Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lonquex 6 mg/0,6 ml Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lonquex 6 mg/0,6 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 6 mg Lipegfilgrastim* in 0,6 ml Lösung.

Durchstechflasche
Jede Durchstechflasche enthält 6 mg Lipegfilgrastim* in 0,6 ml Lösung.

Ein ml Injektionslösung enthält 10 mg Lipegfilgrastim.

Der Wirkstoff ist ein kovalentes Konjugat von Filgrastim** mit Methoxypolyethylenglycol (PEG) über einen Kohlenhydrat-Linker.

* Beruht nur auf dem Proteingehalt. Die Konzentration beträgt 20,9 mg/ml (d. h. 12,6 mg je Fertigspritze oder Durchstechflasche), wenn der PEG-Anteil und der Kohlenhydrat-Linker eingerechnet sind.

**Filgrastim (rekombinanter methionylierter humaner Granulozyten-koloniestimulierender Faktor [G-CSF]) wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Zellen von *Escherichia coli* hergestellt.

Die Stärke dieses Arzneimittels sollte nicht mit der Stärke anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden. Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Fertigspritze oder Durchstechflasche enthält 30 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lonquex wird angewendet zur Reduktion der Dauer der Neutropenie und der Inzidenz von febriler Neutropenie bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren, die mit einer zytotoxischen Chemotherapie für maligne Erkrankungen behandelt werden (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischen Syndromen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit *Lonquex* sollte durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die in der Onkologie oder Hämatologie erfahren sind.

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,6 ml Lösung in einer einzigen Fertigspritze oder Durchstechflasche) *Lonquex* je Chemotherapiezyklus, die ungefähr 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie zu geben ist.

Kinder ab 2 Jahren
Die empfohlene Dosis von *Lonquex* bei Kindern und Jugendlichen richtet sich nach dem Körpergewicht und ist in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lonquex 6 mg/0,6 ml Injektionslösung

Tabelle 1: Empfohlene Dosis für Kinder ab 2 Jahren

Körpergewicht (kg)	Dosis (je Chemotherapiezyklus, gegeben ungefähr 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie)
< 10	0,6 mg (0,06 ml)
≥ 10 bis < 20	1,5 mg (0,15 ml)
≥ 20 bis < 30	2,5 mg (0,25 ml)
≥ 30 bis < 45	4,0 mg (0,40 ml)
≥ 45	6,0 mg (0,60 ml)

Für Kinder mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr kann *Lonquex* als Durchstechflasche oder Fertigspritze angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
In klinischen Studien mit einer begrenzten Anzahl älterer Patienten ergaben sich keine relevanten altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofils von Lipegfilgrastim. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Leberfunktionsstörung
Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche (Kinder unter 2 Jahren)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Lonquex* bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Die Lösung ist subkutan (s. c.) zu injizieren. Die Injektion sollte im Bereich von Abdomen, Oberarm oder Oberschenkel erfolgen.

Fertigspritze
Nur Patienten, die gut motiviert sind, ausreichend geschult wurden und Zugang zu professioneller Beratung haben, sollten sich *Lonquex* selbst injizieren. Die erste Injektion sollte unter unmittelbarer ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemein
Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Lonquex* wurden bei Patienten unter einer Hochdosischemotherapie nicht untersucht. *Lonquex* sollte nicht angewendet werden, um die Dosis einer zytotoxischen Chemotherapie über das etablierte Dosisregime hinaus zu erhöhen.

Allergische Reaktionen und Immunogenität
Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen G-CSF bzw. Derivate besteht angesichts einer potentiellen Kreuzreaktivität auch ein Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Lipegfilgrastim. Aufgrund des Risikos einer Kreuzreaktion sollte bei diesen Patienten keine Therapie mit Lipegfilgrastim eingeleitet werden.

Die meisten biologischen Arzneimittel induzieren eine gewisse gegen das Arzneimittel gerichtete Antikörperreaktion. Diese Antikörperreaktion kann in einigen Fällen zu Nebenwirkungen oder einem Wirksamkeitsverlust führen. Falls sich bei einem Patienten kein Therapieansprechen zeigt, sollten weitere Untersuchungen vorgenommen werden.

Falls es zu einer schweren allergischen Reaktion kommt, sollte eine geeignete Therapie in Verbindung mit einer engmaschigen Beobachtung des Patienten über mehrere Tage erfolgen.

Hämatopoetisches System

Die Behandlung mit Lipegfilgrastim schließt das Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie infolge einer myelosuppressiven Chemotherapie nicht aus. Lipegfilgrastim kann auch eine reversible Thrombozytopenie herbeiführen (siehe Abschnitt 4.8). Eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl und des Hämatokrits wird empfohlen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn chemotherapeutische Arzneimittel, in Mono- oder Kombinationstherapie, angewendet werden, von denen bekannt ist, dass sie eine schwere Thrombozytopenie induzieren.

