

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lonquex 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Lonquex 6 mg/0,6 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 6 mg de lipegfilgrastim* em 0,6 ml de solução.

Frasco para injetáveis

Cada frasco para injetáveis contém 6 mg de lipegfilgrastim* em 0,6 ml de solução.

Cada ml de solução injetável contém 10 mg de lipegfilgrastim.

A substância ativa é um conjugado covalente de filgrastim** com metoxi-poli(etil)enoglicol (PEG) via um ligante carbohidrato.

*Baseado apenas no teor em proteínas. A concentração é de 20,9 mg/ml (isto é, 12,6 mg por seringa pré-cheia ou frasco para injetáveis) se a fração do PEG e o ligante carbohidrato forem incluídos.

**Filgrastim (fator metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos [G-CSF]) é produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante.

A potência deste medicamento não deve ser comparada com a potência de outra proteína peguilada ou não peguilada da mesma classe terapêutica. Para mais informações, ver secção 5.1.

Excipientes com efeito conhecido

Cada seringa pré-cheia ou frasco para injetáveis contém 30 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução límpida, incolor

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lonquex é indicado em adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos, para diminuição da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica para neoplasias malignas (com exceção da leucemia mieloide crónica e das síndromes mielodisplásicas).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Lonquex deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência em oncologia e hematologia.

Posologia

Adultos

A dose recomendada é de 6 mg (0,6 ml em cada seringa pré-cheia ou frasco para injetáveis) de Lonquex para cada ciclo de quimioterapia, administrada aproximadamente 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

Crianças com idade igual ou superior a 2 anos

A dose recomendada de Lonquex para doentes pediátricos baseia-se no peso corporal, de acordo com a tabela abaixo:

Tabela 1: Dose recomendada para crianças com idade igual ou superior a 2 anos

| <u>Peso corporal (kg)</u> | <u>Dose (para cada ciclo de quimioterapia, administrada aproximadamente 24 horas após a quimioterapia citotóxica)</u> |
|----------------------------------|--|
| < 10 | 0,6 mg (0,06 ml) |
| ≥ 10 a < 20 | 1,5 mg (0,15 ml) |
| ≥ 20 a < 30 | 2,5 mg (0,25 ml) |
| ≥ 35 a < 45 | 4,0 mg (0,40 ml) |
| ≥ 45 | 6,0 mg (0,60 ml) |

Para crianças com um peso igual ou superior a 45 kg, Lonquex pode ser utilizado na apresentação de frasco para injetáveis ou de seringa pré-cheia.

Populações especiais

Doentes idosos

Em estudos clínicos com um número limitado de doentes idosos, não se observou qualquer diferença relevante relacionada com a idade no que respeita aos perfis de eficácia ou segurança de lipegfilgrastim. Por conseguinte, não são necessários ajustes da dose em doentes idosos.

Compromisso renal

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso hepático

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Doentes pediátricos (crianças com menos de 2 anos de idade)

A segurança e eficácia de Lonquex em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A solução deve ser injetada por via subcutânea (SC). As injeções devem ser administradas no abdómen, braço ou coxa.

Seringa pré-cheia

A autoadministração de Lonquex só deve ser efetuada por doentes bem motivados, com a formação adequada e que têm acesso a aconselhamento especializado. A primeira injeção deve ser efetuada sob supervisão médica direta.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara nas notas clínicas do doente.

Gerais

A segurança e eficácia de Lonquex não foram investigadas em doentes submetidos a quimioterapia de dose elevada. Lonquex não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica para além dos regimes posológicos estabelecidos.

Reações alérgicas e imunogenicidade

Os doentes que são hipersensíveis ao G-CSF ou derivados também estão em risco de terem reações de hipersensibilidade ao lipegfilgrastim devido a uma possível reatividade cruzada. A terapêutica com lipegfilgrastim não deve ser iniciada nestes doentes devido ao risco de reação cruzada.

A maior parte dos medicamentos biológicos produzem um certo grau de resposta de anticorpos anti-medicamento. Esta resposta de anticorpos pode, em alguns casos, causar efeitos indesejáveis ou perda de eficácia. Se um doente não responder ao tratamento, o doente deve ser submetido a uma avaliação mais aprofundada.

No caso de ocorrer uma reação alérgica grave, deve administrar-se terapêutica apropriada e efetuar-se um acompanhamento apertado do doente durante vários dias.

Sistema hematopoiético

O tratamento com lipegfilgrastim não evita a trombocitopenia e a anemia causadas pela quimioterapia mielossupressora. O lipegfilgrastim também pode causar trombocitopenia reversível (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização regular da contagem de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se um cuidado especial quando se administram medicamentos quimioterapêuticos em monoterapia ou em associação, que são conhecidos por causarem trombocitopenia grave.

Pode ocorrer leucocitose (ver secção 4.8). Não foram notificados acontecimentos adversos diretamente atribuíveis à leucocitose. A elevação dos glóbulos brancos é consistente com os efeitos farmacodinâmicos do lipegfilgrastim. Deve efetuar-se uma contagem de glóbulos brancos em intervalos regulares durante a terapêutica devido aos efeitos clínicos do lipegfilgrastim e ao potencial para leucocitose. Se as contagens de glóbulos brancos excederem $50 \times 10^9/l$ depois do valor mínimo antecipado, o lipegfilgrastim deve ser imediatamente descontinuado.

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com fator de crescimento foi associado a resultados imagiológicos ósseos positivos e transitórios. Este facto deve ser considerado quando se interpretam resultados imagiológicos do osso.

Doentes com leucemia mieloide ou síndromes mielodisplásicas

O fator de estimulação das colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloides e de algumas células não mieloides *in vitro*.

A segurança e eficácia de Lonquex não foram investigadas em doentes com leucemia mieloide crónica, síndromes mielodisplásicas ou leucemia mieloide aguda secundária; portanto, não deve ser utilizado nestes doentes. Deve ter-se especial cuidado para distinguir o diagnóstico de transformação blástica de uma leucemia mieloide crónica do de uma leucemia mieloide aguda.

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda em doentes com cancro da mama e do pulmão

No estudo observacional na fase pós-comercialização, a utilização de pegfilgrastim, um G-CSF alternativo, em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia, tem sido associada ao desenvolvimento de síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloide aguda (LMA) em doentes com cancro da mama e do pulmão. Não se conhece uma associação semelhante entre lipegfilgrastim e SMD/LMA. Contudo, os doentes com cancro da mama e do pulmão devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SMD/LMA.

Reações adversas esplénicas

Após a administração de lipegfilgrastim, foram notificados casos geralmente assintomáticos de esplenomegalia (ver secção 4.8) e, após a administração de G-CSF ou derivados, foram notificados casos pouco frequentes de rutura esplénica, incluindo casos fatais (ver secção 4.8). Portanto, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ecografia). Um diagnóstico de rutura esplénica deve ser considerado em doentes que refiram dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro esquerdo.

Reações adversas pulmonares

Foram notificadas reações adversas pulmonares, em especial pneumonia intersticial, após administração de lipegfilgrastim (ver secção 4.8). Doentes com antecedentes recentes de infiltrados pulmonares ou de pneumonia podem estar em maior risco.

O início de sintomas pulmonares, como tosse, febre e dispneia associados a sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração da função pulmonar juntamente com um aumento da contagem de neutrófilos, podem ser sinais preliminares da Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto (SDRA) (ver secção 4.8). Nestas circunstâncias, Lonquex deve ser descontinuado de acordo com o critério do médico, e administrado o tratamento apropriado.

Reações adversas vasculares

Foi notificada síndrome de extravasamento capilar sistémico após a administração de G-CSF ou derivados e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas da síndrome de extravasamento capilar sistémico devem ser cuidadosamente monitorizados e receber tratamento sintomático padrão, que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Foi sinalizada aortite após a administração de G-CSF em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro. Os sintomas observados incluem febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores de inflamação (por exemplo, proteína C reativa e contagem de glóbulos brancos). Na maioria dos casos, a aortite foi diagnosticada por exame TC e geralmente resolvida após a retirada de G-CSF. Ver também a secção 4.8.

Doentes com anemia de células falciformes

Crises falciformes foram associadas à utilização de G-CSF ou derivados em doentes com anemia de células falciformes (ver secção 4.8). Por conseguinte, os médicos devem tomar precauções especiais quando administram Lonquex em doentes com anemia de células falciformes, monitorizar os parâmetros clínicos apropriados e os resultados laboratoriais e estar atentos à possível associação do lipegfilgrastim a hipertrofia esplénica e a uma crise vasclusiva.

Hipocaliemia

Pode ocorrer hipocaliemia (ver secção 4.8). Em doentes com maior risco de hipocaliemia devido a doença subjacente ou medicações concomitantes, recomenda-se a monitorização cuidadosa do nível de potássio sérico e a substituição de potássio, se necessário.

Glomerulonefrite

Foi notificada glomerulonefrite em doentes submetidos a tratamento com filgrastim, lenograstim ou pegfilgrastim. Em geral, os acontecimentos de glomerulonefrite resolveram-se após redução da dose ou suspensão de filgrastim, lenograstim ou pegfilgrastim. Recomenda-se monitorização por análise da urina (ver secção 4.8).

Excipientes

Este medicamento contém sorbitol. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa pré-cheia ou frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido à sensibilidade potencial das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, Lonquex deve ser administrado aproximadamente 24 horas após a administração de quimioterapia citotóxica. A utilização concomitante de lipegfilgrastim com qualquer medicamento quimioterapêutico não foi avaliada em doentes. Demonstrou-se, em modelos animais, que a administração concomitante de G-CSF e de 5-fluorouracilo (5-FU) ou outros antimetabolitos potenciava a mielossupressão.

A segurança e eficácia de Lonquex não foram investigadas em doentes submetidos a quimioterapia associada a mielossupressão tardia, por exemplo, nitrosureias.

O potencial de interação com o lítio, que também promove a libertação de neutrófilos, não foi especificamente investigado. Não existe evidência de que esta interação possa ser nociva.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados muito limitados (menos de 300 gravidezes expostas) sobre a utilização de lipegfilgrastim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Lonquex durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o lipegfilgrastim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Lonquex.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis. Os estudos em animais com G-CSF e derivados não indicam efeitos nefastos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lonquex sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são dores musculoesqueléticas e náuseas.

A síndrome de extravasamento capilar sistémico, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, foi notificada sobretudo em doentes com cancro submetidos a quimioterapia após a administração de G-CSF ou derivados (ver secção 4.4 e secção 4.8).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de lipegfilgrastim foi avaliada com base nos resultados obtidos em estudos clínicos que incluíram 506 doentes e 76 voluntários saudáveis tratados pelo menos uma vez com lipegfilgrastim.

As reações adversas indicadas abaixo na tabela 2 são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos. Os grupos de frequência são definidos de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas

| <u>Classe de sistemas de órgãos</u> | <u>Frequência</u> | <u>Reação adversa</u> |
|---|-------------------|---|
| <i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i> | Frequentes | Trombocitopenia* |
| | Pouco frequentes | Leucocitose*, Esplenomegalia* |
| <i>Doenças do sistema imunitário</i> | Pouco frequentes | Reações de hipersensibilidade* |
| <i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i> | Frequentes | Hipocaliemia* |
| <i>Doenças do sistema nervoso</i> | Frequentes | Cefaleias |
| <i>Vasculopatias</i> | Desconhecido | Síndrome de extravasamento capilar sistémico*, aortite* |
| <i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i> | Frequentes | Hemoptise |
| | Pouco frequentes | Reações adversas pulmonares*, hemorragia pulmonar |
| <i>Doenças gastrointestinais</i> | Muito frequentes | Náuseas* |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | Frequentes | Reações cutâneas* |
| | Pouco frequentes | Reações no local de injeção* |
| <i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i> | Muito frequentes | Dores musculoesqueléticas* |
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> | Frequentes | Dor torácica |
| <i>Exames complementares de diagnóstico</i> | Pouco frequentes | Aumento do nível sanguíneo da fosfatase alcalina*, aumento do nível sanguíneo da desidrogenase láctica* |

* Ver abaixo a secção “Descrição de reações adversas selecionadas”

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificados casos de trombocitopenia e leucocitose (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de esplenomegalia, geralmente assintomáticos (ver secção 4.4).

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade como, por exemplo, reações cutâneas alérgicas, urticária, angioedema e reações alérgicas graves.

Foram notificados casos de hipocaliemia (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações adversas pulmonares, em especial pneumonia intersticial (ver secção 4.4). Estas reações adversas pulmonares também podem incluir edema pulmonar, infiltrados pulmonares, fibrose pulmonar, insuficiência respiratória ou SDRA (ver secção 4.4).

Foram observadas muito frequentemente náuseas em doentes submetidos a quimioterapia.

Podem ocorrer reações cutâneas como, por exemplo, eritema e erupção cutânea.

Podem ocorrer reações no local de injeção, como induração no local de injeção e dor no local de injeção.

As reações adversas mais frequentes incluem dores musculoesqueléticas como dor óssea e mialgia. A dor musculoesquelética é geralmente de intensidade ligeira a moderada, é transitória e pode ser controlada na maioria dos doentes com analgésicos convencionais. Contudo, foram notificados casos de dor musculoesquelética intensa (principalmente dor óssea e dores nas costas), incluindo casos que levaram a hospitalização.

Elevações reversíveis, ligeiras a moderadas, da fosfatase alcalina e da desidrogenase láctica podem ocorrer sem efeitos clínicos associados. É muito provável que as elevações da fosfatase alcalina e lactato desidrogenase tenham origem no aumento de neutrófilos.

Certas reações adversas não foram ainda observadas com o lipegfilgrastim, no entanto, são geralmente aceites como sendo atribuíveis ao G-CSF e derivados.

Doenças do sangue e do sistema linfático

- Rutura esplénica incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.4)
- Crises falciformes em doentes com anemia de células falciformes (ver secção 4.4).

Vasculopatias

- Síndrome de extravasamento capilar sistémico
Foram notificados casos de síndrome de extravasamento capilar sistémico na pós-comercialização após administração de G-CSF ou derivados. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplos medicamentos de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).
- Aortite (ver secção 4.4)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

- Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)
- Vasculite cutânea

Doenças renais e urinárias

- Glomerulonefrite (ver secção 4.4).

População pediátrica

A avaliação da segurança em doentes pediátricos limita-se aos dados de estudos clínicos dos seguintes estudos:

- um estudo de Fase I com 21 doentes pediátricos com 2 a 16 anos de idade com tumores da família de Ewing ou com rhabdomyosarcoma receberam lipegfilgrastim após um único ciclo de quimioterapia (ver também a secção 5.1).
- um estudo de Fase II com 21 doentes pediátricos com 2 a 18 anos de idade com tumores da família de Ewing ou com rhabdomyosarcoma receberam uma dose de lipegfilgrastim por ciclo de quimioterapia, durante 4 ciclos consecutivos de quimioterapia (ver também a secção 5.1).

Em termos globais, o perfil de segurança nos doentes pediátricos pareceu semelhante ao que foi observado nos estudos clínicos com adultos. Foram observados alguns distúrbios dos sistemas hematológico e linfático (anemia, linfopenia, trombocitopenia) e gastrointestinais (vómitos) com uma frequência superior em doentes pediátricos comparativamente à verificada em estudos clínicos em adultos (ver também a secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência com a sobredosagem de lipegfilgrastim. No caso de sobredosagem devem ser efetuadas regularmente contagens de glóbulos brancos e plaquetas e as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ecografia).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, fatores de estimulação de colónias, código ATC: L03AA14

Mecanismo de ação

O lipegfilgrastim é um conjugado covalente de filgrastim com uma molécula de metoxi-poli(etileno)glicol (PEG) via um ligante carboidrato constituído por glicina, ácido *N*-acetilneuramínico e *N*-acetilgalactosamina. A massa molecular média é de aproximadamente 39 kDa, dos quais aproximadamente 48 % é constituída pela fração proteica. O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. O filgrastim é um fator metionil recombinante não glicosilado de estimulação das colónias de granulócitos humanos, o G-CSF. O lipegfilgrastim é uma forma de filgrastim de duração sustida devido a uma depuração renal diminuída. O lipegfilgrastim liga-se ao recetor do G-CSF humano como o filgrastim e o pegfilgrastim.

Efeitos farmacodinâmicos

O lipegfilgrastim e o filgrastim induziram, em 24 horas, um aumento acentuado das contagens de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos e/ou linfócitos. Estes resultados sugerem que a fração de lipegfilgrastim do G-CSF confere a atividade prevista para este fator de crescimento: estimulação das células progenitoras hematopoiéticas, diferenciação em células maduras e libertação no sangue periférico. Este efeito inclui não só a linhagem de neutrófilos mas também se estende a outros progenitores de uma linhagem e de múltiplas linhagens e a células estaminais hematopoiéticas pluripotentes. O G-CSF também aumenta as atividades antibacterianas dos neutrófilos incluindo a fagocitose.

Eficácia e segurança clínicas

A posologia de lipegfilgrastim de uma vez por ciclo foi investigada em dois estudos clínicos de referência, aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes submetidos a quimioterapia mielossupressora.

O primeiro estudo clínico de referência (fase III) XM22-03 foi um estudo controlado com ativo realizado em 202 doentes com cancro da mama em estadio II-IV que receberam até 4 ciclos de quimioterapia consistindo em doxorubicina e docetaxel. Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem 6 mg de lipegfilgrastim ou 6 mg de pegfilgrastim. O estudo demonstrou a não inferioridade de 6 mg de lipegfilgrastim em relação a 6 mg de pegfilgrastim no que respeita ao critério de avaliação primário, ou seja, a duração de neutropenia grave (DNG) no primeiro ciclo de quimioterapia (ver tabela 3).

Tabela 3: DNG, neutropenia grave (NG) e neutropenia febril (NF) no ciclo 1 do Estudo XM22-03 (ITT)

| | Pegfilgrastim 6 mg (n = 101) | Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101) |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| DNG | | |
| Média ± DP (d) | 0,9 ± 0,9 | 0,7 ± 1,0 |
| Δ da média MQ | -0,186 | |
| IC 95% | -0,461 a 0,089 | |
| NG | | |
| Incidência (%) | 51,5 | 43,6 |
| NF | | |
| Incidência (%) | 3,0 | 1,0 |
| ITT = População de intenção de tratar (todos os doentes aleatorizados) DP = desvio padrão d = dias IC = intervalo de confiança Δ da média MQ (diferença da média dos mínimos quadrados entre lipegfilgrastim – pegfilgrastim) e IC fora da análise de regressão multivariável de Poisson | | |

O segundo estudo clínico de referência (fase III) XM22-04 foi um estudo controlado com placebo realizado em 375 doentes com cancro do pulmão de células não pequenas que receberam até 4 ciclos de quimioterapia consistindo em cisplatina e etoposido. Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receberem 6 mg de lipegfilgrastim ou placebo. Os resultados do estudo estão apresentados na tabela 4. Quando o estudo principal foi concluído, a incidência de morte foi de 7,2 % (placebo) e de 12,5 % (6 mg de lipegfilgrastim) embora, após um período de acompanhamento de 360 dias, a incidência global de morte fosse semelhante entre placebo e lipegfilgrastim (44,8 % e 44,0 %; população de segurança).

