

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lonquex 6 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 6 mg de lipegfilgrastim* dans 0,6 mL de solution.

Chaque mL de solution injectable contient 10 mg de lipegfilgrastim.

La substance active est un conjugué covalent de filgrastim** et de méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) liés par l'intermédiaire d'un lieur glucidique.

* Cette valeur tient compte de la fraction protéique uniquement. La concentration est de 20,9 mg/mL (c.-à-d. 12,6 mg par seringue préremplie) si la fraction PEG et le lieur glucidique sont inclus.

** Le filgrastim (méthionyl-G-CSF [facteur de croissance granulocytaire] humain recombinant) est produit dans *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle des autres protéines pégylées ou non pégylées de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir la rubrique 5.1.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de sorbitol.

Chaque seringue préremplie contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Lonquex doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans les domaines de l'oncologie ou de l'hématologie.

Posologie

Il est recommandé d'utiliser une dose de 6 mg de lipegfilgrastim (une seringue préremplie de Lonquex) lors de chaque cycle de chimiothérapie, en l'administrant environ 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune différence significative liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques, qui incluaient un nombre limité de patients âgés, en ce qui concerne les profils d'efficacité ou de sécurité du lipegfilgrastim. En conséquence, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lonquex chez les enfants et les adolescents âgés de 17 ans ou moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

La solution doit être injectée par voie sous-cutanée (SC). Les injections doivent être effectuées dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

L'auto-administration de Lonquex doit être réalisée uniquement par des patients réellement motivés, correctement formés et ayant accès aux conseils d'un expert. La première injection de Lonquex doit être effectuée sous supervision médicale directe.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

La sécurité et l'efficacité de Lonquex n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une chimiothérapie à forte dose. Lonquex ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-delà des posologies établies.

Afin d'améliorer la traçabilité, le nom commercial et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Réactions allergiques et immunogénicité

Les patients présentant une hypersensibilité au G-CSF ou à ses dérivés sont également à risque de réactions d'hypersensibilité au lipegfilgrastim en raison d'une possible réactivité croisée. Étant donné le risque de réaction croisée, le traitement par le lipegfilgrastim ne doit en aucun cas être instauré chez ces patients.

La plupart des médicaments biologiques suscitent un certain degré de réponse par production d'anticorps dirigés contre le médicament. Cette réponse par anticorps peut, dans certains cas, entraîner des effets indésirables ou une perte d'efficacité. Si un patient ne répond pas au traitement, des évaluations complémentaires doivent être réalisées.

En cas de réaction allergique grave, un traitement approprié doit être administré et le patient doit être étroitement suivi pendant plusieurs jours.

Systeme hématopoïétique

Le traitement par le lipegfilgrastim ne permet pas d'empêcher la thrombopénie et l'anémie dues à la chimiothérapie myélosuppressive. Le lipegfilgrastim peut lui-même provoquer une thrombopénie réversible (voir rubrique 4.8). Une surveillance régulière de la numération plaquettaire et de l'hématocrite est recommandée. Une prudence particulière est de rigueur lors de l'administration d'agents chimiothérapeutiques, seuls ou en association, connus pour induire des thrombopénies sévères.

Une leucocytose peut apparaître (voir rubrique 4.8). Aucun effet indésirable directement imputable à la leucocytose n'a été signalé. L'élévation de la numération leucocytaire est cohérente avec les effets pharmacodynamiques du lipegfilgrastim. Étant donnés les effets cliniques du lipegfilgrastim et le risque de leucocytose, la numération leucocytaire doit être régulièrement contrôlée au cours du traitement. Si la numération leucocytaire dépasse $50 \times 10^9/L$ après le nadir attendu, le traitement par le lipegfilgrastim doit être immédiatement interrompu.

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse au traitement par le facteur de croissance a été associée à des résultats positifs transitoires lors de l'imagerie osseuse. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'imagerie osseuse.

Patients atteints de leucémie myéloïde ou de syndromes myélodysplasiques

Le facteur de croissance granulocytaire peut favoriser le développement des cellules myéloïdes et de certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

La sécurité et l'efficacité de Lonquex n'ont pas été évaluées chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique, de syndromes myélodysplasiques ou de leucémie myéloïde aiguë secondaire. En conséquence, il ne doit pas être utilisé chez ces patients. Il importe de bien distinguer la transformation blastique d'une leucémie myéloïde chronique et la leucémie myéloïde aiguë lors du diagnostic.

Effets indésirables spléniques

Des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie ont été signalés à la suite de l'administration de lipegfilgrastim (voir rubrique 4.8) et des cas peu fréquents, mais parfois fatals, de rupture splénique ont été signalés après l'administration de G-CSF ou de ses dérivés (voir rubrique 4.8). La taille de la rate doit donc être étroitement surveillée (examen clinique, échographie, p. ex.). Le diagnostic de rupture splénique doit être envisagé chez les patients signalant une douleur dans la région supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule.

Effets indésirables pulmonaires

Des effets indésirables pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été signalés à la suite de l'administration de lipegfilgrastim (voir rubrique 4.8). Le risque peut être accru chez les patients présentant de récents antécédents d'infiltrats pulmonaires ou de pneumonie.

L'apparition de symptômes pulmonaires de type toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires et à une détérioration de la fonction pulmonaire et accompagnés d'une augmentation de la numération des neutrophiles, peut être le signe précurseur d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.8). En pareil cas, le traitement par Lonquex devra être interrompu à la discrétion du médecin et un traitement approprié devra être administré.

Effets indésirables vasculaires

Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de G-CSF ou de ses dérivés et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (voir rubrique 4.8).

Patients atteints de drépanocytose

Des crises drépanocytaires ont été associées à l'utilisation de G-CSF ou de ses dérivés chez les patients atteints de drépanocytose (voir rubrique 4.8). Le médecin devra donc faire preuve de prudence lors de l'administration de Lonquex chez des patients atteints de drépanocytose, surveiller les paramètres cliniques et biologiques appropriés et être attentif à l'association éventuelle entre le lipegfilgrastim et une hypertrophie splénique et des crises vaso-occlusives.

Hypokaliémie

Une hypokaliémie peut survenir (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant un risque accru d'hypokaliémie en raison d'une affection sous-jacente ou de traitements concomitants, il est recommandé de contrôler attentivement les taux de potassium sériques et d'apporter un complément de potassium si nécessaire.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du sorbitol. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes à division rapide à la chimiothérapie cytotoxique, Lonquex doit être administré environ 24 heures après l'administration de la chimiothérapie cytotoxique. L'utilisation concomitante du lipegfilgrastim et des divers agents chimiothérapeutiques n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, une potentialisation de la myélosuppression a été mise en évidence lors de l'administration concomitante de G-CSF et de 5-fluorouracile (5-FU) ou d'autres antimétabolites.

La sécurité et l'efficacité de Lonquex n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une chimiothérapie associée à une myélosuppression retardée, comme par exemple les nitroso-urées.

Le risque d'interaction avec le lithium, qui favorise également la libération des neutrophiles, n'a pas été spécifiquement évalué. Rien n'indique que cette interaction éventuelle puisse être délétère.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données très limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de lipegfilgrastim chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Lonquex pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le lipegfilgrastim/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Lonquex.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible. Les études effectuées chez l'animal avec le G-CSF et ses dérivés n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lonquex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculo-squelettiques. Elles sont généralement de sévérité légère à modérée, transitoires et peuvent être contrôlées chez la plupart des patients à l'aide d'antalgiques standards.