Es kann zu einer Leukozytose kommen (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen keine Berichte über unerwünschte Ereignisse vor, die direkt auf eine Leukozytose zurückzuführen waren. Eine Erhöhung der Leukozytenzahl (WBC) steht mit den pharmakodynamischen Wirkungen von Lipegfilgrastim in Einklang. In Anbetracht der klinischen Wirkungen von Lipegfilgrastim und der Möglichkeit einer Leukozytose sollte während der Behandlung in regelmäßigen Abständen eine Bestimmung der Leukozytenzahlen erfolgen. Falls die Leukozytenzahl nach dem erwarteten Nadir 50 x 10^9/l übersteigt, ist Lipegfilgrastim unverzüglich abzusetzen.

Die erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks in Reaktion auf die Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehend positiven Befunden in Knochenaufnahmen, die mittels bildgebender Verfahren erstellt wurden, in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Knochenaufnahmen berücksichtigt werden.

Patienten mit myeloischer Leukämie oder myelodysplastischen Syndromen

Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren können das Wachstum myeloischer Zellen und bestimmter nichtmyeloischer Zellen *in vitro* fördern.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Lonquex* wurden bei Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie, myelodysplastischen Syndromen oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie nicht untersucht; daher sollte es bei solchen Patienten nicht angewendet werden. Besondere Vorsicht ist hinsichtlich der Differentialdiagnose einer Blastentransformation einer chronisch-myeloischen Leukämie und einer akuten myeloischen Leukämie geboten.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie bei Patienten mit Brust- und Lungenkrebs

In einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung wurde Pegfilgrastim, ein alternativer G-CSF, in Zusammenhang mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie mit der Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Brust- und Lungenkrebspatienten in Verbindung gebracht. Ein ähnlicher Zusammenhang für Lipegfilgrastim mit MDS/AML ist nicht bekannt. Dennoch sollten Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs auf Anzeichen und Symptome von MDS/AML überwacht werden.

Die Milz betreffende Nebenwirkungen

Über allgemein asymptomatische Fälle einer Splenomegalie wurde nach Anwendung von Lipegfilgrastim berichtet (siehe Abschnitt 4.8) und über Milzrupturen, teilweise mit tödlichem Verlauf, wurde nach Anwendung von G-CSF bzw. Derivaten gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Milzgröße sollte daher sorgfältig überwacht werden (z. B. durch klinische Untersuchungen, Ultraschall). Bei Patienten mit Schmerzen im linken Oberbauch oder Schmerzen im Schulterbereich sollte die Diagnose einer Milzruptur in Betracht gezogen werden.

Die Lunge betreffende Nebenwirkungen

Nach Anwendung von Lipegfilgrastim wurde über pulmonale Nebenwirkungen berichtet, insbesondere über interstitielle Pneumonie (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Lungeninfiltraten oder Pneumonie in der jüngeren Vorgeschichte könnte das Risiko erhöht sein.

Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf Lungeninfiltrate sowie eine mit einer erhöhten Anzahl neutrophiler Granulozyten einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein Atemnotsyndrom (*Adult Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) sein (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte *Lonquex* nach Ermessen des Arztes abgesetzt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

Die Gefäße betreffende Nebenwirkungen

Nach Anwendung von G-CSF bzw. Derivaten wurde über Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*) berichtet, das durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert ist. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Patienten mit Sichelzellanämie
Bei Patienten mit Sichelzellanämie wurden Sichelzellkrisen mit der Anwendung von G-CSF bzw. Derivaten in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Ärzte sollten daher *Lonquex* bei Patienten mit Sichelzellanämie mit Vorsicht anwenden, geeignete klinische Parameter und Laborwerte überwachen und den möglichen Zusammenhang zwischen Lipegfilgrastim und Milzvergrößerung sowie vasookklusiven Krisen im Auge behalten.

Hypokaliämie
Es kann zu einer Hypokaliämie kommen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einem erhöhten Hypokaliämierisiko infolge einer Grunderkrankung oder bestimmter Begleitmedikationen wird empfohlen, die Serumkaliumspiegel sorgfältig zu überwachen und bei Bedarf eine Kaliumsupplementierung vorzunehmen.

Glomerulonephritis
Bei Patienten, die Filgrastim, Lenograstim oder Pegfilgrastim erhielten, wurden Fälle von Glomerulonephritis berichtet. Im Allgemeinen verschwanden Ereignisse einer Glomerulonephritis nach einer Dosisreduktion oder nach Absetzen von Filgrastim, Lenograstim oder Pegfilgrastim. Eine Überwachung mittels Urinanalyse wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze oder Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der potentiellen Empfindlichkeit von sich rasch teilenden myeloischen Zellen gegenüber zytotoxischen Chemotherapien sollte *Lonquex* ungefähr 24 Stunden nach Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Lipegfilgrastim mit einem Chemotherapeutikum wurde bei Patienten nicht untersucht. In Tiermodellen hat sich bei gleichzeitiger Anwendung von G-CSF mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder anderen Antimetaboliten eine verstärkte Myelosuppression gezeigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Lonquex* bei Patienten unter einer Chemotherapie, die mit einer verzögerten Myelosuppression einhergeht, z. B. Nitrosoharnstoffe, wurden nicht untersucht.

Das Potential einer Wechselwirkung mit Lithium, das ebenfalls die Freisetzung von Neutrophilen fördert, wurde nicht speziell untersucht. Es deutet jedoch nichts darauf hin, dass eine solche Wechselwirkung mit Risiken verbunden wäre.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lipegfilgrastim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von *Lonquex* während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Lipegfilgrastim / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit *Lonquex* unterbrochen werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien mit G-CSF und Derivaten ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lonquex hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems und Übelkeit.

Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich sein kann, wenn die Behandlung nicht unverzüglich erfolgt, wurde hauptsächlich bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, nach Behandlung mit G-CSF bzw. Derivaten berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8.)

Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lonquex 6 mg/0,6 ml Injektionslösung

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Lipegfilgrastim wurde auf Grundlage der Ergebnisse von klinischen Studien mit 506 Patienten und 76 gesunden Freiwilligen beurteilt, die mindestens einmal mit Lipegfilgrastim behandelt wurden.

Die nachstehend in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeitsgruppen wurden nach folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozytopenie*
	Gelegentlich	Leukozytose*, Splenomegalie*
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie*
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Kapillarlecksyndrom*, Aortitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Hämoptyse
	Gelegentlich	Pulmonale Nebenwirkungen*, Lungenhämorrhagie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautreaktionen*
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen im Brustraum
Untersuchungen	Gelegentlich	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut*, Anstieg der Lactatdehydrogenase im Blut*

*Siehe nachstehenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen Berichte über Thrombozytopenie und Leukozytose vor (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über eine in der Regel asymptomatische Splenomegalie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergischen Hautreaktionen, Urtikaria, Angioödem und schweren allergischen Reaktionen kommen.

Es liegen Berichte über Hypokaliämie vor (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über pulmonale Nebenwirkungen berichtet, insbesondere über interstitielle Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4). Diese pulmonalen Nebenwirkungen können auch Lungenödem, Lungeninfiltrate, Lungenfibrose, respiratorische Insuffizienz oder ARDS umfassen (siehe Abschnitt 4.4).

Übelkeit wurde sehr häufig bei Patienten unter Chemotherapie beobachtet.

Es kann zu Hautreaktionen wie Erythem und Ausschlägen kommen.

Es können sich Reaktionen an der Injektionsstelle wie Verhärtung und Schmerzen an der Injektionsstelle entwickeln.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems wie Knochenschmerzen und Myalgie. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sind generell leichter bis mittelstarker Ausprägung, vorübergehend und können bei den meisten Patienten mit Standard-Analgetika beherrscht werden. Allerdings wurde auch über Fälle von schweren Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (überwiegend Knochen- und Rückenschmerzen) berichtet, darunter Fälle, die eine Hospitalisierung nach sich zogen.

Es kann zu reversiblen leichten bis moderaten Anstiegen der alkalischen Phosphatase und Lactatdehydrogenase kommen. Diese gehen jedoch nicht mit klinischen Wirkungen einher. Diese Anstiege der alkalischen Phosphatase und Lactatdehydrogenase sind höchstwahrscheinlich Folge eines Anstiegs der Neutrophilen.

Einige Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit Lipegfilgrastim noch nicht beobachtet, werden jedoch generell auf G-CSF und Derivate zurückgeführt:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Milzruptur, teilweise mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4)
- Sichelzellkrise bei Patienten mit Sichelzellanämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

- Kapillarlecksyndrom
  Nach der Markteinführung wurde nach Anwendung von G-CSF bzw. Derivaten über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen aufgetreten bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, bei Patienten, die mehrere chemotherapeutische Arzneimittel erhalten oder sich einer Apherese unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4).
- Aortitis (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)
- Kutane Vaskulitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Glomerulonephritis (siehe Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheitsbeurteilung bei Kindern und Jugendlichen ist auf die klinischen Studiendaten der folgenden Studien begrenzt:

- eine Phase-I-Studie mit 21 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren mit Tumoren der Ewing-Familie oder Rhabdomyosarkomen, die Lipegfilgrastim nach einem einzelnen Chemotherapiezyklus erhielten (siehe auch Abschnitt 5.1)
- eine Phase-II-Studie mit 21 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Tumoren der Ewing-Familie oder Rhabdomyosarkomen, die eine Dosis Lipegfilgrastim je Chemotherapiezyklus über 4 aufeinanderfolgende Zyklen erhielten (siehe auch Abschnitt 5.1).

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen schien insgesamt dem in klinischen Studien mit Erwachsenen beobachteten Profil ähnlich zu sein. Einige Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Erbrechen) wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet als in den klinischen Studien mit Erwachsenen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Lipegfilgrastim vor. Im Fall einer Überdosierung sollte eine regelmäßige Bestimmung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl erfolgen, darüber hinaus sollte die Milzgröße sorgfältig überwacht werden (z. B. durch klinische Untersuchung, Ultraschall).

Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lonquex 6 mg/0,6 ml Injektionslösung

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, koloniestimulierende Faktoren, ATC-Code: L03AA14

Wirkmechanismus

Lipegfilgrastim ist ein kovalentes Konjugat von Filgrastim mit einem einzelnen Methoxypolyethylenglycol(PEG)-Molekül über einen Kohlenhydrat-Linker, der aus Glycin, *N*-Acetylneuraminsäure und *N*-Acetylgalactosamin besteht. Die durchschnittliche Molekülmasse beträgt ungefähr 39 kDa, wovon die Proteinfraktion etwa 48 % ausmacht. Der humane G-CSF ist ein Glycoprotein, das die Bildung funktioneller neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Filgrastim ist ein nicht-glycosylierter rekombinanter methionylierter humaner G-CSF. Lipegfilgrastim ist eine Form von Filgrastim mit verlängerter Verweildauer, die auf einer verminderten renalen Clearance beruht. Lipegfilgrastim bindet wie Filgrastim und Pegfilgrastim an den humanen G-CSF-Rezeptor.

Pharmakodynamische Wirkungen

Lipegfilgrastim und Filgrastim induzieren innerhalb von 24 Stunden einen deutlichen Anstieg der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut bei geringem Anstieg der Monozyten und/oder Lymphozyten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der G-CSF-Anteil von Lipegfilgrastim diesem Wachstumsfaktor seine erwartete Aktivität verleiht: Stimulation der Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen, Differenzierung in reife Zellen und Freisetzung ins periphere Blut. Dieser Effekt umfasst nicht nur die Zelllinie der Neutrophilen, sondern erstreckt sich auch auf andere Vorläuferzellen für einzelne oder mehrere Zelllinien sowie pluripotente hämatopoetische Stammzellen. Zudem verstärkt G-CSF die antibakterielle Aktivität von Neutrophilen einschließlich der Phagozytose.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Anwendung von Lipegfilgrastim einmal je Chemotherapiezyklus wurde in zwei randomisierten, doppelblinden klinischen zulassungsrelevanten Studien an Patienten untersucht, die sich einer myelosuppressiven Chemotherapie unterzogen.

Bei der ersten klinischen, zulassungsrelevanten (Phase-III-)Studie XM22-03 handelte es sich um eine aktiv kontrollierte Studie an 202 Patientinnen mit Brustkrebs des Stadiums II-IV, die bis zu 4 Zyklen einer Chemotherapie mit Doxorubicin und Docetaxel erhielten. Die Patientinnen wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 6 mg Lipegfilgrastim oder 6 mg Pegfilgrastim zugeteilt. In der Studie hat sich die Nichtunterlegenheit von 6 mg Lipegfilgrastim gegenüber 6 mg Pegfilgrastim hinsichtlich des primären Endpunkts gezeigt, d. h. der Dauer einer schweren Neutropenie (DSN) im ersten Chemotherapiezyklus (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: DSN, schwere Neutropenie (SN) und febrile Neutropenie (FN) in Zyklus 1 der Studie XM22-03 (ITT)

	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
DSN		
Mittel ± SD (T)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ LS-Mittel	-0,186	
95%-KI	-0,461 bis 0,089	
SN		
Inzidenz (%)	51,5	43,6
FN		
Inzidenz (%)	3,0	1,0

ITT = Intent-to-treat-Population (alle randomisierten Patienten)

SD = Standardabweichung

T = Tage

KI = Konfidenzintervall

Δ LS-Mittel (Unterschied des Kleinste-Quadrate-Mittelwerts für Lipegfilgrastim – Pegfilgrastim) und KI aus einer multivariaten Poisson-Regressionsanalyse

Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lonquex 6 mg/0,6 ml Injektionslösung

Bei der zweiten klinischen, zulassungsrelevanten (Phase-III-)Studie XM22-04 handelte es sich um eine placebokontrollierte Studie an 375 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, die bis zu 4 Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erhielten. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit entweder 6 mg Lipegfilgrastim oder Placebo zugewiesen. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 4 dargestellt. Als die Hauptstudie beendet war, betrug die Inzidenz von Todesfällen 7,2 % (Placebo) bzw. 12,5 % (6 mg Lipegfilgrastim), wenngleich die Gesamtinzidenz von Todesfällen nach der 360-tägigen Nachbeobachtungsphase in den Gruppen mit Placebo bzw. Lipegfilgrastim ähnlich ausfiel (44,8 % bzw. 44,0 %; Sicherheitspopulation).

