

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonquex 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Lonquex 6 mg/0,6 mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di lipegfilgrastim* in 0,6 mL di soluzione.

Flaconcino

Ogni flaconcino contiene 6 mg di lipegfilgrastim* in 0,6 mL di soluzione.

Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 10 mg di lipegfilgrastim.

Il principio attivo è un coniugato covalente di filgrastim** e metossi polietilenglicole (PEG), legati mediante un linker carboidratico.

*Sulla base del solo contenuto proteico. La concentrazione è 20,9 mg/mL (cioè 12,6 mg per siringa preriempita o flaconcino) includendo la porzione PEG e il linker carboidratico.

**Filgrastim (fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie [G-CSF]) è prodotto in cellule di *Escherichia coli* con la tecnologia del DNA ricombinante.

La potenza di questo medicinale non deve essere paragonata alla potenza di altre proteine peghilate o non peghilate della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Eccipienti con effetti noti

Ogni siringa preriempita o flaconcino contiene 30 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lonquex è indicato negli adulti e nei bambini di età pari e superiore a 2 anni per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica per il trattamento di neoplasie maligne (ad eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Lonquex deve essere avviato e supervisionato da medici esperti in oncologia o ematologia.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è 6 mg (0,6 mL di soluzione in una singola siringa preriempita o in un singolo flaconcino) di Lonquex per ogni ciclo di chemioterapia, da somministrare circa 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.

Bambini di età pari e superiore a 2 anni

La dose raccomandata di Lonquex per i pazienti pediatrici si basa sul peso corporeo seguendo la tabella sottostante:

Tabella 1: Dose raccomandata per bambini di età pari e superiore a 2 anni

<u>Peso corporeo (kg)</u>	<u>Dose (per ogni ciclo di chemioterapia, somministrata circa 24 ore dopo la chemioterapia citotossica)</u>
<10	0,6 mg (0,06 mL)
da ≥10 a <20	1,5 mg (0,15 mL)
da ≥20 a <30	2,5 mg (0,25 mL)
da ≥30 a <45	4,0 mg (0,40 mL)
≥45	6,0 mg (0,60 mL)

Per i bambini di peso pari o superiore a 45 kg, Lonquex può essere usato nella formulazione in flaconcino o in siringa preriempita.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Negli studi clinici condotti con un numero limitato di pazienti anziani non sono state osservate differenze significative correlate all'età in merito al profilo di efficacia o di sicurezza di lipegfilgrastim. Pertanto, non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani.

Compromissione renale

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Compromissione epatica

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Pazienti pediatrici (bambini di età inferiore a 2 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Lonquex nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La soluzione deve essere iniettata per via sottocutanea (s.c.). L'iniezione deve essere effettuata nell'addome, nella parte superiore del braccio o nella coscia.

Siringa preriempita

L'autosomministrazione di Lonquex deve essere effettuata solo da pazienti ben motivati, adeguatamente addestrati e che possano rivolgersi a un esperto per eventuali consigli. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella clinica del paziente.

Generale

La sicurezza e l'efficacia di Lonquex non sono state studiate in pazienti trattati con chemioterapia a dosi elevate. Lonquex non deve essere utilizzato per aumentare la dose della chemioterapia citotossica oltre i regimi posologici standard.

Reazioni allergiche e immunogenicità

I pazienti ipersensibili al G-CSF o ai suoi derivati sono anche a rischio di reazioni di ipersensibilità a lipegfilgrastim, dovute a una possibile reattività crociata. A causa del rischio di reazioni crociate, in questi pazienti non deve essere iniziata una terapia a base di lipegfilgrastim.

La maggior parte dei medicinali biologici induce un certo livello di risposta anticorpale anti-farmaco. In alcuni casi, questa risposta anticorpale può essere causa di effetti indesiderati o di una perdita di efficacia. Un paziente che non risponda al trattamento deve essere sottoposto ad ulteriori accertamenti.

In presenza di una grave reazione allergica, il paziente deve essere sottoposto per diversi giorni a una terapia idonea e a un attento monitoraggio.

Sistema emopoietico

Il trattamento con lipegfilgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia dovute alla chemioterapia mielosoppressiva. Lipegfilgrastim può anche indurre trombocitopenia reversibile (vedere paragrafo 4.8). Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere prestata durante la somministrazione, in monoterapia o in associazione, di medicinali chemioterapici che notoriamente inducono trombocitopenia severa.

Può verificarsi leucocitosi (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati osservati eventi avversi direttamente attribuibili alla leucocitosi. Un aumento del numero di leucociti è coerente con gli effetti farmacodinamici di lipegfilgrastim. Una conta leucocitaria deve essere effettuata a intervalli regolari durante la terapia a causa degli effetti clinici di lipegfilgrastim e della possibile comparsa di leucocitosi. Se la conta leucocitaria supera $50 \times 10^9/l$ dopo il nadir previsto, la somministrazione di lipegfilgrastim deve essere interrotta immediatamente.

L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato a transitori referti positivi nelle immagini dell'osso. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione dei risultati di diagnostica per immagini relativi alle ossa.

Pazienti con leucemia mieloide o sindromi mielodisplastiche

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie può favorire la proliferazione di cellule mieloidi e di alcune cellule non mieloidi *in vitro*.

La sicurezza e l'efficacia di Lonquex non sono state studiate in pazienti con leucemia mieloide cronica, sindromi mielodisplastiche o leucemia mieloide acuta secondaria; non deve quindi essere

utilizzato in questi pazienti. Particolare attenzione deve essere posta nella diagnosi differenziale tra trasformazione blastica nella leucemia mieloide cronica e leucemia mieloide acuta.

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone

In uno studio osservazionale post-marketing, sindrome mielodisplastica (SMD) e leucemia mieloide acuta (LMA) sono state associate all'uso di pegfilgrastim, un G-CSF alternativo, in associazione con la chemioterapia e/o la radioterapia in pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone. Una simile associazione tra lipegfilgrastim e SMD/LMA non è nota. In ogni caso, i pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone devono essere monitorati per segni e sintomi di SMD/LMA.

Reazioni avverse spleniche

Sono stati osservati casi generalmente asintomatici di splenomegalia dopo somministrazione di lipegfilgrastim (vedere paragrafo 4.8) e casi non frequenti di rottura splenica, comprendenti casi fatali, dopo la somministrazione di G-CSF o di suoi derivati (vedere paragrafo 4.8). Il volume della milza deve quindi essere monitorato con attenzione (ad es. esame clinico, ecografia). La diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei pazienti che lamentano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

Reazioni avverse polmonari

Dopo la somministrazione di lipegfilgrastim sono state descritte reazioni avverse a carico dei polmoni, in particolare polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere maggiormente a rischio.

La comparsa di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare insieme ad un aumento della conta dei neutrofili, può essere un segno preliminare della sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) (vedere paragrafo 4.8). In tal caso, la somministrazione di Lonquex deve essere interrotta a discrezione del medico e deve essere effettuato un trattamento idoneo.

Reazioni avverse vascolari

La sindrome da perdita capillare è stata riportata dopo somministrazione di G-CSF o di suoi derivati ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano sintomi della sindrome da perdita capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

È stata segnalata aortite in seguito a somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione (per es., proteina C-reattiva e conta dei leucociti). Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo l'interruzione del G-CSF. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Pazienti con anemia a cellule falciformi

In pazienti affetti da anemia a cellule falciformi, la crisi falcemica è stata associata all'uso di G-CSF o di suoi derivati (vedere paragrafo 4.8). I medici devono quindi agire con cautela in caso di somministrazione di Lonquex a pazienti affetti da anemia falciforme, monitorare i relativi parametri clinici e i risultati delle analisi di laboratorio e prestare attenzione alla possibile correlazione tra lipegfilgrastim, splenomegalia e crisi vaso-occlusiva.

Ipopotassiemia

Può manifestarsi un'ipopotassiemia (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti maggiormente a rischio di ipopotassiemia a causa di una patologia o di trattamenti farmacologici concomitanti si raccomandano un attento monitoraggio dei livelli sierici di potassio e, se necessario, una terapia sostitutiva con potassio.

Glomerulonefrite

La glomerulonefrite è stata riportata in pazienti che ricevono filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim. Generalmente, gli eventi di glomerulonefrite si sono risolti dopo la riduzione della dose o la sospensione di filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio delle analisi delle urine (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti

Questo medicinale contiene sorbitolo. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita o flaconcino, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Data la potenziale sensibilità alla chemioterapia citotossica da parte delle cellule mieloidi in rapida divisione, Lonquex deve essere somministrato circa 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Non è stato valutato nei pazienti l'uso di lipegfilgrastim in concomitanza con alcun chemioterapico. In modelli animali, la somministrazione contemporanea di G-CSF con 5-fluorouracile (5-FU) o con altri antimetaboliti potenzia la mielosoppressione.

La sicurezza e l'efficacia di Lonquex non sono state studiate in pazienti trattati con chemioterapici associati a una mielosoppressione ritardata, ad es. nitrosouree.

Le potenziali interazioni con il litio, che a sua volta induce il rilascio di neutrofili, non sono state studiate in modo specifico. Non vi sono evidenze che tale interazione possa essere dannosa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lipegfilgrastim in donne in gravidanza sono in numero molto limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Lonquex durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se lipegfilgrastim/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i bambini allattati con latte materno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Lonquex.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili. Gli studi sugli animali con G-CSF e suoi derivati non indicano effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lonquex non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più frequenti sono dolore muscoloscheletrico e nausea.

La sindrome da perdita capillare, che può essere pericolosa per la vita se il trattamento viene ritardato, è stata riportata principalmente nei pazienti con tumore sottoposti a chemioterapia dopo la somministrazione di G-CSF o di suoi derivati (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di lipegfilgrastim è stata determinata sulla base dei risultati di studi clinici comprendenti 506 pazienti e 76 volontari sani trattati almeno una volta con lipegfilgrastim.

