

**LONQUEX<sup>®</sup>**  
(lipegfilgrastim)

Teva Farmacêutica Ltda.  
Solução Injetável  
10 mg/mL



**LONQUEX®**  
**lipegfilgrastim**  
**10 mg/mL**

**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável 10 mg/mL em seringa preenchida.

LONQUEX® (lipegfilgrastim) é apresentado em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,6 mL de solução injetável, pronta para o uso, com dispositivo de segurança.

**USO SUBCUTÂNEO**  
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada seringa preenchida de 0,6 mL, pronta para o uso, de LONQUEX® (lipegfilgrastim) contém:

lipegfilgrastim ..... 6 mg\*

Excipientes: ácido acético, polissorbato 20, sorbitol, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

\* baseado no conteúdo proteico apenas. Considerando a porção PEG e o carboidrato ligante a concentração é de 20,9 mg/mL (ie., 12,6 mg por seringa preenchida).

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

LONQUEX® (lipegfilgrastim) é indicado para a redução da duração da neutropenia e incidência de neutropenia febril em pacientes adultos tratados com quimioterapia citotóxica para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crônica e de síndromes mielodisplásicas).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia e a segurança da dose de lipegfilgrastim por ciclo quimioterápico foram investigadas em dois estudos clínicos pivotais randomizados, duplo-cegos, conduzidos com pacientes submetidos à quimioterapia mielossupressiva.

O primeiro estudo clínico pivotal (fase III), XM22-03, consistiu de um estudo controlado por ativo, conduzido com 202 pacientes com câncer de mama de estágio II-IV que receberam até 4 ciclos de quimioterapia consistindo de doxorubicina e docetaxel. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber 6 mg de lipegfilgrastim ou 6 mg de pegfilgrastim. O estudo demonstrou a não inferioridade da dose de 6 mg de lipegfilgrastim em relação à dose de 6 mg de pegfilgrastim no desfecho primário, duração da neutropenia grave (DSN) no primeiro ciclo de quimioterapia (vide Tabela 1 abaixo).

Tabela 1 DSN, SN e FN no ciclo 1 do estudo XM22-03 (ITT)

	<b>Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)</b>	<b>Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)</b>
<b><u>DSN</u></b>		
<b>Média ± DP</b>	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
<b>Δ LS médio</b>	-0,186	
<b>95% CI</b>	-0,461 à 0,089	
<b><u>SN</u></b>		
<b>Incidência (%)</b>	51,5	43,6
<b><u>FN</u></b>		
<b>Incidência (%)</b>	3,0	1,0
Δ LS médio (diferença do método dos quadrados mínimos lipegfilgrastim - pegfilgrastim) e CI de análise de regressão de Poisson multivariada		

DSN: Duração da neutropenia grave

DP: Desvio padrão

LS: Mínimos quadrados

CI: Intervalo de confiança

SN: Neutropenia grave

FN: Neutropenia febril

ITT: População com intenção de tratar

O segundo estudo clínico pivotal (fase III), XM22-04, consistiu de um estudo controlado por placebo, conduzido com 375 pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas que receberam até 4 ciclos de quimioterapia consistindo de cisplatina e etoposídeo. Os pacientes foram randomizados 2:1 para receber 6 mg de lipegfilgrastim ou placebo. Os resultados deste estudo são apresentados na Tabela 2. Quando o estudo principal foi finalizado, a incidência de morte era de 7,2% (placebo) e de 12,5% (6 mg de lipegfilgrastim), apesar de que após o período de acompanhamento de 360 dias a incidência geral de morte era similar entre placebo e lipegfilgrastim (44,8% e 44,0%; população de segurança).

Tabela 2

	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
<b>FN</b>		
<b>Incidência (5)</b>	5,6	2,4
<b>95% CI</b>	0,121 à 1,260	
<b>p valor</b>	0,1151	
<b>DSN</b>		
<b>Média ± DP (d)</b>	2,3 ± 2,5	0,6 ± 1,1
<b>Δ LS médio</b>	-1,661	
<b>95% CI</b>	-2,089 à -1,232	
<b>p valor</b>	< 0,0001	
<b>SN</b>		
<b>Incidência (%)</b>	59,2	32,1
<b>Odds ratio</b>	0,325	
<b>95% CI</b>	0,206 à 0,512	
<b>p valor</b>	< 0,0001	
Δ LS médio (diferença do método dos quadrados mínimos lipegfilgrastim - placebo), CI e p valor de análise de regressão de Poisson multivariada		
Odds ratio (lipegfilgrastim/placebo), CI e p valor de análise de regressão logística multivariada		

DSN: Duração da neutropenia grave

DP: Desvio padrão

LS: Mínimos quadrados

CI: Intervalo de confiança

SN: Neutropenia grave

FN: Neutropenia febril

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Imunoestimuladores, Fatores Estimuladores de Colônias.

