

Lonquex 6 mg Injektionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lonquex 6 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Ein ml Injektionslösung enthält 10 mg Lipepfilgrastim.

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), 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 enthält 30 mg Sorbitol. Jede Fertigspritze enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung)

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Inzidenz von febriler Neutropenie bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung eine zytotoxische Chemotherapie erhalten (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

Je Chemotherapiezyklus wird eine 6 mg-Dosis Lipepfilgrastim (eine einzige Fertigspritze mit **Lonquex**) empfohlen, die ungefähr 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie zu geben ist.

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 Lipepfilgrastim. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Lonquex** bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Die Lösung wird subkutan (s.c.) injiziert. Die Injektionen sollten im Bereich von Abdomen, Oberarm oder Oberschenkel erfolgen.

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

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

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

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 Dosierungsregime hinaus zu erhöhen.

Um die Rückverfolgbarkeit zu verbessern, sollten die Bezeichnung und Chargen-Bezeichnung des verwendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte vermerkt werden.

Allergische Reaktionen und Immunität

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

Die meisten biologischen Arzneimittel induzieren eine gewisse gegen das Arzneimittel gerichtete Antikörperreaktion. Diese Antikör-

perreaktion 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 Lipepfilgrastim schließt das Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie infolge einer myelosuppressiven Chemotherapie nicht aus. Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim in Einklang. In Anbetracht der klinischen Wirkungen von Lipepfilgrastim und der Möglichkeit einer Leukozytose sollte während der Behandlung in regelmäßigen Abständen eine Bestimmung der Leukozytenzahlen erfolgen. Falls die Leukozytenzahl nach dem erwarteten Nadir $50 \times 10^9/l$ übersteigt, ist Lipepfilgrastim 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.

Die Milz betreffende Nebenwirkungen

Nach Anwendung von G-CSF bzw. Derivaten wurde über häufige, aber allgemein asymptomatische Fälle einer Splenomegalie und gelegentlich über Milzrupturen, teilweise mit tödlichem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Milzgröße sollte daher sorgfältig überwacht werden (z. B. durch klinische

Lonquex 6 mg Injektionslösung



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).

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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, 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 Vorsichts-

gründen 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. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sind generell leichter bis mittelstarker Ausprägung, vorübergehend und können bei den meisten Patienten mit Standard-Analgetika beherrscht werden.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Thrombozytopenie*
	Gelegentlich	Leukozytose*
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen*
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	Hypokaliämie*
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Kapillarlecksyndrom*
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich	Pulmonale Nebenwirkungen*
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Hautreaktionen*
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle*
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</i>	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Schmerzen im Brustraum
<i>Untersuchungen</i>	Gelegentlich	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut*, Anstieg der Lactatdehydrogenase im Blut*

* Siehe nachstehenden Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Lonquex 6 mg Injektionslösung

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 Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ des Abschnittes 4.8.)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die in Tabelle 1 auf Seite 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen Berichte über Thrombozytopenie und Leukozytose vor (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).

Es kann zu Hautreaktionen wie Erythem und Ausschlägen kommen.

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

Die häufigsten Nebenwirkungen sind 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.

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 Lipepfilgrastim noch nicht beobachtet, werden jedoch generell auf G-CSF und Derivate zurückgeführt:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Splenomegalie, in der Regel asymptomatisch (siehe Abschnitt 4.4)
- 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 Behandlungen erhalten oder sich einer Apherese unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen bei Kindern sind auf eine Phase-I-Studie begrenzt, in der eine Einzeldosis bei 21 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Diese Studie ergab keine Hinweise auf einen Unterschied im Sicherheitsprofil von Lipepfilgrastim zwischen Kindern und Erwachsenen. Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten Rückenschmerzen, Knochenschmerzen und erhöhte Neutrophilenzahl auf (je 1 Ereignis).

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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Lipepfilgrastim 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).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Lipepfilgrastim 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 Proteinfraction 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 methiononylierter humaner G-CSF. Lipepfilgrastim ist eine Form von Filgrastim mit verlängerter Verweildauer, die auf einer verminderten renalen Clearance beruht. Lipepfilgrastim bindet wie Filgrastim und Pegfilgrastim an den humanen G-CSF-Rezeptor.

Pharmakodynamische Wirkungen

Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim oder 6 mg Pegfilgrastim zugeteilt. In der Studie hat sich die Nichtunterlegenheit von 6 mg Lipepfilgrastim gegenüber 6 mg Pegfilgrastim hinsichtlich des primären Endpunkts gezeigt, d.h. der Dauer einer schweren Neutropenie (DSN) im ersten Chemotherapiezyklus (siehe Tabelle 2 auf Seite 4).

