici lipegfilgrastimu. To může vést k nižším farmakodynamickým odpovědím u těžkých pacientů (> 95 kg). Následné snížení účinnosti u těchto pacientů nelze podle současných údajů vyloučit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a lokální snášenlivosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii reprodukční a vývojové toxicity u králíků byla po vysokých dávkách lipegfilgrastimu pozorována zvýšená incidence ztrát embryí po implantaci a potratů, pravděpodobně v důsledku zvýrazněného farmakodynamického účinku specifického pro králíky. Nebyly pozorovány žádné známky teratogenních účinků lipegfilgrastimu. Tyto nálezy jsou v souladu s výsledky získanými u G-CSF a jeho derivátů. Mezi publikovanými informacemi o G-CSF a jeho derivátech nejsou žádné údaje svědčící o nežádoucích účincích na fertilitu a vývoj embrya či plodu u potkanů nebo o prenatalních či postnatalních účincích, které se zároveň nevztahují k toxicitě pro matku. Je prokázáno, že filgrastim a pegfilgrastim mohou být u potkanů v nižších dávkách transportovány přes placentu; nejsou k dispozici žádné údaje pro lipegfilgrastim. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Sorbitol (E420)
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lonquex lze vyjmout z chladničky a uchovávat při teplotě do 25 °C nejvýše po jedno období nepřesahující délku 7 dní. Po vyjmutí z chladničky musí být léčivý přípravek spotřebován v této lhůtě nebo zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého borosilikátového skla typu I se zátkou z brombutylové pryže a hliníkovým těsnicím krytem s polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,6 ml roztoku.

Velikosti balení: 1 nebo 6 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok je třeba před použitím prohlédnout. Použit lze pouze čiré bezbarvé roztoky bez částic.

Před podáním injekce nechte roztok vytemperovat (15 °C – 25 °C).

Přípravkem se nesmí silněji třepat. Nadměrné třepání může způsobit agregaci a následně biologickou inaktivaci lipegfilgrastimu.

Přípravek Lonquex neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace je přípravek Lonquex určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý obsah každé injekční lahvičky musí být náležitě zlikvidován. Neuchovávejte žádnou část nepoužitého obsahu pro pozdější použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. července 2013.
Datum posledního prodloužení registrace: 8. května 2018.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Německo

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litva

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Německo

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lonquex 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
lipegfilgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 mg lipegfilgrastimu v 0,6 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg lipegfilgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,6 ml roztoku

1 předplněná injekční stříkačka s 0,6 ml roztoku s bezpečnostním systémem

4 předplněné injekční stříkačky s 0,6 ml roztoku s bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Přípravkem se nesmí silněji třepat.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/856/001 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem

EU/1/13/856/002 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/13/856/003 4 předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním systémem

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lonquex 6 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lonquex 6 mg injekce
lipegfilgrastim

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,6 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lonquex 6 mg/0,6 ml injekční roztok
lipegfilgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 mg lipegfilgrastimu v 0,6 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg lipegfilgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

6 injekčních lahviček

1 injekční lahvička

6 mg/0,6 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Přípravkem se nesmí silněji třepat.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/856/004 6 injekčních lahviček
EU/1/13/856/005 1 injekční lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lonquex 6 mg/0,6 ml injekce
lipegfilgrastim

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6 mg/0,6 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lonquex 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

lipegfilgrastim

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lonquex a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lonquex používat
3. Jak se Lonquex používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lonquex uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lonquex a k čemu se používá

Co je Lonquex

Lonquex obsahuje léčivou látku lipegfilgrastim. Lipegfilgrastim je dlouhodobě působící modifikovaná bílkovina, vytvářená pomocí biotechnologie bakterií nazývanou *Escherichia coli*. Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny a podobá se bílkovině (faktoru stimulujícímu kolonie granulocytů [G-CSF]), která se přirozeně tvoří ve Vašem těle.

K čemu se Lonquex používá

Přípravek Lonquex se používá u dospělých a dětí ve věku 2 let a starších.

Lékař Vám nebo Vašemu dítěti předepsal Lonquex, aby zkrátil trvání stavu zvaného neutropenie (nízký počet bílých krvinek) a snížil výskyt febrilní neutropenie (nízký počet bílých krvinek s horečkou). Tyto stavy mohou být způsobeny použitím cytotoxické chemoterapie (léků, které ničí rychle rostoucí buňky).

Jak Lonquex účinkuje

Lipegfilgrastim stimuluje kostní dřeň (tkáň, kde se tvoří nové krvinky) k vyšší produkci bílých krvinek. Bílé krvinky jsou důležité, protože pomáhají tělu bojovat s infekcí. Tyto krvinky jsou velmi citlivé na účinky chemoterapie, která může způsobit pokles jejich počtu v těle. Pokud se počet bílých krvinek příliš sníží, nemusí jich zbýt v těle dostatek k boji s bakteriemi a můžete být zvýšeně ohrožen(a) infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lonquex používat

Nepoužívejte Lonquex:

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergický(á) na lipegfilgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

- PŘED** použitím přípravku Lonquex se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:
- jestliže budete Vy nebo Vaše dítě mít bolesti v levém nadbřišku nebo v levém rameni. Mohlo by se jednat o následek postižení sleziny (viz bod 4, „Možné nežádoucí účinky“).
 - jestliže budete mít Vy nebo Vaše dítě kašel, horečku a potíže s dýcháním. Mohlo by se jednat o následek postižení plic (viz bod 4, „Možné nežádoucí účinky“).
 - jestliže máte Vy nebo Vaše dítě srpkovitou anemii, což je vrozené onemocnění, pro které je charakteristický srpkovitý tvar červených krvinek.
 - jestliže jste Vy nebo Vaše dítě dříve prodělal(a) alergické reakce na jiné léky, jako je tento (ze skupiny G-CSF například filgrastim, lenograstim nebo pegfilgrastim). Mohlo by být riziko stejné reakce na přípravek Lonquex.