Le reazioni avverse elencate di seguito nella tabella 2 sono classificate per sistemi e organi. Le classi di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Frequenza</u>	<u>Reazione avversa</u>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Trombocitopenia*
	Non comune	Leucocitosi*, splenomegalia*
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Reazioni di ipersensibilità*
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comune	Ipopotassiemia*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	Sindrome da perdita capillare*, aortite*
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Emottisi
	Non comune	Reazioni avverse polmonari*, emorragia polmonare
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Molto comune	Nausea*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Reazioni cutanee*
	Non comune	Reazioni della sede di iniezione*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Dolore toracico
<i>Esami diagnostici</i>	Non comune	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue*, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue*
*Vedere paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate” in basso		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono state osservate trombocitopenia e leucocitosi (vedere paragrafo 4.4).

È stata osservata splenomegalia, generalmente asintomatica (vedere paragrafo 4.4).

Possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità come reazioni allergiche cutanee, orticaria, angioedema e reazioni allergiche gravi.

È stata osservata ipopotassiemia (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate reazioni avverse a carico dei polmoni, in particolare polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse polmonari possono comprendere edema polmonare, infiltrati polmonari, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria o ARDS (vedere paragrafo 4.4).

La nausea è stata osservata molto comunemente nei pazienti che ricevevano chemioterapia.

Possono manifestarsi reazioni cutanee come eritema ed eruzione cutanea.

Possono comparire reazioni della sede di iniezione come indurimento e dolore nella sede di iniezione.

Le reazioni avverse più frequenti comprendono dolore muscoloscheletrico come dolore osseo e mialgia. Il dolore muscoloscheletrico è generalmente di entità da lieve a moderata, transitorio e controllabile nella maggior parte dei pazienti con analgesici standard. Tuttavia, sono stati segnalati casi di dolore muscoloscheletrico grave (prevalentemente dolore osseo e mal di schiena), inclusi anche casi che hanno richiesto l'ospedalizzazione.

Possono essere osservati aumenti reversibili della fosfatasi alcalina e della lattato deidrogenasi, di entità da lieve a moderata, non associati a effetti clinici. Gli aumenti della fosfatasi alcalina e della lattato deidrogenasi sono probabilmente dovuti all'aumento dei neutrofili.

Determinate reazioni avverse non sono ancora state osservate con lipegfilgrastim, ma sono generalmente considerate attribuibili al G-CSF e ai suoi derivati:

Patologie del sistema emolinfopoietico

- Rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.4)
- Crisi falcemiche in pazienti affetti da anemia falciforme (vedere paragrafo 4.4)

Patologie vascolari

- Sindrome da perdita capillare
Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati in fase *post-marketing* dopo la somministrazione di G-CSF o di suoi derivati. Questi sono generalmente accaduti in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che stavano assumendo più medicinali chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).
- Aortite (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet)
- Vasculite cutanea

Patologie renali e urinarie

- Glomerulonefrite (vedere paragrafo 4.4)

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza in pazienti pediatrici è limitata ai dati ottenuti in studi clinici, derivanti dai 2 studi seguenti:

- uno studio di fase I su 21 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 16 anni con tumori della famiglia di Ewing o rabdomiosarcomi, che hanno ricevuto lipegfilgrastim dopo un singolo ciclo di chemioterapia (vedere anche paragrafo 5.1);
- uno studio di fase II su 21 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 18 anni con tumori della famiglia di Ewing o rabdomiosarcomi, che hanno ricevuto una dose di lipegfilgrastim per ciclo di chemioterapia, per 4 cicli consecutivi (vedere anche paragrafo 5.1).

In generale, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è apparso simile a quello osservato negli studi clinici sugli adulti. Alcune patologie del sistema emolinfopoietico (anemia, linfopenia, trombocitopenia) e gastrointestinali (vomito) sono state osservate con frequenza maggiore nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti nel corso degli studi clinici (vedere anche paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è alcuna esperienza con il sovradosaggio di lipegfilgrastim. In caso di sovradosaggio, la conta leucocitaria e la conta piastrinica devono essere determinate a intervalli regolari e il volume della milza deve essere monitorato con attenzione (ad esempio tramite esame clinico ed ecografia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattori stimolanti le colonie, codice ATC: L03AA14

Meccanismo d'azione

Lipegfilgrastim è un coniugato covalente di filgrastim con una singola molecola di metossi polietilenglicole (PEG), legati tramite un linker carboidratico costituito da glicina, acido *N*-acetilneuraminico e *N*-acetilgalattosamina. La massa molecolare media è di circa 39 kDa e la parte proteica ne costituisce approssimativamente il 48 %. Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Filgrastim è un G-CSF ricombinante umano metioninico non glicosilato. Lipegfilgrastim è una forma di filgrastim a durata prolungata, dovuta a una ridotta clearance renale. Lipegfilgrastim si lega al recettore umano del G-CSF, come filgrastim e pegfilgrastim.

Effetti farmacodinamici

Lipegfilgrastim e filgrastim hanno indotto, entro 24 ore, un aumento marcato della conta dei neutrofili nel sangue periferico e un incremento meno marcato dei monociti e/o linfociti. Questi risultati suggeriscono che la porzione G-CSF di lipegfilgrastim conferisca l'attività prevista per questo fattore di crescita: stimolazione della proliferazione delle cellule progenitrici emopoietiche, differenziamento in cellule mature e rilascio nel sangue periferico. Questo effetto comprende non solo la linea neutrofila, ma anche altre cellule progenitrici monolinea e multilinea e cellule staminali emopoietiche pluripotenti. G-CSF potenzia anche l'attività antibatterica dei neutrofili, inclusa la fagocitosi.

Efficacia e sicurezza clinica

La somministrazione di lipegfilgrastim una volta per ciclo è stata analizzata in due studi clinici cardine randomizzati, in doppio cieco, condotti in pazienti sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva.

Il primo studio clinico cardine XM22-03 (fase III) è stato uno studio con controllo attivo condotto in 202 pazienti con carcinoma mammario in stadio II-IV trattate con un massimo di 4 cicli di chemioterapia a base di doxorubicina e docetaxel. Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere 6 mg di lipegfilgrastim o 6 mg di pegfilgrastim. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di 6 mg di lipegfilgrastim nei confronti di 6 mg di pegfilgrastim per l'endpoint primario, la durata della neutropenia severa (DNG), nel primo ciclo di chemioterapia (vedere tabella 3).

Tabella 3: DNG, neutropenia severa (NS) e neutropenia febbrile (NF) nel ciclo 1 dello studio XM22-03 (ITT)		
	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>DNG</u>		
Media ± DS (g)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ media LS	-0,186	
IC 95 %	da -0,461 a 0,089	
<u>NG</u>		
Incidenza (%)	51,5	43,6
<u>NF</u>		
Incidenza (%)	3,0	1,0
ITT = popolazione <i>intent-to-treat</i> (tutti i pazienti randomizzati) DS = deviazione standard g = giorni IC = intervallo di confidenza Δ media LS (differenza media dei minimi quadrati lipegfilgrastim – pegfilgrastim) e IC fuori dall’analisi di regressione multivariata di Poisson		

Il secondo studio clinico cardine XM22-04 (fase III) è stato uno studio controllato con placebo, condotto in 375 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, trattati con un massimo di 4 cicli di chemioterapia a base di cisplatino ed etoposide. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere 6 mg di lipegfilgrastim o placebo. I risultati dello studio sono riportati nella tabella 4. Alla conclusione dello studio principale, l'incidenza dei decessi è stata del 7,2 % (placebo) e 12,5 % (6 mg di lipegfilgrastim), benché dopo il periodo di follow-up di 360 giorni l'incidenza complessiva dei decessi fosse simile per placebo e lipegfilgrastim (44,8 % e 44,0 %; popolazione valutabile ai fini della sicurezza).

Tabella 4: DNG, NG e NF nel ciclo 1 dello studio XM22-04 (ITT)		
	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
<u>NF</u>		
Incidenza (%)	5,6	2,4
IC 95 %	da 0,121 a 1,260	
Valore p	0,1151	
<u>DNG</u>		
Media ± DS (g)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ media LS	-1,661	
IC 95 %	da -2,089 a -1,232	
Valore p	<0,0001	
<u>NG</u>		
Incidenza (%)	59,2	32,1
Odds ratio	0,325	
IC 95 %	da 0,206 a 0,512	
Valore p	<0,0001	
Δ media LS (differenza media dei minimi quadrati lipegfilgrastim – placebo), IC e valore p fuori dall’analisi di regressione multivariata di Poisson		
Odds ratio (lipegfilgrastim / placebo), IC e valore p fuori dall’analisi multivariata di regressione logistica		

È stato condotto uno studio di sicurezza post-autorizzazione XM22-ONC-40041 per raccogliere dati sulla progressione della malattia e sulla mortalità in pazienti con carcinoma polmonare a cellule squamose o non squamose in stadio avanzato trattati con lipegfilgrastim, oltre alla chemioterapia a base di platino. Con lipegfilgrastim non è stato osservato un aumento del rischio di progressione della malattia o di morte.

Immunogenicità

È stata condotta un’analisi degli anticorpi anti-farmaco in 579 pazienti e volontari sani trattati con lipegfilgrastim, 188 pazienti e volontari sani trattati con pegfilgrastim e 121 pazienti trattati con placebo. Anticorpi specifici anti-farmaco formati dopo l’inizio del trattamento sono stati riscontrati nello 0,86% dei soggetti che hanno ricevuto lipegfilgrastim, nell’1,06% dei soggetti che hanno ricevuto pegfilgrastim e nell’1,65% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Non sono stati osservati anticorpi neutralizzanti diretti contro lipegfilgrastim.

Popolazione pediatrica

Due studi clinici (XM22-07 e XM22-08) sono stati condotti in popolazioni pediatriche usando lipegfilgrastim per il trattamento della neutropenia indotta da chemioterapia e la prevenzione della neutropenia febbrile indotta da chemioterapia. In entrambi gli studi, lipegfilgrastim è stato fornito in flaconcini di vetro contenenti 10 mg di lipegfilgrastim in 1 mL di soluzione per iniezione sottocutanea.

Nello studio di fase I (XM22-07), 21 bambini di età compresa tra 2 e 16 anni con tumori della famiglia di Ewing o rhabdomyosarcomi hanno ricevuto lipegfilgrastim sotto forma di singola dose sottocutanea di 100 μ g/kg (fino a un massimo di 6 mg, che è la dose fissa per gli adulti) 24 ore dopo il termine dell’ultimo trattamento chemioterapico nella settimana 1 del regime terapeutico. I regimi chemioterapici erano costituiti da vincristina, ifosfamide, doxorubicina ed etoposide (VIDE); vincristina, actinomicina D e ciclofosfamide (VAC); o ifosfamide, vincristina e actinomicina D (IVA). L’incidenza di NF variava in base all’età (dal 14,3% al 71,4%), con la frequenza più elevata nella fascia di età maggiore. L’uso di tre diversi regimi chemioterapici, con effetti mielosoppressivi e distribuzioni di età variabili, ha complicato il confronto dell’efficacia nelle diverse fasce di età.

Nello studio di fase II (XM22-08), 42 bambini di età compresa tra 2 e <18 anni con tumori della famiglia di Ewing o rhabdomyosarcomi hanno ricevuto 4 cicli consecutivi di chemioterapia in un rapporto di randomizzazione 1:1 o con lipegfilgrastim alla dose di 100 μ g/kg (fino a un massimo di

6 mg, 1 dose per ciclo) o con filgrastim alla dose di 5 µg/kg (una volta al giorno per almeno 5 giorni consecutivi per ciclo [massimo 14 giorni]). I regimi chemioterapici erano costituiti da VIDE; VAC; IVA; vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide alternate a ifosfamide ed etoposide (VDC/IE); o ifosfamide, vincristina, actinomomicina D e doxorubicina (IVADo). L'endpoint primario è stato la durata della neutropenia severa (*duration of severe neutropenia*, DSN) nel ciclo 1. La DSN (media [deviazione standard]) nel ciclo 1 è stata di 2,7 (2,25) giorni nel gruppo trattato con lipegfilgrastim e di 2,5 (2,09) giorni nel gruppo trattato con filgrastim (gruppo di analisi *per protocol* [PP]). L'incidenza globale di neutropenia febbrile è stata del 35% nel gruppo trattato con lipegfilgrastim e del 42% nel gruppo trattato con filgrastim (gruppo di analisi PP). Lo studio non aveva la potenza necessaria per un test di ipotesi formale. I risultati di questo studio, quindi, devono essere interpretati con cautela.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Generale

Volontari sani

In 3 studi (XM22-01, XM22-05, XM22-06) condotti in volontari sani, la massima concentrazione ematica è stata raggiunta dopo una mediana di 30-36 ore e l'emivita terminale media è stata compresa approssimativamente tra 32 e 62 ore dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim.

Dopo iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim in tre sedi differenti (parte superiore del braccio, addome e coscia) in volontari sani, la biodisponibilità (picco di concentrazione e area sotto la curva [AUC]) è stata minore dopo iniezione sottocutanea nella coscia in confronto all'iniezione sottocutanea nell'addome e nel braccio. In questo studio limitato XM22-06, la biodisponibilità di lipegfilgrastim e le differenze osservate tra le sedi di iniezione sono state maggiori nei soggetti di sesso maschile in confronto ai soggetti di sesso femminile. Tuttavia, gli effetti farmacodinamici sono stati simili e indipendenti dal sesso e dalla sede di iniezione.

Metabolismo

Lipegfilgrastim è metabolizzato tramite degradazione intra- o extracellulare da parte di enzimi proteolitici. Lipegfilgrastim è internalizzato dai neutrofili (processo non lineare), quindi degradato all'interno della cellula da parte di enzimi proteolitici endogeni. La via metabolica lineare è verosimilmente legata alla degradazione proteica extracellulare da parte dell'elastasi neutrofila e di altre proteasi plasmatiche.

Interazioni farmacologiche

I dati *in vitro* indicano che lipegfilgrastim ha effetti diretti o mediati dal sistema immunitario nulli o scarsi sull'attività di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Pertanto, è improbabile che lipegfilgrastim agisca sul metabolismo mediato dagli enzimi del citocromo P450 umano.

Popolazioni particolari

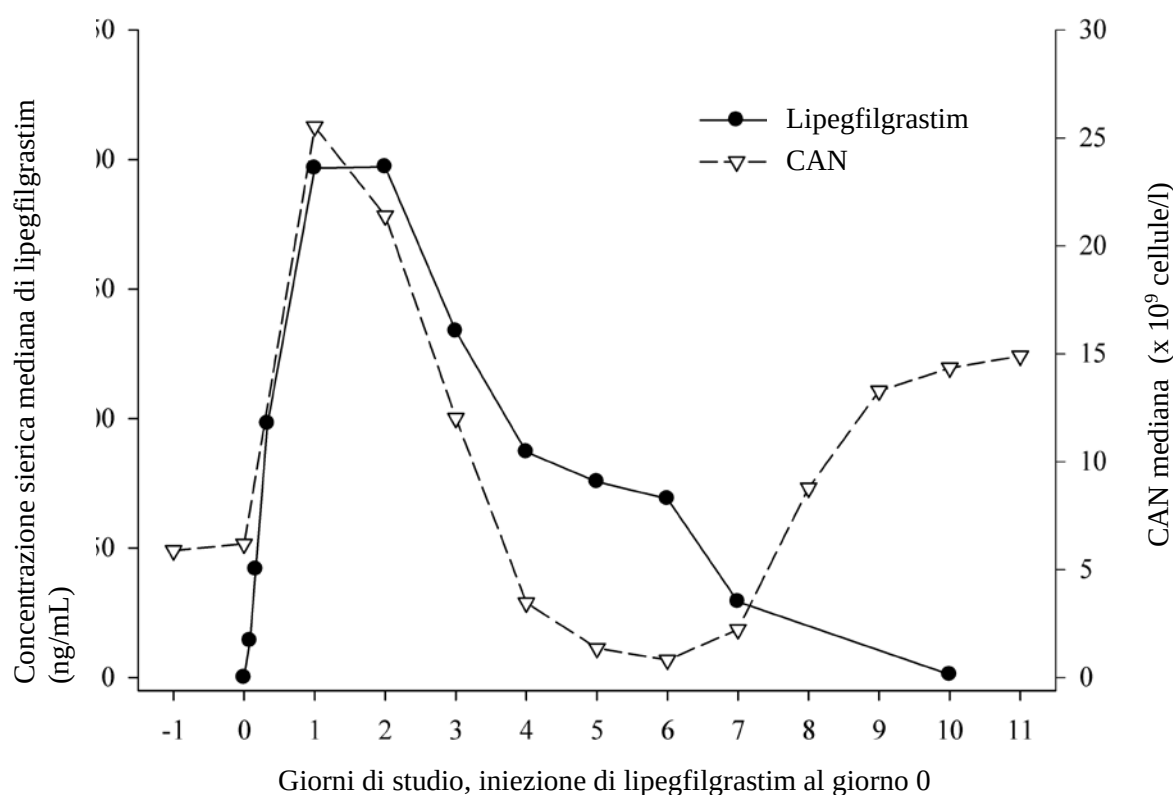
Pazienti oncologici

In 2 studi (XM22-02 e XM22-03) condotti in pazienti affette da carcinoma mammario, sottoposte a chemioterapia a base di doxorubicina e docetaxel, le concentrazioni ematiche massime medie di 227 e 262 ng/mL sono state raggiunte dopo tempi mediani alla concentrazione massima (t_{max}) di 44 e 48 ore. L'emivita terminale media è stata di circa 29 e 31 ore dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim nel primo ciclo di chemioterapia. Dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim durante il quarto ciclo, le concentrazioni ematiche massime sono state inferiori a quelle osservate nel primo ciclo (valori medi 77 e 111 ng/mL) e sono state raggiunte dopo un t_{max} mediano di 8 ore. L'emivita terminale media nel quarto ciclo è stata di circa 39 e 42 ore.

In uno studio (XM22-04) condotto con pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, sottoposti a chemioterapia a base di cisplatino ed etoposide, la massima concentrazione ematica di 317 ng/mL è stata raggiunta dopo un t_{max} mediano di 24 ore e l'emivita terminale media è stata di circa 28 ore dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim durante il primo ciclo di chemioterapia. Dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim durante il quarto ciclo, la concentrazione ematica massima media di 149 ng/mL è stata raggiunta dopo un t_{max} mediano di 8 ore e l'emivita terminale media è stata di circa 34 ore.

Lipegfilgrastim viene eliminato principalmente tramite un meccanismo di clearance mediata dai neutrofili, che si satura a dosi elevate. Come previsto per un meccanismo di clearance ad autoregolazione, la concentrazione sierica di lipegfilgrastim si riduce lentamente durante il transitorio nadir dei neutrofili indotto da chemioterapia e rapidamente al successivo recupero dei neutrofili (vedere figura 1).

Figura 1: Profilo della concentrazione sierica mediana di lipegfilgrastim e CAN mediana in pazienti sottoposti a chemioterapia dopo una iniezione singola di 6 mg di lipegfilgrastim



Pazienti con insufficienza renale o epatica

A causa del meccanismo di clearance mediato dai neutrofili, non si attendono effetti da parte di una insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di lipegfilgrastim.