Código ATC: L03AA14.

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Mecanismo de Ação

Lipegfilgrastim, a substância ativa do LONQUEX<sup>®</sup>, é um conjugado covalente do filgrastim com uma molécula de metoxipoli-etilenoglicol (PEG) através de um carboidrato ligante, que consiste de glicina, ácido *N*-acetilneuramínico e *N*-acetilgalactosamina. O peso molecular médio do lipegfilgrastim é aproximadamente 39 kDa, do qual a porção proteica representa cerca de 48%. O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e liberação de neutrófilos funcionais da medula óssea. O filgrastim é uma forma recombinante não-glicosilada do metionil G-CSF humano. O lipegfilgrastim é uma forma de duração prolongada do filgrastim, devido à redução da depuração renal. O lipegfilgrastim se liga ao receptor do G-CSF humano, assim como o filgrastim e o pegfilgrastim.

##### Efeitos Farmacodinâmicos

O lipegfilgrastim e o filgrastim induziram um aumento marcante do número de neutrófilos no sangue periférico dentro de 24 horas da administração, com aumento menor do número de monócitos e/ou linfócitos. Estes resultados sugerem que a porção G-CSF do lipegfilgrastim confere a atividade esperada deste fator de crescimento: estimulação da proliferação de células progenitoras hematopoiéticas, diferenciação em células maduras e liberação no sangue periférico. Este efeito inclui não apenas a linhagem neutrofílica, mas se estende a outros progenitores de linhagem única ou múltipla linhagens e progenitores multilinhagens e células hematopoiéticas pluripotentes. G-CSF também estimula as atividades antibacterianas dos neutrófilos, incluindo a fagocitose.

#### Propriedades Farmacocinéticas

##### Gerais

##### Voluntários Sadios

Em 3 estudos clínicos (XM22-01, XM22-05 e XM22-06) conduzidos com voluntários sadios, a concentração sanguínea máxima do lipegfilgrastim foi atingida após uma mediana de 30 à 36 horas, e a meia-vida terminal média variou entre 32 à 62 horas, após injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim.

Após injeção subcutânea de 6 mg de lipegfilgrastim em três locais diferentes (porção superior do braço, abdômen e coxa) em voluntários sadios, a biodisponibilidade (concentração máxima e área sob a curva [AUC]) foi menor após administração na coxa, quando comparada com a injeção subcutânea no abdômen e na porção superior do braço. Neste estudo limitado (XM22-06), a biodisponibilidade do lipegfilgrastim e as diferenças observadas entre os locais de administração foram maiores em indivíduos do sexo masculino quando comparado com indivíduos do sexo feminino. No entanto, os efeitos farmacodinâmicos foram semelhantes e independentes do sexo e do local de aplicação.

##### Metabolismo

O lipegfilgrastim é metabolizado através de degradação intra ou extracelular por enzimas proteolíticas. O lipegfilgrastim é internalizado pelos neutrófilos (processo não linear), e então degradado no interior da célula por enzimas proteolíticas endógenas. A via linear está provavelmente relacionada à degradação proteica extracelular por elastase neutrofílica e outras proteases plasmáticas.

#### Interações Farmacológicas

Dados *in vitro* indicam que o lipegfilgrastim apresenta pouco ou nenhum efeito direto ou mediado pelo sistema imune, na atividade de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, o lipegfilgrastim provavelmente não afeta o metabolismo através de enzimas humanas do complexo citocromo P450.

#### Populações Especiais

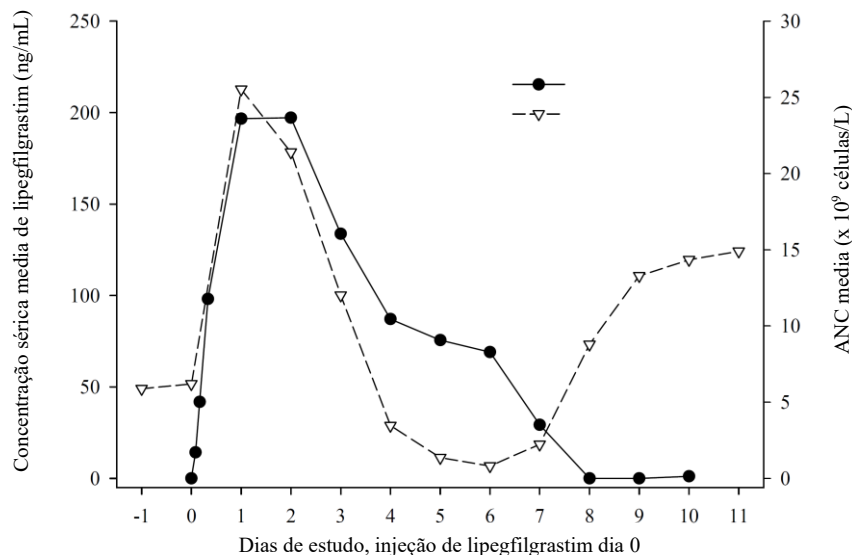
##### Pacientes com Câncer

Em 2 estudos clínicos (XM22-02 e XM22-03) conduzidos com pacientes com câncer sendo tratados com quimioterapia que consistia de doxorrubicina e docetaxel, as médias das concentrações sanguíneas máximas de 227 e 262 ng/mL foram atingidas após tempos medianos para concentração máxima ( $t_{max}$ ) de 44 e 48 horas. As meias-vidas terminais médias foram, aproximadamente, 29 e 31 horas após injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante o primeiro ciclo de quimioterapia. Após injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante o quarto ciclo, as concentrações sanguíneas máximas foram inferiores do que as observadas no primeiro ciclo (valores médios de 77 e 111 ng/mL) e foram atingidas após  $t_{max}$  mediano de 8 horas. As meias-vidas terminais no quarto ciclo foram de, aproximadamente, 39 e 42 horas.

Em um estudo clínico (XM22-04) conduzido com pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas tratados com quimioterapia que consistia de cisplatina e etoposídeo, a concentração sanguínea máxima média de 317 ng/mL foi atingida após  $t_{max}$  mediano de 24 horas e a meia-vida terminal média foi de, aproximadamente, 28 horas após injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante o primeiro ciclo quimioterápico. Após injeção subcutânea única de 6 mg de lipegfilgrastim durante o quarto ciclo, a concentração sanguínea máxima média de 149 ng/mL foi atingida após  $t_{max}$  mediano de 8 horas e a meia-vida terminal média foi de, aproximadamente, 34 horas.

O lipegfilgrastim parece ser eliminado principalmente por depuração mediada por neutrófilos, que se torna saturada em altas doses. Consistente com o mecanismo de depuração autocontrolado, a concentração sérica de lipegfilgrastim reduz lentamente durante o nadir neutrofílico transitente induzido pela quimioterapia, e reduz rapidamente após o início da recuperação neutrofílica (vide Figura 1 abaixo).

**Figura 1: Perfil da concentração sérica mediana de lipegfilgrastim e ANC mediana em pacientes tratados com quimioterapia após injeção de dose única de lipegfilgrastim 6 mg**



ANC: Contagem absoluta de neutrófilos

##### Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática

Devido ao mecanismo de depuração mediado por neutrófilos, não se espera que a farmacocinética do lipegfilgrastim seja afetada por insuficiência renal ou hepática.

##### Pacientes Idosos

Dados limitados nesta população indicam que a farmacocinética do lipegfilgrastim em pacientes idosos (65-74 anos) é semelhante à observada em pacientes jovens. Não existem dados de farmacocinética disponíveis em pacientes com idade superior a 75 anos.

### *População Pediátrica*

Em um estudo clínico de fase I, conduzido com 21 pacientes pediátricos com idade entre 2 e 16 anos, com tumores de Ewing ou rhabdomyosarcoma, foi administrada solução de lipegfilgrastim 10 mg/mL por administração subcutânea, especificamente desenvolvida para estudos em população pediátrica, através de dose única de 100 µg/kg (até máximo de 6 mg, que é a dose fixa para adultos) após 24 horas do primeiro ciclo quimioterápico. A incidência de neutropenia febril variou de acordo com a idade (de 14,3% a 71,4%), sendo a maior frequência observada no grupo de idade superior. O uso de três diferentes regimes quimioterápicos, com efeitos mielossupressores variados, assim como a distribuição das idades dos pacientes, complicaram a comparação da eficácia dentre os grupos de idade. As concentrações sanguíneas máximas médias ( $C_{max}$ ) foram 243 ng/mL no grupo com idade entre 2 e < 6 anos, 255 ng/mL no grupo com idade entre 6 e < 12 anos, e 224 ng/mL no grupo com idade entre 12 e < 18 anos, após administração subcutânea de dose única de 100 µg/kg (máximo 6 mg) de lipegfilgrastim no primeiro ciclo quimioterápico. As concentrações sanguíneas máximas foram atingidas após tempo mediano ( $t_{max}$ ) de 23,9 horas, 30,0 horas e 95,8 horas, respectivamente.

### *Pacientes com Sobrepeso*

Tendência no sentido de redução da exposição ao lipegfilgrastim foi observada com o aumento do peso corpóreo. Tal fato pode resultar em resposta farmacodinâmica reduzida em pacientes com sobrepeso (> 95 kg). Consequente decréscimo na eficácia nessa população não pode ser excluído com base nos dados disponíveis.

### **Imunogenicidade**

Foi realizada análise de anticorpos antifármaco de 579 pacientes e voluntários saudáveis tratados com lipegfilgrastim, 188 pacientes e voluntários saudáveis tratados com pegfilgrastim e 121 pacientes tratados com placebo. Anticorpos específicos para o fármaco, emergentes após o início do tratamento, foram detectados em 0,86% dos indivíduos que receberam lipegfilgrastim, em 1,06% dos indivíduos que receberam pegfilgrastim e em 1,65% dos indivíduos que receberam placebo. Não foram observados anticorpos neutralizadores para lipegfilgrastim.

### **Dados de Segurança Pré-Clinica**

Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de segurança, toxicidade de dose única e doses múltiplas e tolerância local.

Em um estudo de toxicidade sobre a reprodução e desenvolvimento em coelhos, aumento na incidência de perda pós-implantação e aborto foi observado em altas doses de lipegfilgrastim, provavelmente devido ao efeito farmacodinâmico exagerado específico para coelhos. Não existem evidências de que o lipegfilgrastim seja teratogênico. Tais achados são consistentes com os do G-CSF e derivados. Informação indexada sobre o G-CSF e derivados não revelam evidências de efeitos sobre a fertilidade e desenvolvimento fetal em ratos ou efeitos pré/pós-natal diferentes daqueles relacionados à toxicidade materna. Existem evidências de que o filgrastim e o pegfilgrastim possam ser transportados em baixos níveis através da placenta em ratos, apesar de não existirem informações disponíveis sobre o lipegfilgrastim. A relevância desses achados para humanos é desconhecida.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

LONQUEX® (lipegfilgrastim) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao lipegfilgrastim ou a qualquer componente da formulação.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Gerais**

A segurança e eficácia de LONQUEX® (lipegfilgrastim) não foram investigadas em pacientes recebendo altas doses de quimioterapia. LONQUEX® não deve ser utilizado para aumentar a dose da quimioterapia citotóxica além dos regimes de dose estabelecidos.

A fim de aprimorar a rastreabilidade, recomenda-se registrar o nome comercial e número de lote do medicamento administrado na ficha do paciente.

### **Reações Alérgicas e Imunogenicidade**

Pacientes com hipersensibilidade ao G-CSF ou derivados apresentam risco de reações de hipersensibilidade ao lipegfilgrastim devido à possível reação cruzada. Terapia com LONQUEX® não deve ser iniciada nestes pacientes devido ao risco de reação cruzada.

A maioria dos medicamentos biológicos estimula algum nível de resposta imunológica. Esta resposta imunológica pode, em alguns casos, acarretar em efeitos indesejáveis ou redução da eficácia terapêutica. Se um paciente não responder adequadamente ao tratamento, deve ser investigado de forma mais aprofundada.

Se reações alérgicas graves ocorrerem, terapia apropriada com acompanhamento próximo do paciente deve ser administrada.

### **Sistema Hematopoiético**

O tratamento com LONQUEX® não exclui a trombocitopenia e anemia causada pela quimioterapia mielossupressora. O lipegfilgrastim pode, inclusive, causar trombocitopenia reversível (vide item “9. Reações Adversas”). O monitoramento regular do número de plaquetas e hematócrito são recomendados. É necessário cuidado especial quando administrado medicamento quimioterápico, isolado ou em associação, que conhecidamente cause trombocitopenia grave.