Lonquex 6 mg Injektionslösung



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

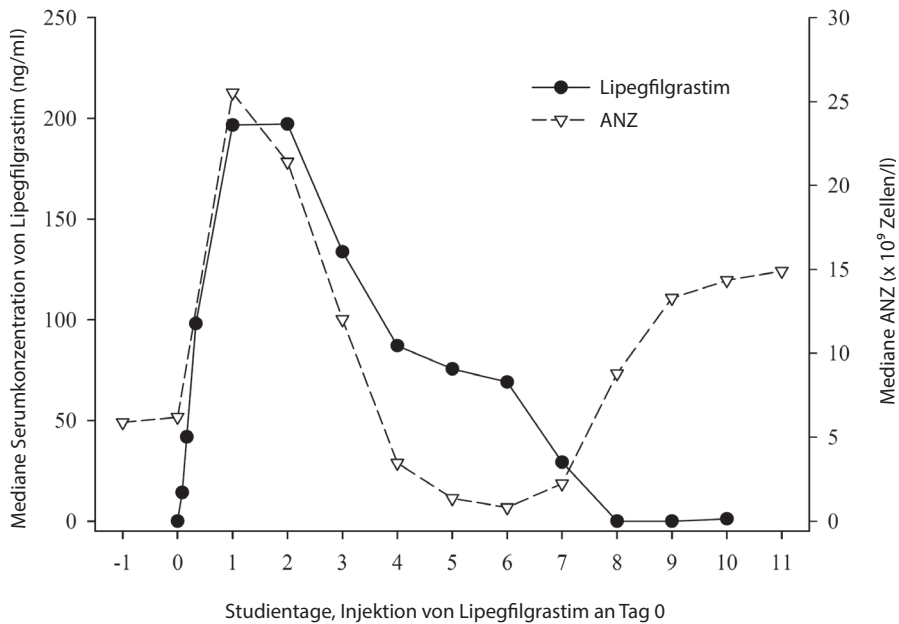


Tabelle 2:
DSN, schwere Neutropenie (SN) und febrile Neutropenie (FN) in Zyklus 1 der Studie XM22-03 (ITT)

	Pegfilgras- tim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgras- tim 6 mg (n = 101)
<u>DSN</u>		
Mittel ± SD (T)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ LS-Mittel	−0,186	
95 %-KI	−0,461 bis 0,089	
<u>SN</u>		
Inzidenz (%)	51,5	43,6
<u>FN</u>		
Inzidenz (%)	3,0	1,0

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

SD = Standardabweichung

T = Tage

KI = Konfidenzintervall

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

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 3 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. Lipegfil-

grastim ähnlich ausfiel (44,8 % bzw. 44,0 %; Sicherheitspopulation).

Tabelle 3:
DSN, SN und FN in Zyklus 1 der Studie XM22-04 (ITT)

	Placebo (n = 125)	Lipegfilgras- tim 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 Kleinst-Quadrat-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

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, wur-

den 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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für **Lonquex** eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chemotherapieinduzierten Neutropenie und Vorbeugung einer chemotherapieinduzierten febrilen Neutropenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). In einer Phase-I-Studie an 21 Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 16 Jahren mit Tumoren der Ewing-Familie oder Rhabdomyosarkomen wurde 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 verabreicht. 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. Siehe Abschnitt 4.2.

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

Lonquex 6 mg Injektionslösung

durch Neutrophilen-Elastase und andere Plasmaproteasen.

Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Lipepfilgrastim nur wenige oder keine direkten oder immunsystemvermittelten Wirkungen auf die Aktivität von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/5 ausübt. Daher dürfte Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim während des ersten Chemotherapiezyklus lag bei ungefähr 29 bzw. 31 Stunden. Nach einer subkutanen Einzelinjektion von 6 mg Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim 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.

Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim (siehe Abbildung 1 auf Seite 4).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

Begrenzte Patientendaten deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Lipepfilgrastim 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), in der eine speziell für pädiatrische Studien entwickelte Lösung zur subkutanen Injektion mit 10 mg/ml angewendet wurde, betrugen die mittleren Spitzenkonzentrationen im Blut (C_{max}) nach einer einzelnen subkutanen Injektion von 100 µg/kg (maximal 6 mg) Lipepfilgrastim 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. Siehe Abschnitt 4.2.

Übergewichtige Patienten

Mit zunehmendem Körpergewicht wurde ein Trend hin zu einer Verminderung der Lipepfilgrastim-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 Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim 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 Lipepfilgrastim 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

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren

Die Fertigspritze 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 3 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

0,6 ml Lösung in einer 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] × 0,5 Zoll [12,7 mm]).

Packungsgrößen: Packungen mit 1 Fertigspritze mit oder ohne Schutzvorrichtung (verhindert Nadelstichverletzungen und mehrmaligen Gebrauch).

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 Lipepfilgrastim führen, wodurch es biologisch inaktiv wird.

Lonquex enthält keine Konservierungsmitel. Angesichts des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind die **Lonquex**-Fertigspritzen nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

UAB „Sicor Biotech“
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Litauen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

Lonquex 6 mg Injektionslösung

TEVA

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt