

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lonquex 6 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia 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) 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 contém 30 mg de sorbitol.

Cada seringa pré-cheia contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução límpida, incolor

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diminuição da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes adultos 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

Recomenda-se uma dose de 6 mg de lipegfilgrastim (uma seringa pré-cheia de Lonquex) para cada ciclo de quimioterapia, administrada aproximadamente 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

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.

Doentes com compromisso renal

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

Doentes com compromisso hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Lonquex em crianças e adolescentes com idades até aos 17 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo de administração

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

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

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 de Lonquex deve ser efetuada sob supervisão médica direta.

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

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.

A fim de melhorar a rastreabilidade, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados nas notas clínicas do doente.

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 mielosupressora. 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.

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 ruptura 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 ruptura 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).

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.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem utilizar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa pré-cheia, 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. As dores musculoesqueléticas são geralmente de intensidade ligeira a moderada, são transitórias e podem ser controladas na maioria dos doentes com analgésicos convencionais.

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 subsecção “Descrição de reações adversas selecionadas” da 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 1 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: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Muito raros: $< 1/10.000$

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<u>Tabela 1: Reações adversas</u>		
<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*
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Pouco frequentes	Reações adversas pulmonares*
<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 subsecção “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).

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 são dores musculoesqueléticas como dor óssea e mialgia. As dores musculoesqueléticas são geralmente de intensidade ligeira a moderada, são transitórias e podem ser controladas na maioria dos doentes com analgésicos convencionais.

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 fase após comercialização após administração de G-CSF ou derivados. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplas medicações de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada a um estudo de fase 1 de dose única em 21 doentes pediátricos com 2 a < 18 anos de idade (ver secção 5.1), que não indicou haver uma diferença no perfil de segurança de lipegfilgrastim em crianças quando comparado com o perfil em adultos. Os acontecimentos adversos relacionados com o tratamento foram dores de costas, dor óssea e aumento da contagem de neutrófilos (1 acontecimento para cada).

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 colônias, 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 colônias 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 2).

<i>Tabela 2: DNG, neutropenia grave (NG) e neutropenia febril (NF) no ciclo 1 do Estudo XM22-03 (ITT)</i>		
	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>DNG</u>		
Média ± DP (d)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ da média MQ	-0,186	
IC 95%	-0,461 a 0,089	
<u>NG</u>		
Incidência (%)	51,5	43,6
<u>NF</u>		
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 3. 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).

<i>Tabela 3: DNG, NG e NF no ciclo 1 do Estudo XM22-04 (ITT)</i>		
	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
Razão de probabilidade	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		

Imunogenicidade

Foi realizada uma análise de anticorpos anti-medicação 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

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lonquex em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da neutropenia induzida por quimioterapia e na prevenção de neutropenia febril induzida por quimioterapia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). Num estudo de fase 1 de 21 crianças entre os 2 e 16 anos de idade com tumores da família de Ewing ou com rabdomiossarcoma, o lipegfilgrastim foi administrado 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. 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 mielossuppressores e distribuições etárias variáveis, complicou a comparação da eficácia entre os grupos etários. Ver secção 4.2.