Tabela 4: DNG, NG e NF no ciclo 1 do Estudo XM22-04 (ITT)

| | Placebo (n = 125) | Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250) |
|---|----------------------|-----------------------------------|
| <u>NF</u> | | |
| Incidência (%) | 5,6 | 2,4 |
| IC 95% | 0,121 a 1,260 | |
| valor p | 0,1151 | |
| <u>DNG</u> | | |
| Média ± DP (d) | 2,3 ± 2,5 | 0,6 ± 1,1 |
| Δ da média MQ | -1,661 | |
| IC 95% | -2,089 a -1,232 | |
| valor p | < 0,0001 | |
| <u>NG</u> | | |
| Incidência (%) | 59,2 | 32,1 |
| <u>Razão de probabilidade</u> | 0,325 | |
| IC 95% | 0,206 a 0,512 | |
| valor p | < 0,0001 | |
| Δ da média MQ (diferença da média dos mínimos quadrados entre lipegfilgrastim – placebo), IC e valor p fora da análise de regressão multivariável de Poisson Razão de probabilidade (lipegfilgrastim/placebo), IC e valor p fora da análise de regressão logística multivariável | | |

Foi efetuado um estudo de segurança pós-autorização, XM22-ONC-40041, para coligir dados sobre a progressão da doença e a mortalidade em doentes com cancro do pulmão de células escamosas e não escamosas avançado, que estavam a receber lipegfilgrastim para além da sua quimioterapia à base de platina. Não se observou um aumento do risco de progressão da doença ou de morte com lipegfilgrastim.

Imunogenicidade

Foi realizada uma análise de anticorpos anti-medamento de 579 doentes e voluntários saudáveis tratados com lipegfilgrastim, de 188 doentes e voluntários saudáveis tratados com pegfilgrastim e de 121 doentes tratados com placebo. Os anticorpos específicos do medicamento que emergiram após o início do tratamento foram detetados em 0,86 % dos indivíduos medicados com lipegfilgrastim, em 1,06 % dos indivíduos medicados com pegfilgrastim e em 1,65% dos indivíduos medicados com placebo. Não foram observados anticorpos neutralizantes contra o lipegfilgrastim.

População pediátrica

Foram conduzidos dois estudos clínicos (XM22-07 e XM22-08) em populações pediátricas para o tratamento da neutropenia induzida por quimioterapia e para a prevenção de neutropenia febril induzida por quimioterapia. Em ambos os estudos, o lipegfilgrastim foi fornecido em frascos para injetáveis de vidro contendo 10 mg de lipegfilgrastim numa solução de 1 ml para injeção subcutânea.

No estudo de fase I (XM22-07), 21 crianças entre os 2 e 16 anos de idade com tumores da família de Ewing ou com rhabdomyosarcoma receberam lipegfilgrastim numa dose subcutânea única de 100 µg/kg (até um máximo de 6 mg, que é a dose fixa para adultos) 24 horas após terminar o último tratamento de quimioterapia na semana 1 do regime. Os regimes de quimioterapia consistiram em: vincristina, ifosfamida, doxorubicina e etopósido (VIDE), vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida (VAC) ou ifosfamida, vincristina e actinomicina D (IVA). A incidência de NF variou de acordo com a idade (desde 14,3 % a 71,4 %), com a frequência mais alta no grupo de idade mais elevada. A utilização de três regimes diferentes de quimioterapia, com efeitos mielossupressores e distribuições etárias variáveis, complicou a comparação da eficácia entre os grupos etários.

No estudo de fase II (XM22-08), 42 crianças entre os 2 e < 18 anos de idade com tumores da família de Ewing ou com rhabdomyosarcoma receberam, durante 4 ciclos consecutivos de quimioterapia, numa razão de aleatorização de 1:1, lipegfilgrastim numa dose de 100 µg/kg (até um máximo de 6 mg,

1 dose por ciclo) ou filgrastim numa dose de 5 µg/kg (uma vez por dia durante pelo menos 5 dias consecutivos por ciclo [máximo de 14 dias]). Os regimes de quimioterapia consistiram em: VIDE, VAC, IVA, vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida alternando com ifosfamida e etopósido (VDC/IE) ou ifosfamida, vincristina, actinomicina D e doxorrubicina (IVADo). O critério de avaliação primário foi a duração de neutropenia grave (DNG) no ciclo 1. A DNG (média [desvio padrão]) no ciclo 1 foi de 2,7 (2,25) dias no grupo do lipegfilgrastim e de 2,5 (2,09) dias no grupo do filgrastim (conjunto de análise de acordo com o protocolo [PP]). A incidência global de neutropenia febril foi de 35 % no grupo do lipegfilgrastim e de 42% no grupo do filgrastim (conjunto de análise PP). O estudo não tinha potência para os testes formais de hipótese. Por conseguinte, os resultados deste estudo devem ser interpretados com precaução.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Gerais

Voluntários saudáveis

Em 3 estudos (XM22-01, XM22-05, XM22-06) em voluntários saudáveis, a concentração sanguínea máxima foi atingida após uma mediana de 30 a 36 horas e de uma semivida terminal média que variou aproximadamente entre 32 e 62 horas após uma injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim.

Após a injeção subcutânea de 6 mg de lipegfilgrastim em três locais diferentes (braço, abdómen e coxa) em voluntários saudáveis, a biodisponibilidade (concentração máxima e área sob a curva [AUC]) foi inferior após a injeção subcutânea na coxa em comparação com a injeção subcutânea no abdómen e no braço. Neste estudo limitado XM22-06, a biodisponibilidade do lipegfilgrastim e as diferenças observadas entre os locais de injeção foram maiores em indivíduos do sexo masculino do que nos do sexo feminino. No entanto, os efeitos farmacodinâmicos foram semelhantes e independentes do sexo e do local de injeção.

Metabolismo

O lipegfilgrastim é metabolizado através de degradação intracelular ou extracelular por enzimas proteolíticas. O lipegfilgrastim é internalizado por neutrófilos (processo não linear) e depois degradado dentro da célula por enzimas proteolíticas endógenas. A via linear é provavelmente devida à degradação proteica extracelular pela elastase de neutrófilos e por outras proteases plasmáticas.

Interações medicamentosas

Dados *in vitro* indicam que o lipegfilgrastim tem poucos ou nenhuns efeitos diretos mediados pelo sistema imunitário sobre a atividade das CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, é pouco provável que o lipegfilgrastim afete o metabolismo através das enzimas do citocromo P450 humano.

Populações especiais

Doentes oncológicos

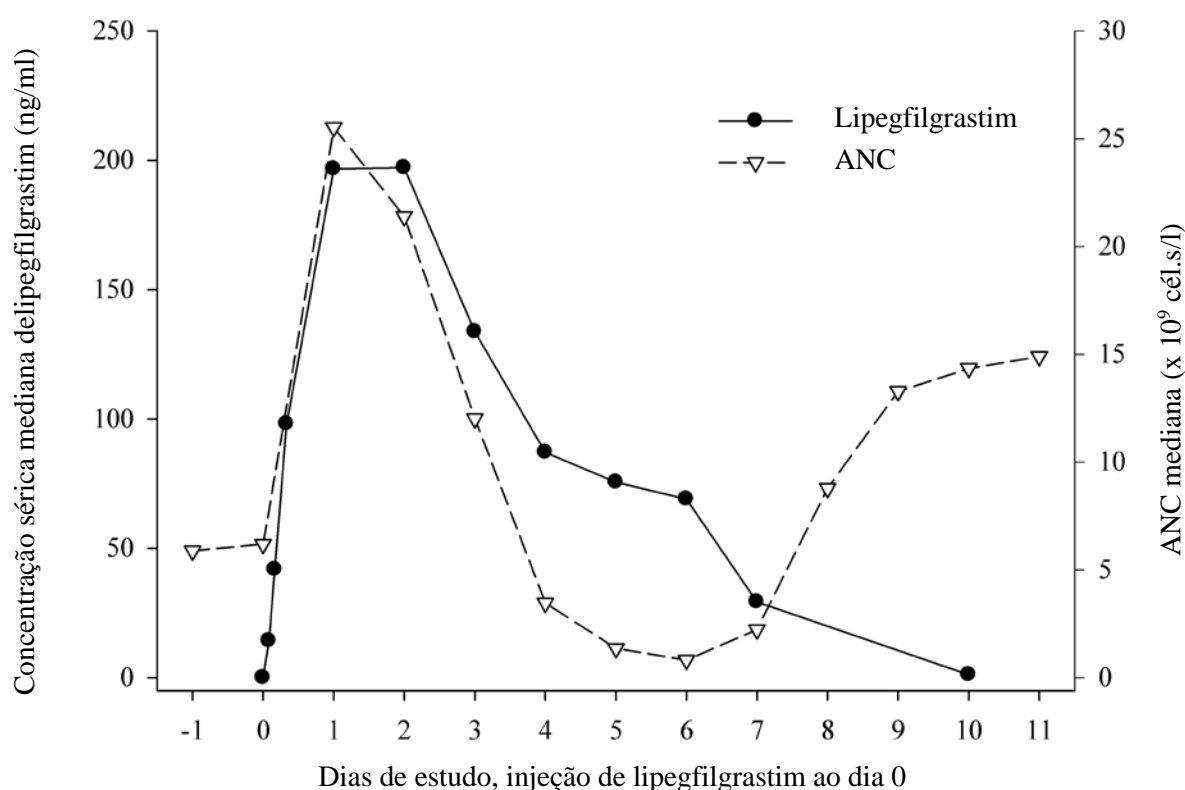
Em 2 estudos (XM22-02 e XM22-03), em doentes com cancro da mama submetidos a quimioterapia consistindo em doxorrubicina e docetaxel, as concentrações sanguíneas máximas médias de 227 e 262 ng/ml foram atingidas após tempos medianos até à concentração máxima (t_{max}) de 44 e 48 horas. As semividas terminais médias foram de aproximadamente 29 e 31 horas após uma injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante o primeiro ciclo de quimioterapia. Após uma injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante o quarto ciclo, as concentrações sanguíneas máximas foram mais baixas do que as observadas no primeiro ciclo (valores médios de 77 e 111 ng/ml) e foram atingidas após um t_{max} mediano de 8 horas. As semividas terminais médias no quarto ciclo foram de aproximadamente 39 e 42 horas.

Num estudo (XM22-04) em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas submetidos a quimioterapia consistindo em cisplatina e etoposido, as concentrações sanguíneas máximas médias de 317 ng/ml foram atingidas após um t_{max} mediano de 24 horas e a semivida terminal média foi de

aproximadamente 28 horas após uma injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante o primeiro ciclo de quimioterapia. Após uma injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante o quarto ciclo, a concentração sanguínea máxima média de 149 ng/ml foi atingida após um t_{max} mediano de 8 horas e a semivida terminal média foi de aproximadamente 34 horas.

O lipegfilgrastim parece ser eliminado principalmente por depuração mediada por neutrófilos, que atinge a saturação em doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração por autorregulação, a concentração sérica de lipegfilgrastim diminui lentamente durante o nível mínimo transitório de neutrófilos induzido pela quimioterapia e, rapidamente, após o início da recuperação de neutrófilos (ver figura 1).

Figura 1: Perfil da concentração sérica mediana de lipegfilgrastim e da contagem absoluta de neutrófilos (ANC) mediana em doentes tratados com quimioterapia após uma injeção única de 6 mg de lipegfilgrastim



Doentes com compromisso renal ou hepático

Devido ao mecanismo de depuração induzida por neutrófilos, não é de prever que a farmacocinética do lipegfilgrastim seja afetada pelo compromisso renal ou hepático.

Doentes idosos

Os dados limitados em doentes indicam que a farmacocinética do lipegfilgrastim em doentes idosos (65 - 74 anos) é semelhante à observada em doentes mais jovens. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com ≥ 75 anos de idade.

População pediátrica

Num estudo de fase I (ver secção 5.1), as concentrações sanguíneas geométricas máximas médias (C_{max}) foram de 243 ng/ml no grupo de 2 a < 6 anos, de 255 ng/ml no grupo de 6 a < 12 anos e de 224 ng/ml no grupo de 12 a < 18 anos após uma injeção subcutânea única de 100 μ g/kg (máximo de 6 mg) de lipegfilgrastim com o primeiro ciclo de quimioterapia. As concentrações sanguíneas máximas foram atingidas após um tempo mediano (t_{max}) de, respetivamente, 23,9 horas, 30,0 horas e 95,8 horas.

Os modelos de farmacocinética e farmacodinâmica (FC-FD) de dados pediátricos (idade entre 2 e < 18 anos com doses administradas de 100 µg/kg), incluindo dados adicionais do estudo de Fase II (ver secção 5.1) e combinados com dados anteriores de FC nos adultos, suportam que foram alcançadas exposições séricas comparáveis do lipefilgrastim em doentes pediátricos comparativamente aos doentes adultos e que os parâmetros de FC e FD eram comparáveis entre as categorias de peso pediátricas estudadas e suportam as recomendações de dose para os intervalos de peso corporal para doentes pediátricos.

Doentes com peso excessivo

Observou-se uma tendência para uma diminuição da exposição ao lipefilgrastim com o aumento de peso. Isto pode resultar em respostas farmacodinâmicas mais fracas em doentes com mais peso (> 95 kg). Não se pode excluir uma diminuição consequente da eficácia nestes doentes com base nos dados correntes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida e tolerância local.

Num estudo de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em coelhos, observou-se um aumento da incidência de perdas pós-implantação e de abortos em doses altas de lipefilgrastim, provavelmente devido a um efeito farmacodinâmico exagerado específico do coelho. Não existe evidência de que o lipefilgrastim seja teratogénico. Estas observações são consistentes com os resultados obtidos com G-CSF e derivados. A informação publicada sobre G-CSF e derivados não revela qualquer evidência de efeitos adversos sobre a fertilidade e desenvolvimento embriofetal em ratos ou de efeitos pré/pós-natais além dos efeitos que estão também relacionados com a toxicidade materna. Existe evidência de que o filgrastim e o pegfilgrastim podem ser transportados a baixos níveis através da placenta em ratos, embora não exista informação relativamente ao lipefilgrastim. Desconhece-se qual a relevância destas observações para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético glacial
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Sorbitol (E420)
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia ou o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Lonquex pode ser retirado do frigorífico e conservado a temperatura inferior a 25 °C durante um período único máximo de até 7 dias. Após ser retirado do frigorífico, o medicamento tem de ser utilizado dentro deste período ou eliminado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma rolha tipo êmbolo [borracha de bromobutilo revestida por poli(etileno-co-tetrafluoroetileno)] e uma agulha de injeção fixa (aço inoxidável, 29G [0,34 mm] ou 27G [0,4 mm] x 12,7 mm [0,5 polegadas]).

Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução.

Apresentações de 1 e 4 seringas pré-cheias com dispositivo de segurança (que previne a lesão por picada da agulha e a reutilização) ou 1 seringa pré-cheia sem dispositivo de segurança.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Frasco para injetáveis

Frasco para injetáveis de vidro de borossilicato do tipo I, transparente, com uma rolha de borracha de bromobutilo e um selo de engaste de alumínio com cápsula de fecho destacável de polipropileno.

Cada frasco para injetáveis contém 0,6 ml de solução.

Apresentação de 1 ou 6 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções límpidas e incolores isentas de partículas.

A solução deve atingir uma temperatura confortável (15 °C – 25 °C) para injeção.

Deve evitar-se uma agitação vigorosa. Uma agitação excessiva pode agregar o lipegfilgrastim, tornando-o biologicamente inativo.

Lonquex não contém conservantes. Devido ao possível risco de contaminação microbiana, as seringas ou frascos para injetáveis de Lonquex são apenas para utilização única. Quaisquer porções não usadas de cada frasco para injetáveis têm de ser corretamente eliminadas. Não guarde quaisquer porções não usadas para administrações posteriores.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Seringa pré-cheia

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

Frasco para injetáveis

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 julho 2013
Data da última renovação: 19 abril 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Alemanha

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Lituânia

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Alemanha

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lonquex 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
lipegfilgrastim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 6 mg de lipegfilgrastim em 0,6 ml de solução. Cada ml de solução contém 10 mg de lipegfilgrastim.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia de 0,6 ml de solução

1 seringa pré-cheia de 0,6 ml de solução com dispositivo de segurança

4 seringas pré-cheias de 0,6 ml de solução com dispositivo de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.

Evitar uma agitação vigorosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/856/001 1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança
EU/1/13/856/002 1 seringa pré-cheia
EU/1/13/856/003 4 seringas pré-cheias com dispositivo de segurança

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lonquex 6 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lonquex 6 mg solução injetável
lipegfilgrastim

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,6 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lonquex 6 mg/0,6 ml solução injetável
lipegfilgrastim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 6 mg de lipegfilgrastim em 0,6 ml de solução. Cada ml de solução contém 10 mg de lipegfilgrastim.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

6 frascos para injetáveis

1 frasco para injetáveis

6 mg/0,6 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.

Evitar uma agitação vigorosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/856/004 6 frascos para injetáveis
EU/1/13/856/005 1 frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVES

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lonquex 6 mg/0,6 ml solução injetável
lipegfilgrastim

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 mg/0,6 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lonquex 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia lipegfilgrastim

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lonquex e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Lonquex
3. Como utilizar Lonquex
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lonquex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lonquex e para que é utilizado

O que é Lonquex

Lonquex contém a substância ativa lipegfilgrastim. O lipegfilgrastim é uma proteína modificada de ação prolongada produzida por biotecnologia em bactérias chamadas *Escherichia coli*. Pertence a um grupo de proteínas chamadas citocinas e é semelhante a uma proteína natural (fator de estimulação de colónias de granulócitos [G-CSF]) produzida pelo seu próprio corpo.

Para que é utilizado Lonquex

Lonquex é utilizado em adultos e em crianças com 2 anos de idade ou mais.

O seu médico receitou Lonquex para si ou para a sua criança, para diminuir a duração de uma situação chamada neutropenia (uma contagem baixa de glóbulos brancos) e a ocorrência de neutropenia febril (uma contagem baixa de glóbulos brancos com febre). Estas podem ser causadas pela utilização de quimioterapia citotóxica (medicamentos que destroem rapidamente as células em crescimento).

Como atua Lonquex

O lipegfilgrastim estimula a medula óssea (o tecido onde as novas células sanguíneas são feitas) para produzir mais glóbulos brancos. Os glóbulos brancos são importantes porque ajudam o seu corpo a lutar contra infeções. Estas células são muito sensíveis aos efeitos da quimioterapia, a qual pode causar a diminuição do número destas células no seu corpo. Se os glóbulos brancos diminuírem para um nível baixo, pode não haver o número suficiente no corpo para lutar contra as bactérias, podendo assim estar em maior risco de ter uma infeção.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Lonquex

Não utilize Lonquex

- se você ou a sua criança tem alergia ao lipegfilgrastim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Lonquex:

- se você ou a sua criança tem uma dor na região superior esquerda do abdómen ou dor na extremidade do ombro. Pode ser uma consequência de uma perturbação do baço (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se você ou a sua criança tem tosse, febre e dificuldade em respirar. Pode ser uma consequência de uma perturbação pulmonar (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se você ou a sua criança tem anemia de células falciformes, que é uma doença hereditária, caracterizada por glóbulos vermelhos com a forma de foice.
- se você ou a sua criança tiver tido anteriormente reações alérgicas a outros medicamentos semelhantes a este (por exemplo, filgrastim, lenograstim ou pegfilgrastim do grupo dos G-CSFs). Poderá haver um risco de também reagir a Lonquex.

O seu médico efetuará análises regulares ao sangue para controlar vários componentes do sangue e os seus níveis. O seu médico também efetuará controlos regulares da sua urina ou da urina da sua criança, dado que outros medicamentos semelhantes a este (por exemplo, outros fatores de estimulação de colónias de granulócitos como o filgrastim, lenograstim ou pegfilgrastim) podem possivelmente lesar os pequenos filtros que estão dentro dos seus rins (glomerulonefrite; ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

Informe o seu médico se você ou o seu filho estiverem a ser tratados para cancro da mama ou do pulmão em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia e sentirem sintomas como cansaço, febre e nódoas negras ou hemorragia. Estes sintomas podem ser consequência de uma condição sanguínea pré-cancerosa chamada de síndrome mielodisplásica (SMD) ou um cancro do sangue chamado leucemia mieloide aguda (LMA), que foram associados a outro medicamento como este (pegfilgrastim do grupo dos G-CSF).

Foi notificada raramente, inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo) com outros medicamentos como este (por exemplo, filgrastim, lenograstim ou pegfilgrastim do grupo dos G-CSF). Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

Crianças e adolescentes

Lonquex não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Outros medicamentos e Lonquex

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou a sua criança estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Lonquex não foi estudado em mulheres grávidas. É importante que fale com o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, porque o seu médico pode decidir que não deve utilizar este medicamento.

Não se sabe se a substância ativa deste medicamento passa para o leite materno. Por este motivo, deverá interromper a amamentação durante o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Lonquex sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Lonquex contém sorbitol

Este medicamento contém 30 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia.

Lonquex contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa pré-cheia ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Lonquex

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Qual é a dose recomendada

A dose recomendada é de uma seringa pré-cheia (6 mg de lipegfilgrastim) *uma vez por ciclo de quimioterapia*.

A seringa pré-cheia é adequada apenas para adultos ou crianças com um peso igual ou superior a 45 kg.

Lonquex está também disponível numa apresentação em frasco para injetáveis para crianças com um peso inferior a 45 kg. A dose recomendada será baseada no seu peso corporal e a dose adequada será administrada por um médico ou um enfermeiro.

Quando deve utilizar Lonquex

A dose de Lonquex será normalmente injetada aproximadamente 24 horas depois da última dose de quimioterapia no fim de cada ciclo de quimioterapia.

Como são administradas as injeções?

Este medicamento é administrado por injeção utilizando uma seringa pré-cheia. A injeção é administrada no tecido que fica imediatamente por baixo da pele (injeção subcutânea).

O seu médico pode sugerir que aprenda a administrar a si próprio as injeções com este medicamento ou a administrar a injeção à sua criança. O seu médico ou enfermeiro dar-lhe-ão instruções sobre como o deve fazer. Não tente administrar Lonquex a si próprio ou à sua criança sem receber primeiro esta formação. As informações necessárias para utilizar a seringa pré-cheia encontram-se no fim deste folheto informativo em “ Informação para se injetar a si próprio ou à sua criança”. Contudo, o tratamento correto da sua doença ou da doença da sua criança necessita de uma cooperação constante e estreita com o seu médico.

Informação para se injetar a si próprio ou à sua criança

Esta secção contém informações sobre como administrar uma injeção de Lonquex a si próprio ou à sua criança, sob a pele. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a si próprio ou à sua criança, a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro. Se não tiver a certeza como administrar a injeção a si próprio ou à sua criança, ou se tiver quaisquer dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Como é utilizado Lonquex

Necessita de administrar a injeção a si próprio ou à sua criança no tecido que fica imediatamente sob a pele. Esta injeção é conhecida por injeção subcutânea.

Equipamento de que necessita

Para administrar a injeção a si próprio ou à sua criança no tecido que fica imediatamente sob a pele necessita de:

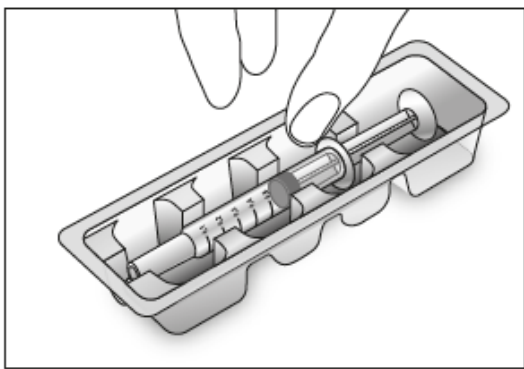
- uma seringa pré-cheia de Lonquex,
- um algodão embebido em álcool,
- um bocado de ligadura de gaze ou uma compressa de gaze estéril,
- um recipiente à prova de perfuração (recipiente de plástico fornecido pelo hospital ou pela farmácia) para poder eliminar com segurança as seringas utilizadas.

O que deve fazer antes da injeção

1. Retire o medicamento do frigorífico.

2. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia do mesmo (ver figura 1). Não pegue na seringa pré-cheia pelo êmbolo ou pela proteção da agulha.
3. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não a utilize se a data tiver ultrapassado o último dia do mês indicado.
4. Verifique o aspeto de Lonquex. Deve ser um líquido límpido e incolor. Se detetar partículas ou se estiver turvo não o pode utilizar.
5. Não agite Lonquex vigorosamente porque pode afetar a sua atividade.
6. Para uma injeção mais confortável:
 - deixe a seringa pré-cheia repousar cerca de 30 minutos para atingir a temperatura ambiente (não superior a 25 °C) ou
 - segure cuidadosamente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos.

Não aqueça Lonquex de qualquer outra maneira (por exemplo, não o aqueça no micro-ondas ou em água quente).
7. **Não** remova a proteção da agulha da seringa antes de estar pronto para se injetar.
8. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque tudo o que necessita num local de fácil alcance (a seringa pré-cheia de Lonquex, um algodão embebido em álcool, um bocado de ligadura de gaze ou uma compressa de gaze estéril e o recipiente à prova de perfuração).
9. **Lave muito bem as mãos.**

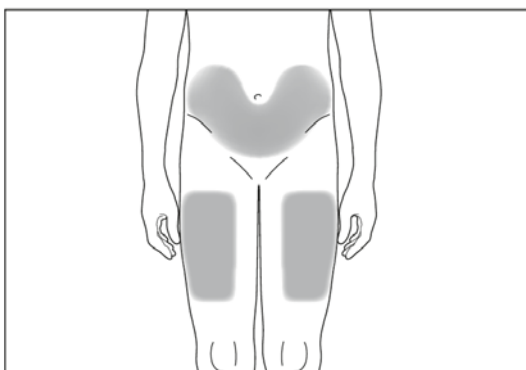


1

Onde deve ser administrada a injeção

Os locais mais adequados para injetar são:

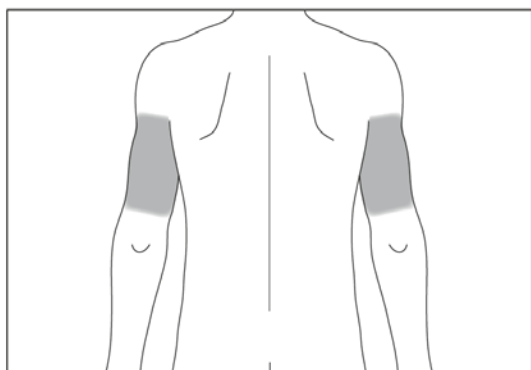
- a parte superior das coxas,
- o abdómen (ver as áreas cinzentas indicadas na figura 2) evitando a pele imediatamente à volta do umbigo.



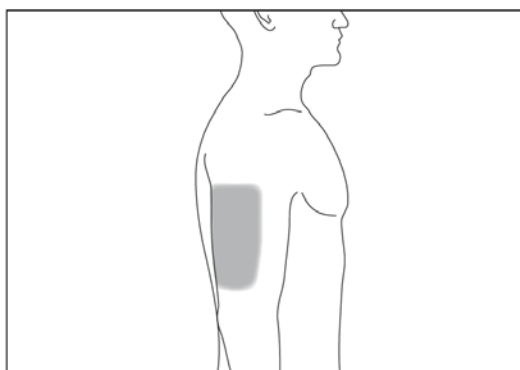
2

Se for outra pessoa a injetá-lo ou se estiver a injetar na sua criança, também pode utilizar os seguintes locais:

- as regiões posterior e lateral dos braços (ver as áreas cinzentas indicadas nas figuras 3 e 4).



3

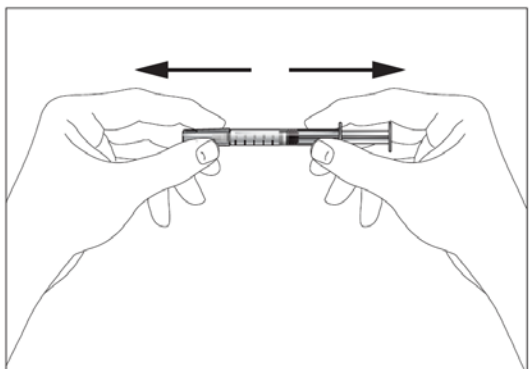


4

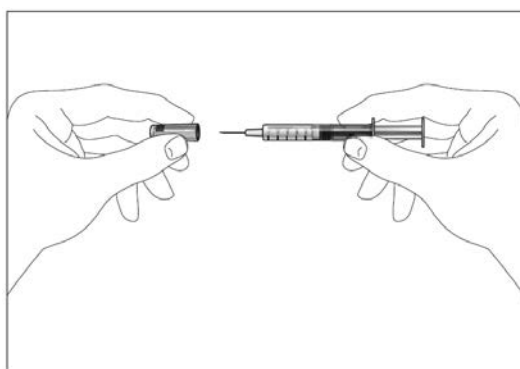
Como se deve preparar para a injeção

Antes de administrar uma injeção de Lonquex a si próprio ou à sua criança, tem de fazer o seguinte:

1. Desinfete a pele no local de injeção utilizando um algodão embebido em álcool.
2. Segure a seringa e retire com cuidado a proteção da agulha sem rodar. Puxe-a a direito como indicado nas figuras 5 e 6. Não toque na agulha nem prima o êmbolo.

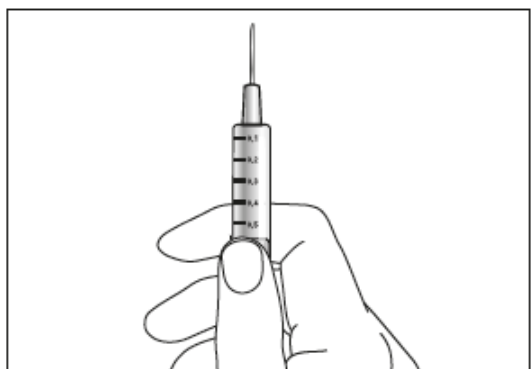


5



6

3. Pode notar a presença de pequenas bolhas de ar na seringa pré-cheia. Caso estas existam, segure na seringa com a agulha a apontar para cima (ver figura 7), bata suavemente na seringa com os dedos até as bolhas de ar subirem para o topo da seringa. Com a seringa apontada para cima, expulse o ar da seringa premindo lentamente o êmbolo para cima.



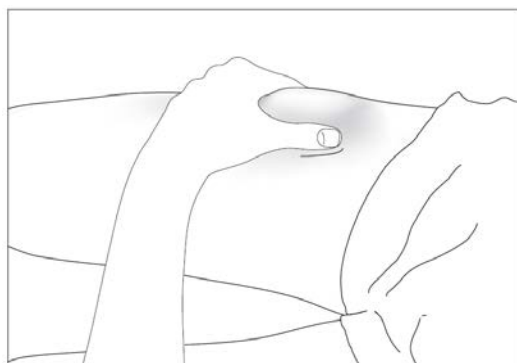
7

4. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

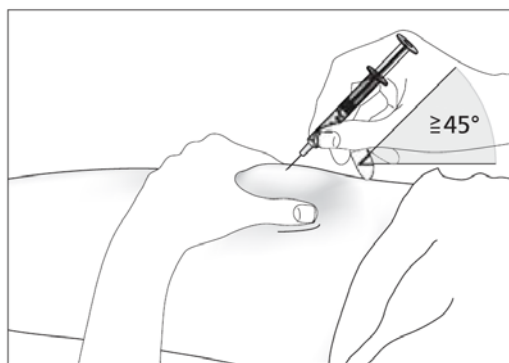
Como deve administrar a injeção a si próprio ou à sua criança

1. Prenda a pele desinfetada entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 8).
2. Introduza a agulha completamente na pele como o seu médico ou enfermeiro lhe mostraram. O ângulo entre a seringa e a pele não deve ser demasiado estreito (pelo menos 45°, ver figura 9).
3. Injete o líquido lenta e uniformemente, mantendo sempre a pele presa.
4. Após injetar o líquido, remova a agulha e solte a pele.

5. Comprima o local de injeção com o bocado de ligadura de gaze ou com uma compressa de gaze estéril durante vários segundos.
6. Utilize cada seringa apenas para uma injeção. Não utilize os restos de Lonquex que tenham permanecido na seringa.



8



9

Lembre-se que

Se tiver quaisquer problemas, peça ajuda e aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Eliminação de seringas usadas

- Não volte a colocar a proteção em agulhas usadas.
- Coloque as seringas usadas no contentor à prova de perfuração e mantenha o contentor fora da vista e do alcance das crianças.
- Elimine o contentor à prova de perfuração cheio de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Nunca coloque as seringas que já utilizou no caixote de lixo doméstico.

Informação para se injetar a si próprio ou à sua criança

Esta secção contém informações sobre como administrar uma injeção de Lonquex a si próprio ou à sua criança, sob a pele. É importante que não tente administrar a injeção a si próprio ou à sua criança a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro. Se não tiver a certeza como administrar a injeção a si próprio ou se tiver quaisquer dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Como é utilizado Lonquex

Necessita de administrar a injeção a si próprio ou à sua criança no tecido que fica imediatamente sob a pele. Esta injeção é conhecida por injeção subcutânea.

Equipamento de que necessita

Para administrar a injeção a si próprio ou à sua criança no tecido que fica imediatamente sob a pele necessita de:

- uma seringa pré-cheia de Lonquex,
- um algodão embebido em álcool,
- um bocado de ligadura de gaze ou uma compressa de gaze estéril.

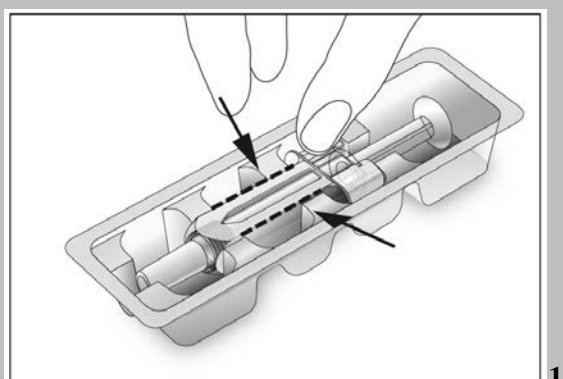
O que deve fazer antes da injeção

1. Retire o medicamento do frigorífico.
2. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia do mesmo (ver a figura 1). Não pegue na seringa pré-cheia pelo êmbolo ou pela proteção da agulha. Isto pode danificar o dispositivo de segurança.
3. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não a utilize se a data tiver ultrapassado o último dia do mês indicado.
4. Verifique o aspeto de Lonquex. Deve ser um líquido límpido e incolor. Se detetar partículas ou se estiver turvo não o pode utilizar.
5. Não agite Lonquex vigorosamente porque pode afetar a sua atividade.
6. Para uma injeção mais confortável:

- deixe a seringa pré-cheia repousar cerca de 30 minutos para atingir a temperatura ambiente (não superior a 25 °C) ou
- segure cuidadosamente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos.

Não aqueça Lonquex de qualquer outra maneira (por exemplo, não o aqueça no micro-ondas ou em água quente).

7. **Não** remova a proteção da agulha da seringa antes de estar pronto para se injetar.
8. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque tudo o que necessita num local de fácil alcance (a seringa pré-cheia de Lonquex, um algodão embebido em álcool e um bocado de ligadura de gaze ou uma compressa de gaze estéril).
9. **Lave muito bem as mãos.**

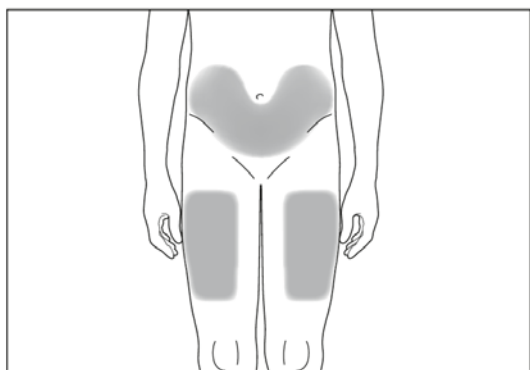


1

Onde deve ser administrada a injeção

Os locais mais adequados para injetar são:

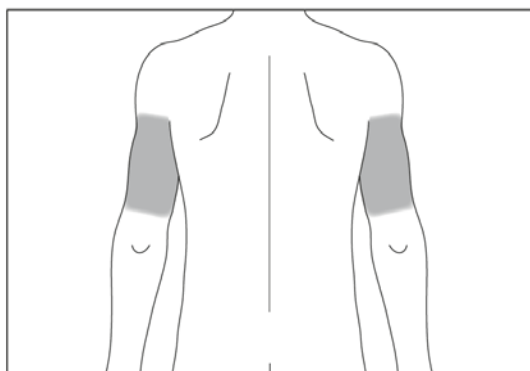
- a parte superior das coxas,
- o abdómen (ver as áreas cinzentas indicadas na figura 2) evitando a pele imediatamente à volta do umbigo.



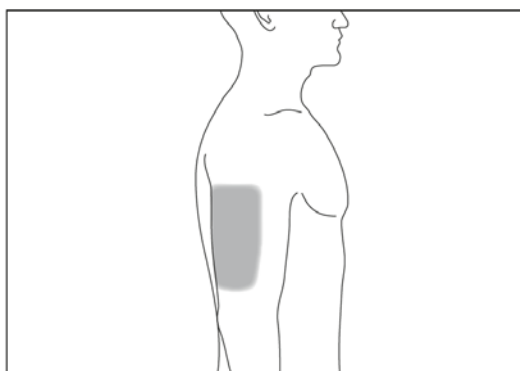
2

Se for outra pessoa a injetá-lo ou se estiver a injetar na sua criança, também pode utilizar os seguintes locais:

- as regiões posterior e lateral dos braços (ver as áreas cinzentas indicadas nas figuras 3 e 4).



3

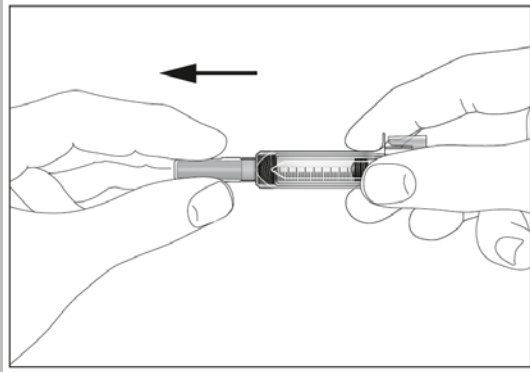


4

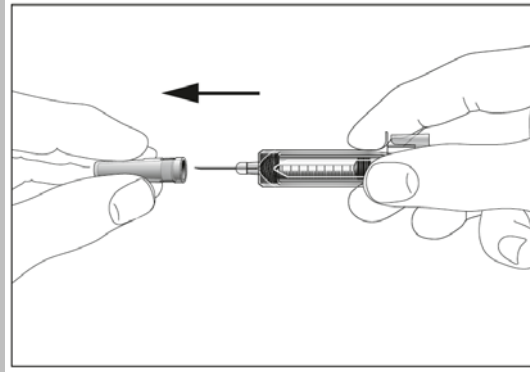
Como se deve preparar para a injeção

Antes de administrar uma injeção de Lonquex a si próprio ou à sua criança, tem de fazer o seguinte:

1. Desinfete a pele no local de injeção utilizando um algodão embebido em álcool.
2. Segure a seringa e retire com cuidado a proteção da agulha sem rodar. Puxe-a a direito como indicado nas figuras 5 e 6. Não toque na agulha nem prima o êmbolo.

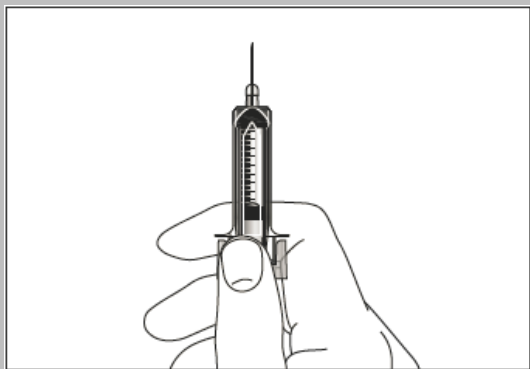


5



6

3. Pode notar a presença de pequenas bolhas de ar na seringa pré-cheia. Caso estas existam, segure na seringa com a agulha a apontar para cima (ver figura 7), bata suavemente na seringa com os dedos até as bolhas de ar subirem para o topo da seringa. Com a seringa apontada para cima, expulse o ar da seringa premindo lentamente o êmbolo para cima.

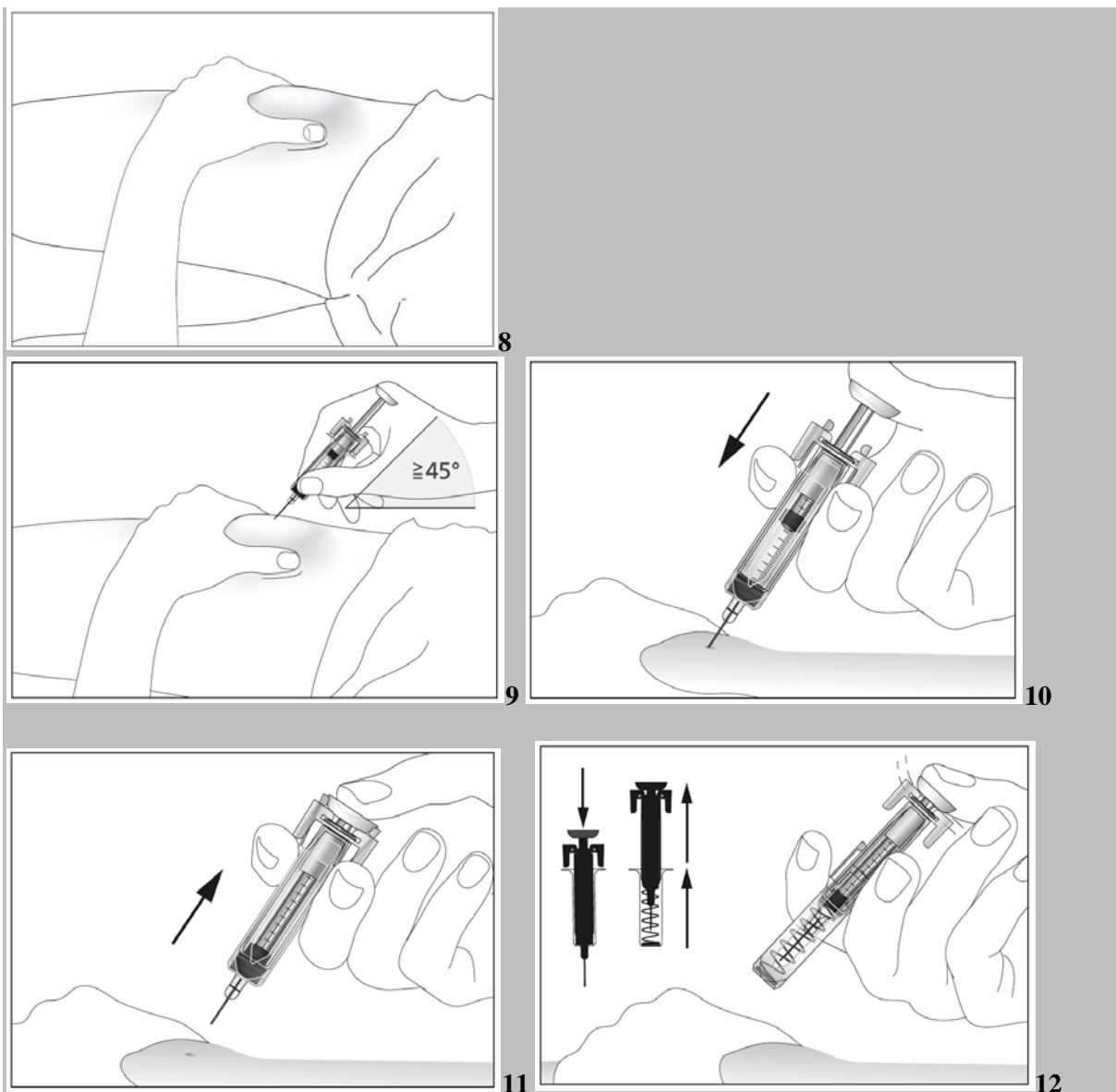


7

4. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

Como deve administrar a injeção a si próprio ou à sua criança

1. Prenda a pele desinfetada entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 8).
2. Introduza a agulha completamente na pele como o seu médico ou enfermeiro lhe mostraram. O ângulo entre a seringa e a pele não deve ser demasiado estreito (pelo menos 45°, ver figura 9).
3. Injete o líquido lenta e uniformemente, mantendo sempre a pele presa (ver figura 10).
4. Prima o êmbolo o máximo que for possível para injetar todo o líquido. Ao mesmo tempo que mantém o êmbolo completamente premido, remova a agulha da pele (ver figura 11). Depois liberte o êmbolo. O dispositivo de segurança será imediatamente ativado. O conjunto completo da agulha e seringa recuará automaticamente ficando coberto para impedir que se pique (ver figura 12).
5. Comprima o local de injeção com o bocado de ligadura de gaze ou com uma compressa de gaze estéril durante vários segundos.
6. Cada seringa pré-cheia é apenas para utilização única.



Lembre-se que

Se tiver quaisquer problemas, peça ajuda e aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Se utilizar mais Lonquex do que deveria

Se utilizar mais Lonquex do que deveria, fale com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Lonquex

No caso de se ter esquecido de administrar uma injeção, contacte o seu médico para saber quando deve injetar a próxima dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis mais graves

- Foi notificada a ocorrência pouco frequente (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) de reações alérgicas como, por exemplo, erupções na pele, áreas elevadas na pele com comichão e reações alérgicas graves com fraqueza, diminuição da tensão arterial, dificuldade em respirar e inchaço da face. Se pensa que está a ter este tipo de reação, deve parar a injeção de Lonquex e consultar imediatamente um médico.
- Foi notificada a ocorrência pouco frequente aumento do tamanho do baço e casos muito raros de ruturas esplénicas foram notificados com outros medicamentos semelhantes a Lonquex. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. É importante que contacte imediatamente o seu médico se tiver *dor na região superior esquerda do abdómen ou dor no ombro esquerdo*, porque estas dores podem estar relacionadas com um problema no seu baço.
- Tosse, febre e uma respiração difícil ou dolorosa podem ser sinais de efeitos indesejáveis pulmonares graves pouco frequentes, como pneumonia e síndrome de dificuldade respiratória do adulto, que pode ser fatal. Se tiver febre ou qualquer outro destes sintomas, é importante que contacte imediatamente o seu médico.
- É importante contactar o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes sintomas: edema ou inchaço, que pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal e sensação de enfiamento, e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se de uma forma rápida. Estes podem ser sintomas de uma doença comunicada com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) chamada "síndrome de extravasamento capilar sistémico", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Dores musculoesqueléticas como dor nos ossos e dor nas articulações, músculos, membros, tórax, pescoço ou costas. Informe o seu médico se tiver uma dor musculoesquelética intensa.
- Náuseas.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Diminuição das plaquetas no sangue, que aumenta o risco de hemorragia ou de formação de nódulos negros.
- Dores de cabeça.
- Reações da pele como vermelhidão ou erupção na pele.
- Níveis baixos de potássio, que podem causar fraqueza muscular, contrações súbitas ou ritmo anormal do coração.
- Dor no peito.
- Tosse com sangue.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Aumento dos glóbulos brancos.
- Reações locais no local de injeção, como dor ou endurecimento.
- Podem ocorrer algumas alterações no seu sangue, mas estas serão detetadas pelas análises de rotina ao sangue.
- Hemorragia do pulmão.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.

Efeitos indesejáveis que foram observados com medicamentos semelhantes, mas que até à data não foram observados com Lonquex

- Crises falciformes em doentes com anemia de células falciformes.

- Feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet).
- Inflamação dos vasos sanguíneos da pele.
- Lesão dos pequenos filtros que estão dentro dos seus rins (glomerulonefrite; ver secção 2 em “Advertências e precauções”).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lonquex

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Lonquex pode ser retirado do frigorífico e conservado a temperatura inferior a 25 °C durante um período único máximo de até 7 dias. Após ser retirado do frigorífico, o medicamento tem de ser utilizado dentro deste período ou eliminado.

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo ou que contém partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lonquex

- A substância ativa é o lipegfilgrastim. Cada seringa pré-cheia contém 6 mg de lipegfilgrastim. Cada ml de solução contém 10 mg de lipegfilgrastim.
- Os outros componentes (excipientes) são ácido acético glacial, hidróxido de sódio (ver secção 2 “Lonquex contém sódio”), sorbitol (E420) (ver secção 2 “Lonquex contém sorbitol”), polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Lonquex e conteúdo da embalagem

Lonquex é uma solução injetável (injeção) numa seringa pré-cheia com uma agulha de injeção fixa acondicionada num blister. Lonquex é uma solução límpida e incolor. Se detetar partículas ou se estiver turvo não o pode utilizar.

Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução.

