

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lonquex 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Lonquex 6 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ferdigfylt sprøyte

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

Hetteglass

Hvert hetteglass inneholder 6 mg lipegfilgrastim* i 0,6 ml oppløsning.

Én ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg lipegfilgrastim.

Virkestoffet er et kovalent konjugat av filgrastim** med metoksypolyetylenglykol (PEG) koblet via en karbohydratlinker.

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

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

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Én ferdigfylt sprøyte eller ett hetteglass inneholder 30 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon)

Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lonquex er indisert til voksne og barn i alderen 2 år og eldre for reduksjon i varighet av nøytropeni og forekomst av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med cytotoksisk kjemoterapi mot malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen er 6 mg (0,6 ml oppløsning i én ferdigfylt sprøyte eller ett hetteglass) med Lonquex for hver kjemoterapisyklus, gitt omtrent 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi.

Barn i alderen 2 år og eldre

Den anbefalte dosen med Lonquex til pediatriske pasienter er basert på kroppsvekt i henhold til tabellen nedenfor:

Tabell 1: Anbefalt dose for barn i alderen 2 år og eldre

<u>Kroppsvekt (kg)</u>	<u>Dose (for hver kjemoterapisyklus, gitt ca. 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi)</u>
< 10	0,6 mg (0,06 ml)
≥ 10 til < 20	1,5 mg (0,15 ml)
≥ 20 til < 30	2,5 mg (0,25 ml)
≥ 30 til < 45	4,0 mg (0,40 ml)
≥ 45	6,0 mg (0,60 ml)

For barn som veier 45 kg eller mer kan Lonquex hetteglass eller ferdigfylt sprøyte brukes.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

I kliniske studier med et begrenset antall eldre pasienter var det ingen aldersrelatert forskjell på effekten eller sikkerhetsprofilen til lipegfilgrastim. Det er derfor ikke nødvendig med noen dosejustering for eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatriske pasienter (barn under 2 år)

Sikkerhet og effekt av Lonquex hos barn i alderen under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oppløsningen skal injiseres subkutan (s.c.). Injeksjonen bør gis i buken, overarmen eller låret.

Ferdigfylt sprøyte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal handelsnavn og batchnummer til det administrerte legemidlet registreres tydelig i pasientjournalen.

Generelt

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

Allergiske reaksjoner og immunogenisitet

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

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

Dersom det forekommer en alvorlig allergisk reaksjon, skal egnet behandling settes i gang, med grundig oppfølging av pasienten i flere dager.

Hematopoietisk system

Behandling med lipegfilgrastim utelukker ikke trombocytopeni og anemi forårsaket av myelosuppressiv kjemoterapi. Lipegfilgrastim kan også forårsake reversibel trombocytopeni (se pkt. 4.8). Regelmessig måling av blodplatetallet og hematokrit anbefales. Det bør utvises varsomhet ved administrering av enkeltstående eller kombinerte kjemoterapimidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

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

Økt hematopoietisk aktivitet i benmargen som følge av behandling med vekstfaktor har vært sett i forbindelse med forbigående positive røntgenfunn i skjelettet. Dette må tas med i betraktningen ved fortolkning av røntgenbilder.

Pasienter med myeloid leukemi eller myelodysplastiske syndromer

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

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

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi hos bryst- og lungekreftpasienter

I en observasjonsstudie etter markedsføring har myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) blitt forbundet med bruk av pegfilgrastim, en alternativ G-CSF, i kombinasjon med kjemoterapi og/eller strålebehandling hos bryst- og lungekreftpasienter. En lignende sammenheng er ikke kjent mellom lipegfilgrastim og MDS/AML. Bryst- og lungekreftpasienter skal likevel overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Bivirkninger relatert til milten

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

Pulmonale bivirkninger

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

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

Vaskulære bivirkninger

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

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, abdominale smerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Pasienter med sigdcelleanemi

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

Hypokalemi

Hypokalemi kan forekomme (se pkt. 4.8). For pasienter med økt risiko for hypokalemi på grunn av underliggende sykdom eller samtidige bruk av andre legemidler, anbefales det å overvåke kaliumnivået i serum nøye og substituere kalium om nødvendig.

Glomerulonefritt

Glomerulonefritt har blitt rapportert hos pasienter som mottar filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim. Tilfeller av glomerulonefritt løste seg som regel etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim. Urinprøveovervåkning anbefales (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom kosten skal tas i betraktning.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var muskel- og skjelettsmerter og kvalme.

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

Bivirkningstabell

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

Bivirkningene oppført nedenfor i tabell 2 er klassifisert i henhold til organklasser. Frekvensgrupperinger er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger

<u>Organklasser</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Bivirkninger</u>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Trombocytopeni*
	Mindre vanlige	Leukocytose*, splenomegali*
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalemi*
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Ikke kjent	Kapillærlekkasjesyndrom*, aortitt*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hemoptysis
	Mindre vanlige	Pulmonale bivirkninger*, lungeblødning
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme*
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Hudreaksjoner*
	Mindre vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-/skjelettsmerter*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Brystsmerter
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økte blodverdier av alkalinfosfatase* og laktatdehydrogenase*
*Se punktet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

Hypokalemi har vært rapportert (se pkt. 4.4).

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

Kvalme var svært vanlig hos pasienter som fikk kjemoterapi.

Hudreaksjoner som erytem og utslett kan forekomme.

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

De hyppigste bivirkningene omfatter muskel- og skjelettsmerter som bensmerter og myalgi. Muskel- og skjelettsmerter er vanligvis lette til moderate i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika. Det er imidlertid rapportert om tilfeller med alvorlige muskel- og skjelettsmerter, inkludert tilfeller som førte til sykehusinnleggelse.

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Karsykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i nyre og urinveier

- Glomerulonefritt (se pkt. 4.4)

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingen hos pediatrike pasienter er begrenset til kliniske studiedata fra følgende studier:

- en fase I-studie med 21 pediatrike pasienter i alderen 2 til 16 år med tumorer i Ewing-kategorien eller rhabdomyosarkom som får lipegfilgrastim etter en enkelt syklus med kjemoterapi (se også pkt. 5.1)
- en fase II-studie med 21 pediatrike pasienter i alderen 2 til 18 år med tumorer i Ewing-kategorien eller rhabdomyosarkom som får én dose med lipegfilgrastim per kjemoterapisyklus, i 4 påfølgende sykluser (se også pkt. 5.1).