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

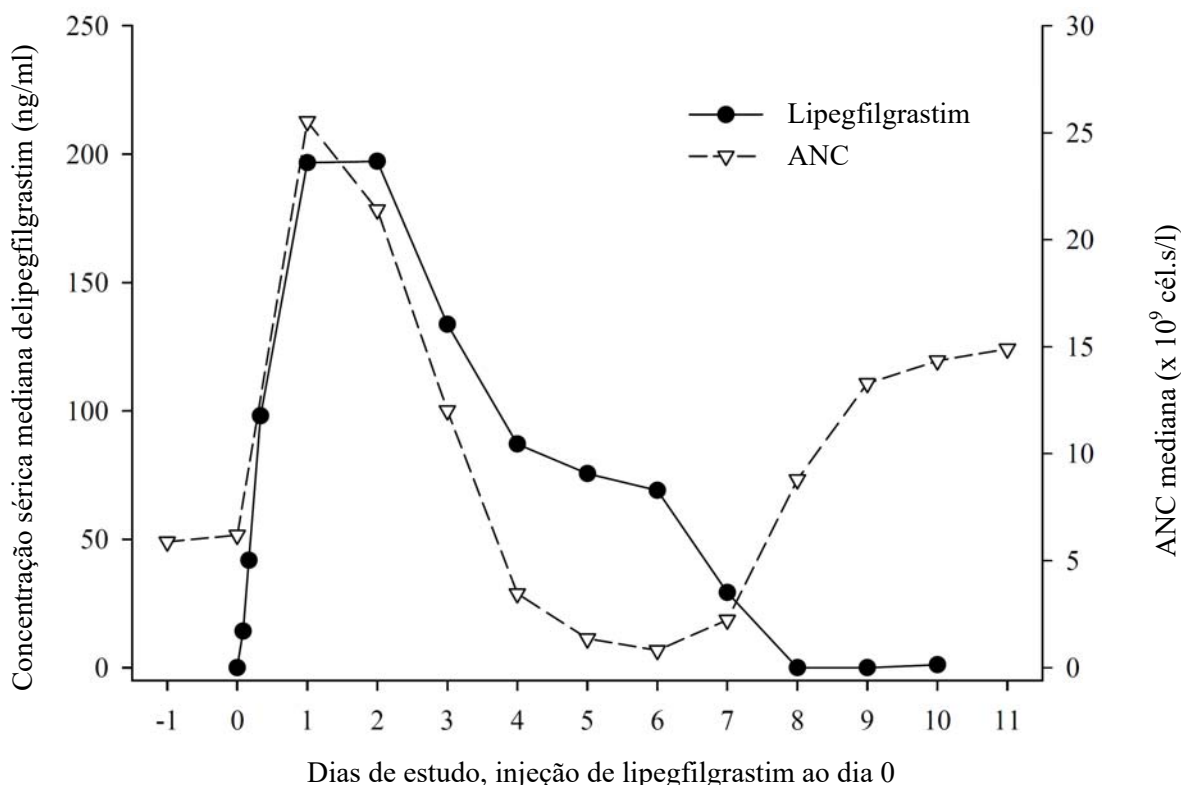
Doentes oncológicos

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 1 (ver secção 5.1), que utilizou uma solução de 10 mg/ml para injeção subcutânea, desenvolvida especificamente para os estudos pediátricos, as concentrações sanguíneas 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. Ver secção 4.2.

Doentes com peso excessivo

Observou-se uma tendência para uma diminuição da exposição ao lipegfilgrastim 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 lipegfilgrastim, provavelmente devido a um efeito farmacodinâmico exagerado específico do coelho. Não existe evidência de que o lipegfilgrastim 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 lipegfilgrastim. 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 deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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 3 dias. Após ser retirado do frigorífico, o medicamento tem de ser utilizado dentro deste período ou eliminado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,6 ml de solução numa 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]).

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

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 de Lonquex são apenas para utilização única.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 27 julho 2013.

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Alemanha

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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).
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Um estudo de segurança pós-autorização para investigar com mais pormenor os riscos de progressão da doença e de mortalidade associados a Lonquex em doentes com neoplasias malignas tratados com quimioterapia citotóxica. Os riscos devem ser determinados em relação a um comparador estabelecido e a um placebo, devendo realizar-se a avaliação objetiva da progressão da doença. Deverá ser selecionado um modelo da doença com a sensibilidade adequada para avaliar os riscos acima mencionados. Apresentação do relatório final do estudo.	31/12/2017

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

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.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia 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

Apenas para a seringa pré-cheia com dispositivo de segurança:

Importante: consultar o folheto informativo antes de manusear a seringa.

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

VAL

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**

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,6 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Lonquex 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Lipegfilgrastim

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários 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 secundários possíveis
5. Como conservar Lonquex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Informação para a autoinjeção

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

O seu médico receitou-lhe Lonquex 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 tem alergia ao lippegfilgrastim 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 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 secundários possíveis”).
- se tem tosse, febre e dificuldade em respirar. Pode ser uma consequência de uma perturbação pulmonar (ver secção “4. Efeitos secundários possíveis”).
- se tem anemia de células falciformes, que é uma doença hereditária, caracterizada por glóbulos vermelhos com a forma de foice.
- se 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.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque existe apenas uma experiência limitada em crianças para demonstrar que este medicamento é seguro e atua neste grupo etário.

Outros medicamentos e Lonquex

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

Normalmente, injetará a sua dose de Lonquex aproximadamente 24 horas depois da sua última dose de quimioterapia no fim de cada ciclo de quimioterapia.

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 e sódio

Este medicamento contém sorbitol. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de utilizar este medicamento.

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.