Tabelle 4: DSN, SN und FN in Zyklus 1 der Studie XM22-04 (ITT)

	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
FN		
Inzidenz (%)	5,6	2,4
95%-KI	0,121 bis 1,260	
p-Wert	0,1151	
DSN		
Mittel ± SD (T)	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
Δ LS-Mittel	-1,661	
95%-KI	-2,089 bis -1,232	
p-Wert	< 0,0001	
SN		
Inzidenz (%)	59,2	32,1
Odds Ratio	0,325	
95%-KI	0,206 bis 0,512	
p-Wert	< 0,0001	

Δ LS-Mittel (Unterschied des Kleinste-Quadrate-Mittelwerts für Lipegfilgrastim – Placebo), KI und p-Wert aus einer multivariaten Poisson-Regressionsanalyse

Odds Ratio (Lipegfilgrastim / Placebo), KI und p-Wert aus einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse

Nach der Zulassung wurde eine Unbedenklichkeitsprüfung (XM22-ONC-40041) durchgeführt, um Daten zu Krankheitsprogression und Mortalität von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithel- oder Nicht-Plattenepithelkarzinom der Lunge zu sammeln, die Lipegfilgrastim zusätzlich zur platinbasierten Chemotherapie erhielten. Es wurde kein erhöhtes Risiko für Krankheitsprogression oder Tod mit Lipegfilgrastim beobachtet.

Immunogenität
Es wurde eine Analyse der Bildung von gegen das Arzneimittel gerichteten Antikörpern mit 579 Patienten und gesunden Freiwilligen unter Behandlung mit Lipegfilgrastim, 188 Patienten und gesunden Freiwilligen unter Behandlung mit Pegfilgrastim sowie 121 Patienten unter Placebo durchgeführt. Arzneimittelspezifische Antikörper, die sich nach Beginn der Behandlung bildeten, wurden bei 0,86 % der Teilnehmer unter Lipegfilgrastim, bei 1,06 % der Teilnehmer unter Pegfilgrastim und bei 1,65 % der Teilnehmer unter Placebo festgestellt. Neutralisierende Antikörper gegen Lipegfilgrastim wurden nicht beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden zwei klinische Studien (XM22-07 und XM22-08) mit Lipegfilgrastim zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Neutropenie und der Vorbeugung einer chemotherapieinduzierten febrilen Neutropenie durchgeführt. In beiden Studien wurde Lipegfilgrastim in Durchstechflaschen aus Glas mit 10 mg Lipegfilgrastim in einer 1-ml-Lösung zur subkutanen Injektion dargereicht.

In der Phase-I-Studie (XM22-07) erhielten 21 Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 16 Jahren mit Tumoren der Ewing-Familie oder Rhabdomyosarkomen Lipegfilgrastim als subkutane Einzeldosis von 100 µg/kg (bis zu maximal 6 mg, was der Fixdosis bei Erwachsenen entspricht) 24 Stunden nach Ende der letzten chemotherapeutischen Behandlung in Woche 1 des Behandlungsschemas. Die Chemotherapieschemata bestanden aus: Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid (VIDE); Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid (VAC); oder Ifosfamid, Vincristin und Actinomycin D (IVA). Die Inzidenz von FN war je nach Alter unterschiedlich (zwischen 14,3 % und 71,4 %), wobei die Häufigkeit in der Gruppe mit

den ältesten Studienteilnehmern am größten war. Der Vergleich der Wirksamkeit zwischen den Altersgruppen wurde durch die Anwendung von drei verschiedenen Chemotherapieschemata, mit unterschiedlichen myelosuppressiven Wirkungen und Altersverteilungen, erschwert.

In der Phase-II-Studie (XM22-08) erhielten 42 Kinder und Jugendliche zwischen 2 und < 18 Jahren mit Tumoren der Ewing-Familie oder Rhabdomyosarkomen für 4 aufeinanderfolgende Chemotherapiezyklen im Randomisierungsverhältnis 1:1 entweder Lipegfilgrastim in einer Dosis von 100 µg/kg (bis zu maximal 6 mg, 1 Dosis pro Zyklus) oder Filgrastim in einer Dosis von 5 µg/kg (einmal täglich an mindestens 5 Tagen hintereinander pro Zyklus [über höchstens 14 Tage]). Die Chemotherapieschemata bestanden aus: VIDE; VAC; IVA; Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid im Wechsel mit Ifosfamid und Etoposid (VDC/IE); oder Ifosfamid, Vincristin, Actinomycin D und Doxorubicin (IVADo). Primärer Endpunkt war die Dauer der schweren Neutropenie (DSN) in Zyklus 1. Die DSN (Mittelwert [Standardabweichung]) in Zyklus 1 betrug 2,7 (2,25) Tage in der Lipegfilgrastim-Gruppe und 2,5 (2,09) Tage in der Filgrastim-Gruppe (Per-Protocol[PP]-Analysepopulation). Die Gesamtinzidenz für febrile Neutropenie betrug 35 % in der Lipegfilgrastim-Gruppe und 42 % in der Filgrastim-Gruppe (PP-Analysepopulation). Die Studie verfügte nicht über die zur Prüfung einer formellen Hypothese benötigte Teststärke. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemein

Gesunde Freiwillige
In 3 Studien (XM22-01, XM22-05, XM22-06) an gesunden Freiwilligen wurde die Höchstkonzentration im Blut nach einer subkutanen Einzelinjektion von 6 mg Lipegfilgrastim nach einem Median von 30 bis 36 Stunden erreicht, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag in einem Bereich von etwa 32 bis 62 Stunden.

Nach einer subkutanen Injektion von 6 mg Lipegfilgrastim an drei verschiedenen Stellen (Oberarm, Abdomen und Oberschenkel) bei gesunden Freiwilligen war die Bioverfügbarkeit (Spitzenkonzentration und Fläche unter der Kurve [*area under the curve*, AUC]) nach subkutaner Injektion in den Oberschenkel niedriger als nach subkutaner Injektion in das Abdomen oder in den Oberarm. In dieser begrenzten Studie XM22-06 fielen die Bioverfügbarkeit von Lipegfilgrastim und die beobachteten Unterschiede in Bezug auf die Injektionsstellen bei Männern höher aus als bei Frauen. Die pharmakodynamischen Wirkungen waren jedoch vergleichbar und haben sich als unabhängig von Geschlecht und Injektionsstelle erwiesen.

Metabolismus

Lipegfilgrastim wird über intra- oder extrazellulären Abbau durch proteolytische Enzyme metabolisiert. Lipegfilgrastim wird von Neutrophilen internalisiert (nichtlinearer Prozess) und danach in der Zelle durch endogene proteolytische Enzyme abgebaut. Der lineare Stoffwechselweg beruht wahrscheinlich auf dem extrazellulären Proteinabbau durch Neutrophilen-Elastase und andere Plasmaproteasen.

Arzneimittelwechselwirkungen
In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Lipegfilgrastim nur wenige oder keine direkten oder immunsystemvermittelten Wirkungen auf die Aktivität von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/5 ausübt. Daher dürfte Lipegfilgrastim keinen Einfluss auf die Metabolisierung durch humane Cytochrom- P450-Enzyme haben.

Besondere Patientenpopulationen

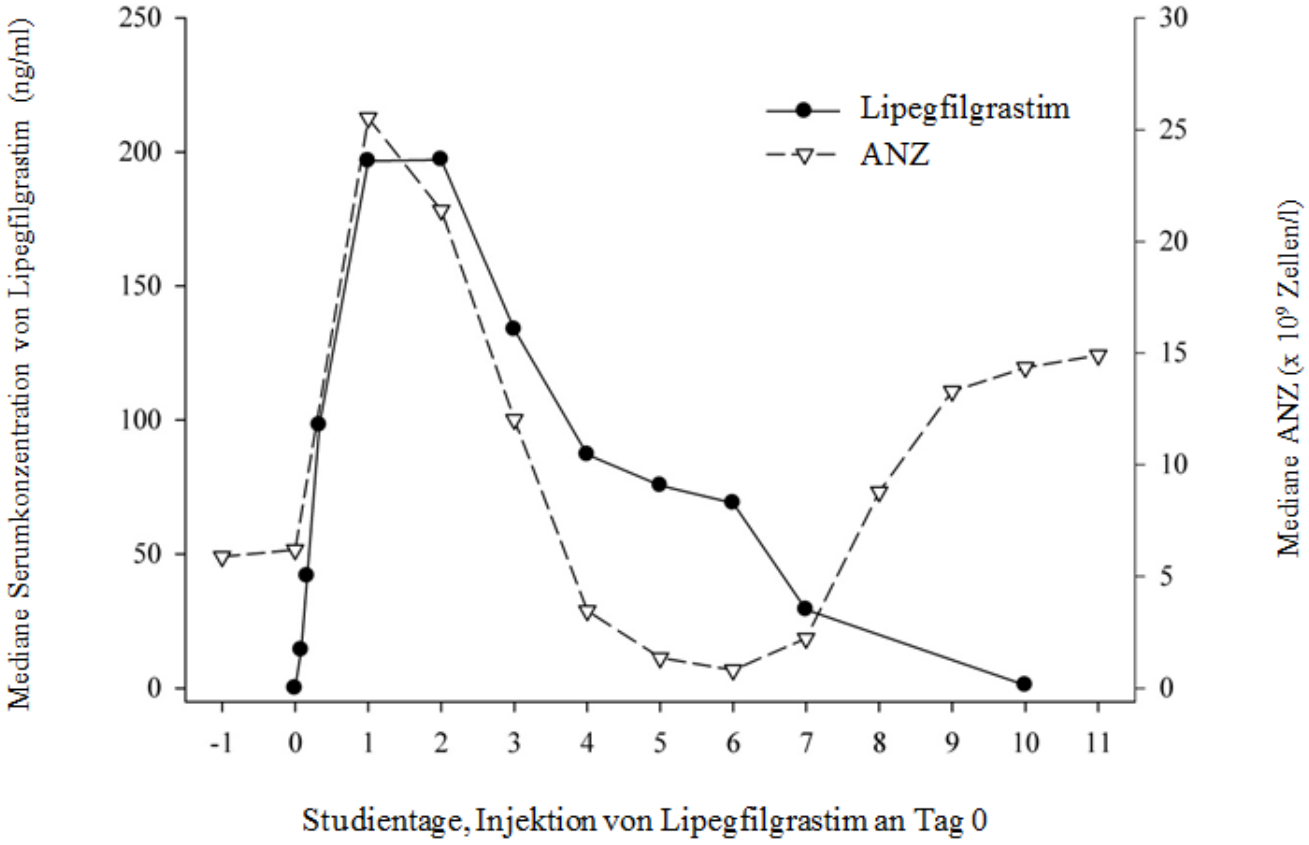
Krebspatienten
In 2 Studien (XM22-02 und XM22-03) an Brustkrebspatientinnen, die eine Chemotherapie mit Doxorubicin und Docetaxel erhielten, wurden die mittleren Spitzenkonzentrationen im Blut von 227 und 262 ng/ml nach einer medianen t_{max} (Zeit bis zur Spitzenkonzentration) von 44 bzw. 48 Stunden erreicht. Die mittlere terminale Halbwertszeit nach einer subkutanen Einzelinjektion von 6 mg Lipegfilgrastim während des ersten Chemotherapiezyklus lag bei ungefähr 29 bzw. 31 Stunden. Nach einer subkutanen Einzelinjektion von 6 mg Lipegfilgrastim während des vierten Zyklus fielen die Spitzenkonzentrationen im Blut niedriger aus als nach Gabe im ersten Zyklus (Mittelwerte 77 und 111 ng/ml) und wurden nach einer medianen t_{max} von 8 Stunden erreicht. Die mittlere terminale Halbwertszeit im vierten Zyklus belief sich auf rund 39 bzw. 42 Stunden.

In einer Studie (XM22-04) an Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, die eine Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erhielten, wurde die mittlere Spitzenkonzentration im Blut von 317 ng/ml nach einer subkutanen Einzelinjektion von 6 mg Lipegfilgrastim während des ersten Chemotherapiezyklus nach einer medianen t_{max} von 24 Stunden erreicht, und die mittlere terminale Halbwertszeit betrug etwa 28 Stunden. Nach einer subkutanen Einzelinjektion von 6 mg Lipegfilgrastim während des vierten Zyklus stellte sich die mittlere Spitzenkonzentration im Blut von 149 ng/ml nach einer medianen t_{max} von 8 Stunden ein. Die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr 34 Stunden.

Lipegfilgrastim scheint vorwiegend durch eine Neutrophilen-vermittelte Clearance eliminiert zu werden, die unter höheren Dosen eine Sättigung erreicht. Entsprechend dem selbstregulierenden Clearance-Mechanismus kommt es während des chemotherapieinduzierten vorübergehenden Neutrophilen-Nadirs zu einem langsamen Absinken und während der anschließenden Erholung der Neutrophilen zu einem schnellen Absinken der Serumkonzentration von Lipegfilgrastim (siehe Abbildung 1).

Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lonquex 6 mg/0,6 ml Injektionslösung

Abbildung 1: Profil der medianen Serumkonzentration von Lipegfilgrastim und der medianen ANZ bei Patienten unter Chemotherapie nach einer Einzelinjektion von 6 mg Lipegfilgrastim



Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung
Aufgrund des Neutrophilen-vermittelten Clearance-Mechanismus dürfte die Pharmakokinetik von Lipegfilgrastim durch eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst werden.

