

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lonquex 6 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
Lonquex 6 mg/0,6 ml ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης\* σε διάλυμα 0,6 ml.

### Φιαλίδιο

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης\* σε διάλυμα 0,6 ml.

Κάθε ml του ενέσιμου διαλύματος περιέχει 10 mg λιπεγκφιλγραστίμης.

Η δραστική ουσία είναι ένα ομοιοπολικό σύζευγμα της φιλγραστίμης\*\* με μεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) μέσω ενός υδατανθρακικού συνδέτη.

\*Αυτό βασίζεται στην περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες μόνο. Η συγκέντρωση είναι 20,9 mg/ml (δηλ. 12,6 mg ανά προγεμισμένη σύριγγα ή φιαλίδιο) εάν συμπεριληφθεί το τμήμα PEG και ο υδατανθρακικός συνδέτης.

\*\*Η φιλγραστίμη (ανασυνδυσασμένος μεθειονυλικός ανθρώπινος παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων [G-CSF]) παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli* μέσω τεχνολογίας ανασυνδυσασμένου DNA.

Η δραστικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα μιας άλλης πεγκυλιωμένης ή μη-πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα ή φιαλίδιο περιέχει 30 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lonquex ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω για τη μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της επίπτωσης της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για κακοήθεια (με την εξαίρεση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Lonquex πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρούς έμπειρους στην ογκολογία ή την αιματολογία.

### Δοσολογία

#### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση είναι 6 mg (0,6 ml διαλύματος σε μία εφάπαξ προγεμισμένη σύριγγα ή φιαλίδιο) Lonquex για κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, χορηγούμενη περίπου 24 ώρες μετά την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

#### *Παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω*

Η συνιστώμενη δόση του Lonquex για παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στο σωματικό βάρος σύμφωνα με τον πίνακα παρακάτω:

**Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω**

<u>Σωματικό βάρος (kg)</u>	<u>Δόση (για κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, χορηγούμενη περίπου 24 ώρες μετά την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία)</u>
< 10	0,6 mg (0,06 ml)
≥ 10 έως < 20	1,5 mg (0,15 ml)
≥ 20 έως < 30	2,5 mg (0,25 ml)
≥ 30 έως < 45	4,0 mg (0,40 ml)
≥ 45	6,0 mg (0,60 ml)

Για παιδιά που ζυγίζουν 45 kg ή περισσότερο, το Lonquex μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μορφή φιαλιδίου ή προγεμισμένης σύριγγας.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Στις κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σχετιζόμενη με την ηλικία όσον αφορά τα προφίλ αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας της λπεγκφιλγραστίνης. Συνεπώς, δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς (παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών)*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lonquex σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα προορίζεται για υποδόρια ένεση (SC). Η ένεση πρέπει να χορηγείται στην κοιλιακή χώρα, στο βραχίονα ή στο μηρό.

#### *Προγεμισμένη σύριγγα*

Η αυτοχορήγηση του Lonquex πρέπει να διενεργείται μόνο από ασθενείς που διαθέτουν την κατάλληλη παρακίνηση, επαρκή εκπαίδευση και πρόσβαση στις συμβουλές ειδικού. Η πρώτη ένεση πρέπει να διενεργείται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη.

Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενούς.

##### Γενικά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lonquex δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων. Το Lonquex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αύξηση της δόσης της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας πέρα από τα καθιερωμένα δοσολογικά σχήματα.

##### Αλλεργικές αντιδράσεις και ανοσογονικότητα

Ασθενείς με υπερευαισθησία στον G-CSF ή παράγωγα διατρέχουν επίσης τον κίνδυνο αντιδράσεων υπερευαισθησίας στη λιπεγκφιλγραστίμη λόγω πιθανής διασταυρούμενης αντιδραστικότητας. Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με λιπεγκφιλγραστίμη σε αυτούς τους ασθενείς λόγω του κινδύνου διασταυρούμενης αντίδρασης.

Τα περισσότερα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα προκαλούν κάποιου επιπέδου απάντηση με αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Αυτή η απάντηση με αντισώματα μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες ή σε απώλεια της αποτελεσματικότητας. Εάν ένας ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω αξιολόγηση.

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία με στενή παρακολούθηση του ασθενούς επί αρκετές ημέρες.

##### Αιμοποιητικό σύστημα

Η θεραπεία με λιπεγκφιλγραστίμη δεν αποκλείει θρομβοπενία και αναιμία προκαλούμενες από μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Η λιπεγκφιλγραστίμη μπορεί επίσης να προκαλέσει αναστρέψιμη θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ειδική μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη χορήγηση μεμονωμένων ή συνδυασμένων χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία.

Ενδέχεται να παρουσιαστεί λευκοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που να μπορούν να αποδοθούν άμεσα στη λευκοκυττάρωση. Η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) είναι συμβατή με τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της λιπεγκφιλγραστίμης. Μέτρηση του WBC πρέπει να διενεργείται σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω των κλινικών επιδράσεων της λιπεγκφιλγραστίμης και της πιθανότητας

για λευκοκυττάρωση. Εάν οι μετρήσεις του WBC υπερβαίνουν τα  $50 \times 10^9/l$  μετά το αναμενόμενο ναδίρ, η λιπεγκφιλγραστίμη πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών σε απάντηση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει συσχετιστεί με παροδικά θετικά ευρήματα στην απεικόνιση οστών. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της απεικόνισης οστών.

#### Ασθενείς με μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Ο διεγερτικός παράγοντας αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορεί να προάγει την αύξηση των μυελοειδών κυττάρων και ορισμένων μη-μυελοειδών κυττάρων *in vitro*.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lonquex δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία. Συνεπώς, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Ειδική μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται για τη διάκριση της διάγνωσης του μετασχηματισμού των βλαστών της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την οξεία μυελογενή λευχαιμία.

#### Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα

Σε μια μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS) και η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) συσχετίστηκαν με τη χρήση πεγκφιλγραστίμης, ενός εναλλακτικού G-CSF, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα. Παρόμοια συσχέτιση δεν είναι γνωστή μεταξύ της λιπεγκφιλγραστίμης και του MDS/AML. Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα MDS/AML.

#### Σπληνικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικά ασυμπτωματικές περιπτώσεις σπληνομεγαλίας έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση λιπεγκφιλγραστίμης (βλ. παράγραφο 4.8) και όχι συχνές περιπτώσεις ρήξης σπληνός, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF ή παραγώγων (βλ. παράγραφο 4.8). Το μέγεθος του σπλήνα πρέπει επομένως να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διάγνωσης ρήξης σπληνός σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στην αριστερή άνω κοιλιακή χώρα ή πόνο στην άκρη του ώμου.

#### Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικότερα διάμεση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση λιπεγκφιλγραστίμης (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο.

Η έναρξη πνευμονικών συμπτωμάτων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικές ενδείξεις πνευμονικών διηθήσεων και επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας μαζί με αυξημένο αριθμό ουδετεροφίλων μπορεί να αποτελούν προκαταρκτικά σημεία του συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4.8). Σε τέτοιες περιπτώσεις, το Lonquex πρέπει να διακόπτεται κατά την κρίση του γιατρού και να χορηγείται η κατάλληλη αγωγή.

#### Αγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έπειτα από χορήγηση G-CSF ή παραγώγων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και αιμοσυγκέντρωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά

και να λαμβάνουν την τυπική συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για εντατική φροντίδα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έχει αναφερθεί αορτίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, οσφυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αορτίτιδα διαγνώστηκε με αξονική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε με απομάκρυνση του παράγοντα G-CSF. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8.

#### Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία

Κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας έχει συσχετιστεί με τη χρήση G-CSF ή παραγώγων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι γιατροί θα πρέπει επομένως να είναι προσεκτικοί κατά τη χορήγηση του Lonquex σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, να παρακολουθούν τις κατάλληλες κλινικές παραμέτρους και τα εργαστηριακά αποτελέσματα και να λαμβάνουν υπόψη την πιθανή συσχέτιση της λιπεγκφιλγραστίμης με τη διόγκωση του σπλήνα και την αγγειοαποφρακτική κρίση.

#### Υποκαλιαιμία

Ενδέχεται να παρουσιαστεί υποκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποκαλιαιμίας λόγω υποκείμενης νόσου ή συγχορηγούμενων φαρμάκων, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του επιπέδου καλίου ορού και η υποκατάσταση καλίου εάν είναι απαραίτητο.

#### Σπειραματονεφρίτιδα

Έχει αναφερθεί σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν φιλγραστίμη, λενογραστίμη ή πεγκφιλγραστίμη. Γενικά, τα συμβάντα σπειραματονεφρίτιδας επιλύθηκαν μετά τη μείωση της δόσης ή την απόσυρση της φιλγραστίμης, της λενογραστίμης ή της πεγκφιλγραστίμης. Συνιστάται παρακολούθηση μέσω ανάλυσης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με τη διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα ή φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Λόγω της πιθανής ευαισθησίας των ταχέως διαιρούμενων μυελοειδών κυττάρων στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, το Lonquex πρέπει να χορηγείται περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η συγχορήγηση της λιπεγκφιλγραστίμης με οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς. Σε μοντέλα με ζώα, η συγχορήγηση G-CSF και 5-φθοριοουρακίλης (5-FU) ή άλλων αντιμεταβολιτών έχει καταδειχθεί ότι ενισχύει τη μυελοκαταστολή.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lonquex δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία σχετιζόμενη με καθυστερημένη μυελοκαταστολή, π.χ. νιτροζουρίες.

Η πιθανότητα αλληλεπίδρασης με λίθιο, το οποίο επίσης προάγει την απελευθέρωση ουδετεροφίλων, δεν έχει διερευνηθεί ειδικά. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι μια τέτοια αλληλεπίδραση μπορεί να είναι επιβλαβής.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

## Κύηση

Είναι πολύ περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση της λιπεγκφιλγραστίμης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Lonquex κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λιπεγκφιλγραστίμη/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Lonquex.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Μελέτες σε ζώα με τον G-CSF και παράγωγα δεν υποδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Lonquex δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μυοσκελετικός πόνος και ναυτία.