Quando deve utilizar Lonquex

Este medicamento deve ser administrado aproximadamente 24 horas depois da sua 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. O seu médico ou enfermeiro dar-lhe-ão instruções sobre como o deve fazer. Não tente administrar Lonquex a si próprio sem receber primeiro esta formação. As informações necessárias para utilizar a seringa pré-cheia encontram-se no fim deste folheto informativo (ver secção 7. “Informação para a autoinjeção”). Contudo, o tratamento correto da sua doença necessita de uma cooperação constante e estreita com o seu médico.

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 secundários possíveis

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

Efeitos secundários 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 (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) 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 secundários pulmonares graves pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas), 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 outros medicamentos semelhantes a Lonquex 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 secundários

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. O seu médico dir-lhe-á o que pode tomar para aliviar a dor nos ossos.

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.

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.

Efeitos secundários 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.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, 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 VAL. 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 3 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.

Elimine este medicamento de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

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, sorbitol (E420), 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. Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução.

Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia com ou sem dispositivo de segurança.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Alemanha

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

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

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 3 820 73 73

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Magyarország

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.
Tél: +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" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

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

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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>.

7. Informação para a autoinjeção

Esta secção contém informações sobre como administrar uma injeção de Lonquex a si próprio, sob a pele. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção 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 si próprio a injeção no tecido que fica imediatamente sob a pele. Esta injeção é conhecida por injeção subcutânea.

Equipamento de que necessita

Para administrar a si próprio a injeção 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.

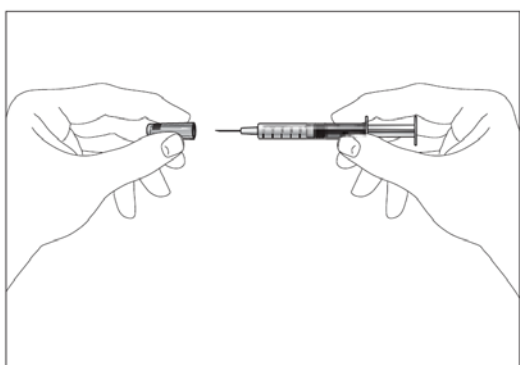
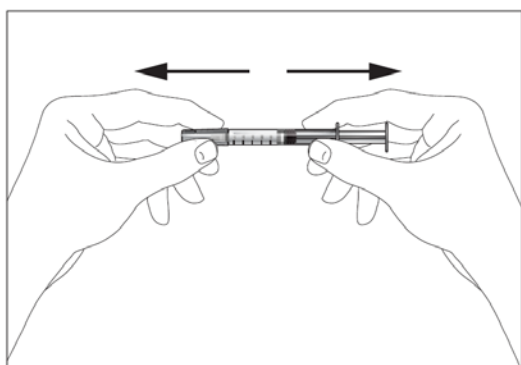
O que deve fazer antes da sua injeção

1. Retire o medicamento do frigorífico.
2. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia do mesmo. 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 (VAL). 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 deve 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.**

Como se deve preparar para a sua injeção

Antes de administrar a si próprio uma injeção de Lonquex, deve fazer o seguinte:

1. Segure a seringa e retire com cuidado a proteção da agulha sem rodar. Puxe-a a direito como indicado nas figuras 1 e 2. Não toque na agulha nem prima o êmbolo.
2. Pode notar a presença de pequenas bolhas de ar na seringa pré-cheia. Caso estas existam, 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.
3. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