Leucocitose pode ocorrer (vide item “9. Reações Adversas”). Não foram relatados eventos adversos diretamente atribuíveis à leucocitose. A elevação do número de leucócitos é consistente com os efeitos farmacodinâmicos do lipegfilgrastim. Contagem do número de leucócitos deve ser realizada em intervalos regulares durante o tratamento devido aos efeitos clínicos do lipegfilgrastim e o potencial de leucocitose. Se a contagem de leucócitos exceder  $50 \times 10^9/L$  após o esperado nadir, o tratamento com lipegfilgrastim deve ser descontinuado imediatamente.

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta ao tratamento com fator de crescimento foi associado a resultados positivos de imagem óssea transitente. Este fato deve ser considerado na interpretação de resultados de imagem óssea.

#### **Pacientes com Leucemia Mieloide ou Síndromes Mielodisplásicas**

O fator estimulador de colônias de granulócitos pode promover crescimento de células mieloides e algumas células não mieloides *in vitro*.

A segurança e eficácia de LONQUEX® não foram investigadas em pacientes com leucemia mieloide crônica, síndromes mielodisplásicas ou leucemia mieloide aguda secundária; portanto, não deve ser utilizado neste grupo de pacientes. É necessário cuidado especial para distinguir o diagnóstico de transformação blástica da leucemia mieloide crônica da leucemia mieloide aguda.

#### **Síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda em pacientes com câncer de mama e pulmão**

Em um estudo observacional pós-comercialização, a síndrome mielodisplásica (SMD) e a leucemia mieloide aguda (LMA) foram associadas ao uso de pegfilgrastim, um G-CSF alternativo, em combinação com quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes com câncer de mama e pulmão. Uma associação semelhante não foi observada entre filgrastim e SMD/LMA. No entanto, pacientes com câncer de mama e pacientes com câncer de pulmão devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de SMD/LMA.

#### **Reações Adversas Esplênicas**

Casos frequentes, mas geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos raros de ruptura esplênica, incluindo casos fatais, foram relatados após administração de G-CSF ou derivados (vide item “9. Reações Adversas”). Portanto, o tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorado (exame clínico, ultrassom). Diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado em pacientes relatando dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor no ombro esquerdo.

#### **Reações Adversas Pulmonares**

Reações adversas pulmonares, em particular pneumonia intersticial, foram relatadas após administração de lipegfilgrastim (vide item “9. Reações Adversas”). Pacientes com história recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia podem apresentar risco maior de tais reações adversas.

O início de sintomas pulmonares, tais como tosse, piroxia e dispneia em associação com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares, deterioração da função pulmonar e aumento do número de neutrófilos podem ser sinais preliminares de Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (vide item “9. Reações Adversas”). Em tais circunstâncias o tratamento com LONQUEX® deve ser descontinuado sob critério médico e o tratamento adequado deve ser administrado.

#### **Reações Adversas Vasculares**

Síndrome de extravasamento capilar foi relatada após administração de G-CSF ou derivados, e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Pacientes que apresentarem sintomas de síndrome de extravasamento capilar devem ser cuidadosamente observados e devem receber tratamento sintomático apropriado, que pode incluir a necessidade de cuidado intensivo (vide item “9. Reações Adversas”).

Aortite tem sido relatada após a administração de medicamentos contendo G-CSF. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e podem estar acompanhados de um aumento em marcadores inflamatórios (por exemplo: proteína C-reativa e leucocitose). Na maioria dos casos, a aortite foi diagnosticada por tomografia computadorizada e geralmente resolvida após a interrupção do G-CSF.

Glomerulonefrite tem sido relatada em pacientes recebendo filgrastim, lenograstim ou pegfilgrastim. Geralmente, os eventos de glomerulonefrite são resolvidos após a redução da dose ou interrupção destes medicamentos. O monitoramento e análise da urina são recomendados.

#### **Pacientes com Anemia Falciforme**

Crise falcêmica foi associada ao uso de G-CSF e derivados em pacientes com anemia falciforme (vide item “9. Reações Adversas”). Portanto, o profissional médico deve ter cautela ao administrar LONQUEX® para pacientes com anemia falciforme, monitorar os parâmetros clínicos apropriados e resultados laboratoriais, e estar atento à possível associação de lipegfilgrastim com aumento do baço e crise vasoclusiva.

#### **Hipocalemia**

Hipocalemia pode ocorrer durante o tratamento com lipegfilgrastim (vide item “9. Reações Adversas”). Em pacientes com risco aumentado de hipocalemia devido à doença de base ou medicamentos concomitantes, é recomendado monitorar cuidadosamente o nível sérico de potássio e controlá-lo, se necessário.