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été observé principalement chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de G-CSF ou de ses dérivés (voir rubrique 4.4 et sous-section « Description de certains effets indésirables » de la rubrique 4.8).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité du lipegfilgrastim a été évaluée sur la base des résultats des études cliniques, qui ont inclus 506 patients et 76 volontaires sains ayant reçu au moins une dose de lipegfilgrastim.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous dans le tableau 1 sont classés par classe de système d'organe. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<i>Tableau 1 : Effets indésirables</i>		
<u>Classe de système d'organe</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirable</u>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Thrombopénie*
	Peu fréquent	Leucocytose*, splénomégalie*
<i>Affections du système immunitaire</i>	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité*
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Hypokaliémie*
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalée
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquence indéterminée	Syndrome de fuite capillaire*
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Peu fréquent	Réactions indésirables pulmonaires*
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Réactions cutanées*
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Douleur thoracique
<i>Investigations</i>	Peu fréquent	Élévation de la phosphatase alcaline sanguine*, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine*
* Voir la sous-rubrique « Description de certaines réactions indésirables » ci-dessous		

Description de certains effets indésirables

Des cas de thrombopénie et de leucocytose ont été signalés (voir rubrique 4.4).

Des cas de splénomégalie, généralement asymptomatique, ont été signalés (voir rubrique 4.4).

Des réactions d'hypersensibilité, telles que des réactions allergiques cutanées, de l'urticaire, des œdèmes de Quincke et des réactions allergiques graves, peuvent se produire.

Des cas d'hypokaliémie ont été signalés (voir rubrique 4.4).

Des effets indésirables pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été signalés (voir rubrique 4.4). Ces effets indésirables pulmonaires peuvent également prendre la forme d'œdèmes pulmonaires, d'infiltrats pulmonaires, de fibroses pulmonaires, d'insuffisances respiratoires ou de SDRA (voir rubrique 4.4).

Des réactions cutanées de type érythème et éruption cutanée peuvent se produire.

Des réactions au site d'injection de type induration et douleur au site d'injection peuvent se produire.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculo-squelettiques telles que les douleurs osseuses et les myalgies. Elles sont généralement de sévérité légère à modérée, transitoires et peuvent être contrôlées chez la plupart des patients à l'aide d'analgésiques standards.

Des élévations réversibles, légères à modérées, de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase, sans aucun effet clinique associé, peuvent se produire. Les élévations de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase résultent très probablement de l'augmentation des neutrophiles.

Certains effets indésirables n'ont pas encore été observés avec le lipegfilgrastim, mais sont généralement considérés comme imputables au G-CSF et à ses dérivés :

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Rupture splénique, fatale dans certains cas (voir rubrique 4.4)
- Crise drépanocytaire chez les patients atteints de drépanocytose (voir rubrique 4.4)

Affections vasculaires

- Syndrome de fuite capillaire
Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation du G-CSF ou de ses dérivés. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet)
- Vascularite cutanée

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants se limite à une étude de phase I à dose unique menée chez 21 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans (voir rubrique 5.1), qui n'a pas mis en évidence de différence de profil de sécurité du lipegfilgrastim entre les enfants et les adultes. Les événements indésirables associés au traitement ont été la dorsalgie, les douleurs osseuses et l'augmentation de la numération des neutrophiles (rapportés une fois chacun).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

On ne dispose d'aucune expérience en matière de surdosage du lipegfilgrastim. En cas de surdosage, les numérations leucocytaires et plaquettaires doivent être régulièrement contrôlées et le volume de la rate doit être étroitement surveillé (par examen clinique ou échographie par exemple).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteurs de croissance, Code ATC : L03AA14

Mécanisme d'action

Le lipegfilgrastim est un conjugué covalent de filgrastim et d'une molécule unique de méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) liés par l'intermédiaire d'un lien glucidique constitué de glycine, d'acide *N*-acétylneuraminique et de *N*-acétylgalactosamine. La masse moléculaire moyenne est d'environ 39 kDa, la fraction protéique représentant environ 48 %. Le G-CSF humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des neutrophiles fonctionnels par la moelle osseuse. Le filgrastim est un méthionyl-G-CSF humain recombinant non glycosylé. Le lipegfilgrastim est une forme durable de filgrastim du fait de la réduction de sa clairance rénale. Le lipegfilgrastim se fixe au récepteur du G-CSF humain, tout comme le filgrastim et le pegfilgrastim.

Effets pharmacodynamiques

Le lipegfilgrastim et le filgrastim ont induit une augmentation marquée de la numération des neutrophiles dans le sang périphérique dans les 24 heures, avec des augmentations mineures des monocytes et/ou des lymphocytes. Ces résultats suggèrent que la fraction G-CSF du lipegfilgrastim lui confère l'activité attendue de ce facteur de croissance : stimulation de la prolifération des cellules progénitrices hématopoïétiques, différenciation en cellules matures et libération dans le sang périphérique. Cet effet ne concerne pas uniquement la lignée des neutrophiles mais s'applique également à d'autres progéniteurs de lignées uniques ou multiples et cellules souches

hématopoïétiques pluripotentes. Le G-CSF amplifie également l'activité antibactérienne des neutrophiles, y compris la phagocytose.

Efficacité et sécurité cliniques

L'administration d'une dose de lipegfilgrastim par cycle de chimiothérapie a été évaluée dans deux études cliniques pivots randomisées, en double aveugle, menées chez des patients recevant une chimiothérapie myélosuppressive.

La première étude clinique pivot (de phase III), l'étude XM22-03, était une étude contrôlée contre substance active, menée chez 202 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade II-IV recevant jusqu'à 4 cycles d'une chimiothérapie composée de doxorubicine et de docétaxel. Les patientes ont été randomisées dans un rapport 1:1 pour recevoir soit 6 mg de lipegfilgrastim soit 6 mg de pegfilgrastim. L'étude a montré la non-infériorité du traitement par 6 mg de lipegfilgrastim par rapport à celui par 6 mg de pegfilgrastim en ce qui concerne le critère d'évaluation principal, à savoir la durée de la neutropénie sévère (DNS) lors du premier cycle de chimiothérapie (voir le tableau 2).

<u>Tableau 2 : DNS, neutropénie sévère (NS) et neutropénie fébrile (NF) pendant le cycle 1 de l'étude XM22-03 (ITT)</u>		
	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>DNS</u>		
Moyenne ± ET (j)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ moyenne MC	-0,186	
IC à 95 %	-0,461 à 0,089	
<u>NS</u>		
Incidence (%)	51,5	43,6
<u>NF</u>		
Incidence (%)	3,0	1,0
ITT = population en intention de traiter (tous les patients randomisés) ET = écart type j = jours IC = intervalle de confiance Δ moyenne MC (différence de la moyenne des moindres carrés entre le lipegfilgrastim et le pegfilgrastim) et IC issus de l'analyse de régression multivariée de Poisson		

La deuxième étude clinique pivot (de phase III), l'étude XM22-04, était une étude contrôlée contre placebo, menée chez 375 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules recevant jusqu'à 4 cycles d'une chimiothérapie composée de cisplatine et d'étoposide. Les patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir soit 6 mg de lipegfilgrastim, soit le placebo. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 3. Lors de la finalisation de l'étude principale, l'incidence de mortalité était de 7,2 % (placebo) et de 12,5 % (lipegfilgrastim 6 mg) mais après la période de suivi de 360 jours, l'incidence globale de mortalité était similaire entre placebo et lipegfilgrastim (44,8 % et 44,0 % ; population de sécurité).

<i>Tableau 3 : DNS, NS et NF pendant le cycle 1 de l'étude XM22-04 (ITT)</i>		
	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
NF		
Incidence (%)	5,6	2,4
IC à 95 %	0,121 à 1,260	
Valeur de <i>p</i>	0,1151	
DNS		
Moyenne ± ET (j)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ moyenne MC	-1,661	
IC à 95 %	-2,089 à -1,232	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
NS		
Incidence (%)	59,2	32,1
Rapport de cotes	0,325	
IC à 95 %	0,206 à 0,512	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
Δ moyenne MC (différence de la moyenne des moindres carrés entre le lipegfilgrastim et le placebo), IC et valeur de <i>p</i> issus de l'analyse de régression multivariée de Poisson Rapport de cotes (lipegfilgrastim / placebo), IC et valeur de <i>p</i> issus de l'analyse de régression logistique multivariée		

Immunogénicité

Une analyse des anticorps anti-médicament a été effectuée chez 579 patients et volontaires sains traités par le lipegfilgrastim, 188 patients et volontaires sains traités par le pegfilgrastim et 121 patients traités par le placebo. Des anticorps spécifiques au médicament apparus après l'instauration du traitement ont été détectés chez 0,86 % des sujets ayant reçu le lipegfilgrastim, 1,06 % des sujets ayant reçu le pegfilgrastim et 1,65 % des sujets ayant reçu le placebo. Aucun anticorps neutralisant dirigé contre le lipegfilgrastim n'a été observé.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lonquex dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de traitement de la neutropénie induite par la chimiothérapie et de prévention de la neutropénie fébrile induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Lors d'une étude de phase I menée chez 21 enfants âgés de 2 à 16 ans atteints d'une tumeur d'Ewing ou d'un rhabdomyosarcome, le lipegfilgrastim a été administré par voie sous-cutanée à raison d'une dose unique de 100 µg/kg (jusqu'à un maximum de 6 mg, ce qui correspond à la dose fixe utilisée chez l'adulte) 24 heures après la fin de la dernière séance de chimiothérapie de la semaine 1 du protocole de traitement. L'incidence de la NF a varié selon l'âge (entre 14,3 % et 71,4 %), la fréquence maximale ayant été observée dans la classe d'âge la plus élevée. L'utilisation de trois protocoles de chimiothérapie différents, avec des effets myélosuppresseurs variables et une répartition des âges différente, a compliqué la comparaison de l'efficacité entre les classes d'âge. Voir rubrique 4.2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Informations générales

Volontaires sains

Dans 3 études (XM22-01, XM22-05, XM22-06) menées chez des volontaires sains, la concentration sanguine maximale a été atteinte au bout d'une durée médiane de 30 à 36 heures et la demi-vie terminale moyenne a été comprise entre 32 et 62 heures environ à la suite d'une injection sous-cutanée unique de 6 mg de lipegfilgrastim.

Après l'injection sous-cutanée de 6 mg de lipegfilgrastim dans trois régions différentes (haut du bras, abdomen et cuisse) chez des volontaires sains, la biodisponibilité (pic de concentration et aire sous la courbe [ASC]) a été plus faible à la suite de l'injection sous-cutanée dans la cuisse qu'après l'injection sous-cutanée dans l'abdomen et dans le haut du bras. Dans cette étude limitée (XM22-06), la biodisponibilité du lipegfilgrastim et les différences observées entre les sites d'injection ont été plus importantes chez les hommes que chez les femmes. Cependant, les effets pharmacodynamiques ont été similaires et indépendants du sexe et du site d'injection.

Biotransformation

Le lipegfilgrastim est métabolisé par dégradation intracellulaire ou extracellulaire, par des enzymes protéolytiques. Le lipegfilgrastim est internalisé par les neutrophiles (processus non linéaire), puis dégradé au sein de la cellule par les enzymes protéolytiques endogènes. La voie de métabolisation linéaire relève probablement de la dégradation extracellulaire de la protéine par l'élastase des neutrophiles et d'autres protéases plasmatiques.

Interactions médicamenteuses

Les données *in vitro* indiquent que les effets directs ou par l'intermédiaire du système immunitaire du lipegfilgrastim sur l'activité des cytochromes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5 sont limités ou nuls. Par conséquent, il est peu probable que le métabolisme exercé par les enzymes du cytochrome P450 humain soit affecté par le lipegfilgrastim.

Populations particulières

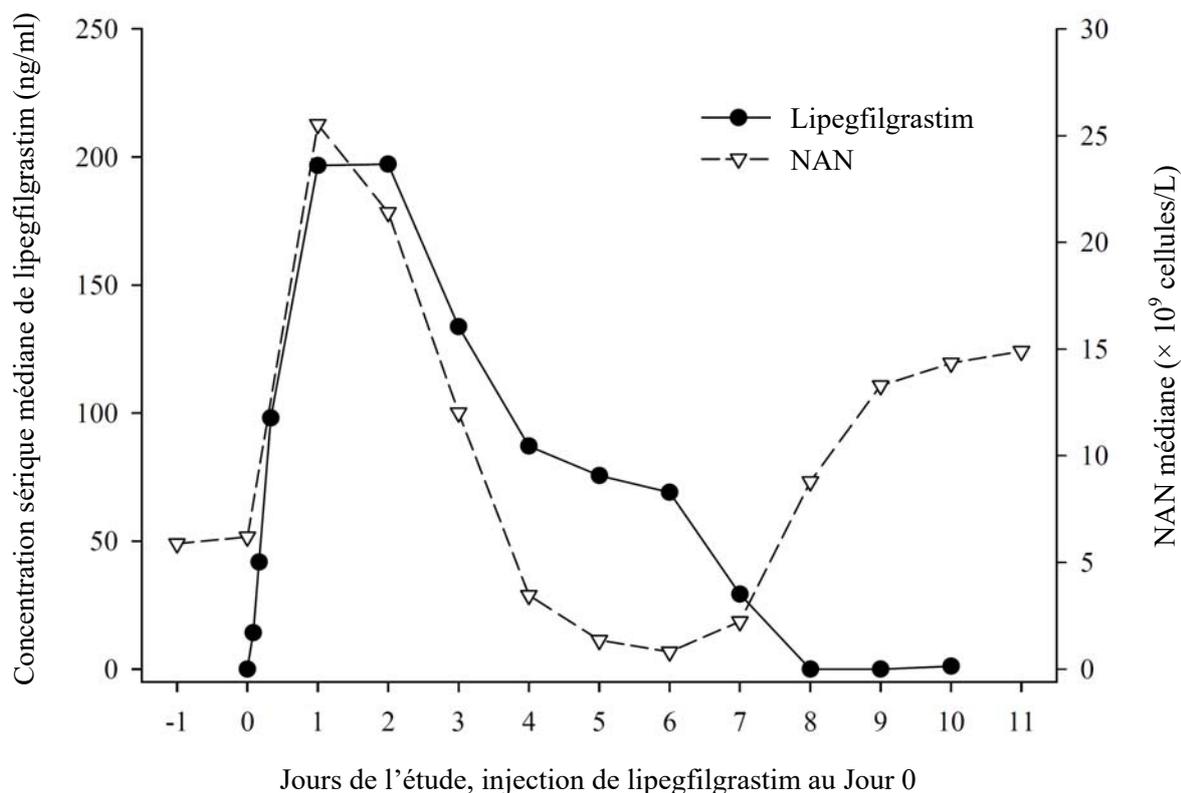
Patients atteints de cancer

Dans 2 études (XM22-02 et XM22-03) menées chez des patientes atteintes de cancer du sein recevant une chimiothérapie composée de doxorubicine et de docétaxel, les concentrations sanguines maximales moyennes de 227 et 262 ng/mL ont été atteintes au bout d'un délai médian (t_{max}) de 44 et 48 heures. La demi-vie terminale moyenne a été d'environ 29 et 31 heures à la suite d'une injection sous-cutanée unique de 6 mg de lipegfilgrastim lors du premier cycle de chimiothérapie. Les concentrations sanguines maximales observées à la suite d'une injection sous-cutanée unique de 6 mg de lipegfilgrastim lors du quatrième cycle ont été inférieures à celles observées lors du premier cycle (valeurs moyennes de 77 et 111 ng/mL) et ont été atteintes au bout d'un délai t_{max} médian de 8 heures. La demi-vie terminale moyenne, lors du quatrième cycle, a été d'environ 39 et 42 heures.

Dans une étude (XM22-04) menée chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules recevant une chimiothérapie composée de cisplatine et d'étoposide, la concentration sanguine maximale moyenne de 317 ng/mL a été atteinte au bout d'un délai t_{max} médian de 24 heures et la demi-vie terminale moyenne a été d'environ 28 heures à la suite d'une injection sous-cutanée unique de 6 mg de lipegfilgrastim lors du premier cycle de chimiothérapie. À la suite d'une injection sous-cutanée unique de 6 mg de lipegfilgrastim lors du quatrième cycle, la concentration sanguine maximale moyenne de 149 ng/mL a été atteinte au bout d'un délai t_{max} médian de 8 heures et la demi-vie terminale moyenne a été d'environ 34 heures.

Le lipegfilgrastim semble être principalement éliminé par clairance neutrophile-dépendante, qui atteint un niveau de saturation à des doses plus élevées. Le mécanisme de clairance étant ainsi autorégulé, la concentration sérique du lipegfilgrastim diminue lentement pendant la réduction maximale transitoire des neutrophiles induite par la chimiothérapie et décline rapidement lorsque survient ensuite la récupération des neutrophiles (voir la figure 1).

Figure 1 : profil de la concentration sérique médiane du lipegfilgrastim et de la numération absolue des neutrophiles (NAN) médiane à la suite d'une injection unique de 6 mg de lipegfilgrastim chez les patients traités par chimiothérapie



Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Le mécanisme de clairance étant dépendant des neutrophiles, il n'y a pas lieu de s'attendre à ce que les propriétés pharmacocinétiques du lipegfilgrastim soient influencées par l'insuffisance rénale ou hépatique.

Patients âgés

Des données limitées indiquent que les propriétés pharmacocinétiques du lipegfilgrastim chez les patients âgés (65 - 74 ans) sont similaires à celles observées chez les patients plus jeunes. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant les patients âgés de ≥ 75 ans.

Population pédiatrique

Lors d'une étude de phase I (voir rubrique 5.1), qui a été réalisée avec une solution injectable par voie sous-cutanée à 10 mg/mL spécialement développée pour les études pédiatriques, les concentrations sanguines maximales moyennes (C_{max}) ont été de 243 ng/mL dans le groupe âgé de 2 à < 6 ans, de 255 ng/mL dans le groupe âgé de 6 à < 12 ans et de 224 ng/mL dans le groupe âgé de 12 à < 18 ans après une injection sous-cutanée unique de 100 μ g/kg (maximum 6 mg) de lipegfilgrastim lors du premier cycle de chimiothérapie. Les concentrations sanguines maximales ont été atteintes dans un délai médian (t_{max}) de 23,9 heures, 30,0 heures et 95,8 heures, respectivement. Voir rubrique 4.2.

Patients en surpoids

Une tendance à la réduction de l'exposition au lipegfilgrastim a été observée parallèlement à l'augmentation du poids. Ceci pourrait aboutir à une diminution des réponses pharmacodynamiques chez les patients lourds (> 95 kg). Une réduction consécutive de l'efficacité chez ces patients ne peut être exclue sur la base des données actuelles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée et tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de toxicologie sur les fonctions de reproduction et de développement menée chez le lapin, une augmentation de l'incidence des pertes post-implantatoires et des avortements a été observée avec des doses élevées de lipegfilgrastim, ceci étant probablement dû à un effet pharmacodynamique exacerbé spécifique aux lapins. Aucun potentiel tératogène du lipegfilgrastim n'a été mis en évidence. Ces observations sont cohérentes avec les résultats obtenus pour le G-CSF et ses dérivés. Les informations publiées concernant le G-CSF et ses dérivés n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la fécondité et le développement embryo-fœtal chez le rat, ni aucun effet prénatal ou postnatal autre que ceux liés à la toxicité maternelle. Certains éléments laissent penser que le filgrastim et le pegfilgrastim pourraient être transportés en faible concentration au travers du placenta chez le rat, mais aucune information n'est disponible concernant le lipegfilgrastim. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Sorbitol (E420)
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Lonquex peut être sorti du réfrigérateur et conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique d'une durée maximale de 3 jours. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé dans le délai indiqué ou éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,6 mL de solution dans une seringue préremplie (verre de type I) dotée d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle avec revêtement en poly[éthylène-co-tétrafluoroéthylène]) et d'une aiguille d'injection fixe (acier inoxydable, 29G [0,34 mm] ou 27G [0,4 mm] x 0,5 pouce [12,7 mm]).

Présentation : 1 seringue préremplie, avec ou sans dispositif de sécurité (permettant d'éviter toute blessure par piqûre d'aiguille et la réutilisation de la seringue).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seule une solution limpide et incolore dénuée de particules devra être utilisée.

Il convient de laisser la solution atteindre une température confortable (15°C à 25°C) pour l'injection.

Toute secousse trop vigoureuse doit être évitée car le lipegfilgrastim risquerait de s'agréger, ce qui le rendrait biologiquement inactif.

Lonquex ne contient aucun conservateur. En raison du risque possible de contamination microbienne, les seringues de Lonquex sont à usage unique strict.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

UAB "Sicor Biotech"
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituanie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 juillet 2013.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Allemagne

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Allemagne

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Pologne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation visant à fournir une évaluation supplémentaire des risques de progression de la maladie et de mortalité associés à Lonquex chez les patients atteints d'une affection maligne et traités par une chimiothérapie cytotoxique. Les risques doivent être déterminés par rapport à un comparateur établi et à un placebo et une évaluation objective de la progression de la maladie doit être effectuée. Un modèle clinique disposant d'une sensibilité adéquate doit être sélectionné pour l'évaluation des risques ci-dessus. Soumission du rapport d'étude final.	31/12/2017

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lonquex 6 mg solution injectable en seringue préremplie
Lipegfilgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 6 mg de lipegfilgrastim dans 0,6 mL de solution. Chaque mL de solution contient 10 mg de lipegfilgrastim.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.
Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie

1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique strict.

Éviter de secouer vigoureusement.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

Uniquement pour la seringue préremplie avec dispositif de sécurité :

Important : lire la notice avant de manipuler la seringue.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

UAB "Sicor Biotech"
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituanie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/856/001 1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité
EU/1/13/856/002 1 seringue préremplie

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lonquex 6 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lonquex 6 mg pour injection
Lipegfilgrastim

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,6 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Lonquex 6 mg solution injectable en seringue préremplie

Lipegfilgrastim

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lonquex et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lonquex
3. Comment utiliser Lonquex
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lonquex
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Informations concernant l'auto-injection

1. Qu'est-ce que Lonquex et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Lonquex ?

Lonquex contient une substance active appelée lipegfilgrastim. Le lipegfilgrastim est une protéine modifiée à action prolongée produite par biotechnologie dans des bactéries appelées *Escherichia coli*. Il appartient à un groupe de protéines appelées cytokines et il est similaire à une protéine naturellement produite par le corps (le facteur de croissance granulocytaire [G-CSF]).