Pazienti anziani

Dati limitati ottenuti nei pazienti indicano che la farmacocinetica di lipegfilgrastim nei pazienti anziani (65 - 74 anni) è simile a quanto osservato nei pazienti più giovani. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni.

Popolazione pediatrica

In uno studio di fase I (vedere paragrafo 5.1), la media geometrica delle concentrazioni ematiche massime (C_{max}) è stata di 243 ng/mL nel gruppo di età compresa tra 2 e < 6 anni, 255 ng/mL nel gruppo di età compresa tra 6 e < 12 anni e 224 ng/mL nel gruppo di età compresa tra 12 e < 18 anni dopo una singola iniezione sottocutanea di 100 μ g/kg (massimo 6 mg) di lipegfilgrastim al primo ciclo di chemioterapia. Le concentrazioni ematiche massime sono state raggiunte dopo un tempo mediano (t_{max}) rispettivamente pari a 23,9 ore, 30,0 ore e 95,8 ore.

La modellizzazione farmacocinetica e farmacodinamica (PK-PD) dei dati relativi ai pazienti pediatrici (di età compresa tra 2 e < 18 anni, che avevano ricevuto dosi di 100 µg/kg), compresi gli ulteriori dati dello studio di fase II (vedere paragrafo 5.1), insieme ai precedenti dati PK relativi ai pazienti adulti, ha confermato che le concentrazioni sieriche di lipegfilgrastim raggiunte erano sovrapponibili fra pazienti pediatrici e adulti. I parametri PK e PD, inoltre, sono risultati simili in tutte le fasce di peso studiate per la popolazione pediatrica, il che supporta una raccomandazione della dose per fasce di peso corporeo nei pazienti pediatrici.

Pazienti sovrappeso

Con l'aumento del peso corporeo è stata osservata una tendenza alla riduzione dell'esposizione a lipegfilgrastim. Di conseguenza, le risposte farmacodinamiche nei pazienti con peso corporeo elevato (>95 kg) possono essere ridotte. Sulla base dei dati attuali non può essere esclusa una conseguente riduzione dell'efficacia in questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi singole e ripetute e tolleranza locale.

In uno studio di tossicità della riproduzione e dello sviluppo nel coniglio è stato osservato un aumento dell'incidenza di perdite post-impianto e aborti a dosi elevate di lipegfilgrastim, probabilmente dovuto a un effetto farmacodinamico potenziato, specifico del coniglio. Non vi sono evidenze di un effetto teratogeno di lipegfilgrastim. Questi risultati sono coerenti con i dati relativi al G-CSF e ai suoi derivati. I dati pubblicati sul G-CSF e i suoi derivati non mostrano evidenze di effetti avversi sulla fertilità e sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto o di effetti pre-/postnatali diversi da quelli correlati alla tossicità materna. Esistono evidenze di un possibile trasporto di bassi livelli di filgrastim e pegfilgrastim attraverso la placenta nel ratto, ma non sono disponibili dati su lipegfilgrastim. La rilevanza di questi dati per l'uomo è ancora sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Sodio idrossido (per regolare il pH)
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita o il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Lonquex può essere prelevato dal frigorifero e conservato a temperatura inferiore a 25 °C per un singolo periodo massimo di 7 giorni. Una volta prelevato dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo arco di tempo oppure eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

Siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo [gomma bromobutilica rivestita con poli(etilene-co-tetrafluoroetilene)] e ago per iniezione fisso (acciaio inossidabile, 29G [0,34 mm] o 27G [0,4 mm] x 0,5 poll. [12,7 mm]).

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 mL di soluzione.

Confezioni da 1 e 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza (che previene le lesioni da punture di ago e il riutilizzo) o 1 siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Flaconcino

Flaconcino in vetro borosilicato trasparente di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica e ghiera in alluminio con capsula di chiusura a strappo in polipropilene.

Ogni flaconcino contiene 0,6 mL di soluzione.

Confezioni da 1 o 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere ispezionata a vista prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni incolori, limpide e prive di particelle.

Per l'iniezione, la soluzione deve avere raggiunto una temperatura adeguata (15 °C – 25 °C).

L'agitazione vigorosa deve essere evitata. L'agitazione eccessiva può indurre l'aggregazione di lipegfilgrastim, rendendolo biologicamente inattivo.

Lonquex non contiene conservanti. A causa del rischio di contaminazione batterica, le siringhe o i flaconcini di Lonquex sono esclusivamente monouso. Eventuali parti non utilizzate di ogni flaconcino devono essere smaltite adeguatamente. Non conservare eventuali parti non utilizzate per somministrazioni successive.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Siringa preriempita

EU/1/13/856/001

EU/1/13/856/002

EU/1/13/856/003

Flaconcino

EU/1/13/856/004

EU/1/13/856/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 luglio 2013

Data del rinnovo più recente: 19 aprile 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Lituania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonquex 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
lipegfilgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di lipegfilgrastim in 0,6 mL di soluzione. Ogni mL di soluzione contiene 10 mg di lipegfilgrastim.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione

1 siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione con dispositivo di sicurezza

4 siringhe preriempite con 0,6 mL di soluzione con dispositivo di sicurezza

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Evitare l'agitazione vigorosa.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/856/001 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza
EU/1/13/856/002 1 siringa preriempita
EU/1/13/856/003 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Lonquex 6 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Lonquex 6 mg preparazione iniettabile
lipegfilgrastim

s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,6 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO - FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonquex 6 mg/0,6 mL soluzione iniettabile
lipegfilgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 6 mg di lipegfilgrastim in 0,6 mL di soluzione. Ogni mL di soluzione contiene 10 mg di lipegfilgrastim.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

6 flaconcini

1 flaconcino

6 mg/0,6 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Evitare l'agitazione vigorosa.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/856/004 6 flaconcini
EU/1/13/856/005 1 flaconcino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Lonquex 6 mg/0,6 mL preparazione iniettabile
lipegfilgrastim

s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 mg/0,6 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lonquex 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita lipegfilgrastim

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lonquex e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Lonquex
3. Come usare Lonquex
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lonquex
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lonquex e a cosa serve

Cos'è Lonquex

Lonquex contiene il principio attivo lipegfilgrastim. Lipegfilgrastim è una proteina modificata a lunga durata d'azione, prodotta con le biotecnologie in batteri denominati *Escherichia coli*. Appartiene a un gruppo di proteine denominate citochine ed è simile a una proteina naturale (fattore stimolante le colonie granulocitarie [G-CSF]) prodotta dall'organismo umano.

A cosa serve Lonquex

Lonquex è usato in adulti e bambini di età pari e superiore a 2 anni.

Il medico ha prescritto Lonquex a lei o al suo bambino per ridurre la durata di una condizione denominata neutropenia (bassa conta di globuli bianchi nel sangue) e la comparsa di neutropenia febbrile (bassa conta di globuli bianchi nel sangue con febbre). Questi disturbi possono essere dovuti a chemioterapia citotossica (medicinali che distruggono le cellule in rapida crescita).

Come funziona Lonquex

Lipegfilgrastim stimola il midollo osseo (il tessuto nel quale vengono prodotte le nuove cellule del sangue) a produrre un numero maggiore di globuli bianchi. I globuli bianchi sono importanti perché aiutano l'organismo a combattere le infezioni. Queste cellule sono molto sensibili agli effetti della chemioterapia, che può ridurre il numero di tali cellule nell'organismo. Se i globuli bianchi scendono a un livello basso, è possibile che il loro numero non sia sufficiente a combattere i batteri e lei può essere più esposto alle infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Lonquex

Non usi Lonquex

- se lei o il suo bambino è allergico al lipegfilgrastim o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Lonquex:

- se lei o il suo bambino avverte dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o all'apice della spalla. Questo potrebbe essere dovuto a un disturbo a carico della milza (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- se lei o il suo bambino ha la tosse, la febbre e difficoltà a respirare. Questo potrebbe essere dovuto a un disturbo a carico dei polmoni (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- se lei o il suo bambino soffre di anemia falciforme, una malattia ereditaria caratterizzata da globuli rossi a forma di falce.
- se lei o il suo bambino in passato ha avuto reazioni allergiche ad altri medicinali simili a questo (ad es. filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim del gruppo dei G-CSF). Può esserci il rischio che reagisca anche a Lonquex.

Il medico effettuerà regolarmente determinate analisi del sangue per controllare le varie componenti del sangue e il loro livello. Il medico inoltre controllerà regolarmente le sue urine o quelle del suo bambino, in quanto altri medicinali simili a questo (ad es. altri fattori stimolanti le colonie granulocitarie come filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim) possono danneggiare i minuscoli filtri all'interno dei reni (glomerulonefrite; vedere paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati").

Informi il medico se lei o il suo bambino è in trattamento per un cancro della mammella o cancro del polmone in associazione alla chemioterapia e/o alla radioterapia, e presenta sintomi come stanchezza, febbre e facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento. Questi sintomi possono essere conseguenza di una condizione precancerosa del sangue chiamata sindrome mielodisplastica (SMD) o di un tumore del sangue chiamato leucemia mieloide acuta (LMA) che sono stati associati a un altro medicinale simile a questo (pegfilgrastim del gruppo dei G-CSF).

È stata segnalata raramente infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo) con altri medicinali simili a questo (ad es. filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim del gruppo dei G-CSF). I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Bambini e adolescenti

Lonquex non è raccomandato per bambini di età inferiore a 2 anni.

Altri medicinali e Lonquex

Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Lonquex non è stato studiato in donne in gravidanza. È importante informare il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, perché il medico potrebbe decidere che non deve usare questo medicinale.

Non è noto se il principio attivo di questo medicinale passi nel latte materno. Durante il trattamento deve quindi interrompere l'allattamento con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Lonquex non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Lonquex contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo per siringa preriempita.

Lonquex contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Lonquex

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata

La dose raccomandata è una siringa preriempita (6 mg di lipegfilgrastim) **una volta per ciclo di chemioterapia**.