Samlet sett forekom sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter lik den som ble sett i kliniske studier med voksne. Noen sykdommer i blod og lymfatiske organer (anemi, lymfopeni, trombocytopeni) og gastrointestinale lidelser (oppkast) ble observert med en høyere frekvens hos pediatriske pasienter enn de i kliniske studier for voksne (se også pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunstimulerende midler, kolonistimulerende midler, ATC-kode: L03AA14

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

for det primære endepunktet, varighet av alvorlig nøytropeni (DSN) i første syklus av kjemoterapi (se tabell 3).

Tabell 3: DSN, alvorlig nøytropeni (SN) og febril nøytropeni (FN) i syklus 1 av studie XM22-03 (ITT)

	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>DSN</u>		
Gjennomsnitt ± SD (d)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ LS-gjennomsnitt	-0,186	
95 % KI	-0,461 til 0,089	
<u>SN</u>		
Forekomst (%)	51,5	43,6
<u>FN</u>		
Forekomst (%)	3,0	1,0
ITT = Intent-to-treat population (intensjon om å behandle populasjon [alle randomiserte pasienter]) SD = standardavvik d = dager KI = konfidensintervall Δ LS-gjennomsnitt (minste kvadrats gjennomsnittlige forskjell lipegfilgrastim – pegfilgrastim) og KI ut ifra multivariate Poisson-regresjonsanalyser		

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

Tabell 4: DSN, SN og FN i syklus 1 av studie XM22-04 (ITT)

	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
FN		
Forekomst (%)	5,6	2,4
95 % KI	0,121 til 1,260	
p-verdi	0,1151	
DSN		
Gjennomsnitt ± SD (d)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ LS-gjennomsnitt	-1,661	
95 % KI	-2,089 til -1,232	
p-verdi	< 0,0001	
SN		
Forekomst (%)	59,2	32,1
Odds ratio	0,325	
95 % KI	0,206 til 0,512	
p-verdi	< 0,0001	
Δ LS-gjennomsnitt (minste kvadrats gjennomsnittlige forskjell lipegfilgrastim – placebo), KI og p-verdi ut ifra multivariate Poisson-regresjonsanalyser		
Odds ratio (lipegfilgrastim / placebo), KI og p-verdi ut fra multivariat logistisk regresjonsanalyse		

Det ble utført en studie av sikkerhet etter markedsføring, XM22-ONC-40041, for å innhente data om sykdomsprogresjon og dødelighet hos pasienter med fremskredet lungekreft med skvamøse og ikke-skvamøse celler som mottok lipegfilgrastim i tillegg til platinumbasert kjemoterapi. Det ble ikke observert økt risiko for sykdomsprogresjon eller død med lipegfilgrastim.

Immunogenisitet

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

Pediatrik populasjon

To kliniske studier (XM22-07 og XM22-08) ble gjennomført i pediatrike populasjoner ved bruk av lipegfilgrastim til behandling av kjemoterapi-indusert nøytropeni og forebygging av kjemoterapi-indusert febril nøytropeni. I begge studiene ble lipegfilgrastim levert i hetteglass som inneholdt 10 mg lipegfilgrastim i 1 ml oppløsning til subkutan injeksjon.

I fase I-studien (XM22-07) fikk 21 barn i alderen 2 til 16 år med tumorer i Ewing-kategorien eller rabdomyosarkom, lipegfilgrastim som en enkelt subkutan dose på 100 mikrog/kg (opptil maksimalt 6 mg, som er den faste dosen for voksne) 24 timer etter at den siste kjemoterapibehandlingen ble avsluttet i uke 1 av regimet. Kjemoterapiregimene besto av: vinkristin, ifosfamid, doksorubicin og etoposid (VIDE); vinkristin, aktinomycin D og cyklofosfamid (VAC); eller ifosfamid, vinkristin og aktinomycin D (IVA). Forekomsten av FN varierte i henhold til alder (fra 14,3 % til 71,4 %), med den høyeste frekvensen i den eldste aldersgruppen. Bruken av tre forskjellige kjemoterapiregimer med varierende myelosuppressive effekter og aldersfordeling, kompliserte sammenligningen av effekten på tvers av gruppene.

I fase II-studien (XM22-08), fikk 42 barn i alderen mellom 2 og < 18 år med tumorer i Ewing-kategorien eller rabdomyosarkom, 4 påfølgende kjemoterapisykluser i et randomisert 1:1-forhold med enten lipegfilgrastim med en dose på 100 mikrog/kg (inntil maksimalt 6 mg, 1 dose per syklus) eller filgrastim med en dose på 5 mikrog/kg (én gang daglig i minst 5 påfølgende dager per syklus [maksimalt 14 dager]). Kjemoterapiregimene besto av: VIDE; VAC; IVA; vinkristin, doksorubicin og cyklofosfamid alternerende med ifosfamid og etoposid (VDC/IE); eller ifosfamid, vinkristin, aktinomycin D og doksorubicin (IVADo). Det primære endepunktet var varigheten av alvorlig nøytropeni (DSN) i syklus 1. DSN (gjennomsnitt [standardavvik]) i syklus 1 var 2,7 (2,25) dager i lipegfilgrastim-gruppen og 2,5 (2,09) dager i filgrastim-gruppen (per protokoll [PP]-analysesett). Total forekomst av febril nøytropeni var 35 % i lipegfilgrastim-gruppen og 42 % i filgrastim-gruppen (PP-analysesett). Studien var ikke designet for formell hypotesetesting. Resultatene fra denne studien skal derfor tolkes med forsiktighet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelt

Friske frivillige

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

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

Biotransformasjon

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

Legemiddelinteraksjoner

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

Spesielle populasjoner

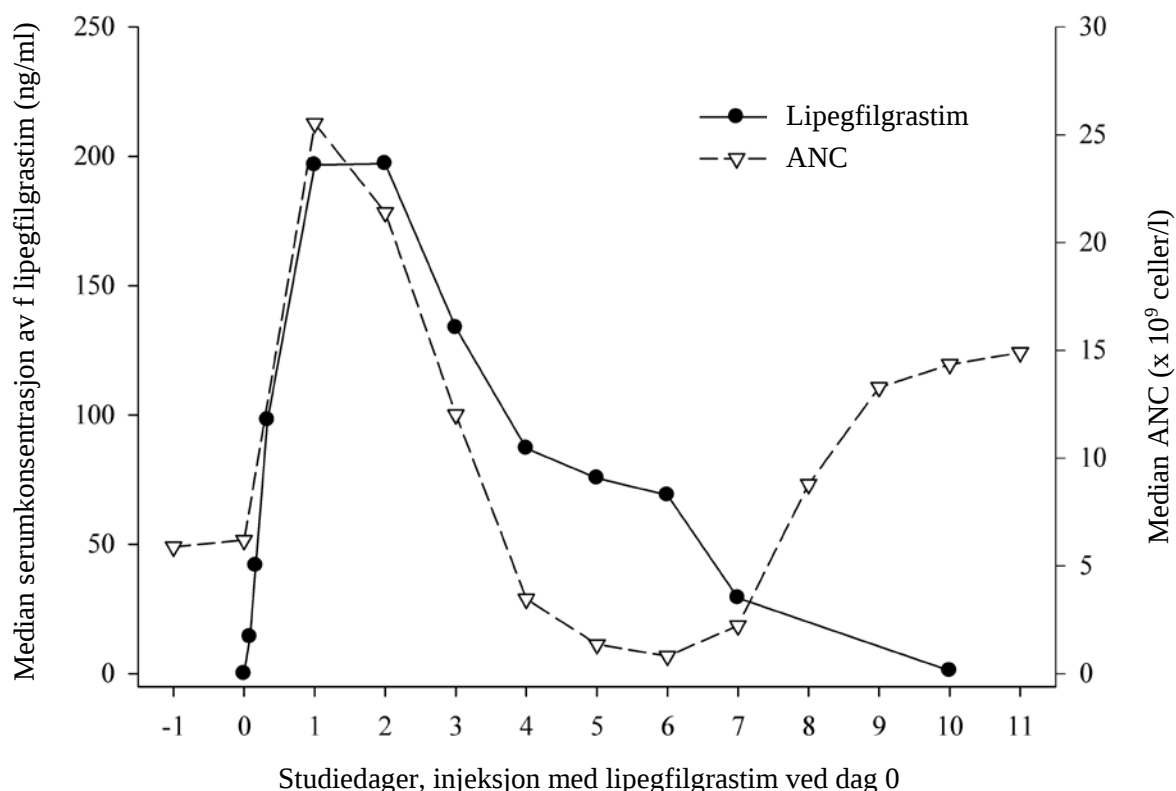
Kreftpasienter

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

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

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

Figur 1: Profil for median lipegfilgrastimkonsentrasjon i serum og absolutt nøytrofiltall (ANC) hos pasienter behandlet med kjemoterapi etter én enkelt injeksjon med lipegfilgrastim på 6 mg



Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Eldre pasienter

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

Pediatrik populasjon

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

Farmakokinetisk og farmakodynamisk modellering av pediatrik data (i alderen 2 til < 18 år med administrerte doser på 100 mikrog/kg), inkludert tilleggsdata fra fase II-studien (se pkt. 5.1) og kombinert med tidligere farmakokinetiske data for voksne, støtter at sammenlignbare lipegfilgrastim-serumeksponeringer ble oppnådd hos pediatrik pasienter sammenlignet med voksne pasienter, og at farmakokinetiske- og farmakodynamiske parametere var sammenlignbare på tvers av de undersøkte pediatrik vektbandene og støtter doseanbefalingen etter kroppsvektintervaller for pediatrik pasienter.

Overvektige pasienter

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

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

Lonquex kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer under 25 °C i én enkelt periode på høyst 7 dager. Etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet skal det enten brukes innen denne perioden eller kasseres.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte

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

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 0,6 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser på 1 og 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse (som hindrer skade ved nålestikking samt gjenbruk) eller 1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hetteglass

Type-I, klart borosilikat-hetteglass med brombutylgummipropp og krympeforsegling i aluminium med vippelekk i polypropylen.

Hvert hetteglass inneholder 0,6 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser på 1 eller 6 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

Lonquex inneholder ingen konserveringsmidler. På grunn av faren for mikrobiell kontaminering er sprøytene eller hetteglassene med Lonquex kun til engangsbruk, og ikke anvendt legemiddel i hvert hetteglass må destrueres riktig. Ikke anvendt legemiddel må ikke spares til senere administreringer.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ferdigfylt sprøyte

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

Hetteglass

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juli 2013
Dato for siste fornyelse: 19. april 2023

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litauen

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE – FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lonquex 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
lipegfilgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Iseddik, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml oppløsning med nålebeskyttelse

4 ferdigfylte sprøyter med 0,6 ml oppløsning med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Unngå kraftig risting.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun for ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsanordning.

Viktig: Les pakningsvedlegget før du bruker sprøyten.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/856/001 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse
EU/1/13/856/002 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/13/856/0034 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lonquex 6 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

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

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lonquex 6 mg injeksjonsvæske
lipegfilgrastim

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,6 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJE – HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lonquex 6 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
lipegfilgrastim.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inj.

6 hetteglass

1 hetteglass

6 mg/0,6 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Unngå kraftig risting.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6 mg/0,6 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lonquex 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte lipegfilgrastim

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Lonquex er og hva det brukes mot

Hva Lonquex er

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

Hva Lonquex brukes mot

Lonquex brukes til voksne og barn i alderen 2 år og eldre.

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

Hvordan Lonquex virker

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

2. Hva du må vite før du bruker Lonquex

Bruk ikke Lonquex

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Lonquex dersom:

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

Legen din vil med jevne mellomrom ta blodprøver for å overvåke forskjellige blodelementer og nivåene av disse. Legen din kommer også til å ta regelmessige urinprøver av deg eller av barnet ditt fordi andre legemidler som ligner på dette (f.eks. andre granulocyttkolonistimulerende faktorer som filgrastim, lenograstim og pegfilgrastim), kan komme til å skade de små filtrene inni nyrene (glomerulonefritt, se avsnitt 4. «Mulige bivirkninger»).

Snakk med lege dersom du eller barnet behandles for bryst- eller lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi og/eller strålingsterapi og opplever symptomer som tretthet, feber og lettere får blåmerker eller blødninger. Disse symptomene kan være en konsekvens av en blodsykdom som kan utvikle seg videre til kreft kalt myelodysplastisk syndrom (MDS) eller en type blodkreft kalt akutt myeloid leukemi (AML), som har vært forbundet med et annet legemiddel som dette (pegfilgrastim i legemiddelgruppen med G-CSF-er).

Betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen) er en sjelden bivirkning av andre legemidler som ligner på dette (f.eks. filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim i samme gruppe som G-CSF). Symptomene kan omfatte feber, magesmerte, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Barn og ungdom

Lonquex er ikke anbefalt til barn under 2 års alder.

Andre legemidler og Lonquex

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Lonquex inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 30 mg sorbitol i hver ferdigfylte sprøyte.

Lonquex inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Lonquex

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

Den anbefalte dosen er

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

Den ferdigfylte sprøyten er kun egnet til voksne eller barn som veier 45 kg og mer.

Lonquex er også tilgjengelig i hetteglass for barn som veier mindre enn 45 kg. Den anbefalte dosen skal baseres på kroppsvekt, og riktig dose vil bli gitt av lege eller sykepleier.

Når skal du bruke Lonquex

Dosen med Lonquex vil vanligvis injiseres på slutten av hver kjemoterapisyklus, omtrent 24 timer etter den siste dosen med kjemoterapi.

Hvordan gis injeksjonen?

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

Legen din kan foreslå at du lærer deg å injisere dette legemidlet til deg selv eller til barnet ditt på egenhånd. Legen eller en sykepleier vil vise deg hvordan du gjør dette. Du må ikke forsøke å injisere Lonquex til deg selv eller barnet ditt uten denne opplæringen. Informasjonen som er nødvendig for bruk av den ferdigfylte sprøyten, finner du under «Informasjon om hvordan du setter injeksjonen av Lonquex på deg selv eller på barnet ditt på egenhånd». Riktig behandling av din eller ditt barns sykdom krever imidlertid tett og konstant samarbeid med legen din.

Informasjon om hvordan du setter injeksjonen av Lonquex på deg selv eller på barnet ditt på egenhånd

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

Hvordan du bruker Lonquex

Du må sette injeksjonen på deg selv eller på barnet ditt inn i vevet rett under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon.

Nødvendig utstyr

For å injisere deg selv eller barnet ditt på egenhånd i vevet under huden vil du trenge:

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

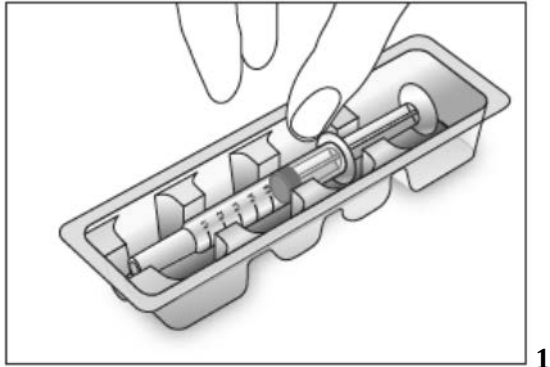
Hva du bør gjøre før injeksjonen

1. Ta legemidlet ut av kjøleskapet.
2. Åpne blisterpakningen og ta den ferdigfylte sprøyten ut av blisterpakningen. Ikke løft den ferdigfylte sprøyten etter stempelstangen eller nåleheten.
3. Kontroller utløpsdatoen på etiketten på den ferdigfylte sprøyten (EXP). Ikke bruk den dersom datoen har passert siste dag i den angitte måneden.
4. Kontroller utseendet til Lonquex. Den skal være en klar og fargeløs væske. Hvis den er uklar eller det er partikler i den, skal den ikke brukes.
5. Ikke rist Lonquex kraftig da dette kan påvirke effekten til legemidlet.
6. For å gjøre injeksjonen mer behagelig:

- oppbevar den ferdigfylte sprøyten i romtemperatur (høyst 25 °C) i 30 minutter eller
- hold den ferdigfylte sprøyten forsiktig i hånden i noen få minutter.

Ikke varm Lonquex på noen annen måte (for eksempel ikke i varmt vann eller i mikrobølgeovn).

7. **Ikke** fjern nålehetten fra sprøyten før du er klar til å injisere.
8. Finn et komfortabelt sted med god belysning. Plasser alt du trenger slik at du lett kan nå det (Lonquex ferdigfylt sprøyte, en spritserviett, gasbind eller steril kompress og den punksjonssikre beholderen).
9. **Vask hendene dine grundig.**

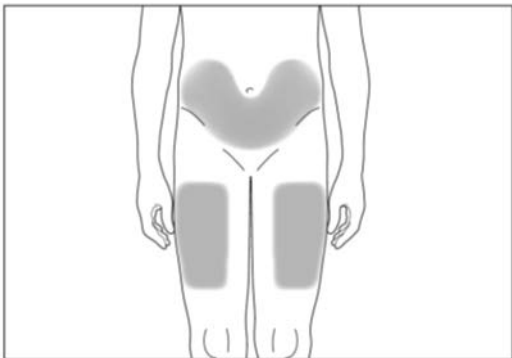


1

Hvor injeksjonen bør settes

De beste stedene å gi injeksjonen er:

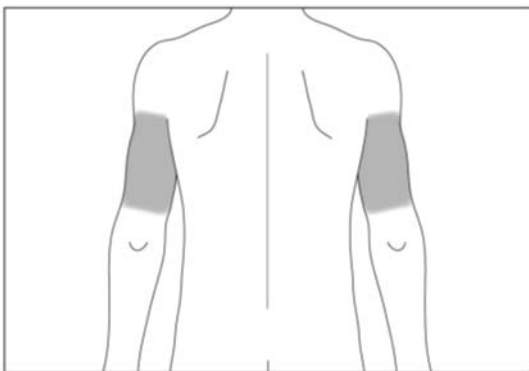
- øverst på lårene,
- magen (se grå områder på bilde 1), unngå huden rett rundt navlen.



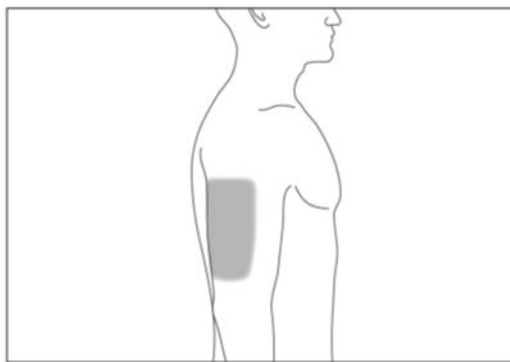
2

Hvis noen andre setter injeksjonen på deg eller hvis du setter injeksjonen på barnet ditt, kan følgende steder også brukes:

- baksiden og siden av overarmene (se grå områder på bilde 3 og 4).



3

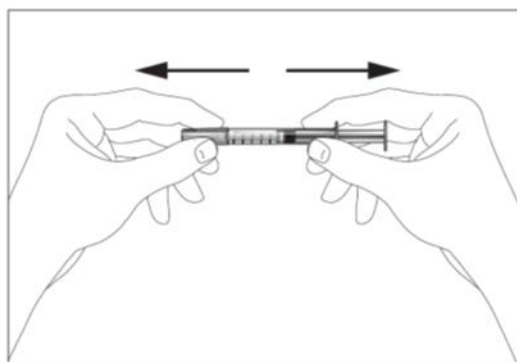


4

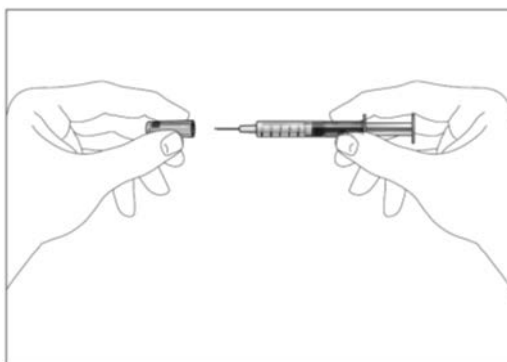
Hvordan du skal klargjøre for injeksjonen

Før du setter injeksjonen av Lonquex på deg selv eller på barnet ditt på egenhånd må du gjøre følgende:

1. Desinfiser injeksjonsstedet på huden med en spritserviett.
2. Hold sprøyten og fjern hetten fra nålen uten å vri. Trekk rett av slik som vist på bilde 5 og 6. Ikke berør nålen eller skyv ned stempelet.

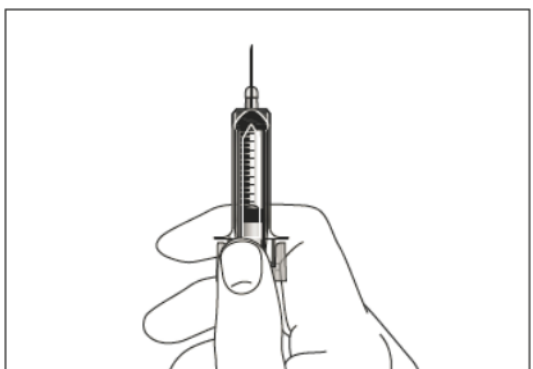


5



6

3. Det kan hende du ser små luftbobler i den ferdigfylte sprøyten. Dersom det er luftbobler, hold sprøyten med nålen pekende oppover (se bilde 7) og bank forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen. Pek sprøytespissen oppover og fjern all luft fra sprøyten ved å skyve stempelet langsomt oppover.

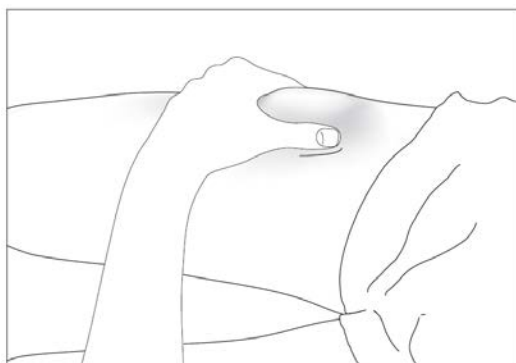


7

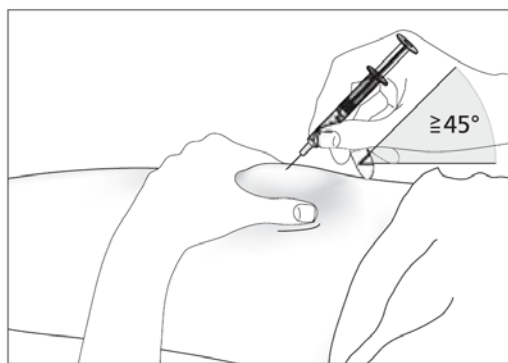
4. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Hvordan du bør injisere deg selv eller barnet ditt på egenhånd

1. Klyp den desinfiserte huden mellom tommel og pekefinger, uten å klemme den (se bilde 8).
2. Stikk nålen helt inn i huden slik som en lege eller sykepleier har vist deg. Vinkelen mellom sprøyten og huden skal ikke være for liten (minst 45°, se bilde 9).
3. Injiser væsken langsomt og jevnt inn i vevet, mens du hele tiden klyper sammen huden.
4. Etter at væsken er injisert trekker du nålen ut og slipper huden.
5. Legg trykk på injeksjonsstedet med et gasbind eller en steril kompress i flere sekunder.
6. Hver sprøyte skal kun brukes til én injeksjon. Ikke bruk eventuell rest av Lonquex som er igjen i sprøyten.



8



9

Husk

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

Hvordan du kaster brukte sprøyter

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

Informasjon om hvordan du setter injeksjonen av Lonquex på deg selv eller på barnet ditt på egenhånd

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

Hvordan du bruker Lonquex

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

Nødvendig utstyr

For å injisere deg selv eller barnet ditt på egenhånd i vevet under huden vil du trenge:

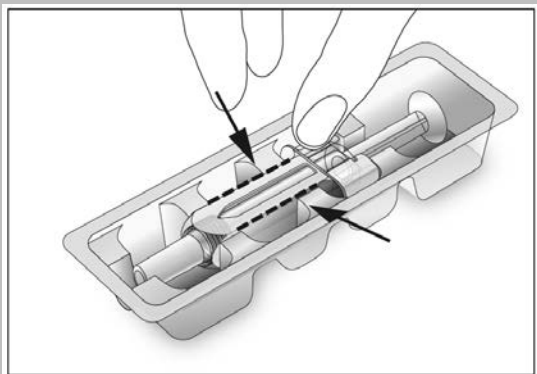
- en ferdigfylt sprøyte med Lonquex,
- en spritserviett,
- gasbind eller en steril kompress.

Hva du bør gjøre før injeksjonen

1. Ta legemidlet ut av kjøleskapet.
2. Åpne blisterpakningen og ta den ferdigfylte sprøyten ut av blisterpakningen (se bilde 1). Ikke løft den ferdigfylte sprøyten etter stempelstangen eller nåleheten. Dette kan skade nålebeskyttelsen.
3. Kontroller utløpsdatoen på etiketten på den ferdigfylte sprøyten (EXP). Ikke bruk den dersom datoen har passert siste dag i den angitte måneden.
4. Kontroller utseendet til Lonquex. Den skal være en klar og fargeløs væske. Hvis den er uklar eller det er partikler i den, skal den ikke brukes.
5. Ikke rist Lonquex kraftig da dette kan påvirke effekten til legemidlet.
6. For en mer behagelig injeksjon:
 - Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i romtemperatur (høyst 25 °C) i 30 minutter eller
 - hold den ferdigfylte sprøyten forsiktig i hånden i noen få minutter.

Ikke varm Lonquex på noen annen måte (for eksempel ikke i varmt vann eller i mikrobølgeovn).
7. **Ikke** fjern nåleheten fra sprøyten før du er klar til å injisere.

8. Finn et komfortabelt sted med god belysning. Plasser alt du trenger slik at du lett kan nå det (Lonquex ferdigfylt sprøyte, en spritserviett og gasbind eller steril kompress).
9. **Vask hendene dine grundig.**

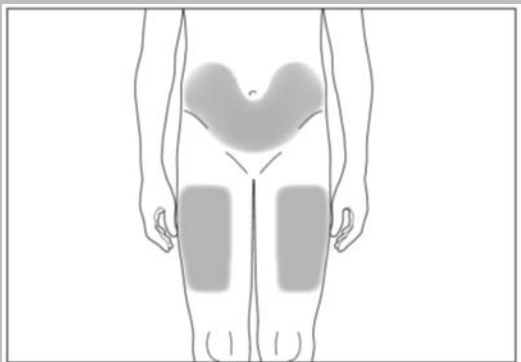


1

Hvor injeksjonen bør settes

De beste stedene å gi injeksjonen er:

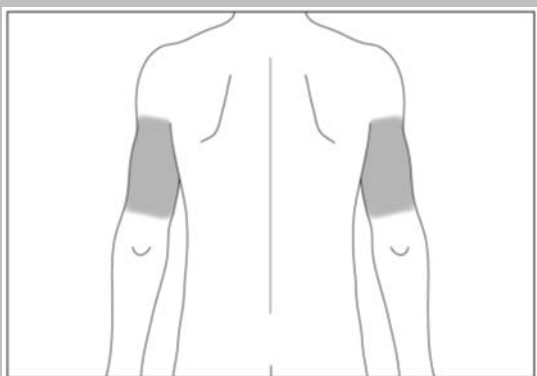
- øverst på lårene,
- magen (se grå områder på bilde 2), unngå huden rett rundt navlen.



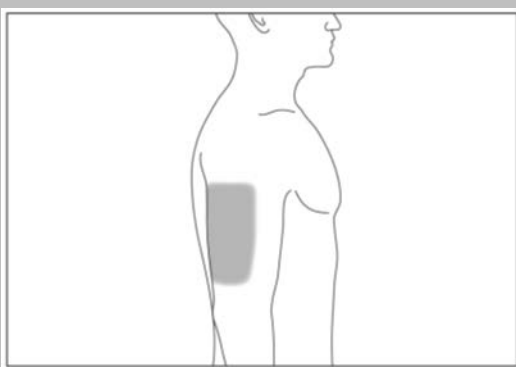
2

Hvis noen andre setter injeksjonen på deg eller hvis du setter injeksjonen på barnet ditt, kan følgende steder også brukes:

- baksiden og siden av overarmene (se grå områder på bilde 3 og 4).



3

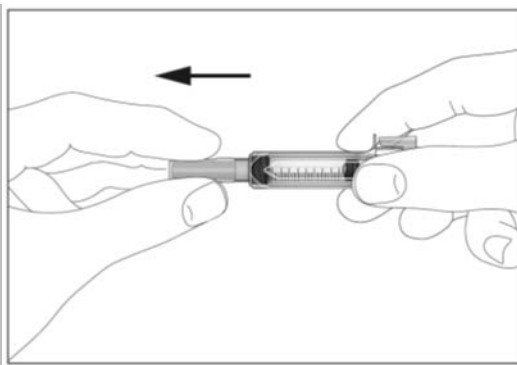


4

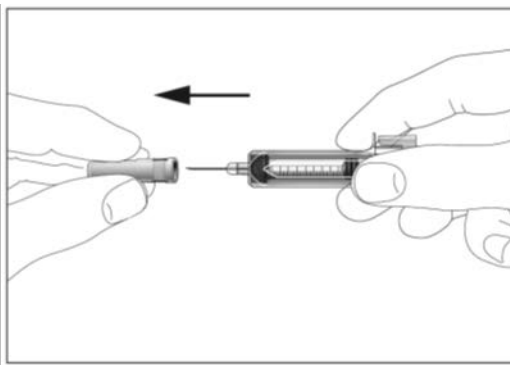
Hvordan du skal klargjøre for injeksjonen

Før du setter injeksjonen av Lonquex på deg selv eller på barnet ditt på egenhånd må du gjøre følgende:

1. Desinfiser injeksjonsstedet på huden med en spritserviett.
2. Hold sprøyten og fjern hetten fra nålen uten å vri. Trekk rett av slik som vist på bilde 5 og 6. Ikke berør nålen eller skyv ned stempelet.

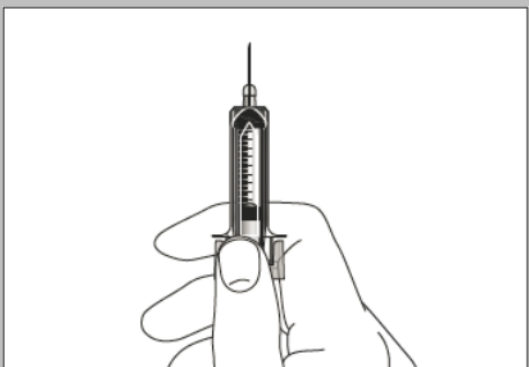


5



6

3. Det kan hende du ser små luftbobler i den ferdigfylte sprøyten. Dersom det er luftbobler, hold sprøyten med nålen pekende oppover (se bilde 7) og bank forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen. Pek sprøytespissen oppover og fjern all luft fra sprøyten ved å skyve stempelet langsomt oppover.

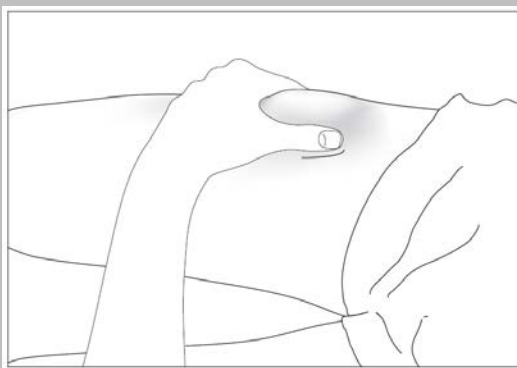


7

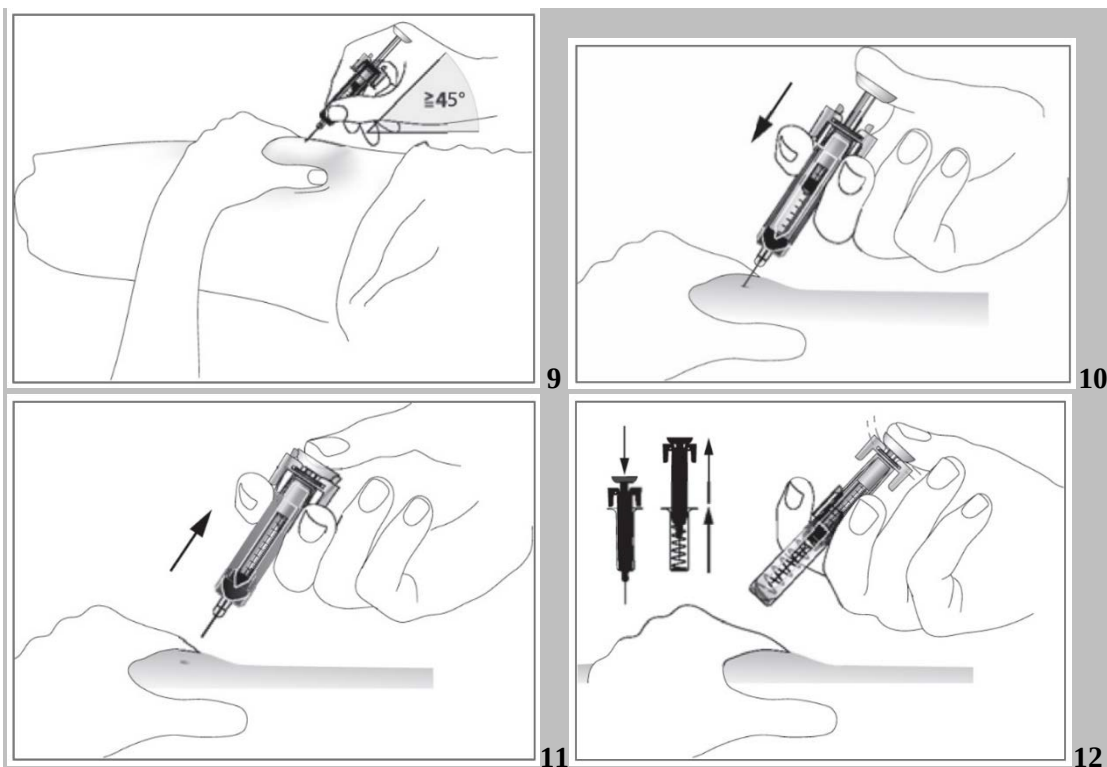
4. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Hvordan du bør injisere deg selv eller barnet ditt på egenhånd

1. Klyp den desinfiserte huden mellom tommel og pekefinger, uten å klemme den (se bilde 8).
2. Stikk nålen helt inn i huden slik som en lege eller sykepleier har vist deg. Vinkelen mellom sprøyten og huden skal ikke være for liten (minst 45°, se bilde 9).
3. Injiser væsken langsomt og jevnt inn i vevet, mens du hele tiden klyper sammen huden (se bilde 10).
4. Skyv stempelet så langt det går slik at all væsken injiseres. Mens stempelet er skjøvet helt inn trekker du nålen ut av huden (se bilde 11). Slipp deretter stempelet. Nålebeskyttelsen vil umiddelbart aktiveres. Hele nålen og sprøyten blir automatisk trukket tilbake og tildekket slik at du ikke kan stikke deg (se bilde 12).
5. Legg trykk på injeksjonsstedet med et gasbind eller en steril kompress i flere sekunder.
6. Hver ferdigfylte sprøyte er kun til engangsbruk.



8



Husk

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

Dersom du tar for mye av Lonquex

Snakk med legen din dersom du tar for mye av Lonquex.

Dersom du har glemt å ta Lonquex

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

De alvorligste bivirkningene

- Allergiske reaksjoner som hudutslett, kløende hevelser i huden og alvorlige allergiske reaksjoner med slapphet, blodtrykksfall, vanskeligheter med å puste og hevelse i ansiktet er mindre vanlig rapportert (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer). Hvis du tror du har denne typen reaksjon, må du stoppe injeksjonen med Lonquex og umiddelbart oppsøke legehjelp.
- Forstørret milt er rapportert som en mindre vanlig bivirkning. Tilfeller av sprukket milt er rapportert med andre legemidler som ligner Lonquex. Noen tilfeller av sprukket milt har hatt dødelig utgang. Det er viktig å kontakte legen din umiddelbart hvis du merker **smerter i øvre, venstre del av mageregionen eller smerter i venstre skulder** da dette kan være forbundet med et problem med milten.
- Hoste, feber og pustevansker eller -smerter kan være tegn på mindre vanlige lungerelaterte bivirkninger, som lungebetennelse og akutt lungesvikt (ARDS), som kan ha dødelig utgang. Dersom du har feber eller noen av disse symptomene, er det viktig at du umiddelbart kontakter legen din.

- Det er viktig at du kontakter legen umiddelbart hvis du har noen av de følgende symptomene: hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, hevelse i mageregionen og metthetsfølelse og en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt. Dette kan være symptomer på en sykdom som har blitt rapportert med frekvensen ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data), som kalles "kapillærlekkasjesyndrom" som fører til at blod lekker fra de mindre blodkarene inn i kroppen din og krever øyeblikkelig legehjelp.

Andre bivirkninger

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

- Muskel- og skjelettsmerter, som bensmerter og smerter i ledd, muskler, armer/ben, bryst, nakke eller rygg. Snakk med legen din dersom du opplever kraftige muskel- og skjelettsmerter
- Kvalme

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Redusert antall blodplater, som øker risikoen for blødning eller blåmerker
- Hodepine
- Hudreaksjoner som rødhet eller utslett
- Lavt nivå av kalium i blodet, som kan forårsake muskelsvakhet, rykninger eller unormal hjerterytme
- Brystmerter
- Hoste opp blod

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

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

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen), se avsnitt 2

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

- Sigdcellekrise hos pasienter med sigdcelleanemi
- Plommefargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber (Sweets syndrom)
- Betennelse i blodårene i huden
- Skade på de små filterne inni nyrene (glomerulonefritt, se avsnitt 2 under «Advarsler og forsiktighetsregler»)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Lonquex

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

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

Lonquex kan oppbevares under 25 °C utenfor kjøleskap i en enkelt periode på høyst 7 dager. Etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet, må det brukes innen denne perioden eller kastes.