Dans quel cas Lonquex est-il utilisé ?

Votre médecin vous a prescrit Lonquex afin de diminuer la durée d'une maladie appelée neutropénie (faible nombre de globules blancs) et de limiter le risque de neutropénie fébrile (faible nombre de globules blancs accompagné de fièvre). Ces troubles peuvent être provoqués par une chimiothérapie cytotoxique (médicaments détruisant les cellules à croissance rapide).

Comment Lonquex agit-il ?

Le lipegfilgrastim stimule la moelle osseuse (tissu au sein duquel les nouvelles cellules sanguines sont fabriquées) afin qu'elle produise davantage de globules blancs. Les globules blancs sont importants car ils aident votre corps à lutter contre les infections. Ces cellules sont très sensibles aux effets de la chimiothérapie qui peut en diminuer le nombre dans votre corps. Lorsque le taux de globules blancs devient très faible, il peut ne plus en rester suffisamment dans votre corps pour combattre les bactéries et le risque d'infection peut augmenter.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lonquex

N'utilisez jamais Lonquex :

- si vous êtes allergique au lipegfilgrastim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Lonquex :

- si vous ressentez une douleur en haut à gauche de votre abdomen ou au sommet de l'épaule. Ceci pourrait être la conséquence d'un problème au niveau de la rate (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous présentez une toux, de la fièvre et des difficultés à respirer. Ceci pourrait être la conséquence d'un problème pulmonaire (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous êtes atteint(e) de drépanocytose, une maladie héréditaire caractérisée par des globules rouges en forme de faucille.
- si vous avez présenté dans le passé des réactions allergiques vis-à-vis d'autres médicaments similaire à celui-ci (par exemple, filgrastim, lénograstim ou pegfilgrastim ou médicaments de la famille des G-CSF). Il peut y avoir un risque que vous réagissiez également à Lonquex.

Votre médecin vous prescrira des analyses de sang régulières afin de surveiller les différents composants de votre sang et leur taux.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être donné à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans car on ne dispose que d'une expérience limitée chez les enfants montrant que ce médicament est sûr et efficace dans cette classe d'âge.

Autres médicaments et Lonquex

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Normalement, vous vous injecterez votre dose de Lonquex environ 24 heures après votre dernière dose de chimiothérapie, à la fin de chaque cycle de chimiothérapie.

Grossesse et allaitement

Lonquex n'a pas été testé chez les femmes enceintes. Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, car il peut décider que vous ne devez pas utiliser ce médicament.

On ne sait pas si la substance active de ce médicament passe dans le lait maternel. Vous devez par conséquent interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lonquex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Lonquex contient du sorbitol et du sodium

Ce médicament contient du sorbitol. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant d'utiliser ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Lonquex

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle est la dose recommandée ?

La dose recommandée est d'une seringue préremplie (6 mg de lipegfilgrastim) **une fois par cycle de chimiothérapie**.

À quel moment utiliser Lonquex ?

Ce médicament doit être administré environ 24 heures après la dernière dose de chimiothérapie, à la fin de chaque cycle de chimiothérapie.

Comment les injections sont-elles administrées ?

Ce médicament doit être administré en injection à l'aide d'une seringue préremplie. L'injection est effectuée dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée).

Votre médecin pourra vous proposer d'apprendre à vous injecter vous-même ce médicament. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous donnera des instructions pour vous expliquer comment le faire. Ne tentez pas de vous injecter vous-même Lonquex sans formation préalable. Les informations nécessaires à l'utilisation de la seringue préremplie sont présentées à la fin de cette notice (voir rubrique 7, « Informations concernant l'auto-injection »). Votre maladie ne pourra toutefois être correctement traitée qu'en étroite et constante coopération avec votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Lonquex que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Lonquex que vous n'auriez dû, contactez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Lonquex

Si vous avez oublié une injection, contactez votre médecin afin de savoir quand injecter la dose suivante.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables les plus graves

- Des réactions allergiques telles qu'une éruption cutanée, des plaques enflées sur la peau accompagnées de démangeaisons et des réactions allergiques graves associées à une faiblesse, une chute de la tension artérielle, une difficulté à respirer et un gonflement du visage ont été signalées de façon peu fréquente (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100). Si vous pensez présenter ce type de réaction, vous devez arrêter les injections de Lonquex et consulter un médecin immédiatement.
- Des augmentations de la taille de la rate ont été signalées de façon peu fréquente (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) et des cas de rupture splénique ont été signalés avec d'autres médicaments similaires à Lonquex. Dans certains cas, les ruptures de la rate ont été fatales. Il est important de contacter votre médecin immédiatement si vous ressentez **une douleur en haut à gauche de votre abdomen ou dans l'épaule gauche** car ceci pourrait être lié à un problème au niveau de votre rate.
- Une toux, de la fièvre et une respiration difficile ou douloureuse peuvent être les signes d'effets indésirables pulmonaires graves peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100), tels qu'une pneumonie ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë, lesquels peuvent être

fatals. Si vous présentez de la fièvre ou l'un de ces symptômes, il est important de contacter votre médecin immédiatement.

- Il est important de contacter immédiatement votre médecin si vous ressentez un ou plusieurs des symptômes suivants : boursoufflure ou gonflement, qui peuvent être associés à une envie moins fréquente d'uriner, difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent généralement de façon rapide. Ils peuvent être le reflet d'une affection observée avec d'autres médicaments similaires à Lonquex appelée « syndrome de fuite capillaire » qui provoque une fuite du sang des petits vaisseaux sanguins dans votre corps et nécessite une prise en charge médicale urgente.

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Douleurs musculo-squelettiques telles que douleurs osseuses ou douleurs dans les articulations, les muscles, les membres, la poitrine, le cou ou le dos. Votre médecin vous indiquera ce que vous pouvez prendre pour soulager les douleurs osseuses.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui augmente les risques de saignement ou d'hématome
- Maux de tête
- Réactions cutanées, telles qu'une rougeur ou une éruption cutanée
- Faible taux de potassium dans le sang, ce qui peut provoquer une faiblesse musculaire, des contractions musculaires involontaires ou des anomalies du rythme cardiaque
- Douleur dans la poitrine

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Augmentation du nombre de globules blancs
- Réactions locales au site d'injection, telles qu'une douleur ou un durcissement
- Des modifications peuvent se produire au niveau de votre sang, mais celles-ci seront détectées par les analyses de sang régulières

Effets indésirables qui ont été observés avec des médicaments similaires, mais pas encore avec Lonquex

- Crises drépanocytaires chez les patients atteints de drépanocytose
- Plaies enflées et douloureuses de couleur prune sur les membres, et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre (syndrome de Sweet)
- Inflammation des vaisseaux sanguins de la peau

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lonquex

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette de la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Lonquex peut être sorti du réfrigérateur et conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période unique d'une durée maximale de 3 jours. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé dans le délai indiqué ou éliminé.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.

Suivez les instructions de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère pour l'élimination de ce médicament.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lonquex

- La substance active est le lipegfilgrastim. Chaque seringue préremplie contient 6 mg de lipegfilgrastim. Chaque mL de solution contient 10 mg de lipegfilgrastim.
- Les autres composants (excipients) sont : acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Lonquex et contenu de l'emballage extérieur

Lonquex est une solution injectable (injection) en seringue préremplie avec une aiguille d'injection fixe dans une plaquette. Lonquex est une solution limpide et incolore. Chaque seringue préremplie contient 0,6 mL de solution.