La siringa preriempita è adatta solo per adulti o bambini di peso pari e superiore a 45 kg.

Lonquex è disponibile anche in una formulazione in flaconcini per bambini di peso inferiore a 45 kg. La dose raccomandata sarà basata sul loro peso corporeo e la dose adeguata verrà somministrata da un medico o un infermiere.

Quando usare Lonquex

La dose di Lonquex viene generalmente iniettata circa 24 ore dopo l'ultima dose di chemioterapia al termine di ogni ciclo di chemioterapia.

Come si effettuano le iniezioni?

Questo medicinale viene somministrato tramite iniezione con una siringa preriempita. L'iniezione viene effettuata nel tessuto situato direttamente sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

Il medico potrebbe suggerirle di imparare a iniettarsi il medicinale da solo o a iniettarlo al suo bambino. Il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non cerchi di iniettarsi Lonquex da solo o di iniettarlo al suo bambino senza essere stato addestrato. Le informazioni necessarie per l'uso della siringa preriempita sono riportate al paragrafo "Informazioni per l'autoiniezione o l'iniezione al bambino". Per il trattamento corretto della sua malattia o di quella del suo bambino è comunque necessaria una stretta e costante cooperazione con il medico.

Informazioni per l'autoiniezione o l'iniezione al bambino

Questo paragrafo contiene informazioni su come iniettarsi da solo Lonquex sotto la pelle o iniettarlo al suo bambino. È importante che non tenti di iniettarsi il medicinale da solo o di iniettarlo al suo bambino prima di essere stato appositamente addestrato dal medico o dell'infermiere. Se ha dubbi o domande sull'autoiniezione o sull'iniezione al bambino, si rivolga al medico o all'infermiere.

Come usare Lonquex

Dovrà effettuare l'iniezione nel tessuto situato direttamente sotto la pelle. Questa tecnica è denominata iniezione sottocutanea.

Materiali necessari

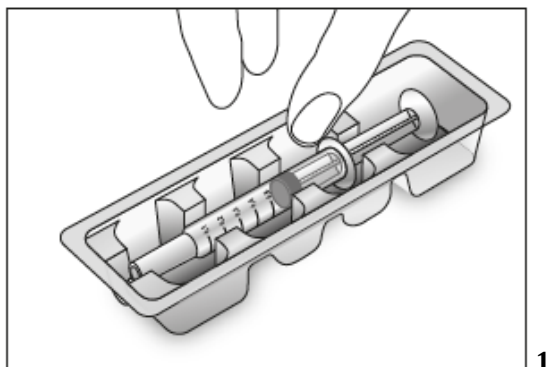
Per effettuare un'iniezione nel tessuto situato sotto la pelle ha bisogno di:

- una siringa preriempita di Lonquex,
- un batuffolo imbevuto d'alcol,
- un pezzo di una benda di garza o un tampone di garza sterile,
- un contenitore non perforabile (contenitore di plastica fornito dall'ospedale o dalla farmacia) per eliminare le siringhe in condizioni di sicurezza.

Cosa fare prima di effettuare l'iniezione

1. Prelevi il medicinale dal frigorifero.
2. Apra il blister ed estraiga la siringa preriempita (vedere figura 1). Non afferri la siringa preriempita in corrispondenza dello stantuffo o del cappuccio dell'ago.
3. Controlli la data di scadenza riportata sull'etichetta della siringa preriempita (Scad.). Non la usi dopo l'ultimo giorno del mese indicato.
4. Controlli l'aspetto di Lonquex. Deve essere un liquido limpido e incolore. Se è torbido o contiene particelle, non deve utilizzarlo.

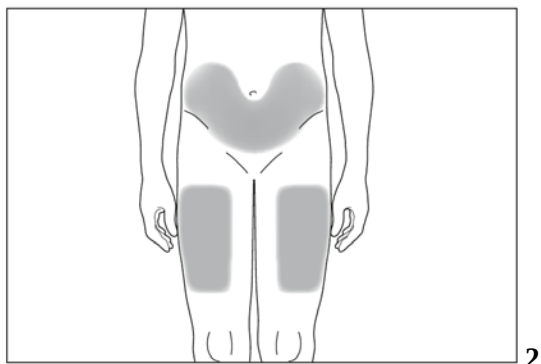
5. Non agiti vigorosamente Lonquex, perché altrimenti può comprometterne l'attività.
6. Per un maggiore comfort:
 - lasci la siringa preriempita per 30 minuti fuori dal frigorifero, in modo che raggiunga la temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) o
 - la tenga delicatamente in mano per qualche minuto.**Non** riscaldi Lonquex in altro modo (ad esempio, non lo riscaldi nel forno a microonde o in acqua calda).
7. **Non** tolga il cappuccio dell'ago dalla siringa finché non è pronto per l'iniezione.
8. Cerchi un posto confortevole e ben illuminato. Prepari tutto ciò che le serve a portata di mano (la siringa preriempita di Lonquex, un batuffolo imbevuto d'alcol, un pezzo di una benda di garza o un tampone di garza sterile e il contenitore non perforabile).
9. **Si lavi le mani accuratamente.**



Dove effettuare l'iniezione

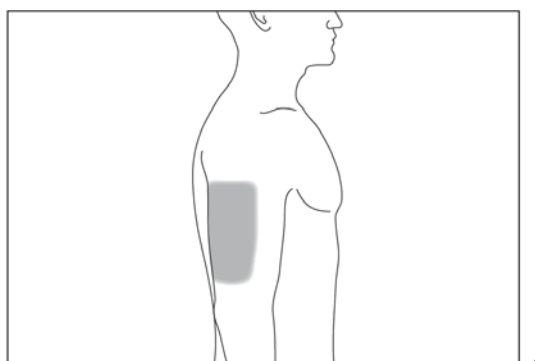
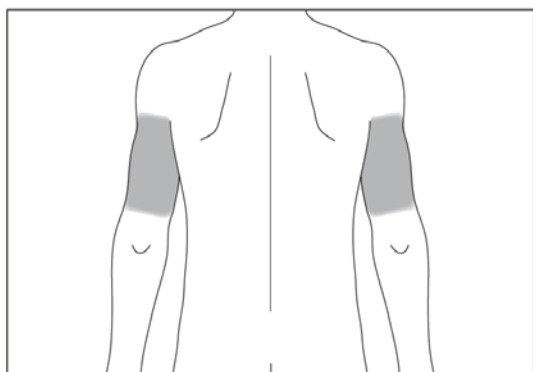
Le sedi più adatte per l'iniezione sono:

- la parte superiore della coscia,
- l'addome (vedere le zone grigie nella figura 2), tranne l'area intorno all'ombelico.



Se è un'altra persona a effettuare l'iniezione, o se è lei a effettuare l'iniezione al bambino, si possono usare anche le sedi seguenti:

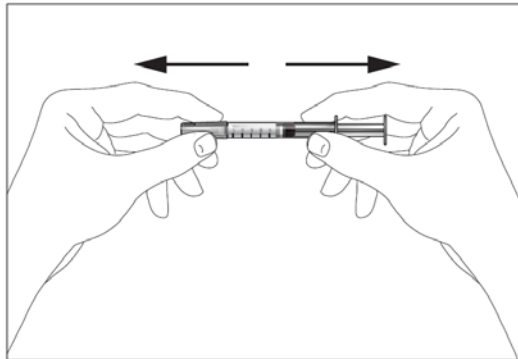
- la parte superiore e laterale del braccio (vedere le zone grigie nelle figure 3 e 4).



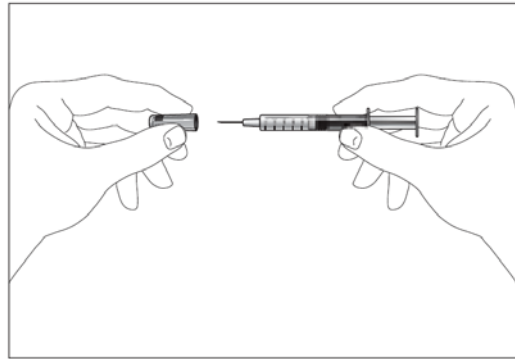
Come prepararsi per l'iniezione

Prima di iniettarsi Lonquex o di iniettarlo al suo bambino deve compiere le seguenti operazioni:

1. Disinfetti la pelle in corrispondenza della sede di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool.
2. Prenda in mano la siringa e tolga delicatamente il cappuccio dall'ago senza ruotarlo. Tiri in senso orizzontale come mostrato nelle figure 5 e 6. Non tocchi l'ago e non spinga lo stantuffo.

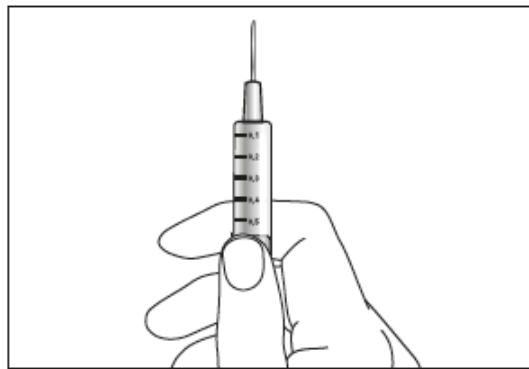


5



6

3. Potrebbe notare piccole bolle d'aria nella siringa preriempita. In tal caso, tenga la siringa con l'ago rivolto verso l'alto (vedere figura 7), picchietti leggermente con il dito sulla siringa per far risalire le bolle d'aria verso l'apice della siringa. Con la siringa rivolta verso l'alto, espella tutta l'aria dalla siringa spingendo lentamente lo stantuffo verso l'alto.

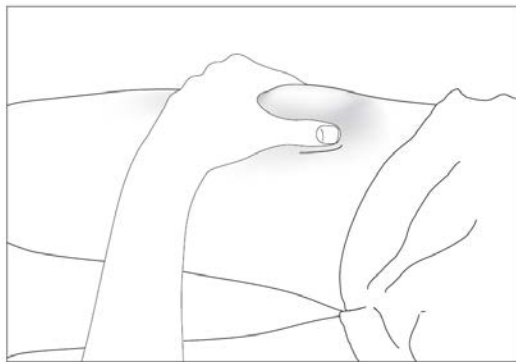


7

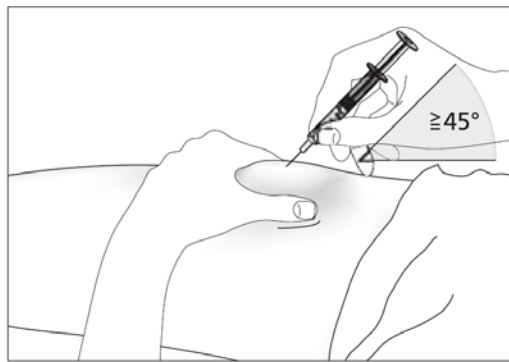
4. Ora può utilizzare la siringa preriempita.

Come effettuare l'autoiniezione o l'iniezione al bambino

1. Prenda una piega di cute disinfettata tra il pollice e l'indice, senza stringere (vedere figura 8).
2. Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dal medico o dall'infermiere. L'angolo tra la siringa e la pelle non deve essere troppo stretto (almeno 45°, vedere figura 9).
3. Tenendo sempre la piega cutanea tra le dita, inietti il liquido lentamente e in modo uniforme.
4. Dopo aver iniettato il liquido, estraiga l'ago e lasci andare la pelle.
5. Prema sulla sede di iniezione con un pezzo di una benda di garza o un tampone di garza sterile per diversi secondi.
6. Ogni siringa deve essere utilizzata per una sola iniezione. Non usi gli eventuali residui di Lonquex rimasti nella siringa.



8



9

Da ricordare

Per qualsiasi problema, chiedi aiuto e consiglio al medico o all'infermiere.

Smaltimento delle siringhe usate

- Non ricopri l'ago usato con il cappuccio.
- Getti le siringhe usate nel contenitore non perforabile e conservi il contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Quando è pieno, smaltisca il contenitore non perforabile secondo le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere.
- Non getti mai le siringhe usate nella normale pattumiera domestica.

Informazioni per l'autoiniezione o l'iniezione al bambino

Questo paragrafo contiene informazioni su come iniettarsi da solo Lonquex sotto la pelle o iniettarlo al suo bambino. È importante che non tenti di iniettarsi il medicinale da solo o di iniettarlo al suo bambino prima di essere stato appositamente addestrato dal medico o dell'infermiere. Se ha dubbi o domande sull'autoiniezione, si rivolga al medico o all'infermiere.

Come usare Lonquex

Dovrà effettuare l'iniezione nel tessuto situato direttamente sotto la pelle. Questa tecnica è denominata iniezione sottocutanea.

Materiali necessari

Per effettuare un'iniezione nel tessuto situato sotto la pelle ha bisogno di:

- una siringa preriempita di Lonquex,
- un batuffolo imbevuto d'alcol,
- un pezzo di una benda di garza o un tampone di garza sterile.

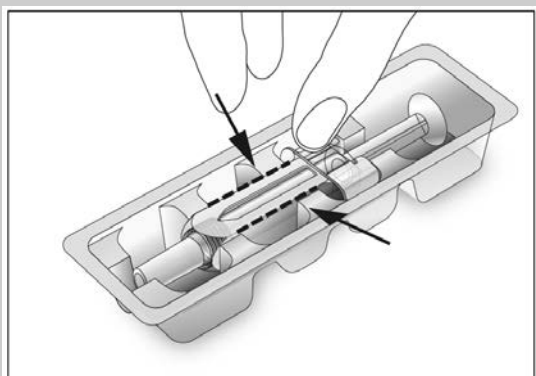
Cosa fare prima di effettuare l'iniezione

1. Prelevi il medicinale dal frigorifero.
2. Apra il blister ed estraiga la siringa preriempita (vedere figura 1). Non afferri la siringa preriempita in corrispondenza dello stantuffo o del cappuccio dell'ago. In caso contrario potrebbe danneggiare il dispositivo di sicurezza.
3. Controlli la data di scadenza riportata sull'etichetta della siringa preriempita (Scad.). Non la usi dopo l'ultimo giorno del mese indicato.
4. Controlli l'aspetto di Lonquex. Deve essere un liquido limpido e incolore. Se è torbido o contiene particelle, non deve utilizzarlo.
5. Non agiti vigorosamente Lonquex, perché altrimenti può comprometterne l'attività.
6. Per un maggiore comfort:
 - lasci la siringa preriempita per 30 minuti fuori dal frigorifero, in modo che raggiunga la temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) o
 - la tenga delicatamente in mano per qualche minuto.

Non riscaldi Lonquex in altro modo (ad esempio, non lo riscaldi nel forno a microonde o in acqua calda).

7. **Non** tolga il cappuccio dell'ago dalla siringa finché non è pronto per l'iniezione.

8. Cerchi un posto confortevole e ben illuminato. Prepari tutto ciò che le serve a portata di mano (la siringa preriempita di Lonquex, un batuffolo imbevuto d'alcol e un pezzo di una benda di garza o un tampone di garza sterile).
9. ***Si lavi le mani accuratamente.***

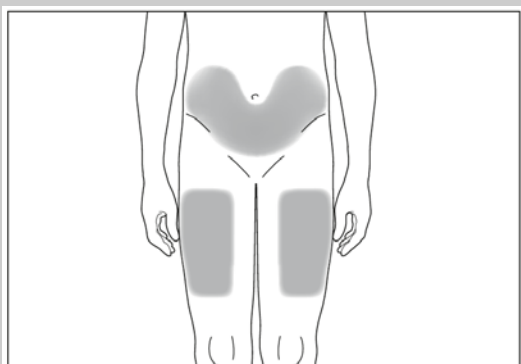


1

Dove effettuare l'iniezione

Le sedi più adatte per l'iniezione sono:

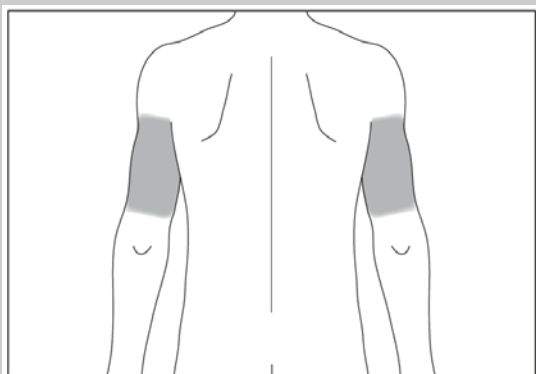
- la parte superiore della coscia,
- l'addome (vedere le zone grigie nella figura 2), tranne l'area intorno all'ombelico.



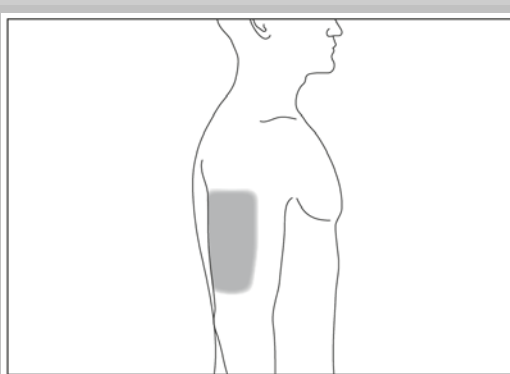
2

Se è un'altra persona a effettuare l'iniezione, o se è lei a effettuare l'iniezione al bambino, si possono usare anche le sedi seguenti

- la parte superiore e laterale del braccio (vedere le zone grigie nelle figure 3 e 4).



3

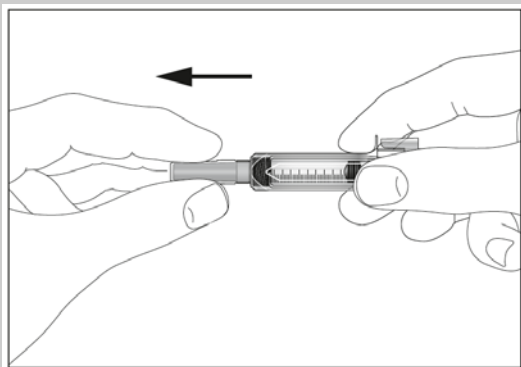


4

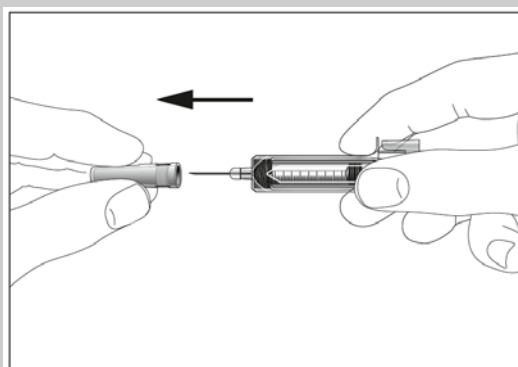
Come prepararsi per l'iniezione

Prima di iniettarsi Lonquex o di iniettarlo al suo bambino deve compiere le seguenti operazioni:

1. Disinfetti la pelle in corrispondenza della sede di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool.
2. Prenda in mano la siringa e tolga delicatamente il cappuccio dall'ago senza ruotarlo. Tiri in senso orizzontale come mostrato nelle figure 5 e 6. Non tocchi l'ago e non spinga lo stantuffo.

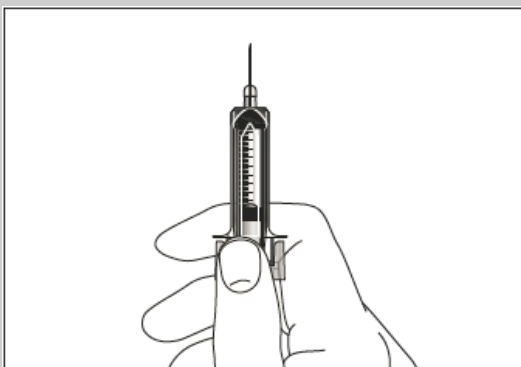


5



6

3. Potrebbe notare piccole bolle d'aria nella siringa preriempita. In tal caso, tenga la siringa con l'ago rivolto verso l'alto (vedere figura 7), picchietti leggermente con il dito sulla siringa per far risalire le bolle d'aria verso l'apice della siringa. Con la siringa rivolta verso l'alto, espella tutta l'aria dalla siringa spingendo lentamente lo stantuffo verso l'alto.

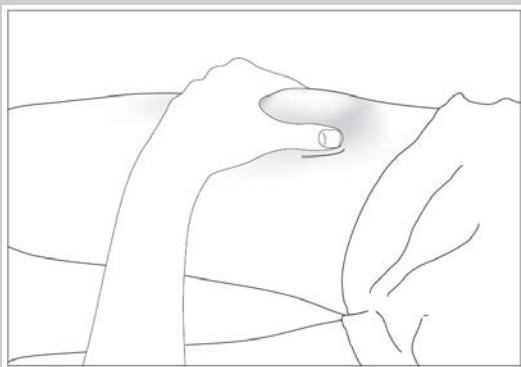


7

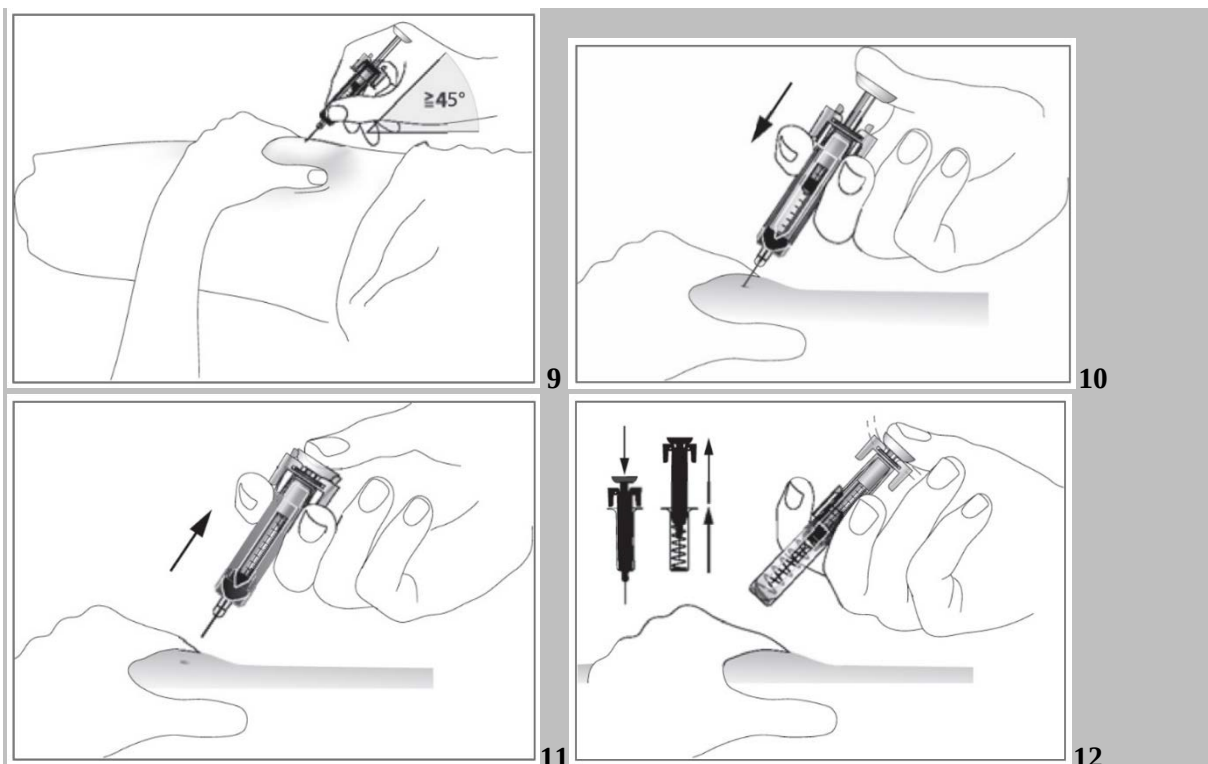
4. Ora può utilizzare la siringa preriempita.

Come effettuare l'autoiniezione o l'iniezione al bambino

1. Prenda una piega di cute disinfettata tra il pollice e l'indice, senza stringere (vedere figura 8).
2. Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dal medico o dall'infermiere. L'angolo tra la siringa e la pelle non deve essere troppo stretto (almeno 45°, vedere figura 9).
3. Tenendo sempre la piega cutanea tra le dita, inietti il liquido lentamente e in modo uniforme (vedere figura 10).
4. Spinga lo stantuffo fino in fondo per iniettare tutto il liquido. Tenendo lo stantuffo sempre premuto, estraiga l'ago dalla pelle (vedere figura 11). Rilasci quindi lo stantuffo. Il dispositivo di sicurezza si attiverà immediatamente. L'intero ago e la siringa verranno retratti automaticamente e coperti, evitando così una puntura accidentale (vedere figura 12).
5. Prema sulla sede di iniezione con un pezzo di una benda di garza o un tampone di garza sterile per diversi secondi.
6. Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso.



8



Da ricordare

Per qualsiasi problema, chiedi aiuto e consiglio al medico o all'infermiere.

Se usi più Lonquex di quanto deve

Se usi più Lonquex di quanto deve, si rivolga al medico.

Se dimentichi di usare Lonquex

Se ha dimenticato un'iniezione, consulti il medico per stabilire quando deve iniettarsi la dose successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati più gravi

- Reazioni allergiche come eruzione cutanea, rigonfiamenti della pelle con prurito e gravi reazioni allergiche con debolezza, calo della pressione arteriosa, difficoltà a respirare e gonfiore del viso sono state osservate non comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 100). Se crede di avere questo tipo di reazione, deve interrompere l'iniezione di Lonquex e rivolgersi immediatamente al medico.
- Un aumento delle dimensioni della milza è stato osservato non comunemente e casi di rottura della milza sono stati osservati con medicinali simili a Lonquex. Alcuni casi di rottura della milza hanno avuto esito letale. È importante contattare immediatamente il medico se avverte ***dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o alla spalla sinistra***, perché può essere un segno di problemi a carico della milza.
- Tosse, febbre e difficoltà a respirare o dolore durante la respirazione possono essere segni di gravi effetti indesiderati non comuni a carico dei polmoni, come polmonite e sindrome da

distress respiratorio acuto, che possono essere fatali. Se ha la febbre o uno qualsiasi di questi sintomi, è importante contattare il medico immediatamente.

- È importante contattare immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi: gonfiore o tumefazione, che può essere associata a minzione meno frequente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido. Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione segnalata con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili), chiamata “sindrome da perdita capillare”, che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all’interno del corpo e che necessita di cure mediche urgenti.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Dolore muscoloscheletrico come dolore alle ossa e dolore alle articolazioni, ai muscoli, agli arti, al torace, al collo o alla schiena. Informi il medico se sviluppa dolore muscoloscheletrico grave.
- Nausea.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Riduzione del numero di piastrine nel sangue, con aumento del rischio di sanguinamento o di formazione di lividi.
- Mal di testa.
- Reazioni a carico della pelle, come arrossamento o eruzione cutanea.
- Bassi livelli di potassio nel sangue, che possono causare debolezza muscolare, contrazioni muscolari o anomalie del ritmo cardiaco.
- Dolore al torace.
- Tosse con sangue.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Aumento dei globuli bianchi nel sangue.
- Reazioni locali nella sede di iniezione, come dolore o indurimento.
- Nel sangue possono verificarsi alcune alterazioni, individuabili con le abituali analisi del sangue.
- Sanguinamento dai polmoni.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- infiammazione dell’aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell’organismo), vedere paragrafo 2.

Effetti indesiderati osservati con medicinali simili, ma non ancora con Lonquex

- Crisi falcemiche in pazienti affetti da anemia falciforme.
- Lesioni dolorose, in rilievo, di colore violaceo, sugli arti e talvolta sul viso e sul collo, accompagnate da febbre (sindrome di Sweet).
- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle.
- Danni ai minuscoli filtri all’interno dei reni (glomerulonefrite; vedere paragrafo 2 sotto “Avvertenze e precauzioni”).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lonquex

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa preriempita dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Lonquex può essere prelevato dal frigorifero e conservato a temperatura inferiore a 25 °C per un singolo periodo massimo di 7 giorni. Una volta prelevato dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo arco di tempo oppure eliminato.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lonquex

- Il principio attivo è lipegfilgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di lipegfilgrastim. Ogni mL di soluzione contiene 10 mg di lipegfilgrastim.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono acido acetico glaciale, sodio idrossido (vedere paragrafo 2 "Lonquex contiene sodio"), sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 2 "Lonquex contiene sorbitolo"), polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Lonquex e contenuto della confezione

Lonquex è una soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) in siringa preriempita con un ago per iniezione fisso in un blister. Lonquex è una soluzione limpida e incolore. Se è torbido o contiene particelle, non deve utilizzarlo.

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 mL di soluzione.

Lonquex è disponibile in confezioni contenenti 1 e 4 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza o 1 siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

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 HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {mese AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lonquex 6 mg/0,6 mL soluzione iniettabile lipegfilgrastim

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lonquex e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Lonquex
3. Come viene somministrato Lonquex
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lonquex
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lonquex e a cosa serve

Cos'è Lonquex

Lonquex contiene il principio attivo lipegfilgrastim. Lipegfilgrastim è una proteina modificata a lunga durata d'azione, prodotta con le biotecnologie in batteri denominati *Escherichia coli*. Appartiene a un gruppo di proteine denominate citochine ed è simile a una proteina naturale (fattore stimolante le colonie granulocitarie [G-CSF]) prodotta dall'organismo umano.

A cosa serve Lonquex

Lonquex è usato in adulti e bambini di età pari e superiore a 2 anni.

Il medico ha prescritto Lonquex a lei o al suo bambino per ridurre la durata di una condizione denominata neutropenia (bassa conta di globuli bianchi nel sangue) e la comparsa di neutropenia febbrile (bassa conta di globuli bianchi nel sangue con febbre). Questi disturbi possono essere dovuti a chemioterapia citotossica (medicinali che distruggono le cellule in rapida crescita).

Come funziona Lonquex

Lipegfilgrastim stimola il midollo osseo (il tessuto nel quale vengono prodotte le nuove cellule del sangue) a produrre un numero maggiore di globuli bianchi. I globuli bianchi sono importanti perché aiutano l'organismo a combattere le infezioni. Queste cellule sono molto sensibili agli effetti della chemioterapia, che può ridurre il numero di tali cellule nell'organismo. Se i globuli bianchi scendono a un livello basso, è possibile che il loro numero non sia sufficiente a combattere i batteri e lei può essere più esposto alle infezioni.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Lonquex

Lonquex non deve essere usato

- se lei o il suo bambino è allergico al lipegfilgrastim o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Lonquex:

- se lei o il suo bambino avverte dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o all'apice della spalla. Questo potrebbe essere dovuto a un disturbo a carico della milza (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- se lei o il suo bambino ha la tosse, la febbre e difficoltà a respirare. Questo potrebbe essere dovuto a un disturbo a carico dei polmoni (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- se lei o il suo bambino soffre di anemia falciforme, una malattia ereditaria caratterizzata da globuli rossi a forma di falce.
- se lei o il suo bambino in passato ha avuto reazioni allergiche ad altri medicinali simili a questo (ad es. filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim del gruppo dei G-CSF). Può esserci il rischio che reagisca anche a Lonquex.

Il medico effettuerà regolarmente determinate analisi del sangue per controllare le varie componenti del sangue e il loro livello. Il medico inoltre controllerà regolarmente le sue urine o quelle del suo bambino, in quanto altri medicinali simili a questo (ad es. altri fattori stimolanti le colonie granulocitarie come filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim) possono danneggiare i minuscoli filtri all'interno dei reni (glomerulonefrite; vedere paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati").

Informi il medico se lei o il suo bambino è in trattamento per un cancro della mammella o cancro del polmone in associazione alla chemioterapia e/o alla radioterapia, e presenta sintomi come stanchezza, febbre e facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento. Questi sintomi possono essere conseguenza di una condizione precancerosa del sangue chiamata sindrome mielodisplastica (SMD) o di un tumore del sangue chiamato leucemia mieloide acuta (LMA) che sono stati associati a un altro medicinale simile a questo (pegfilgrastim del gruppo dei G-CSF).

È stata segnalata raramente infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo) con altri medicinali simili a questo (ad es. filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim del gruppo dei G-CSF). I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Bambini e adolescenti

Lonquex non è raccomandato per bambini di età inferiore a 2 anni.

Altri medicinali e Lonquex

Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Lonquex non è stato studiato in donne in gravidanza. È importante informare il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, perché il medico potrebbe decidere che non deve usare questo medicinale.

Non è noto se il principio attivo di questo medicinale passi nel latte materno. Durante il trattamento deve quindi interrompere l'allattamento con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Lonquex non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Lonquex contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo per flaconcino.

Lonquex contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come viene somministrato Lonquex

Lonquex viene generalmente somministrato da un medico o un infermiere. L'iniezione viene effettuata nel tessuto situato direttamente sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

Dose raccomandata

La dose raccomandata per gli adulti è 6 mg (un flaconcino da 0,6 mL) una volta per ciclo di chemioterapia.

La dose raccomandata per i bambini e gli adolescenti di basa sul loro peso corporeo:

Peso corporeo (kg)	Dose (una volta per ciclo di chemioterapia)
<10	0,6 mg (0,06 mL)
da ≥10 a >20	1,5 mg (0,15 mL)
da ≥20 a <30	2,5 mg (0,25 mL)
da ≥30 a <45	4,0 mg (0,40 mL)
≥45	6,0 mg (0,60 mL)

Lonquex è disponibile anche come siringa preriempita da 6 mg per adulti e bambini di peso pari e superiore a 45 kg.

Quando viene somministrato Lonquex

La dose di Lonquex viene generalmente iniettata circa 24 ore dopo l'ultima dose di chemioterapia al termine di ogni ciclo di chemioterapia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati più gravi

- Reazioni allergiche come eruzione cutanea, rigonfiamenti della pelle con prurito e gravi reazioni allergiche con debolezza, calo della pressione arteriosa, difficoltà a respirare e gonfiore del viso sono state osservate non comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 100). Se crede di avere questo tipo di reazione, deve interrompere l'iniezione di Lonquex e rivolgersi immediatamente al medico.
- Un aumento delle dimensioni della milza è stato osservato non comunemente e casi di rottura della milza sono stati osservati con medicinali simili a Lonquex. Alcuni casi di rottura della milza hanno avuto esito letale. È importante contattare immediatamente il medico se avverte ***dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o alla spalla sinistra***, perché può essere un segno di problemi a carico della milza.
- Tosse, febbre e difficoltà a respirare o dolore durante la respirazione possono essere segni di gravi effetti indesiderati non comuni a carico dei polmoni, come polmonite e sindrome da distress respiratorio acuto, che possono essere fatali. Se ha la febbre o uno qualsiasi di questi sintomi, è importante contattare il medico immediatamente.
- È importante contattare immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi: gonfiore o tumefazione, che può essere associata a minzione meno frequente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido. Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione segnalata con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili), chiamata "sindrome da perdita

capillare”, che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all’interno del corpo e che necessita di cure mediche urgenti.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Dolore muscoloscheletrico come dolore alle ossa e dolore alle articolazioni, ai muscoli, agli arti, al torace, al collo o alla schiena. Informi il medico se sviluppa dolore muscoloscheletrico grave.
- Nausea.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Riduzione del numero di piastrine nel sangue, con aumento del rischio di sanguinamento o di formazione di lividi.
- Mal di testa.
- Reazioni a carico della pelle, come arrossamento o eruzione cutanea.
- Bassi livelli di potassio nel sangue, che possono causare debolezza muscolare, contrazioni muscolari o anomalie del ritmo cardiaco.
- Dolore al torace.
- Tosse con sangue.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Aumento dei globuli bianchi nel sangue.
- Reazioni locali nella sede di iniezione, come dolore o indurimento.
- Nel sangue possono verificarsi alcune alterazioni, individuabili con le abituali analisi del sangue.
- Sanguinamento dai polmoni.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- infiammazione dell’aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell’organismo), vedere paragrafo 2.

Effetti indesiderati osservati con medicinali simili, ma non ancora con Lonquex

- Crisi falcemiche in pazienti affetti da anemia falciforme.
- Lesioni dolorose, in rilievo, di colore violaceo, sugli arti e talvolta sul viso e sul collo, accompagnate da febbre (sindrome di Sweet).
- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle.
- Danni ai minuscoli filtri all’interno dei reni (glomerulonefrite; vedere paragrafo 2 sotto “Avvertenze e precauzioni”).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lonquex

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Lonquex può essere prelevato dal frigorifero e conservato a temperatura inferiore a 25 °C per un singolo periodo massimo di 7 giorni. Una volta prelevato dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo arco di tempo oppure eliminato.

Questo medicinale non deve essere usato se è torbido o contiene particelle.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lonquex

- Il principio attivo è lipegfilgrastim. Ogni mL di soluzione contiene 10 mg di lipegfilgrastim. Ogni flaconcino da 0,6 mL contiene 6 mg di lipegfilgrastim.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono acido acetico glaciale, sodio idrossido (vedere paragrafo 2 "Lonquex contiene sodio"), sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 2 "Lonquex contiene sorbitolo"), polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Lonquex e contenuto della confezione

Lonquex è una soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) fornita in un flaconcino di vetro come soluzione limpida e incolore.

Lonquex è disponibile in confezioni contenenti 1 o 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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 HELLAS A.E.
il-Greċja

Tel: +30 2118805000

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {mese AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Conservazione e ispezione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per l'iniezione, la soluzione deve avere raggiunto una temperatura adeguata (15 °C – 25 °C).

Una volta tolto dal frigorifero, Lonquex può essere conservato a temperatura inferiore a 25 °C per un singolo periodo massimo di 7 giorni.

La soluzione deve essere ispezionata a vista prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni incolore, limpide e prive di particelle.

L'agitazione vigorosa deve essere evitata. L'agitazione eccessiva può indurre l'aggregazione di lipegfilgrastim, rendendolo biologicamente inattivo.

Modo di somministrazione

La dose raccomandata deve essere iniettata per via sottocutanea (s.c.) usando una siringa appropriata con gradazione adeguata per la dose prescritta.

L'iniezione deve essere effettuata nell'addome, nella parte superiore del braccio o nella coscia.

Lonquex è esclusivamente monouso. Eventuali parti non utilizzate di ogni flaconcino devono essere smaltite adeguatamente. Non conservare eventuali parti non utilizzate per una somministrazione successiva.

Lonquex non deve essere miscelato con altri medicinali.

Procedura per uno smaltimento corretto

Il prodotto non utilizzato, gli oggetti che entrano in contatto con il prodotto e il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.