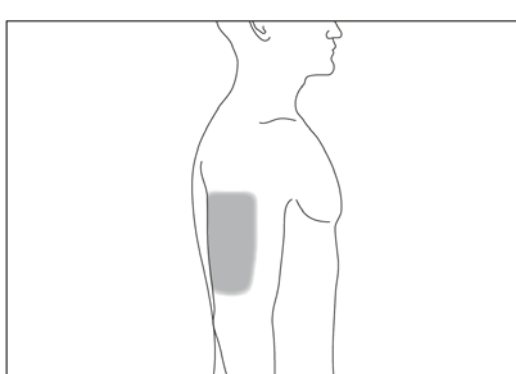
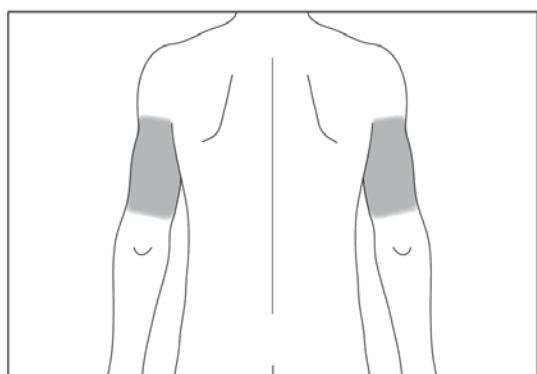
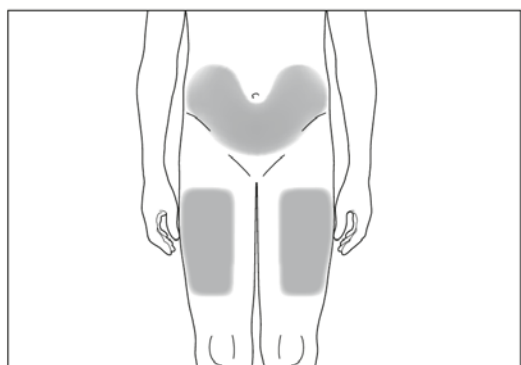


Onde deve ser administrada a sua injeção

Os locais mais adequados para se injetar são:

- a parte superior das coxas,
- o abdómen (ver as áreas cinzentas indicadas na figura 3) evitando a pele imediatamente à volta do umbigo.

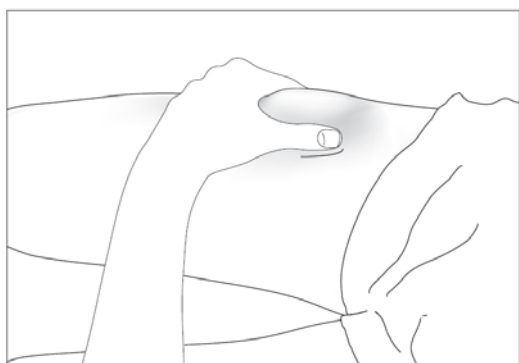
Se for outra pessoa a injetá-lo, também pode utilizar as regiões posterior e lateral dos seus braços (ver as áreas cinzentas indicadas na figura 4 e 5).



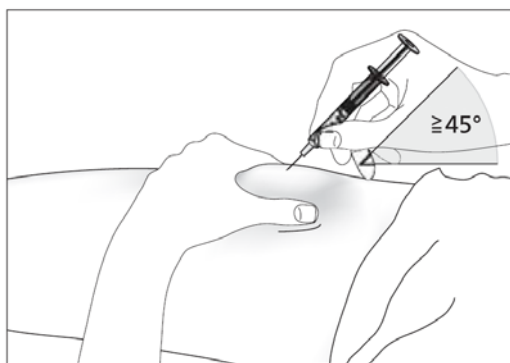
Como devo administrar a minha injeção?

1. Desinfete a pele no local de injeção utilizando um algodão embebido em álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 6).
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 7).
3. Puxe ligeiramente o êmbolo para verificar que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado. Se vir sangue na seringa, remova a agulha e volte a introduzi-la noutra local.
4. Injete o líquido lenta e uniformemente, mantendo sempre a pele presa.
5. Após injetar o líquido, remova a agulha e solte a pele.
6. Comprima o local de injeção com o bocado de ligadura de gaze ou com uma compressa de gaze estéril durante vários segundos.

7. Utilize cada seringa apenas para uma injeção. Não utilize os restos de Lonquex que tenham permanecido na seringa.



6



7

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.

7. Informação para a autoinjeção

Esta secção contém informações sobre como administrar uma injeção de Lonquex a si próprio, sob a pele. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção 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 si próprio a injeção no tecido que fica imediatamente sob a pele. Esta injeção é conhecida por injeção subcutânea.

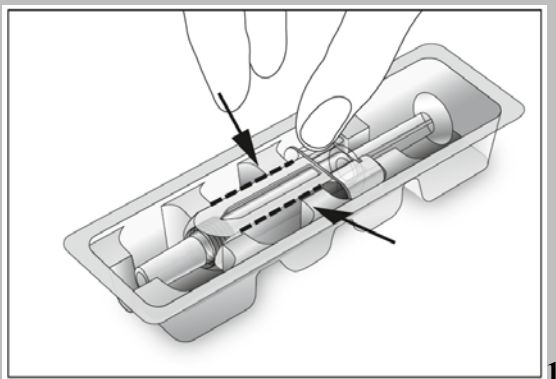
Equipamento de que necessita

Para administrar a si próprio a injeção 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 sua injeção