Το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για την ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία του, έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία έπειτα από χορήγηση G-CSF ή παραγώγων (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8).

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ασφάλεια της λιπεγκφιλγραστίμης αξιολογήθηκε με βάση τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες που συμπεριέλαβαν 506 ασθενείς και 76 υγιείς εθελοντές που έλαβαν λιπεγκφιλγραστίμη τουλάχιστον μία φορά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω στον πίνακα 2 ταξινομούνται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης καθορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

<u>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</u>	<u>Συχνότητα</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Συχνές	Θρομβοπενία*
	Όχι συχνές	Λευκοκυττάρωση*, Σπληνομεγαλία*
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Συχνές	Υποκαλιαιμία*
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Συχνές	Κεφαλαλγία
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Μη γνωστές	Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών*, αορτίτιδα*
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	Συχνές	Αιμόπτυση
	Όχι συχνές	Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες*, πνευμονική αιμορραγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Πολύ συχνές	Ναυτία*
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Συχνές	Δερματικές αντιδράσεις*
	Όχι συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος*
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Συχνές	Θωρακικό άλγος
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Όχι συχνές	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος*, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος*

\*Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν αναφερθεί θρομβοπενία και λευκοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί σπληνομεγαλία, γενικά ασυμπτωματική (βλ. παράγραφο 4.4)

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις, κνίδωση, αγγειοοίδημα και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

Έχει αναφερθεί υποκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικότερα διάμεση πνευμονία (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτές οι πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν πνευμονικό οίδημα, πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονική ίνωση, αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS (βλ. παράγραφο 4.4).

Ναυτία παρατηρήθηκε πολύ συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία.

Ενδέχεται να παρουσιαστούν δερματικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα και εξάνθημα.

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις της θέσης ένεσης, όπως σκλήρυνση της θέσης ένεσης και πόνος της θέσης ένεσης.



Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν μυοσκελετικούς πόνους, όπως οστικό πόνο και μυαλγία. Ο μυοσκελετικός πόνος είναι γενικά ήπιος έως μέτριας σοβαρότητας, παροδικός και μπορεί να ελεγχθεί με τυπικά αναλγητικά στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρού μυοσκελετικού πόνου (κυρίως οστικός πόνος και οσφυαλγία), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων που οδήγησαν σε νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αναστρέψιμες, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης και της γαλακτικής αφυδρογονάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις. Οι αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης και της γαλακτικής αφυδρογονάσης κατά πάσα πιθανότητα προέρχονται από την αύξηση των ουδετεροφίλων.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μην έχουν παρατηρηθεί ακόμα με τη λιπεγκφιλγραστίνη, αλλά είναι γενικά αποδεκτό ότι αποδίδονται στον G-CSF και παράγωγα:

#### *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*

- Ρήξη σπληνός, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.4)
- Κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (βλ. παράγραφο 4.4)

#### *Αγγειακές διαταραχές*

- Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών  
Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί στο μετεγκριτικό περιβάλλον με την χρήση G-CSF ή παραγώγων. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήθη νοσήματα, σηψαιμία, σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαίρεση (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αορτίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

- Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet)
- Δερματική αγγειίτιδα

#### *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*

- Σπειραματονεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς περιορίζεται στα δεδομένα από τις ακόλουθες κλινικές μελέτες:

- μελέτη φάσης I με 21 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 16 ετών με οικογένεια όγκων Ewing ή ραβδομυοσάρκωμα που έλαβαν λιπεγκφιλγραστίνη μετά από έναν κύκλο χημειοθεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 5.1)
- μελέτη φάσης II με 21 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 18 ετών με οικογένεια όγκων Ewing ή ραβδομυοσάρκωμα που έλαβαν μία δόση λιπεγκφιλγραστίνης ανά κύκλο χημειοθεραπείας, για 4 διαδοχικούς κύκλους (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε ότι ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στις κλινικές μελέτες σε ενήλικες. Ορισμένες διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος (αναιμία, λεμφοπενία, θρομβοπενία) καθώς και διαταραχές του γαστρεντερικού (έμετος) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τις κλινικές μελέτες σε ενήλικες (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

## **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040337  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>  
<http://www.kitrinikarta.gr>

## **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22608607  
Φαξ: + 357 22608669  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία με τη λιπεγκφιλγραστίμη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μετρήσεις WBC και αιμοπεταλίων πρέπει να διενεργούνται σε τακτική βάση και το μέγεθος του σπλήνα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, παράγοντες διέγερσης αποικιών, κωδικός ATC: L03AA14