Lékař Vám bude pravidelně vyšetřovat krev a sledovat různé složky krve a jejich hladiny. Lékař Vám nebo Vašemu dítěti také bude pravidelně vyšetřovat moč, protože jiné léky podobné tomuto přípravku (např. jiné látky stimulující růst kolonií granulocytů, jako je filgrastim, lenograstim nebo pegfilgrastim) mohou potenciálně poškodit drobné filtry uvnitř ledvin (glomerulonefritida; viz bod 4, „Možné nežádoucí účinky“).

Zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) byl vzácně hlášen u jiných léků podobných tomuto přípravku (například u filgrastimu, lenograstimu nebo pegfilgrastimu ze skupiny G-CSF). Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Lonquex se nedoporučuje u dětí mladších než 2 roky.

Další léčivé přípravky a Lonquex

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Lonquex nebyl testován u těhotných žen. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, je důležité, abyste svého lékaře informovala, protože se lékař možná rozhodne, že tento přípravek nemáte užívat.

Není známo, zda se léčivá látka přítomná v tomto přípravku vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení má být proto během léčby přerušeno.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Lonquex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Lonquex obsahuje sorbitol a sodík

Tento přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Lonquex používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je

Doporučená dávka je jedna předplněná injekční stříkačka (6 mg lipegfilgrastimu) *jednou za jeden cyklus chemoterapie*.

Předplněná injekční stříkačka je vhodná pouze pro dospělé a děti s tělesnou hmotností 45 kg a vyšší.

Přípravek Lonquex je také k dispozici v injekční lahvičce pro děti s tělesnou hmotností nižší než 45 kg. Doporučená dávka bude vycházet z jejich tělesné hmotnosti a odpovídající dávku podá lékař nebo zdravotní sestra.

Kdy se Lonquex používá

Dávka přípravku Lonquex bude normálně podána v injekci přibližně 24 hodin po poslední dávce chemoterapie na konci každého cyklu chemoterapie.

Jak se aplikují injekce?

Tento přípravek se podává jako injekce z předplněné injekční stříkačky. Tato injekce se podává do tkáně těsně pod kůži (tzv. subkutánní injekce).

Lékař Vám možná navrhne, abyste se naučil(a), jak si injekce tohoto přípravku aplikovat sám/sama nebo jak injekci podat svému dítěti. Lékař nebo zdravotní sestra Vám dají pokyny, jak to provádět. Bez tohoto nácviku se nepokoušejte o samostatnou aplikaci přípravku Lonquex sobě nebo svému dítěti. Informace potřebné k použití předplněné injekční stříkačky naleznete v části „Informace k injekčnímu podávání pacientem samotným nebo k podávání dítěti“. Správná léčba Vašeho onemocnění nebo onemocnění Vašeho dítěte však vyžaduje blízkou a trvalou spolupráci s lékařem.

Informace k injekčnímu podávání pacientem samotným nebo k podávání dítěti

Tato část obsahuje informace k podkožnímu podávání injekcí přípravku Lonquex pacientem sobě samému nebo dítěti. Je důležité, abyste se nepokoušel(a) aplikovat si injekci sám/sama sobě nebo svému dítěti, dokud nebudete dostatečně zaškolen(a) svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Jestliže si nejste jistý(á), jak si aplikovat injekci nebo ji aplikovat svému dítěti nebo máte jakékoliv otázky, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jak se Lonquex používá

Injekci musíte podat sobě nebo svému dítěti do tkáně těsně pod kůži. Tomuto způsobu aplikace se říká podkožní (subkutánní) injekce.

Potřebné vybavení

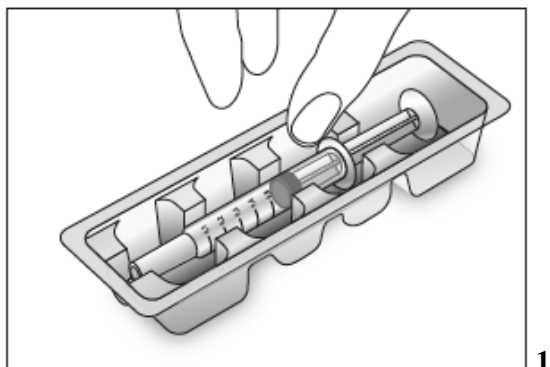
K podání injekce sobě samému nebo svému dítěti do tkáně pod kůži budete potřebovat toto vybavení:

- předplněná injekční stříkačka s přípravkem Lonquex,
- čtvereček navlhčený alkoholem,
- kus gázového obvazu nebo sterilní gázový tampon,
- schránka na ostré předměty (zhotovená z plastu a poskytnutá nemocnicí nebo lékárnou) k bezpečné likvidaci použitých injekčních stříkaček.

Jak postupovat před injekcí

1. Vyjměte lék z chladničky.
 2. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku z blistru (viz obrázek 1). Předplněnou injekční stříkačku neberte za píst ani za chránič jehly.
 3. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněné injekční stříkačky (EXP). Přípravek nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce.
 4. Zkontrolujte vzhled přípravku Lonquex. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud obsahuje částice nebo je zakalený, nesmíte jej použít.
 5. Přípravkem Lonquex se nesmí silněji třepat, protože to může mít vliv na jeho účinnost.
 6. Aby byla aplikace injekce příjemnější:
 - nechejte předplněnou injekční stříkačku odstát po dobu 30 minut, aby dosáhla pokojové teploty (nejvýše 25 °C) nebo
 - předplněnou injekční stříkačku po dobu několika minut opatrně podržte v ruce.
- Nezahřívajte** přípravek Lonquex žádným jiným způsobem (například jej nezahřívajte v mikrovlnné troubě nebo horké vodě).
7. Chránič jehly **nesnímejte** z injekční stříkačky, dokud nejste připraven(a) k aplikaci injekce.

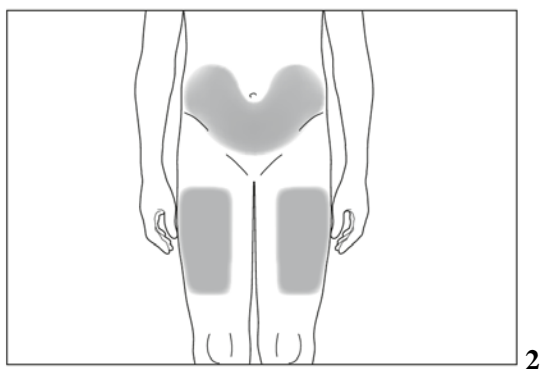
8. Najděte si pohodlné dobře osvětlené místo. Uložte všechny pomůcky tak, abyste na ně pohodlně dosáhl(a) (předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Lonquex, čtvereček navlhčený alkoholem, kus gázového obvazu nebo sterilní gázový tampon a schránku na ostré předměty).
9. **Důkladně si umyjte ruce.**



Kam podat injekci

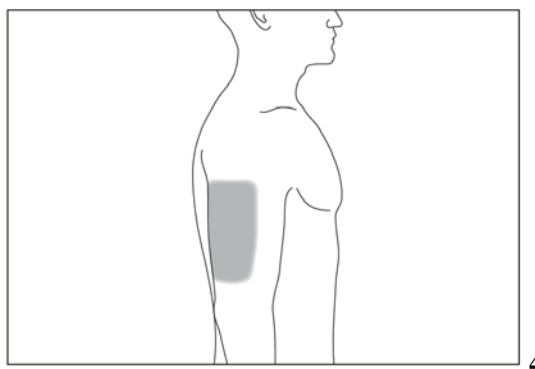
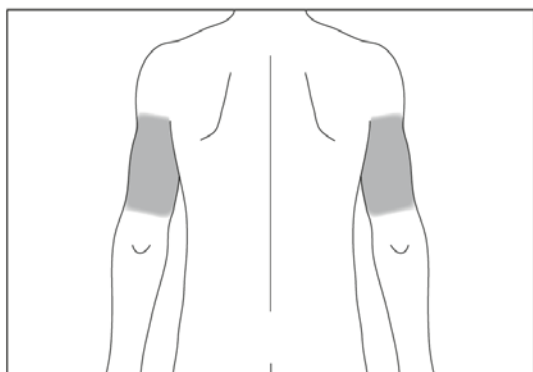
Nejvhodnějšími místy pro podání injekce jsou:

- horní část stehen,
- břicho (viz šedé plochy na obrázku 2) s výjimkou kůže v bezprostředním okolí pupku.



Pokud Vám podává injekci druhá osoba nebo pokud podáváte injekci svému dítěti, lze rovněž injekci aplikovat:

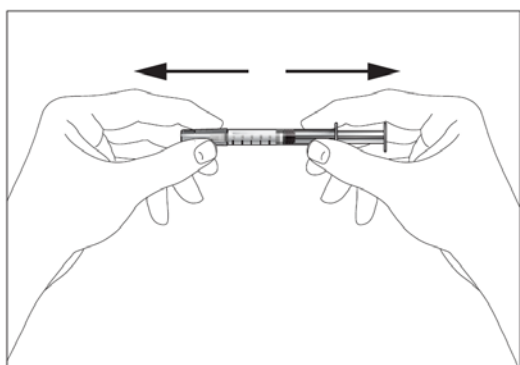
- do horní části paže zezadu nebo ze strany (viz šedé plochy na obrázku 3 a 4).



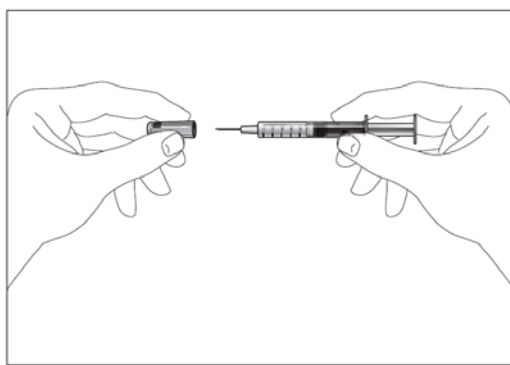
Jak se připravit k podání injekce

Než aplikujete injekci přípravku Lonquex sobě samému nebo svému dítěti, musíte provést následující kroky:

1. Vydezinfikujte místo injekce na kůži pomocí čtverečku navlhčeného alkoholem.
2. Uchopte injekční stříkačku a bez kroucení opatrně sejměte chránič z jehly. Táhněte rovně, jak ukazují obrázky 5 a 6. Nedotýkejte se jehly a netlačte na píst.

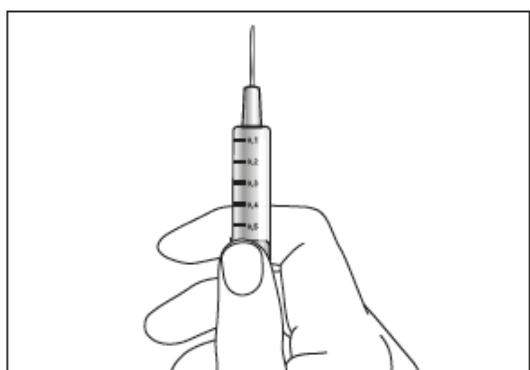


4



6

3. Můžete si všimnout malých bublinek vzduchu v předplněné injekční stříkačce. Pokud jsou přítomny vzduchové bublinky, podržte stříkačku tak, aby jehla směřovala nahoru (viz obrázek 7) a jemně poklepejte prsty na injekční stříkačku, aby vystoupaly k její horní části. Ze stříkačky směřující vzhůru vytlačte vzduch pomalým stlačením pístu.

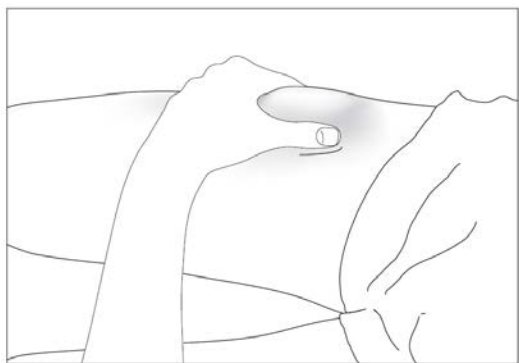


7

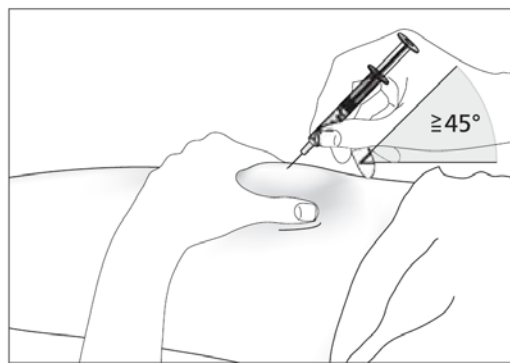
4. Nyní můžete předplněnou injekční stříkačku použít.

Jak podat injekci sám/sama sobě nebo dítěti

1. Volně, bez mačkání, uchopte mezi palec a ukazováček vydezinfikovanou kožní řasu (viz obrázek 8).
2. Zaveďte celou jehlu do kůže, jak Vám ukázal lékař nebo zdravotní sestra. Úhel mezi injekční stříkačkou a kůží nesmí být příliš úzký (nejméně 45°, viz obrázek 9).
3. Pomalu a rovnoměrně vstříkněte kapalinu do tkáně. Nadále držte kožní řasu.
4. Po vstříknutí kapaliny vytáhněte jehlu a pusťte kůži.
5. Na několik sekund přitlačte na místo vpichu kus gázového obvazu nebo sterilní gázový tampon.
6. Každou injekční stříkačku použijte pouze na jednu injekci. Případný zbytek přípravku Lonquex v injekční stříkačce nepoužívejte.



8



9

Pamatujte

Máte-li jakýkoli problém, požádejte o radu či pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Likvidace použitých injekčních stříkaček

- Nenasazujte chránič zpět na použité jehly.
- Použité injekční stříkačky vložte do schránky na ostré předměty a tuto schránku uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Až se schránka naplní, zlikvidujte ji podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Nikdy nevyhazujte použité injekční stříkačky do odpadkového koše na běžný domácí odpad.

Informace k injekčnímu podávání pacientem samotným nebo k podávání dítěti

Tato část obsahuje informace k podkožnímu podávání injekcí přípravku Lonquex pacientem sobě samému nebo dítěti. Je důležité, abyste se nepokoušel(a) aplikovat injekci sám/sama sobě nebo svému dítěti, dokud nebudete dostatečně zaškolen(a) svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Jestliže si nejste jistý(á), jak si aplikovat injekci nebo máte jakékoliv otázky, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jak se Lonquex používá

Injekci musíte podat sobě nebo svému dítěti do tkáně těsně pod kůži. Tomuto způsobu aplikace se říká podkožní (subkutánní) injekce.

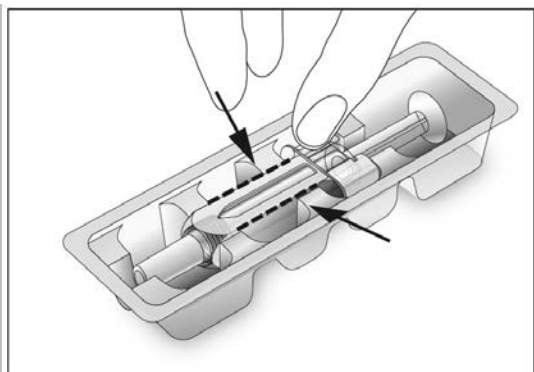
Potřebné vybavení

K podání injekce sobě samému nebo svému dítěti do tkáně pod kůži budete potřebovat toto vybavení:

- předplněná injekční stříkačka s přípravkem Lonquex,
- čtvereček navlhčený alkoholem,
- kus gázového obvazu nebo sterilní gázový tampon.

Jak postupovat před injekcí

1. Vyjměte lék z chladničky.
 2. Otevřete blistr a vyjměte předplněnou injekční stříkačku z blistru (viz obrázek 1). Předplněnou injekční stříkačku neberte za píst ani za chránič jehly. Mohl by se poškodit bezpečnostní systém.
 3. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněné injekční stříkačky (EXP). Přípravek nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce.
 4. Zkontrolujte vzhled přípravku Lonquex. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud obsahuje částice nebo je zakalený, nesmíte jej použít.
 5. Přípravkem Lonquex se nesmí silněji třepat, protože to může mít vliv na jeho účinnost.
 6. Aby byla aplikace injekce příjemnější:
 - nechte předplněnou injekční stříkačku odstát po dobu 30 minut, aby dosáhla pokojové teploty (nejvýše 25 °C) nebo
 - předplněnou injekční stříkačku po dobu několika minut opatrně podržte v ruce.
- Nezahřívajte** přípravek Lonquex žádným jiným způsobem (například jej nezahřívajte v mikrovlnné troubě nebo horké vodě).
7. Chránič jehly **nesnímejte** z injekční stříkačky, dokud nejste připraven(a) k aplikaci injekce.
 8. Najděte si pohodlné dobře osvětlené místo. Uložte všechny pomůcky tak, abyste na ně pohodlně dosáhl(a) (předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Lonquex, čtvereček navlhčený alkoholem a kus gázového obvazu nebo sterilní gázový tampon).
 9. **Důkladně si umyjte ruce.**

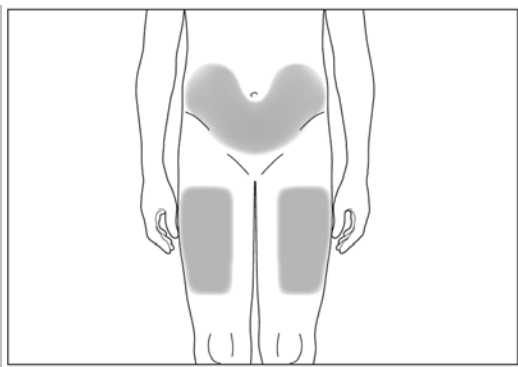


1

Kam podat injekci

Nejvhodnějšími místy pro podání injekce jsou:

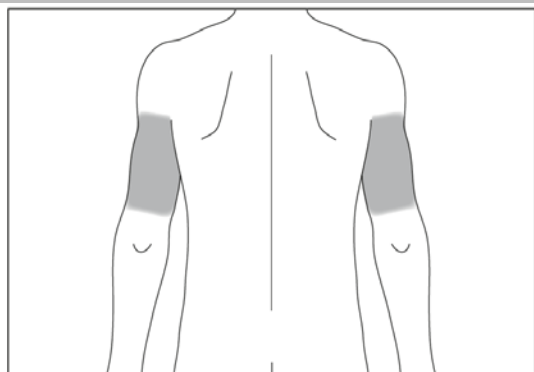
- horní část stehen,
- břicho (viz šedé plochy na obrázku 2) s výjimkou kůže v bezprostředním okolí pupku.



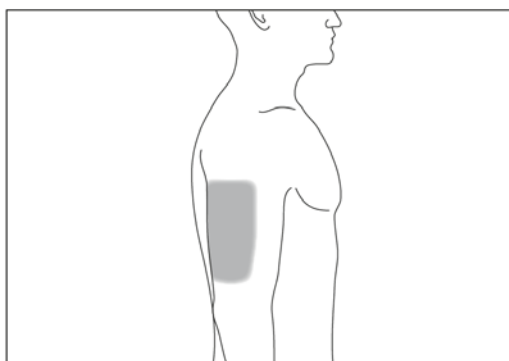
2

Pokud Vám podává injekci druhá osoba nebo pokud podáváte injekci svému dítěti, lze rovněž injekci aplikovat:

- do horní části paže zezadu nebo ze strany (viz šedé plochy na obrázku 3 a 4).



3

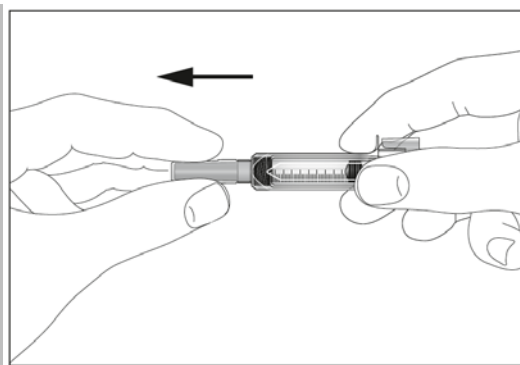


4

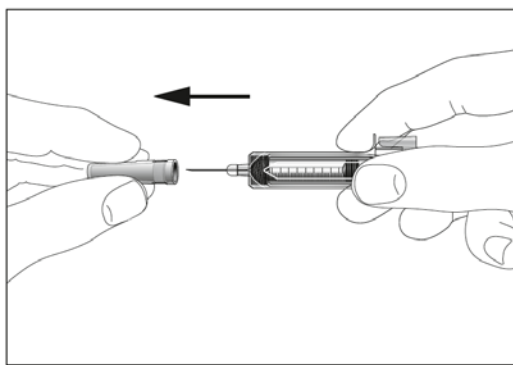
Jak se připravit k podání injekce

Než aplikujete injekci přípravku Lonquex sobě nebo svému dítěti, musíte provést následující kroky:

1. Vydezinfikujte místo injekce na kůži pomocí čtverečku navlhčeného alkoholem.
2. Uchopte injekční stříkačku a bez kroucení opatrně sejměte chránič z jehly. Táhněte rovně, jak ukazují obrázky 5 a 6. Nedotýkejte se jehly a netlačte na píst.

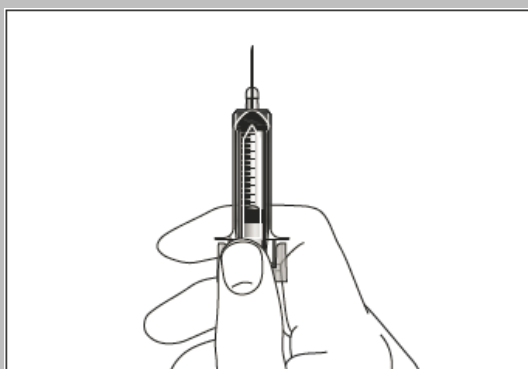


5



6

3. Můžete si všimnout malých bublinek vzduchu v předplněné injekční stříkačce. Pokud jsou přítomny vzduchové bublinky, podržte stříkačku tak, aby jehla směřovala nahoru (viz obrázek 7) a jemně poklepejte prsty na injekční stříkačku, aby vystoupaly k její horní části. Ze stříkačky směřující vzhůru vytlačte vzduch pomalým stlačením pístu.

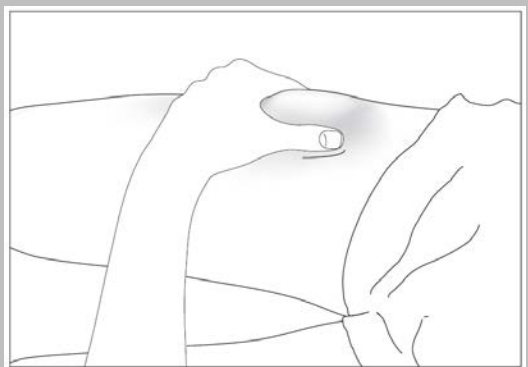


7

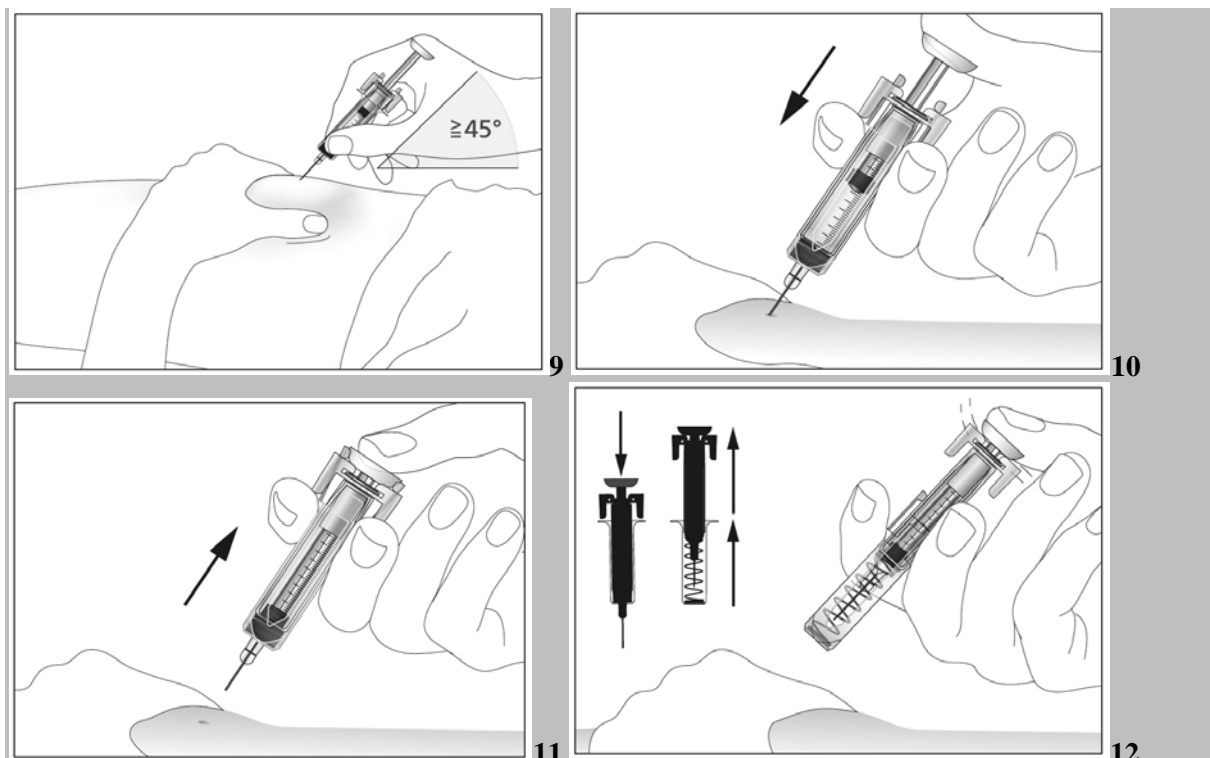
4. Nyní můžete předplněnou injekční stříkačku použít.

Jak podat injekci sám/sama sobě nebo dítěti

1. Volně, bez mačkání, uchopte mezi palec a ukazováček vydezinfikovanou kožní řasu (viz obrázek 8).
2. Zaveďte celou jehlu do kůže, jak Vám ukázal lékař nebo zdravotní sestra. Úhel mezi injekční stříkačkou a kůží nesmí být příliš úzký (nejméně 45°, viz obrázek 9).
3. Pomalu a rovnoměrně vstříkněte kapalinu do tkáně. Nadále držte kožní řasu (viz obrázek 10).
4. Zatlačte píst co nejdále, aby se vstříkla všechna kapalina. S pístem stále stlačeným do krajní polohy vytáhněte jehlu z kůže (viz obrázek 11). Poté uvolněte píst. Bezpečnostní systém se ihned aktivuje. Celá jehla a stříkačka budou okamžitě automaticky vtaženy zpět do chrániče, takže se nemůžete píchnout (viz obrázek 12).
5. Na několik sekund přitlačte na místo vpichu kus gázového obvazu nebo sterilní gázový tampon.
6. Každou předplněnou injekční stříkačku použijte pouze na jednu injekci.



8



Pamatujte

Máte-li jakýkoli problém, požádejte o radu či pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Lonquex, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) více přípravku Lonquex, než jste měl(a), poraďte se se svým lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) použít Lonquex

Pokud jste zapomněl(a) na injekci, poraďte se se svým lékařem, kdy si máte aplikovat další dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky

- Méně často (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby ze 100) byly hlášeny alergické reakce, jako je například kožní vyrážka, vyvýšené svědivé okrsky kůže a závažné alergické reakce se slabostí, poklesem krevního tlaku, potíženími s dýcháním a otokem obličeje. Jestliže se domníváte, že máte tento typ reakce, musíte přerušit podávání injekce přípravku Lonquex a okamžitě si zajistit lékařskou pomoc.
- U jiných léků podobných přípravku Lonquex bylo méně často hlášeno zvětšení sleziny a případy ruptury (roztržení) sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné. Je důležité, abyste okamžitě oznámil(a) svému lékaři, jestliže pocítíte **bolest v levém nadbříšku nebo v levém rameni**, protože může souviset s problémem se slezinou.
- Kašel, horečka a potíže s dýcháním nebo bolest při dýchání mohou být známkou méně častých závažných plicních nežádoucích účinků, jako je například pneumonie (zápal plic) nebo syndrom akutní dechové tísně, které mohou být smrtelné. Jestliže máte horečku nebo kterýkoli z těchto příznaků, je důležité, abyste to okamžitě oznámil(a) svému lékaři.

- Je důležité, abyste ihned kontaktoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou následující příznaky: otok nebo opuchlina, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušnost, otok břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky mají obvykle rychlý nástup. Mohou to být příznaky onemocnění hlášeného s neznámou četností (z dostupných údajů nelze četnost určit), nazývaného „syndrom kapilárního úniku“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do Vašeho těla a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- Muskuloskeletální bolesti, jako jsou bolesti kostí a kloubů, svalů, končetin, hrudníku, krku nebo zad. Budete-li mít silné bolesti svalů a kostí, řekněte to svému lékaři.
- Nausea (pocit na zvracení).

Časté (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby z 10)

- Snížení počtu krevních destiček, které zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku modřin.
- Bolesti hlavy.
- Kožní reakce, jako je například zarudnutí nebo vyrážka.
- Nízké hladiny draslíku v krvi, které mohou způsobovat svalovou slabost, svalové záškuby nebo abnormální srdeční rytmus.
- Bolesti na hrudníku.
- Vykašlávání krve.

Méně časté (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby ze 100)

- Zvýšení počtu bílých krvinek.
- Místní reakce v místě vpichu, jako je například bolest nebo zatvrdnutí.
- Může dojít k některým změnám v krvi, ty však budou zjištěny běžnými krevními testy.
- Plicní krvácení.

Četnost není známa (frekvenci nelze odhadnout z dostupných údajů)

- Zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u podobných léků, u přípravku Lonquex však zatím nikoli

- Srpkovité krize u pacientů se srpkovitou anemií.
- Švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé vředy na kůži končetin a někdy i na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom).
- Zánět krevních cév v kůži.
- Poškození drobných filtrů uvnitř ledvin (glomerulonefritida; viz bod 2, „Upozornění a opatření“).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Lonquex uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku na předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lonquex lze vyjmout z chladničky a uchovávat při teplotě do 25 °C nejvýše po jedno období nepřesahující délku 3 dny. Po vyjmutí z chladničky musí být lék v této lhůtě spotřebován nebo zlikvidován.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený nebo v něm jsou přítomny částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Lonquex obsahuje

- Léčivou látkou je lipegfilgrastim. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 mg lipegfilgrastimu. Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg lipegfilgrastimu.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak Lonquex vypadá a co obsahuje toto balení

Lonquex je injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce s fixní injekční jehlou v blistru. Lonquex je čirý bezbarvý roztok. Pokud obsahuje částice nebo je zakalený, nesmíte jej použít.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml roztoku.

Lonquex je k dispozici v balení obsahujícím 1 a 4 předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním systémem nebo 1 předplněnou injekční stříkačku bez bezpečnostního systému.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Německo

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Specifar A.B.E.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

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

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lonquex 6 mg/0,6 ml injekční roztok

lipegfilgrastim

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lonquex a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Lonquex podán
3. Jak se Lonquex podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lonquex uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lonquex a k čemu se používá

Co je Lonquex

Lonquex obsahuje léčivou látku lipegfilgrastim. Lipegfilgrastim je dlouhodobě působící modifikovaná bílkovina, vytvářená pomocí biotechnologie bakterií nazývanou *Escherichia coli*. Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny a podobá se bílkovině (faktoru stimulujícímu kolonie granulocytů [G-CSF]), která se přirozeně tvoří ve Vašem těle.

K čemu se Lonquex používá

Přípravek Lonquex se používá u dospělých a dětí ve věku 2 roky a starších.

Lékař Vám nebo Vašemu dítěti předepsal Lonquex, aby zkrátil trvání stavu zvaného neutropenie (nízký počet bílých krvinek) a snížil výskyt febrilní neutropenie (nízký počet bílých krvinek s horečkou). Tyto stavy mohou být způsobeny použitím cytotoxické chemoterapie (léků, které ničí rychle rostoucí buňky).

Jak Lonquex účinkuje

Lipegfilgrastim stimuluje kostní dřeň (tkáň, kde se tvoří nové krvinky) k vyšší produkci bílých krvinek. Bílé krvinky jsou důležité, protože pomáhají tělu bojovat s infekcí. Tyto krvinky jsou velmi citlivé na účinky chemoterapie, která může způsobit pokles jejich počtu v těle. Pokud se počet bílých krvinek příliš sníží, nemusí jich zbýt v těle dostatek k boji s bakteriemi a můžete být zvýšeně ohrožen(a) infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Lonquex podán

Lonquex nesmí být použit:

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergický(á) na lipegfilgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

PŘED použitím přípravku Lonquex se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže budete Vy nebo Vaše dítě mít bolesti v levém nadbřišku nebo v levém rameni. Mohlo by se jednat o následek postižení sleziny (viz bod 4, „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže budete mít Vy nebo Vaše dítě kašel, horečku a potíže s dýcháním. Mohlo by se jednat o následek postižení plic (viz bod 4, „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže máte Vy nebo Vaše dítě srpkovitou anemii, což je vrozené onemocnění, pro které je charakteristický srpkovitý tvar červených krvinek.
- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě dříve prodělal(a) alergické reakce na jiné léky, jako je tento (ze skupiny G-CSF například filgrastim, lenograstim nebo pegfilgrastim). Mohlo by být riziko stejné reakce na přípravek Lonquex.

Lékař Vám bude pravidelně vyšetřovat krev a sledovat různé složky krve a jejich hladiny. Lékař Vám nebo Vašemu dítěti také bude pravidelně vyšetřovat moč, protože jiné léky podobné tomuto přípravku (např. jiné látky stimulující růst kolonií granulocytů, jako je filgrastim, lenograstim nebo pegfilgrastim) mohou potenciálně poškodit drobné filtry uvnitř ledvin (glomerulonefritida; viz bod 4, „Možné nežádoucí účinky“).

Zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) byl vzácně hlášen u jiných léků podobných tomuto přípravku (například u filgrastimu, lenograstimu nebo pegfilgrastimu ze skupiny G-CSF). Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Lonquex se nedoporučuje u dětí mladších než 2 roky.

Další léčivé přípravky a Lonquex

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Lonquex nebyl testován u těhotných žen. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, je důležité, abyste svého lékaře informovala, protože se lékař možná rozhodne, že tento přípravek nemáte užívat.

Není známo, zda se léčivá látka přítomná v tomto přípravku vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení má být proto během léčby přerušeno.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Lonquex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Lonquex obsahuje sorbitol a sodík

Tento přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Lonquex podává

Přípravek Lonquex normálně podává lékař nebo zdravotní sestra. Injekce se podává do tkáně těsně pod kůži (podkožní injekce).

Doporučená dávka přípravku je

Doporučená dávka pro dospělé je 6 mg (jedna injekční lahvička obsahující 0,6 ml) jednou za jeden cyklus chemoterapie.

Doporučená dávka pro děti a dospívající vychází z tělesné hmotnosti:

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (jednou za cyklus chemoterapie)
< 10	0,6 mg (0,06 ml)
≥ 10 až < 20	1,5 mg (0,15 ml)
≥ 20 až < 30	2,5 mg (0,25 ml)
≥ 30 až < 45	4,0 mg (0,40 ml)
≥ 45	6,0 mg (0,60 ml)

Přípravek Lonquex je také k dispozici v předplněné injekční stříkačce obsahující 6 mg určené pro dospělé a všechny děti s tělesnou hmotností 45 kg a vyšší.

Kdy se Lonquex podává

Dávka přípravku Lonquex bude normálně podána v injekci přibližně 24 hodin po poslední dávce chemoterapie na konci každého cyklu chemoterapie.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky

- Méně často (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby ze 100) byly hlášeny alergické reakce, jako je například kožní vyrážka, vyvýšené svědivé okrsky kůže a závažné alergické reakce se slabostí, poklesem krevního tlaku, potížemi s dýcháním a otokem obličeje. Jestliže se domníváte, že máte tento typ reakce, musíte přerušit podávání injekce přípravku Lonquex a okamžitě si zajistit lékařskou pomoc.
- U jiných léků podobných přípravku Lonquex bylo méně často hlášeno zvětšení sleziny a případy ruptury (roztržení) sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné. Je důležité, abyste okamžitě oznámil(a) svému lékaři, jestliže pocítíte **bolest v levém nadbřišku nebo v levém rameni**, protože může souviset s problémem se slezinou.
- Kašel, horečka a potíže s dýcháním nebo bolest při dýchání mohou být známkou méně častých závažných plicních nežádoucích účinků, jako je například pneumonie (zápal plic) nebo syndrom akutní dechové tísně, které mohou být smrtelné. Jestliže máte horečku nebo kterýkoli z těchto příznaků, je důležité, abyste to okamžitě oznámil(a) svému lékaři.
- Je důležité, abyste ihned kontaktoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou následující příznaky: otok nebo opuchlina, které mohou být spojeny s méně častým močením, dušnost, otok břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky mají obvykle rychlý nástup. Mohou to být příznaky onemocnění hlášeného s neznámou četností (z dostupných údajů nelze četnost určit), nazývaného „syndrom kapilárního úniku“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do Vašeho těla a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- Muskuloskeletální bolesti, jako jsou bolesti kostí a kloubů, svalů, končetin, hrudníku, krku nebo zad. Budete-li mít silné bolesti svalů a kostí, řekněte to svému lékaři.
- Nausea (pocit na zvracení).

Časté (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby z 10)

- Snížení počtu krevních destiček, které zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku modřin.
- Bolesti hlavy.
- Kožní reakce, jako je například zarudnutí nebo vyrážka.

- Nízké hladiny draslíku v krvi, které mohou způsobovat svalovou slabost, svalové záškuby nebo abnormální srdeční rytmus.
- Bolesti na hrudníku.
- Vykašlávání krve.

Méně časté (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby ze 100)

- Zvýšení počtu bílých krvinek.
- Místní reakce v místě vpichu, jako je například bolest nebo zatvrdnutí.
- Může dojít k některým změnám v krvi, ty však budou zjištěny běžnými krevními testy.
- Plicní krvácení.

Četnost není známá (frekvenci nelze odhadnout z dostupných údajů)

- Zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u podobných léků, u přípravku Lonquex však zatím nikoli

- Srpkovité krize u pacientů se srpkovitou anemií.
- Švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé vředy na kůži končetin a někdy i na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom).
- Zánět krevních cév v kůži.
- Poškození drobných filtrů uvnitř ledvin (glomerulonefritida; viz bod 2, „Upozornění a opatření“).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Lonquex uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lonquex lze vyjmout z chladničky a uchovávat při teplotě do 25 °C nejvýše po jedno období nepřesahující délku 7 dní. Po vyjmutí z chladničky musí být lék v této lhůtě spotřebován nebo zlikvidován.

Tento přípravek se nesmí používat, pokud je zakalený nebo v něm jsou přítomny částice.

6. Obsah balení a další informace

Co Lonquex obsahuje

- Léčivou látkou je lipegfilgrastim. Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg lipegfilgrastimu. Jedna injekční lahvička o obsahu 0,6 ml obsahuje 6 mg lipegfilgrastimu.

- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak Lonquex vypadá a co obsahuje toto balení

Lonquex je injekční roztok (injekce) dodávaný ve skleněné injekční lahvičce obsahující čirý a bezbarvý roztok.

Lonquex je k dispozici v balení obsahujícím 1 nebo 6 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Německo

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.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

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotnické pracovníky:

Uchovávání a kontrola

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před podáním injekce nechte roztok vytemperovat (15 °C – 25 °C).

Po vyjmutí z chladničky může být přípravek Lonquex uchováván při teplotě do 25 °C nejvýše po jedno období nepřesahující délku 7 dní.

Roztok je třeba před použitím prohlédnout. Použit lze pouze čiré bezbarvé roztoky bez částic.

Přípravkem se nesmí silněji třepat. Nadměrné třepání může způsobit agregaci a následně biologickou inaktivaci lipegfilgrastimu.

Způsob podání

Doporučená dávka má být aplikována v injekci subkutánně (s.c.) pomocí vhodné injekční stříkačky s odpovídající stupnicí pro předepsanou dávku.

Injekce se podává do břicha, horní části paže nebo stehna.

Přípravek Lonquex je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý obsah každé injekční lahvičky musí být náležitě zlikvidován. Neuchovávejte žádnou část nepoužitého obsahu pro pozdější použití.

Lonquex nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Postup pro správnou likvidaci

Veškerý nepoužitý přípravek, všechny předměty, které přišly do kontaktu s přípravkem, a odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.