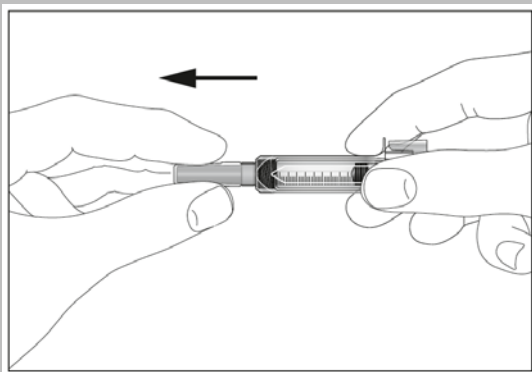
1. Retire o medicamento do frigorífico.
2. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia do mesmo (ver a figura 1). Não pegue na seringa pré-cheia pelo êmbolo ou pela proteção da agulha. Isto pode danificar o dispositivo de segurança.
3. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (VAL). 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 deve 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.**



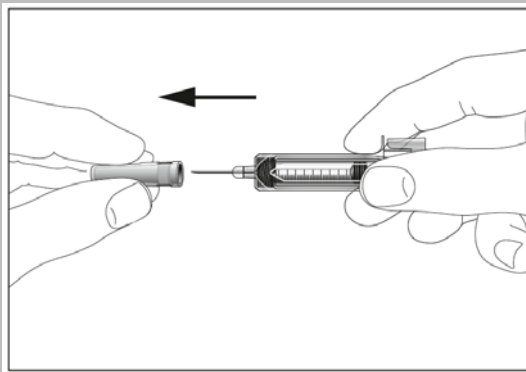
Como se deve preparar para a sua injeção

Antes de administrar a si próprio uma injeção de Lonquex, deve fazer o seguinte:

1. Segure a seringa e retire com cuidado a proteção da agulha sem rodar. Puxe-a a direito como indicado nas figuras 2 e 3. Não toque na agulha nem prima o êmbolo.
2. Pode notar a presença de pequenas bolhas de ar na seringa pré-cheia. Caso estas existam, 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.
3. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.



2



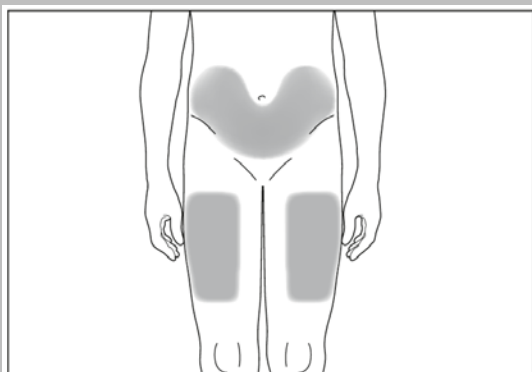
3

Onde deve ser administrada a sua injeção

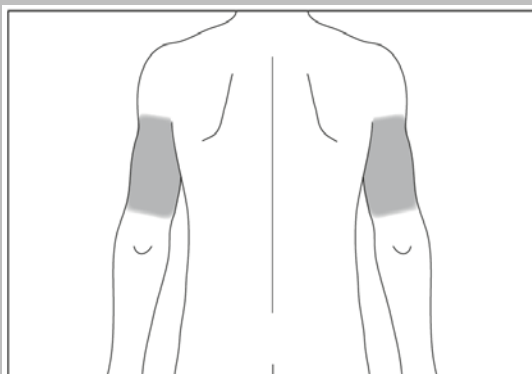
Os locais mais adequados para se injetar são:

- a parte superior das coxas,
- o abdômen (ver as áreas cinzentas indicadas na figura 4) evitando a pele imediatamente à volta do umbigo.

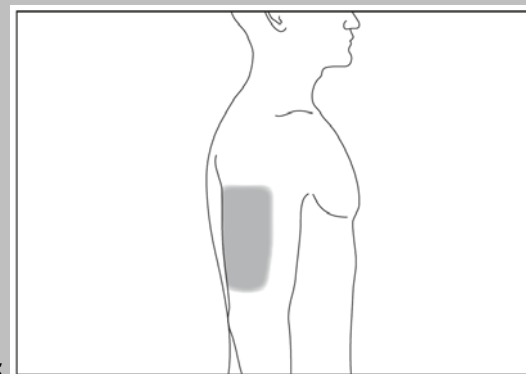
Se for outra pessoa a injetá-lo, também pode utilizar as regiões posterior e lateral dos seus braços (ver as áreas cinzentas indicadas na figura 5 e 6).



4



5



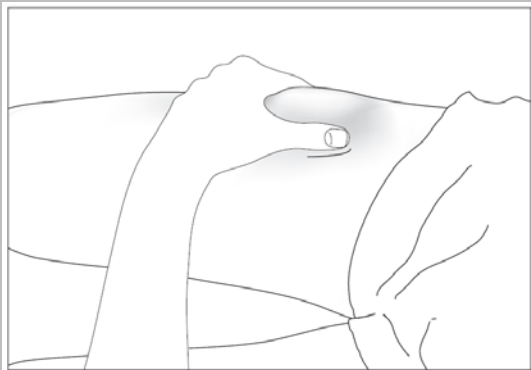
6

Como devo administrar a minha injeção?

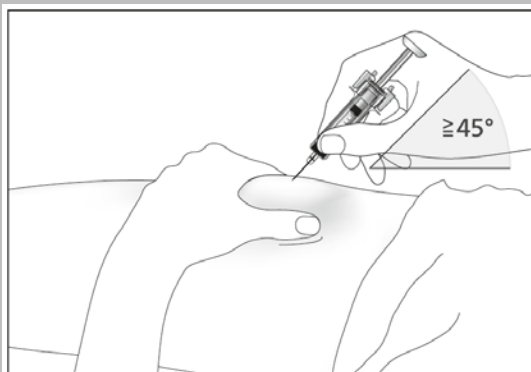
1. Desinfete a pele no local de injeção utilizando um algodão embebido em álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 7).
2. Introduza a agulha completamente na pele como o seu médico ou enfermeiro lhe mostraram. O ângulo entre a seringa e a pele não deve ser demasiado estreito (pelo menos 45°, ver figura 8).
3. Puxe ligeiramente o êmbolo para verificar que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado. Se vir sangue na seringa, remova a agulha e volte a introduzi-la noutra local.
4. Injete o líquido lenta e uniformemente, mantendo sempre a pele presa (ver figura 9).
5. 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 10). 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 11).

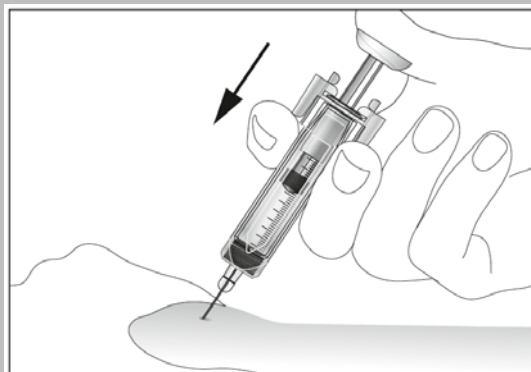
6. Comprima o local de injeção com o bocado de ligadura de gaze ou com uma compressa de gaze estéril durante vários segundos.
7. Cada seringa pré-cheia é apenas para utilização única.



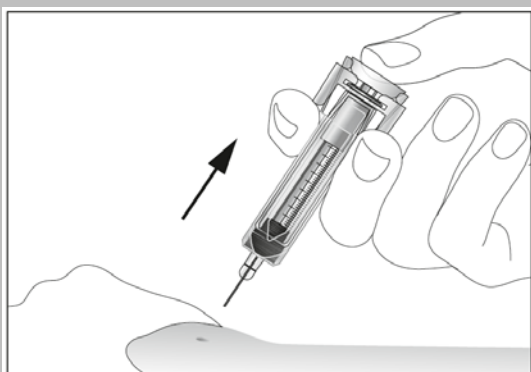
7



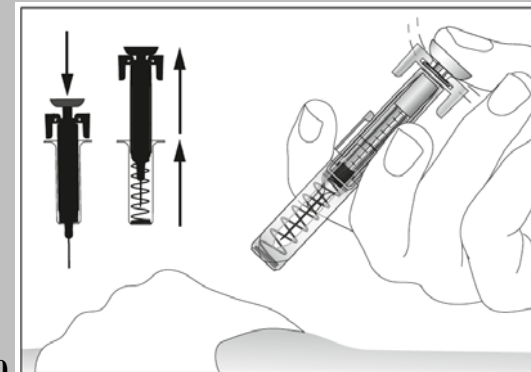
8



9



10



11

Lembre-se que

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