Ältere Patienten
Begrenzte Patientendaten deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Lipegfilgrastim bei älteren Patienten (65 - 74 Jahre) ähnlich ausfällt wie bei jüngeren Patienten. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche
In einer Phase-I-Studie (siehe Abschnitt 5.1) betrugen die geometrischen Mittelwerte der Spitzenkonzentrationen im Blut (C_{max}) nach einer einzelnen subkutanen Injektion von 100 µg/kg (maximal 6 mg) Lipegfilgrastim mit dem ersten Chemotherapiezyklus 243 ng/ml in der Altersgruppe 2 bis < 6 Jahre, 255 ng/ml in der Gruppe 6 bis < 12 Jahre und 224 ng/ml in der Gruppe der 12- bis unter 18-Jährigen. Die Spitzenkonzentrationen im Blut wurden nach einer medianen Zeit (t_{max}) von 23,9 Stunden, 30,0 Stunden bzw. 95,8 Stunden erreicht.

Ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches (PK/PD) Modell der Daten von Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis < 18 Jahren, die Dosen von 100 µg/kg erhielten), einschließlich zusätzlicher Daten aus der Phase-II-Studie (siehe Abschnitt 5.1) zusammen mit früheren PK Daten von Erwachsenen zeigen, dass bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten vergleichbare Serumkonzentrationen von Lipegfilgrastim erreicht wurden und dass die PK und PD Parameter in den untersuchten Gewichtsklassen der Kinder und Jugendlichen vergleichbar waren, und stützen die gewichtsbasierte Dosierungsempfehlung bei Kindern und Jugendlichen.

Übergewichtige Patienten
Mit zunehmendem Körpergewicht wurde ein Trend hin zu einer Verminderung der Lipegfilgrastim-Exposition beobachtet. Dies könnte bei schweren Patienten (> 95 kg) zu verminderten pharmakodynamischen Reaktionen führen. Auf Grundlage der gegenwärtig vorliegenden Daten kann ein dementsprechender Wirksamkeitsverlust bei diesen Patienten nicht ausgeschlossen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe und örtlichen Verträglichkeit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität an Kaninchen wurde unter hohen Dosen von Lipegfilgrastim eine erhöhte Inzidenz von Postimplantationsverlusten und Aborten beobachtet, wahrscheinlich aufgrund eines für Kaninchen spezifischen übermäßigen pharmakodynamischen Effekts. Es liegen keine Hinweise vor, die für eine Teratogenität von Lipegfilgrastim sprechen. Diese Befunde stehen in Einklang mit den zu G-CSF und Derivaten vorliegenden Ergebnissen. Aus den publizierten Daten zu G-CSF und Derivaten gehen keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität und embryofetale Entwicklung bei Ratten oder prä-/postnatale Effekte hervor, mit Ausnahme von Effekten, die auch mit maternaler Toxizität in Verbindung stehen. Es gibt Hinweise darauf, dass Filgrastim und Pegfilgrastim bei Ratten in geringem Maß plazentagängig sein können, für Lipegfilgrastim stehen diesbezüglich jedoch keine Informationen zur Verfügung. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %
Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze oder Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lonquex kann aus dem Kühlschrank genommen und einmalig über einen maximalen Zeitraum von bis zu 7 Tagen bei unter 25 °C aufbewahrt werden. Sobald das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen wurde, muss es innerhalb dieses Zeitraums verwendet oder entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze
Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen [Poly(ethylen-co-tetrafluorethylen)-beschichteter Brombutylkautschuk] und einer fixierten Injektionsnadel (Edelstahl; 29 G [0,34 mm] oder 27 G [0,4 mm] x 0,5 Zoll [12,7 mm]).

Jede Fertigspritze enthält 0,6 ml Lösung.

Packungsgrößen mit 1 und 4 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung (verhindert Nadelstichverletzungen und mehrmaligen Gebrauch) oder 1 Fertigspritze ohne Schutzvorrichtung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Durchstechflasche
Klare Durchstechflasche aus Borosilikatglas (Typ I) mit einem Stopfen aus Brombutylkautschuk und einer Bördelkappe aus Aluminium mit Flip-off-Schnappdeckel aus Polypropylen.

Jede Durchstechflasche enthält 0,6 ml Lösung.

Lonquex 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Lonquex 6 mg/0,6 ml Injektionslösung

Packungsgrößen mit 1 oder 6 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung ist die Lösung visuell zu prüfen. Nur klare, farblose, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

Die Lösung sollte vor der Anwendung eine Temperatur erreichen, die eine angenehme Injektion ermöglicht (15 °C – 25 °C).

Starkes Schütteln sollte vermieden werden. Übermäßiges Schütteln kann zur Aggregation von Lipegfilgrastim führen, wodurch es biologisch inaktiv wird.

Lonquex enthält keine Konservierungsmittel. Angesichts des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind die Lonquex-Spritzen oder Durchstechflaschen nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Unverbrauchte Reste in einer Durchstechflasche sind ordnungsgemäß zu entsorgen. Unverbrauchte Reste nicht für spätere Anwendungen aufbewahren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juli 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.