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

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lonquex

- Virkestoff er lipegfilgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg lipegfilgrastim. Hver milliliter oppløsning inneholder 10 mg lipegfilgrastim.
- Andre innholdsstoffer er iseddik, natriumhydroksid (se avsnitt 2 «Lonquex inneholder natrium»), sorbitol (E420) (se avsnitt 2 «Lonquex inneholder sorbitol»), polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Lonquex ser ut og innholdet i pakningen

Lonquex er en injeksjonsvæske (injeksjon), oppløsning i ferdigfylt sprøyte med en fast injeksjonsnål i blisterpakning. Lonquex er en klar, fargeløs oppløsning. Ikke bruk den dersom du ser partikler eller hvis innholdet er uklart.

En ferdigfylt sprøyte inneholder 0,6 ml oppløsning.

Lonquex er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 og 4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse eller 1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

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

Tel: +371 67323666

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned AAAA}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lonquex 6 mg/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning lipegfilgrastim

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lonquex er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Lonquex
3. Hvordan Lonquex vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lonquex
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lonquex er og hva det brukes mot

Hva Lonquex er

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

Hva Lonquex brukes mot

Lonquex brukes til voksne og barn i alderen 2 år og eldre.

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

Hvordan Lonquex virker

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

2. Hva du må vite før du gis Lonquex

Lonquex må ikke brukes

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Lonquex

- dersom du eller barnet ditt får smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst på skulderen. Det kan komme av et problem med milten (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

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

Legen din vil med jevne mellomrom ta blodprøver for å overvåke forskjellige blodelementer og nivåene av disse. Legen din kommer også til å ta regelmessige urinprøver av deg og barnet ditt fordi andre legemidler som ligner på dette (f.eks. andre granulocyttkolonistimulerende faktorer som filgrastim, lenograstim og pegfilgrastim), kan komme til å skade de små filtrene inni nyrene dine (glomerulonefritt, se avsnitt 4. «Mulige bivirkninger»).

Snakk med lege dersom du eller barnet behandles for bryst- eller lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi og/eller strålingsterapi og opplever symptomer som tretthet, feber og lettere får blåmerker eller blødninger. Disse symptomene kan være en konsekvens av en blodsykdom som kan utvikle seg videre til kreft kalt myelodysplastisk syndrom (MDS) eller en type blodkreft kalt akutt myeloid leukemi (AML), som har vært forbundet med et annet legemiddel som dette (pegfilgrastim i legemiddelgruppen med G-CSF-er).

Betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen) er en sjelden bivirkning av andre legemidler som ligner på dette (f.eks. filgrastim, lenograstim eller pegfilgrastim i samme gruppe som G-CSF). Symptomene kan omfatte feber, magesmerte, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Barn og ungdom

Lonquex er ikke anbefalt til barn under 2 års alder.

Andre legemidler og Lonquex

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Lonquex inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 30 mg sorbitol i hvert hetteglass.

Lonquex inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Lonquex vil bli gitt

Lonquex gis vanligvis av en lege eller en sykepleier. Injeksjonen settes i vevet rett under huden (subkutan injeksjon).

Den anbefalte dosen er

Den anbefalte dosen for voksne er 6 mg (ett 0,6 ml hetteglass) én gang per kjemoterapisyklus.

Den anbefalte dosen for barn og ungdom er basert på kroppsvekten deres:

Kroppsvekt (kg)	Dose (én gang per kjemoterapisyklus)
< 10	0,6 mg (0,06 ml)
≥ 10 til < 20	1,5 mg (0,15 ml)
≥ 20 til < 30	2,5 mg (0,25 ml)
≥ 30 til < 45	4,0 mg (0,40 ml)
≥ 45	6,0 mg (0,60 ml)

Lonquex er også tilgjengelig som 6 mg ferdigfylt sprøyte til voksne og barn som veier 45 kg og mer.

Når vil Lonquex bli gitt

Dosen med Lonquex vil normal injiseres på slutten av hver kjemoterapisyklus, omtrent 24 timer etter den siste dosen med kjemoterapi.

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

4. Mulige bivirkninger

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

De alvorligste bivirkningene

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

Andre bivirkninger

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

- Muskel- og skjelettsmerter, som bensmerter og smerter i ledd, muskler, armer/ben, bryst, nakke eller rygg. Snakk med legen din dersom du opplever kraftige muskel- og skjelettsmerter.
- Kvalme.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Redusert antall blodplater, som øker risikoen for blødning eller blåmerker.
- Hodepine.
- Hudreaksjoner som rødhet eller utslett.
- Lavt nivå av kalium i blodet, som kan forårsake muskelsvakhet, rykninger eller unormal hjerterytme.
- Brystsmerter.
- Hoste opp blod.

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

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

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen), se avsnitt 2.

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

- Sigdcellekrise hos pasienter med sigdcelleanemi.
- Plommefargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber (Sweets syndrom).
- Betennelse i blodårene i huden.
- Skade på de små filterne inni nyrene (glomerulonefritt, se avsnitt 2 under «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Lonquex

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteremballasjen eller på etiketten til hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Lonquex kan oppbevares under 25 °C utenfor kjøleskap i en enkelt periode på høyst 7 dager. Etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet, må det brukes innen denne perioden eller kastes.

Dette legemidlet må ikke brukes hvis innholdet er uklart eller du ser partikler.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lonquex

- Virkestoff er lipegfilgrastim. Hver milliliter oppløsning inneholder 10 mg lipegfilgrastim. Hvert hetteglass på 0,6 ml inneholder 6 mg lipegfilgrastim.
- Andre innholdsstoffer er iseddik, natriumhydroksid (se avsnitt 2 «Lonquex inneholder natrium»), sorbitol (E420) (se avsnitt 2 «Lonquex inneholder sorbitol»), polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Lonquex ser ut og innholdet i pakningen

Lonquex er en injeksjonsvæske (injeksjon), oppløsning levert i et hetteglass som en klar, fargeløs oppløsning.

Lonquex er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 eller 6 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

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

Deutschland

Nederland

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Oppbevaring og inspeksjon

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

Etter at Lonquex er tatt ut av kjøleskapet, kan det oppbevares ved høyst 25 °C i en enkelt periode på maksimalt 7 dager.

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

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

Administrasjonsmåte

Den anbefalte dosen skal injiseres subkutan (s.c.) ved bruk av en egnet sprøyte med tilstrekkelig gradering for den foreskrevne dosen.

Injeksjonene bør gis i buken, overarmen eller låret.

Lonquex er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel i hvert hetteglass må destrueres riktig. Ikke anvendt legemiddel må ikke spares til senere administrering.

Lonquex skal ikke blandes med andre legemidler.

Prosedyre for korrekt destruksjon

Ikke anvendt legemiddel, alle gjenstander som kommer i kontakt med legemidlet og avfallsmaterialer bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.