Chaque boîte contient 1 seringue préremplie avec ou sans dispositif de sécurité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

UAB "Sicor Biotech"
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituanie

Fabricant

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Allemagne

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Lietuva

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

Teva Finland
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvija
Tel: +371 673 23 666

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informations concernant l'auto-injection

Cette rubrique contient des informations expliquant comment réaliser vous-même l'injection de Lonquex sous la peau. Il est important de ne pas tenter de vous administrer vous-même l'injection sans avoir reçu au préalable une formation spécifique de la part de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Si vous n'êtes pas sûr(e) de pouvoir vous administrer vous-même l'injection ou si vous avez des questions, demandez de l'aide à votre médecin ou votre infirmier/ère.

Comment utiliser Lonquex ?

Vous devrez effectuer l'injection dans le tissu situé juste sous la peau. C'est ce que l'on appelle une injection sous-cutanée.

Matériel nécessaire

Pour effectuer l'injection dans le tissu situé sous la peau, vous aurez besoin du matériel suivant :

- une seringue préremplie de Lonquex,
- une compresse imprégnée d'alcool,
- un morceau de bande de gaze ou une compresse de gaze stérile,
- un collecteur de seringues résistant aux aiguilles (récipient en plastique fourni par l'hôpital ou la pharmacie) pour pouvoir éliminer les seringues usagées en toute sécurité.

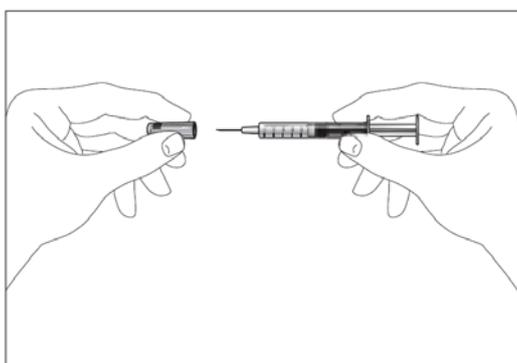
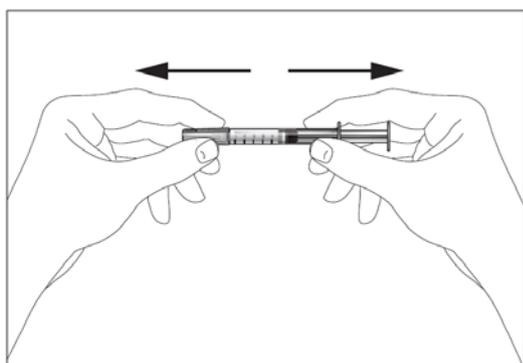
Ce que vous devez faire avant l'injection

1. Sortez le médicament du réfrigérateur.
2. Ouvrez la plaquette et sortez-en la seringue préremplie. Ne sortez pas la seringue préremplie en l'attrapant par le piston ou par le capuchon de l'aiguille.
3. Contrôlez la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie (après EXP). Ne l'utilisez pas si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
4. Vérifiez l'aspect de Lonquex. Le liquide doit être limpide et incolore. S'il contient des particules ou s'il est trouble, vous ne devez pas l'utiliser.
5. Ne secouez pas vigoureusement Lonquex car ceci pourrait altérer son activité.
6. Pour que l'injection soit plus confortable, laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante en attendant 30 minutes (sans dépasser 25°C) ou tenez délicatement la seringue préremplie dans votre main pendant quelques minutes. **Ne** réchauffez **pas** Lonquex par d'autres méthodes (par exemple, ne le réchauffez pas au four à micro-ondes ou dans de l'eau chaude).
7. **Ne** retirez **pas** le capuchon de l'aiguille avant le moment de l'injection.
8. Installez-vous dans un lieu confortable et bien éclairé. Déposez tout le matériel nécessaire à portée de main (la seringue préremplie de Lonquex, la compresse imprégnée d'alcool, le morceau de bande de gaze ou la compresse de gaze stérile et le collecteur de seringues).
9. **Lavez-vous soigneusement les mains.**

Comment préparer l'injection

Avant de vous administrer l'injection de Lonquex, vous devez effectuer ce qui suit :

1. Tout en tenant la seringue, retirez délicatement le capuchon de l'aiguille sans le faire tourner. Tirez tout droit, comme montré sur les images 1 et 2. Ne touchez pas l'aiguille et n'appuyez pas sur le piston.
2. Vous remarquerez peut-être la présence de petites bulles d'air dans la seringue préremplie. Si tel est le cas, tapotez délicatement la seringue avec les doigts jusqu'à ce que les bulles d'air remontent au sommet de la seringue. Tenez la seringue pointée vers le haut et expulsez l'air hors de la seringue en pressant lentement le piston vers le haut.
3. La seringue préremplie est à présent prête à être utilisée.

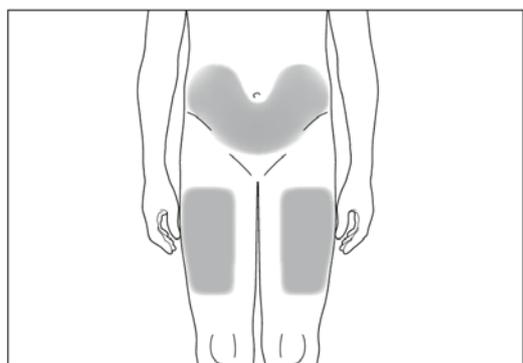


Où effectuer l'injection

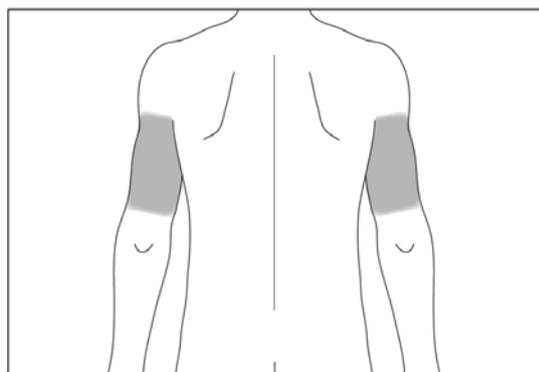
Les zones les plus adaptées pour l'auto-injection sont :

- le haut de la cuisse,
- le ventre (voir les zones grises sur l'image 3), en évitant la zone située à proximité immédiate du nombril.

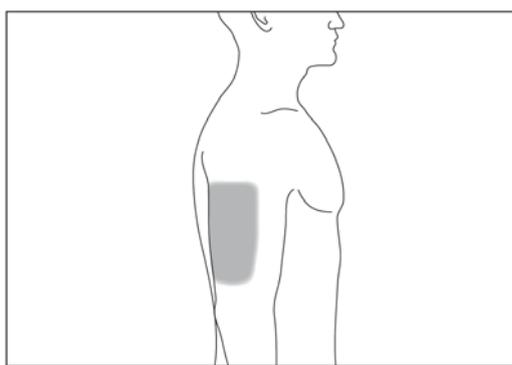
Si l'injection est réalisée par une autre personne, elle peut également être effectuée à l'arrière ou sur le côté du haut du bras (voir les zones grises sur les images 4 and 5).



3



4

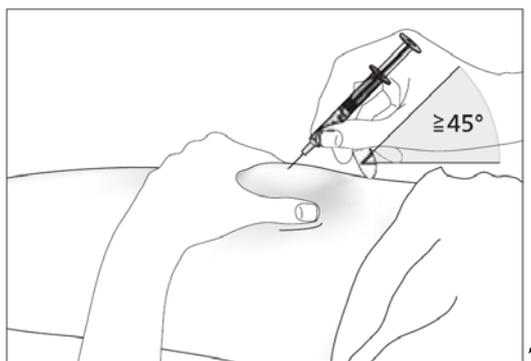
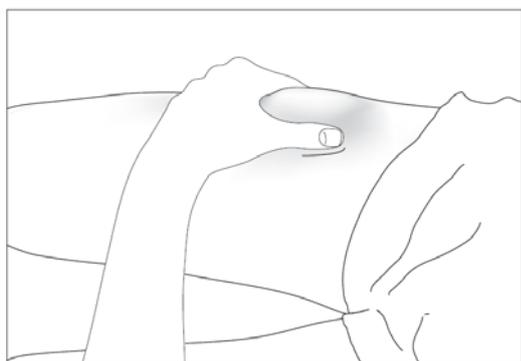


5

Comment effectuer l'auto-injection

1. Désinfectez la peau au niveau du site d'injection à l'aide de la compresse imprégnée d'alcool et pincez la peau entre le pouce et l'index, sans l'écraser (voir l'image 6).
2. Introduisez la totalité de l'aiguille dans la peau, comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmier/ère. L'angle entre la seringue et la peau ne doit pas être trop faible (au moins 45°, voir l'image 7).
3. Tirez légèrement sur le piston afin de vérifier que vous n'avez pas piqué dans un vaisseau sanguin. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et piquez à un autre endroit.
4. Injectez le liquide dans le tissu lentement et régulièrement, en continuant de pincer la peau.
5. Une fois le liquide injecté, retirez l'aiguille et relâchez la peau.
6. Appuyez le morceau de bande de gaze ou la compresse de gaze stérile sur le site d'injection pendant plusieurs secondes.

7. Chaque seringue ne doit être utilisée que pour une seule injection. La solution de Lonquex qu'il reste éventuellement dans la seringue ne doit plus être utilisée.



Rappel

Si vous avez le moindre problème, demandez de l'aide et des conseils à votre médecin ou votre infirmier/ère.

Élimination des seringues usagées

- Ne remettez pas le capuchon en place sur les aiguilles usagées.
- Placez les seringues usagées dans le collecteur de seringues et conservez ce récipient hors de la vue et de la portée des enfants.
- Pour éliminer le collecteur de seringues rempli, suivez les instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.
- Ne jetez jamais les seringues usagées dans la poubelle habituellement utilisée pour les ordures ménagères.

7. Informations concernant l'auto-injection

Cette rubrique contient des informations expliquant comment réaliser vous-même l'injection de Lonquex sous la peau. Il est important de ne pas tenter de vous administrer vous-même l'injection sans avoir reçu au préalable une formation spécifique de la part de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Si vous n'êtes pas sûr(e) de pouvoir vous administrer vous-même l'injection ou si vous avez des questions, demandez de l'aide à votre médecin ou votre infirmier/ère.

Comment utiliser Lonquex

Vous devrez effectuer l'injection dans le tissu situé juste sous la peau. C'est ce que l'on appelle une injection sous-cutanée.

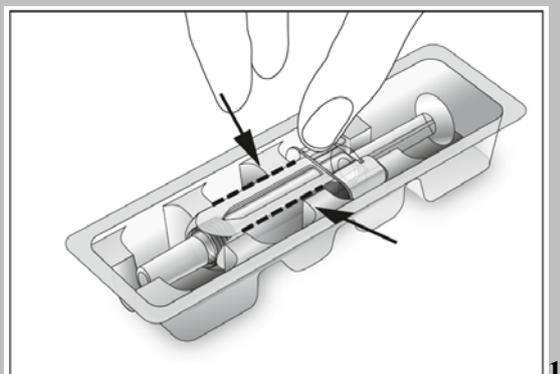
Matériel nécessaire

Pour effectuer l'injection dans le tissu situé sous la peau, vous aurez besoin du matériel suivant :

- une seringue préremplie de Lonquex,
- une compresse imprégnée d'alcool,
- un morceau de bande de gaze ou une compresse de gaze stérile.

Ce que vous devez faire avant l'injection

1. Sortez le médicament du réfrigérateur.
2. Ouvrez la plaquette et sortez-en la seringue préremplie (voir l'image 1). Ne sortez pas la seringue préremplie en l'attrapant par le piston ou par le capuchon de l'aiguille. Ceci pourrait endommager le dispositif de sécurité.
3. Contrôlez la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue préremplie (après EXP). Ne l'utilisez pas si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
4. Vérifiez l'aspect de Lonquex. Le liquide doit être limpide et incolore. S'il contient des particules ou s'il est trouble, vous ne devez pas l'utiliser.
5. Ne secouez pas vigoureusement Lonquex car ceci pourrait altérer son activité.
6. Pour que l'injection soit plus confortable, laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante en attendant 30 minutes (sans dépasser 25°C) ou tenez délicatement la seringue préremplie dans votre main pendant quelques minutes. **Ne** réchauffez **pas** Lonquex par d'autres méthodes (par exemple, ne le réchauffez pas au four à micro-ondes ou dans de l'eau chaude).
7. **Ne** retirez **pas** le capuchon de l'aiguille avant le moment de l'injection.
8. Installez-vous dans un lieu confortable et bien éclairé. Déposez tout le matériel nécessaire à portée de main (la seringue préremplie de Lonquex, la compresse imprégnée d'alcool et le morceau de bande de gaze ou la compresse de gaze stérile).
9. **Lavez-vous soigneusement les mains.**



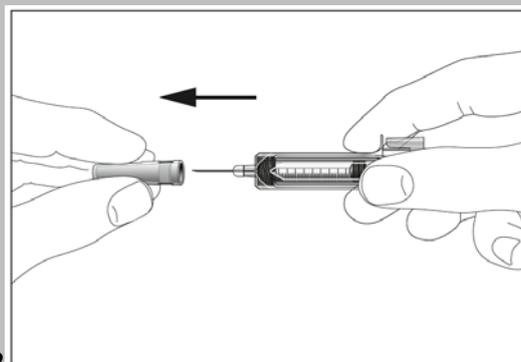
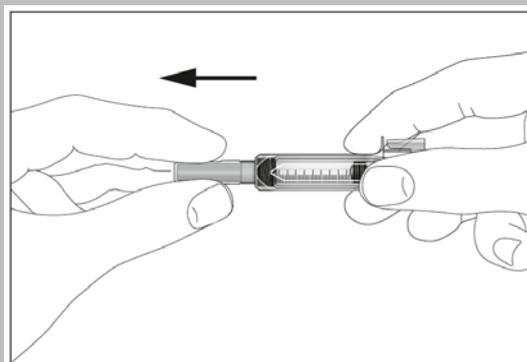
Comment préparer l'injection

Avant de vous administrer l'injection de Lonquex, vous devez effectuer ce qui suit :

1. Tout en tenant la seringue, retirez délicatement le capuchon de l'aiguille sans le faire tourner. Tirez tout droit, comme montré sur les images 2 et 3. Ne touchez pas l'aiguille et n'appuyez pas sur le piston.
2. Vous remarquerez peut-être la présence de petites bulles d'air dans la seringue préremplie. Si tel est le cas, tapotez délicatement la seringue avec les doigts jusqu'à ce que les bulles d'air

remontent au sommet de la seringue. Tenez la seringue pointée vers le haut et expulsez l'air hors de la seringue en pressant lentement le piston vers le haut.