#### Μηχανισμός δράσης

Η λιπεγκφιλγραστίμη είναι ένα ομοιοπολικό σύζευγμα της φιλγραστίμης με ένα μόριο μεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) μέσω ενός υδατανθρακικού συνδέτη που αποτελείται από γλυκίνη, *N*-ακετυλονευραμινικό οξύ και *N*-ακετυλογαλακτοζαμίνη. Η μέση μοριακή μάζα είναι περίπου 39 kDa από την οποία το τμήμα πρωτεΐνης αποτελεί περίπου το 48 %. Ο ανθρώπινος G-CSF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που ρυθμίζει την παραγωγή και απελευθέρωση λειτουργικών ουδετεροφίλων από το μυελό των οστών. Η φιλγραστίμη είναι ένας μη-γλυκοζυλιωμένος ανασυνδυασμένος μεθειονυλικός ανθρώπινος G-CSF. Η λιπεγκφιλγραστίμη είναι μια μορφή παρατεταμένης διάρκειας της φιλγραστίμης λόγω της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης. Η λιπεγκφιλγραστίμη συνδέεται στον υποδοχέα του ανθρώπινου G-CSF όπως η φιλγραστίμη και η πεγκφιλγραστίμη.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η λιπεγκφιλγραστίμη και η φιλγραστίμη προκάλεσαν μια έντονη αύξηση στους αριθμούς ουδετεροφίλων περιφερικού αίματος εντός 24 ωρών, με μικρές αυξήσεις μονοκυττάρων ή/και λεμφοκυττάρων. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το τμήμα G-CSF της λιπεγκφιλγραστίμης προσδίδει την αναμενόμενη δραστηριότητα αυτού του αυξητικού παράγοντα: διέγερση του πολλαπλασιασμού των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, διαφοροποίηση σε ώριμα κύτταρα και απελευθέρωση στο περιφερικό αίμα. Αυτή η επίδραση περιλαμβάνει όχι μόνο τη γενεαλογία ουδετεροφίλων αλλά επεκτείνεται σε άλλα προγονικά κύτταρα μίας γενεαλογίας ή πολλαπλών γενεαλογιών και πολυδύναμα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα. Ο G-CSF επίσης αυξάνει την αντιβακτηριακή δραστηριότητα των ουδετεροφίλων συμπεριλαμβανομένης της φαγοκυττάρωσης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δοσολογία της λιπεγκφιλγραστίμης μία φορά ανά κύκλο διερευνήθηκε σε δύο βασικές τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία.

Η πρώτη βασική (φάσης III) κλινική μελέτη XM22-03 ήταν μια ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη σε 202 ασθενείς με καρκίνο του μαστού σταδίου II-IV που έλαβαν έως και 4 κύκλους χημειοθεραπείας που περιλάμβανε δοξορουβικίνη και δοσεξατέλη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης ή 6 mg πεγκφιλγραστίμης. Η μελέτη κατέδειξε μη-κατωτερότητα της δόσης 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης ως προς τη δόση 6 mg πεγκφιλγραστίμης για το κύριο τελικό σημείο, διάρκεια σοβαρής ουδετεροπενίας (ΔΣΟ), στον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας (βλ. πίνακα 3).

**Πίνακας 3: ΔΣΟ, σοβαρή ουδετεροπενία (ΣΟ) και εμπύρετη ουδετεροπενία (ΕΟ) στον κύκλο 1 της μελέτης XM22-03 (πληθυσμός με ΠΓΘ)**

	Πεγκφιλγραστίμη 6 mg (n = 101)	Λιπεγκφιλγραστίμη 6 mg (n = 101)
<b>ΔΣΟ</b>		
Μέση ± ΤΑ (ημ.)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Μέση Δ ΕΤ	-0,186	
95 % ΔΕ	-0,461 έως 0,089	
<b>ΣΟ</b>		
Επίπτωση (%)	51,5	43,6
<b>ΕΟ</b>		
Επίπτωση (%)	3,0	1,0
ΠΓΘ = πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς) ΤΑ = τυπική απόκλιση ημ. = ημέρες ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης Μέση Δ ΕΤ (μέση διαφορά ελαχίστων τετραγώνων για λιπεγκφιλγραστίμη – πεγκφιλγραστίμη) και ΔΕ από πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Poisson		

Η δεύτερη βασική (φάσης III) κλινική μελέτη XM22-04 ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 375 ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που έλαβαν έως και 4 κύκλους χημειοθεραπείας που περιλάμβανε σισπλατίνη και ετοποσιδίη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης είτε εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Όταν ολοκληρώθηκε η κύρια μελέτη, η επίπτωση του θανάτου ήταν 7,2 % (εικονικό φάρμακο) και 12,5 % (6 mg λιπεγκφιλγραστίμης) αν και μετά από την περίοδο παρακολούθησης 360 ημερών, η συνολική επίπτωση του θανάτου ήταν παρόμοια μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της λιπεγκφιλγραστίμης (44,8 % και 44,0 %, πληθυσμός ασφάλειας).

**Πίνακας 4: ΔΣΟ, ΣΟ και ΕΟ στον κύκλο 1 της μελέτης XM22-04 (πληθυσμός με ΠΓΘ)**

	Εικονικό φάρμακο (n = 125)	Λιπεγκφιλγραστίμη 6 mg (n = 250)
<b>ΕΟ</b>		
Επίπτωση (%)	5,6	2,4
95 % ΔΕ	0,121 έως 1,260	
Τιμή p	0,1151	
<b>ΔΣΟ</b>		
Μέση ± ΤΑ (ημ.)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Μέση Δ ΕΤ	-1,661	
95 % ΔΕ	-2,089 έως -1,232	
Τιμή p	< 0,0001	
<b>ΣΟ</b>		
Επίπτωση (%)	59,2	32,1
Λόγος πιθανοτήτων	0,325	
95 % ΔΕ	0,206 έως 0,512	
Τιμή p	< 0,0001	
Μέση Δ ΕΤ (μέση διαφορά ελαχίστων τετραγώνων για λιπεγκφιλγραστίμη – εικονικό φάρμακο), ΔΕ και τιμή p από πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Poisson Λόγος πιθανοτήτων (λιπεγκφιλγραστίμη / εικονικό φάρμακο), ΔΕ και τιμή p από πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης		

Μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας XM22-ONC-40041 διενεργήθηκε για τη συλλογή δεδομένων εξέλιξης της νόσου και θνησιμότητας σε ασθενείς με προχωρημένο πλακώδη ή μη πλακώδη καρκίνο του πνεύμονα οι οποίοι έλαβαν λιπεγκφιλγραστίμη επιπρόσθετα στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εξέλιξης της νόσου ή θανάτου με τη λιπεγκφιλγραστίμη.

#### *Ανοσογονικότητα*

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου σε 579 ασθενείς και υγιείς εθελοντές που έλαβαν θεραπεία με λιπεγκφιλγραστίμη, 188 ασθενείς και υγιείς εθελοντές που έλαβαν θεραπεία με πεγκφιλγραστίμη και 121 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ειδικά για το φάρμακο αντισώματα που εμφανίστηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας ανιχνεύθηκαν στο 0,86 % των ατόμων που έλαβαν λιπεγκφιλγραστίμη, στο 1,06 % των ατόμων που έλαβαν πεγκφιλγραστίμη και στο 1,65 % των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της λιπεγκφιλγραστίμης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δύο κλινικές μελέτες (XM22-07 και XM22-08) πραγματοποιήθηκαν σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με χρήση της λιπεγκφιλγραστίμης για τη θεραπεία της επαγόμενης από χημειοθεραπεία ουδετεροπενίας και την πρόληψη της επαγόμενης από χημειοθεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας. Και στις δύο μελέτες, η λιπεγκφιλγραστίμη παρεχόταν σε γυάλινα φιαλίδια που περιείχαν 10 mg λιπεγκφιλγραστίμης σε 1 ml διαλύματος για υποδόρια ένεση.

Στη μελέτη φάσης I (XM22-07), 21 παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 16 ετών με οικογένεια όγκων Ewing ή ραβδομυοσάρκωμα, έλαβαν λιπεγκφιλγραστίμη ως επάφαξ υποδόρια δόση των 100 μg/kg (έως μέγιστο 6 mg, η οποία είναι η σταθερή δόση για τους ενήλικες) 24 ώρες μετά το τέλος της τελευταίας αγωγής χημειοθεραπείας κατά την εβδομάδα 1 της θεραπείας. Τα σχήματα χημειοθεραπείας αποτελούνταν από βινκριστίνη, ιφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και ετοποσίδη (VIDE), από βινκριστίνη, ακτινομυκίνη D και κυκλοφωσφαμίδη (VAC), ή ιφωσφαμίδη, βινκριστίνη και ακτινομυκίνη D (IVA). Η επίπτωση ΕΟ ήταν κυμαινόμενη ανάλογα με την ηλικία (από 14,3 % έως 71,4 %), με την υψηλότερη συχνότητα στην ηλικιακή ομάδα μεγαλύτερη ηλικίας. Η χρήση τριών διαφορετικών σχημάτων χημειοθεραπείας, με ποικίλες μυελοκατασταλτικές επιδράσεις και ηλικιακές κατανομές, περιέπλεξε τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.

Στη μελέτη φάσης II (XM22-08), 42 παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και < 18 ετών με οικογένεια όγκων Ewing ή ραβδομυοσάρκωμα έλαβαν για 4 διαδοχικούς κύκλους χημειοθεραπείας σε τυχαιοποιημένη αναλογία 1:1 είτε λιπεγκφιλγραστίμη σε δόση 100 µg/kg (έως μέγιστο 6 mg, 1 δόση ανά κύκλο) είτε φιλγραστίμη σε δόση 5 µg/kg (μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον 5 διαδοχικές ημέρες ανά κύκλο [μέγιστο 14 ημέρες]). Τα σχήματα χημειοθεραπείας αποτελούνταν από VIDE, VAC, IVA, βινκριστίνη, δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη που εναλλάσσονταν με ιφωσφαμίδη και ετοποσιδή (VDC/IE), ή ιφωσφαμίδη, βινκριστίνη, ακτινομυκίνη D και δοξορουβικίνη (IVADo). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η διάρκεια της σοβαρής ουδετεροπενίας (ΔΣΟ) στον κύκλο 1. Η ΔΣΟ (μέση [τυπική απόκλιση]) στον κύκλο 1 ήταν 2,7 (2,25) ημέρες στην ομάδα της λιπεγκφιλγραστίμης και 2,5 (2,09) ημέρες στην ομάδα της φιλγραστίμης (σύνολο ανάλυσης σύμφωνα με το πρωτόκολλο [PP]). Η συνολική επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν 35 % στην ομάδα της λιπεγκφιλγραστίμης και 42 % στην ομάδα της φιλγραστίμης (σύνολο ανάλυσης PP). Η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη για επίσημο έλεγχο των στατιστικών υποθέσεων. Συνεπώς, τα αποτελέσματα από αυτήν τη μελέτη θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Γενικά

#### *Υγιείς εθελοντές*

Σε 3 μελέτες (XM22-01, XM22-05, XM22-06) σε υγιείς εθελοντές, η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα επετεύχθη μετά από διάμεσο 30 έως 36 ωρών και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμάνθηκε κατά μέσο όρο από περίπου 32 έως 62 ώρες μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης.

Μετά από υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης σε τρεις διαφορετικές θέσεις (βραχίονας, κοιλιακή χώρα και μηρός) σε υγιείς εθελοντές, η βιοδιαθεσιμότητα (μέγιστη συγκέντρωση και περιοχή κάτω από την καμπύλη [AUC]) ήταν χαμηλότερη μετά από υποδόρια ένεση στο μηρό σε σύγκριση με υποδόρια ένεση στην κοιλιακή χώρα και στο βραχίονα. Σε αυτήν την περιορισμένη μελέτη XM22-06, η βιοδιαθεσιμότητα της λιπεγκφιλγραστίμης και οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των θέσεων ένεσης ήταν υψηλότερη στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Παρόλ' αυτά, οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ήταν παρόμοιες και ανεξάρτητες από το φύλο και τη θέση ένεσης.

### Μεταβολισμός

Η λιπεγκφιλγραστίμη μεταβολίζεται μέσω ενδοκυτταρικής ή εξωκυτταρικής αποικοδόμησης από πρωτεολυτικά ένζυμα. Η λιπεγκφιλγραστίμη εσωτερικοποιείται από τα ουδετερόφιλα (μη γραμμική διεργασία) και στη συνέχεια αποικοδομείται εντός του κυττάρου από ενδογενή πρωτεολυτικά ένζυμα. Η γραμμική οδός οφείλεται ενδεχομένως στην εξωκυτταρική αποικοδόμηση των πρωτεϊνών από την ελαστάση των ουδετεροφίλων και άλλες πρωτεάσες πλάσματος.

#### *Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων*

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η λιπεγκφιλγραστίμη έχει μικρές ή όχι άμεσες ή μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα επιδράσεις στη δραστηριότητα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4/5. Συνεπώς, η λιπεγκφιλγραστίμη δεν είναι πιθανό να επηρεάσει το μεταβολισμό μέσω των ενζύμων του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ασθενείς με καρκίνο*

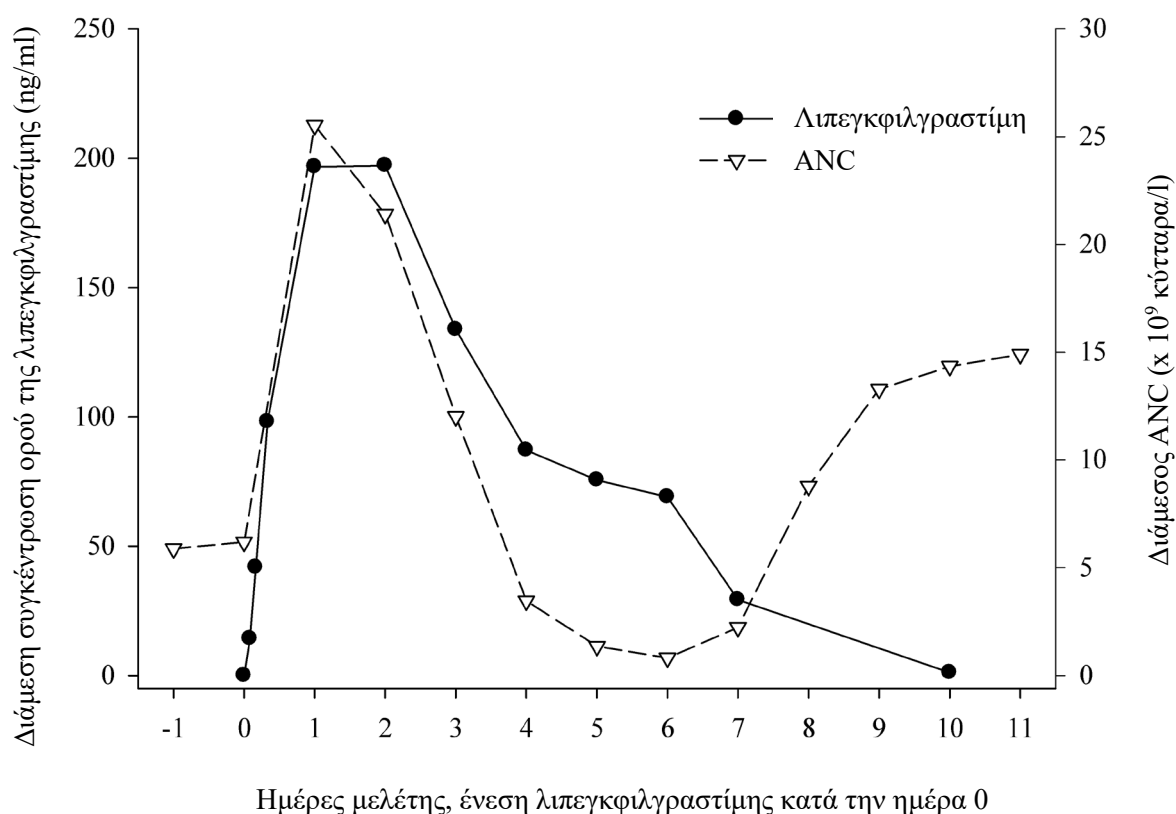
Σε 2 μελέτες (XM22-02 και XM22-03) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λάμβαναν χημειοθεραπεία που περιλάμβανε δοξορουβικίνη και δοσεταξέλη, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα των 227 και 262 ng/ml επετεύχθησαν μετά από διάμεσους χρόνους μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση ( $t_{max}$ ) 44 και 48 ωρών. Οι μέσοι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής ήταν περίπου 29 και 31 ώρες μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας. Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης κατά τη διάρκεια του τέταρτου κύκλου, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα ήταν χαμηλότερες από τις

παρατηρούμενες στον πρώτο κύκλο (μέσες τιμές 77 και 111 ng/ml) και επετεύχθησαν μετά από διάμεσο  $t_{\max}$  8 ωρών. Οι μέσοι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής στον τέταρτο κύκλο ήταν περίπου 39 και 42 ώρες.

Σε μια μελέτη (XM22-04) σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που λάμβαναν χημειοθεραπεία που περιλάμβανε σισπλατίνη και ετοποσίδη, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα των 317 ng/ml επετεύχθη μετά από διάμεσο  $t_{\max}$  24 ωρών και ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 28 ώρες μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας. Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης κατά τη διάρκεια του τέταρτου κύκλου, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα των 149 ng/ml επετεύχθη μετά από διάμεσο  $t_{\max}$  8 ωρών και ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 34 ώρες.

Η λιπεγκφιλγραστίμη φαίνεται ότι αποβάλλεται κυρίως μέσω κάθαρσης μεσολαβούμενης από ουδετερόφιλα, η οποία γίνεται κορεσμένη σε υψηλότερες δόσεις. Όπως συνάδει με έναν αυτορρυθμιστικό μηχανισμό κάθαρσης, η συγκέντρωση στον ορό της λιπεγκφιλγραστίμης μειώνεται βραδέως κατά τη διάρκεια του επαγόμενου από χημειοθεραπεία παροδικού ναδύρ ουδετεροφίλων και ταχέως κατά την επακόλουθη έναρξη της ανάκαμψης των ουδετεροφίλων (βλ. σχήμα 1).

Σχήμα 1: Προφίλ της διάμεσης συγκέντρωσης ορού της λιπεγκφιλγραστίμης και διάμεσος ANC σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία μετά από εφάπαξ ένεση 6 mg λιπεγκφιλγραστίμης



#### *Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Λόγω του μεσολαβούμενου από ουδετερόφιλα μηχανισμού κάθαρσης, η φαρμακοκινητική της λιπεγκφιλγραστίμης δεν αναμένεται να επηρεαστεί από νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της λιπεγκφιλγραστίμης σε ηλικιωμένους ασθενείς (65-74 ετών) είναι παρόμοια με εκείνη σε νεότερους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια μελέτη φάσης I (βλ. παράγραφο 5.1), οι γεωμετρικές μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα ( $C_{max}$ ) ήταν 243 ng/ml στην ομάδα 2 έως < 6 ετών, 255 ng/ml στην ομάδα 6 έως < 12 ετών και 224 ng/ml στην ομάδα 12 έως < 18 ετών μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (μέγιστο 6 mg) λιπεγκφιλγραστίμης με τον πρώτο κύκλο της χημειοθεραπείας. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επιτεύχθηκαν μετά από διάμεσο χρόνο ( $t_{max}$ ) 23,9 ωρών, 30,0 ωρών και 95,8 ωρών, αντίστοιχα.

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική (ΦΚ-ΦΔ) μοντελοποίηση των παιδιατρικών δεδομένων (ηλικία 2 έως < 18 ετών με χορηγούμενες δόσεις 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), συμπεριλαμβανομένων των επιπρόσθετων δεδομένων από τη μελέτη φάσης II (βλ. παράγραφο 5.1) και σε συνδυασμό με προηγούμενα ΦΚ δεδομένα για τους ενήλικες, υποστηρίζει ότι επιτεύχθηκαν συγκρίσιμες εκθέσεις της λιπεγκφιλγραστίμης στον ορό στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς και ότι οι ΦΚ και ΦΔ παράμετροι ήταν συγκρίσιμες σε όλα τα παιδιατρικά εύρη βάρους που μελετήθηκαν και υποστηρίζει τη σύσταση για δόση με βάση τα εύρη σωματικού βάρους για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

#### *Υπέρβαροι ασθενείς*

Παρατηρήθηκε μια τάση προς μείωση της έκθεσης της λιπεγκφιλγραστίμης με το αυξημένο βάρος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες φαρμακοδυναμικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με μεγάλο

βάρος (> 95 κιλά). Επακόλουθη μείωση της αποτελεσματικότητας σε αυτούς τους ασθενείς δεν μπορεί να αποκλειστεί με τα τρέχοντα δεδομένα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων, και τοπικής ανοχής.

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη σε κουνέλια, αυξημένη επίπτωση μετεμφυτευματικής απώλειας και αποβολής παρατηρήθηκε σε υψηλές δόσεις λιπεγκφιλγραστίμης, πιθανώς λόγω υπερβολικής φαρμακοδυναμικής επίδρασης ειδικής για τα κουνέλια. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η λιπεγκφιλγραστίμη είναι τερατογόνος. Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με τα αποτελέσματα από τον G-CSF και παράγωγα. Δημοσιευμένες πληροφορίες σχετικά με τον G-CSF και παράγωγα επίσης δεν αποκαλύπτουν κανένα στοιχείο που να αποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους ή προ-/μεταγεννητικές επιδράσεις άλλες από εκείνες που σχετίζονται με τοξικότητα για τη μητέρα. Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η φιλγραστίμη και η πεγκφιλγραστίμη μπορούν να μεταφερθούν σε χαμηλά επίπεδα στον πλακούντα στους αρουραίους, αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη λιπεγκφιλγραστίμη. Το κατά πόσον αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Παγόμορφο οξικό οξύ  
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)  
Σορβιτόλη (E420)  
Πολυσορβικό 20  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα ή το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Lonquex μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να φυλαχθεί σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C για μέγιστη μεμονωμένη περίοδο έως και 7 ημερών. Αφού απομακρυνθεί από το ψυγείο, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός αυτής της περιόδου ή να απορριφθεί.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**



### Προγεμισμένη σύριγγα

Προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης εμβόλου [βρωμοβουτυλικό ελαστικό επικαλυμμένο με πολυ(αιθυλένιο-συν-τετραφθοροαιθυλένιο)] και στερεωμένη βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτος χάλυβας, 29G [0,34 mm] ή 27G [0,4 mm] x 0,5 inch [12,7 mm]).

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,6 ml διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας 1 και 4 προγεμισμένων συρίγγων με διάταξη ασφαλείας (η οποία αποτρέπει τον τραυματισμό από τρύπημα με τη βελόνη και την επαναχρησιμοποίηση) ή 1 προγεμισμένης σύριγγας χωρίς διάταξη ασφαλείας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Φιαλίδιο

Φιαλίδιο από διαφανές, βοριοπυριτικό γυαλί τύπου I με πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτυλικό ελαστικό και σφράγιση σύσφιξης αλουμινίου με αποσπώμενο πώμα πολυπροπυλενίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,6 ml διαλύματος.

Συσκευασίες του 1 φιαλιδίου ή των 6 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή, άχρωμα διαλύματα χωρίς σωματίδια.

Το διάλυμα πρέπει να αφήνεται να φθάσει σε ανεκτή θερμοκρασία (15 °C – 25 °C) για ένεση.

Η έντονη ανατάραξη πρέπει να αποφεύγεται. Η υπερβολική ανατάραξη μπορεί να προκαλέσει συσσωμάτωση της λιπεγκφιλγραστίμης, καθιστώντας την βιολογικά ανενεργή.

Το Lonquex δεν περιέχει κανένα συντηρητικό. Λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, οι σύριγγες ή τα φιαλίδια του Lonquex προορίζονται μόνο για μία χρήση. Οποιοσδήποτε αχρησιμοποίητες ποσότητες κάθε φιαλιδίου πρέπει να απορρίπτονται κατάλληλα. Μη φυλάσσετε οποιεσδήποτε αχρησιμοποίητες ποσότητες για χορηγήσεις σε μεταγενέστερο χρόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/13/856/001

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

Φιαλίδιο

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 25 Ιουλίου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Απριλίου 2023

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

26 Οκτωβρίου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

**Τρόπος Διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

**Τιμές Πώλησης**

LONQUEX INJ.SOL 6MG/0,6ML PF.SYR BTx1 PF.SYRx0,6ML (με διάταξη ασφαλείας):  
Τιμή Παραγωγού: 442,78 €, Χονδρική Τιμή: 449,42 €, Λιανική Τιμή: 519,26 €

LONQUEX INJ.SOL 6MG/0.6ML VIAL BT X 6 VIALS X 0,6 ML  
Τιμή Παραγωγού: 2356,47 €, Χονδρική Τιμή: 2391,81 €, Λιανική Τιμή: 2605,03 €

Σε περίπτωση έκδοσης νέου Δελτίου Τιμών Φαρμάκων ισχύουν οι νεότερες τιμές.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"