Lonquex está disponível em embalagens contendo 1 e 4 seringas pré-cheias com dispositivo de segurança ou 1 seringa pré-cheia sem dispositivo de segurança.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Alemanha

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Lonquex 6 mg/0,6 ml solução injetável lipegfilgrastim

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lonquex e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de ser administrado Lonquex
3. Como será administrado Lonquex
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lonquex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lonquex e para que é utilizado

O que é Lonquex

Lonquex contém a substância ativa lipegfilgrastim. O lipegfilgrastim é uma proteína modificada de ação prolongada produzida por biotecnologia em bactérias chamadas *Escherichia coli*. Pertence a um grupo de proteínas chamadas citocinas e é semelhante a uma proteína natural (fator de estimulação de colónias de granulócitos [G-CSF]) produzida pelo seu próprio corpo.

Para que é utilizado Lonquex

Lonquex é utilizado em adultos e em crianças com 2 anos de idade ou mais.

O seu médico receitou Lonquex para si ou para a sua criança, para diminuir a duração de uma situação chamada neutropenia (uma contagem baixa de glóbulos brancos) e a ocorrência de neutropenia febril (uma contagem baixa de glóbulos brancos com febre). Estas podem ser causadas pela utilização de quimioterapia citotóxica (medicamentos que destroem rapidamente as células em crescimento).

Como atua Lonquex

O lipegfilgrastim estimula a medula óssea (o tecido onde as novas células sanguíneas são feitas) para produzir mais glóbulos brancos. Os glóbulos brancos são importantes porque ajudam o seu corpo a lutar contra infeções. Estas células são muito sensíveis aos efeitos da quimioterapia, a qual pode causar a diminuição do número destas células no seu corpo. Se os glóbulos brancos diminuírem para um nível baixo, pode não haver o número suficiente no corpo para lutar contra as bactérias, podendo assim estar em maior risco de ter uma infeção.

2. O que precisa de saber antes de ser administrado Lonquex

Lonquex não pode ser utilizado

- se você ou a sua criança tem alergia ao lipegfilgrastim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Lonquex:

- se você ou a sua criança tem uma dor na região superior esquerda do abdómen ou dor na extremidade do ombro. Pode ser uma consequência de uma perturbação do baço (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se você ou a sua criança tem tosse, febre e dificuldade em respirar. Pode ser uma consequência de uma perturbação pulmonar (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se você ou a sua criança tem anemia de células falciformes, que é uma doença hereditária, caracterizada por glóbulos vermelhos com a forma de foice.
- se você ou a sua criança tiver tido anteriormente reações alérgicas a outros medicamentos semelhantes a este (por exemplo, filgrastim, lenograstim ou pegfilgrastim do grupo dos G-CSFs). Poderá haver um risco de também reagir a Lonquex.

O seu médico efetuará análises regulares ao sangue para controlar vários componentes do sangue e os seus níveis. O seu médico também efetuará controlos regulares da sua urina ou da sua criança, dado que outros medicamentos semelhantes a este (por exemplo, outros fatores de estimulação de colónias de granulócitos como o filgrastim, lenograstim ou pegfilgrastim) podem possivelmente lesar os pequenos filtros que estão dentro dos seus rins (glomerulonefrite; ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

Informe o seu médico se você ou o seu filho estiverem a ser tratados para cancro da mama ou do pulmão em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia e sentirem sintomas como cansaço, febre e nódoas negras ou hemorragia. Estes sintomas podem ser consequência de uma condição sanguínea pré-cancerosa chamada de síndrome mielodisplásica (SMD) ou um cancro do sangue chamado leucemia mieloide aguda (LMA), que foram associados a outro medicamento como este (pegfilgrastim do grupo dos G-CSF).

Foi notificada raramente, inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo) com outros medicamentos como este (por exemplo, filgrastim, lenograstim ou pegfilgrastim do grupo dos G-CSF). Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

Crianças e adolescentes

Lonquex não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Outros medicamentos e Lonquex

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou a sua criança estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Lonquex não foi estudado em mulheres grávidas. É importante que fale com o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, porque o seu médico pode decidir que não deve utilizar este medicamento.

Não se sabe se a substância ativa deste medicamento passa para o leite materno. Por este motivo, deverá interromper a amamentação durante o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Lonquex sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Lonquex contém sorbitol

Este medicamento contém 30 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis.

Lonquex contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como será administrado Lonquex

Lonquex é normalmente administrado por um médico ou um enfermeiro. A injeção é administrada no tecido que fica imediatamente por baixo da pele (injeção subcutânea).

Qual é a dose recomendada

A dose recomendada para adultos é de 6 mg (um frasco para injetáveis de 0,6 ml) uma vez por ciclo de quimioterapia.

A dose recomendada para crianças e adolescentes baseia-se no seu peso corporal:

| Peso corporal (kg) | Dose (uma vez por ciclo de quimioterapia) |
|--------------------|---|
| < 10 | 0,6 mg (0,06 ml) |
| ≥ 10 a < 20 | 1,5 mg (0,15 ml) |
| ≥ 20 a < 30 | 2,5 mg (0,25 ml) |
| ≥ 30 a < 45 | 4,0 mg (0,40 ml) |
| ≥ 45 | 6,0 mg (0,60 ml) |

Lonquex está também disponível em seringa pré-cheia de 6 mg para adultos e quaisquer crianças com um peso igual ou superior a 45 kg.

Quando é que será administrado Lonquex

A dose de Lonquex será normalmente injetada aproximadamente 24 horas depois da última dose de quimioterapia no fim de cada ciclo de quimioterapia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis mais graves

- Foi notificada a ocorrência pouco frequente (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) de reações alérgicas como, por exemplo, erupções na pele, áreas elevadas na pele com comichão e reações alérgicas graves com fraqueza, diminuição da tensão arterial, dificuldade em respirar e inchaço da face. Se pensa que está a ter este tipo de reação, deve parar a injeção de Lonquex e consultar imediatamente um médico.
- Foi notificada a ocorrência pouco frequente aumento do tamanho do baço e casos muito raros de ruturas esplénicas foram notificados com outros medicamentos semelhantes a Lonquex. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. É importante que contacte imediatamente o seu médico se tiver **dor na região superior esquerda do abdómen ou dor no ombro esquerdo**, porque estas dores podem estar relacionadas com um problema no seu baço.
- Tosse, febre e uma respiração difícil ou dolorosa podem ser sinais de efeitos indesejáveis pulmonares graves pouco frequentes, como pneumonia e síndrome de dificuldade respiratória do adulto, que pode ser fatal. Se tiver febre ou qualquer outro destes sintomas, é importante que contacte imediatamente o seu médico.
- É importante contactar o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes sintomas: edema ou inchaço, que pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal e sensação de enfiamento, e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se de uma forma rápida. Estes podem ser sintomas de uma doença comunicada com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) chamada "síndrome de extravasamento capilar

sistêmico", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Dores musculoesqueléticas como dor nos ossos e dor nas articulações, músculos, membros, tórax, pescoço ou costas. Informe o seu médico se tiver uma dor musculoesquelética intensa.
- Náuseas.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Diminuição das plaquetas no sangue, que aumenta o risco de hemorragia ou de formação de nódulos negros.
- Dores de cabeça.
- Reações da pele como vermelhidão ou erupção na pele.
- Níveis baixos de potássio, que podem causar fraqueza muscular, contrações súbitas ou ritmo anormal do coração.
- Dor no peito.
- Tosse com sangue.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Aumento dos glóbulos brancos.
- Reações locais no local de injeção, como dor ou endurecimento.
- Podem ocorrer algumas alterações no seu sangue, mas estas serão detetadas pelas análises de rotina ao sangue.
- Hemorragia do pulmão.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.

Efeitos indesejáveis que foram observados com medicamentos semelhantes, mas que até à data não foram observados com Lonquex

- Crises falciformes em doentes com anemia de células falciformes.
- Feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet).
- Inflamação dos vasos sanguíneos da pele.
- Lesão dos pequenos filtros que estão dentro dos seus rins (glomerulonefrite; ver secção 2 em "Advertências e precauções").

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lonquex

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injeções dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Lonquex pode ser retirado do frigorífico e conservado a temperatura inferior a 25 °C durante um período único máximo de até 7 dias. Após ser retirado do frigorífico, o medicamento tem de ser utilizado dentro deste período ou eliminado.

Este medicamento não pode ser utilizado se estiver turvo ou se conter partículas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lonquex

- A substância ativa é o lipegfilgrastim. Cada ml de solução contém 10 mg de lipegfilgrastim. Cada frasco para injeções de 0,6 ml contém 6 mg de lipegfilgrastim.
- Os outros componentes (excipientes) são ácido acético glacial, hidróxido de sódio (ver secção 2 “Lonquex contém sódio”), sorbitol (E420) (ver secção 2 “Lonquex contém sorbitol”), polissorbato 20 e água para preparações injeções.

Qual o aspeto de Lonquex e conteúdo da embalagem

Lonquex é uma solução injetável (injeção) fornecida num frasco para injeções de vidro na forma de uma solução límpida e incolor.

Lonquex está disponível em embalagens contendo 1 ou 6 frascos para injeções.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Alemanha

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Conservação e inspeção

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A solução deve atingir uma temperatura confortável (15 °C – 25 °C) para injeção.

Uma vez retirado do frigorífico, Lonquex poderá ser conservado a uma temperatura inferior a 25 °C durante um período único máximo de até 7 dias.

A solução deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções límpidas e incolores, isentas de partículas.

Deve evitar-se uma agitação vigorosa. Uma agitação excessiva pode agregar o lipegfilgrastim, tornando-o biologicamente inativo.

Modo de administração

A dose recomendada é para ser injetada por via subcutânea (SC) utilizando uma seringa apropriada com uma graduação adequada para a dose prescrita.

A injeção deve ser administrada no abdómen, braço ou coxa.

Lonquex é apenas para utilização única. Quaisquer porções não usadas de cada frasco para injetáveis têm de ser corretamente eliminadas. Não guarde quaisquer porções não usadas para uma administração posterior.

Lonquex não pode ser misturado com outros medicamentos.

Procedimento para uma eliminação correta

Qualquer medicamento não usado, quaisquer acessórios que entrem em contacto com o medicamento e resíduos têm de ser eliminados de acordo com as exigências locais.