3. La seringue préremplie est à présent prête à être utilisée.

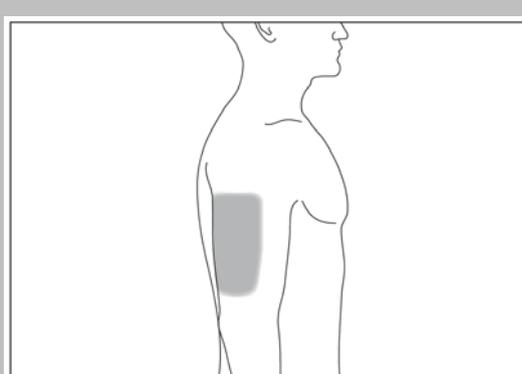
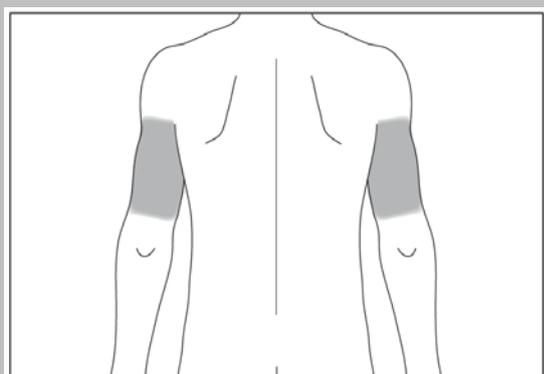
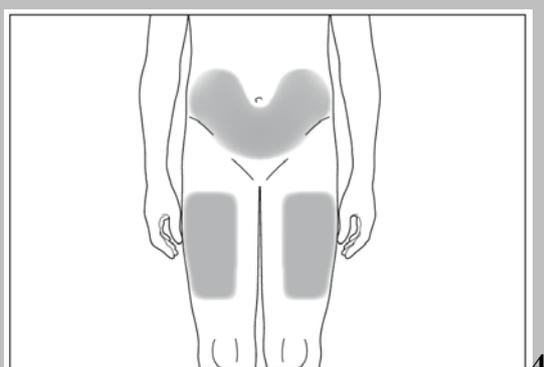


Où effectuer l'injection

Les zones les plus adaptées pour l'auto-injection sont :

- le haut de la cuisse,
- le ventre (voir les zones grises sur l'image 4), en évitant la zone située à proximité immédiate du nombril.

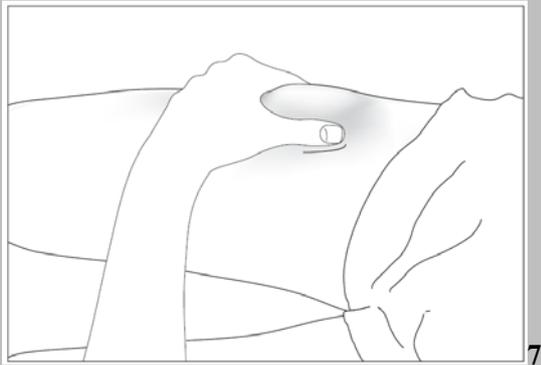
Si l'injection est réalisée par une autre personne, elle peut également être effectuée à l'arrière ou sur le côté du haut du bras (voir les zones grises sur les images 5 and 6).



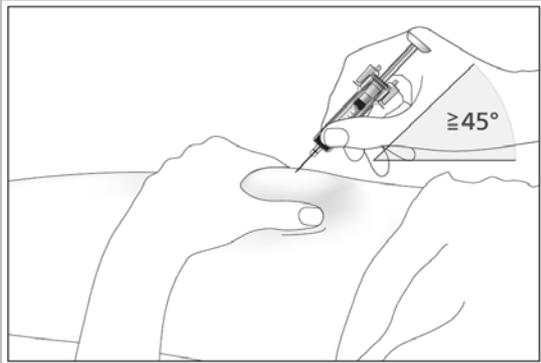
Comment effectuer l'auto-injection

1. Désinfectez la peau au niveau du site d'injection à l'aide de la compresse imprégnée d'alcool et pincez la peau entre le pouce et l'index, sans l'écraser (voir l'image 7).
2. Introduisez la totalité de l'aiguille dans la peau, comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmier/ère. L'angle entre la seringue et la peau ne doit pas être trop faible (au moins 45°, voir l'image 8).
3. Tirez légèrement sur le piston afin de vérifier que vous n'avez pas piqué dans un vaisseau sanguin. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et piquez à un autre endroit.

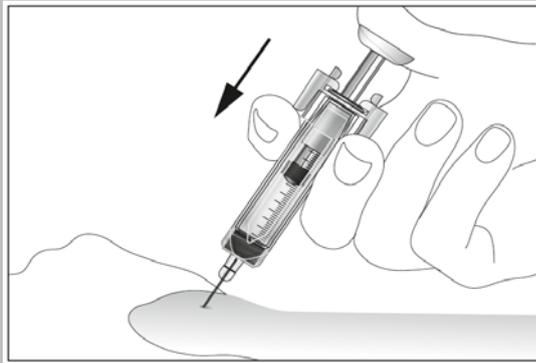
4. Injectez le liquide dans le tissu lentement et régulièrement, en continuant de pincer la peau (voir l'image 9).
5. Appuyez sur le piston jusqu'à ce qu'il soit entièrement enfoncé afin d'injecter la totalité du liquide. Tout en maintenant le piston entièrement enfoncé, retirez l'aiguille de la peau (voir l'image 10). Relâchez ensuite le piston. Le dispositif de sécurité sera activé immédiatement. L'aiguille sera automatiquement rétractée et recouverte en totalité de façon à ce que vous ne risquiez pas de vous piquer (voir l'image 11).
6. Appuyez le morceau de bande de gaze ou la compresse de gaze stérile sur le site d'injection pendant plusieurs secondes.
7. Chaque seringue préremplie est à usage unique strict.



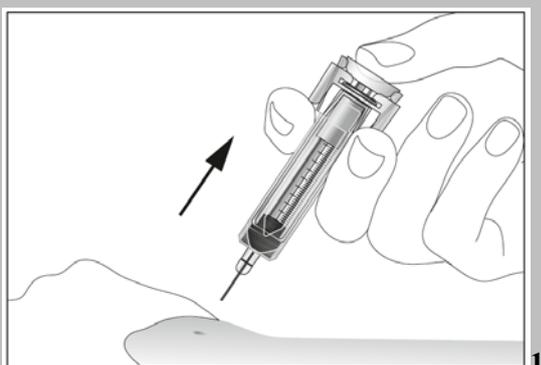
7



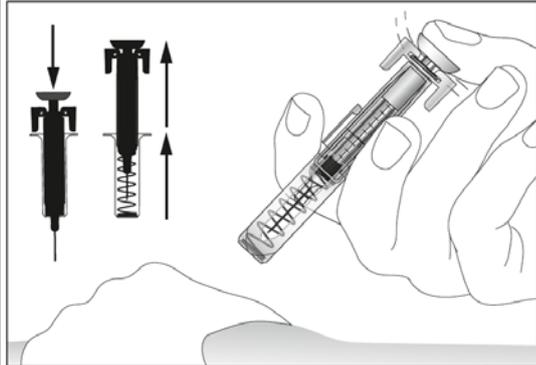
8



9



10



11

Rappel

Si vous avez le moindre problème, demandez de l'aide et des conseils à votre médecin ou votre infirmier/ère.