#### **Excipientes**

LONQUEX® contém sorbitol em sua formulação. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem utilizar LONQUEX®.

LONQUEX® contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por seringa preenchida; sendo assim, é essencialmente livre de sódio.

#### **Gravidez**

Existem dados muito limitados (menos de 300 casos) sobre o uso de lipegfilgrastim em mulheres grávidas. Estudos pré-clínicos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide item “3. Características Farmacológicas”). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de LONQUEX® durante a gravidez.

**Categoria C de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### **Lactação**

Não se sabe se o lipegfilgrastim ou qualquer dos seus metabólitos são excretados através do leite humano. Risco ao lactente não pode ser excluído. A lactação deve ser descontinuada durante o tratamento com LONQUEX®.

#### **Fertilidade**

Não existem dados disponíveis. Estudos pré-clínicos com G-CSF e derivados não indicaram efeitos danosos em relação à fertilidade (vide item “3. Características Farmacológicas”).

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

LONQUEX® não apresenta nenhuma ou praticamente nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides em processo de rápida divisão à quimioterapia citotóxica, LONQUEX® (lipegfilgrastim) deve ser administrado aproximadamente 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica.

O uso concomitante de LONQUEX® com qualquer agente quimioterápico não foi avaliado em pacientes. Em modelos animais, a administração concomitante de G-CSF e 5-fluorouracil (5-FU) ou outros metabólitos mostrou potencialização da mielossupressão.

A segurança e eficácia de LONQUEX® não foram avaliadas em pacientes recebendo quimioterapia associada com mielossupressão tardia (nitrosuréias).

O potencial de interação com lítio, que também promove a liberação de neutrófilos, não foi especificamente investigada. Não existem evidências de que tal interação seja nociva.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

LONQUEX® (lipegfilgrastim) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não deve ser congelado.

Mantenha a seringa preenchida dentro da embalagem externa, a fim de proteger o produto da luz.

LONQUEX® não contém qualquer substância conservante. Considerando o possível risco de contaminação microbiana, as seringas de LONQUEX® são para uso único.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Características físicas e organolépticas: solução límpida e incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento com LONQUEX® (lipegfilgrastim) deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência em oncologia ou hematologia.

#### **Posologia**

Uma dose de 6 mg de LONQUEX® (uma seringa preenchida de LONQUEX®) é recomendada para cada ciclo quimioterápico, administrada aproximadamente 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

A potência de LONQUEX® não deve ser comparada à potência de outras proteínas peguiladas ou não-peguiladas da mesma classe terapêutica. Para maiores informações, vide item “3. Características Farmacológicas”.

## Populações Especiais

### Pacientes Idosos

Em estudos clínicos com número limitado de pacientes idosos, não foram identificadas diferenças relevantes em relação aos perfis de segurança e eficácia do lipegfilgrastim. Portanto, ajuste de dose não é necessário para pacientes idosos.

### Pacientes com Insuficiência Renal

Dados atualmente disponíveis desta população estão descritos no item “3. Características Farmacológicas”. Porém, nenhuma recomendação sobre a posologia pode ser feita para esta população.

### Pacientes com Insuficiência Hepática

Dados atualmente disponíveis desta população estão descritos no item “3. Características Farmacológicas”. Porém, nenhuma recomendação sobre a posologia pode ser feita para esta população.

### População Pediátrica

A segurança e a eficácia de LONQUEX® em crianças e adolescentes com idade até 17 anos ainda não foram estabelecidas.

A segurança e a eficácia de LONQUEX® em crianças e adolescentes com idade até 17 anos ainda não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nos itens 3 e 9 desta bula.

## Método de Administração

LONQUEX® deve ser administrado por via subcutânea (SC). As injeções devem ser administradas na região do abdômen, porção superior dos braços ou coxas.

A autoadministração de LONQUEX® deve ser realizada apenas por pacientes devidamente treinados e que tenham acesso ao aconselhamento de especialista. A primeira administração de LONQUEX® deve ser realizada sob supervisão médica.

Na ausência de estudos de compatibilidade, LONQUEX® não deve ser misturado com outros medicamentos.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes da administração. Apenas soluções límpidas, incolores e livres de partículas devem ser utilizadas.

LONQUEX® deve ser retirado do refrigerador cerca de 30 minutos antes da administração, para permitir que alcance temperatura confortável (15°C - 25°C) para injeção.

Agitação vigorosa deve ser evitada, pois pode causar a agregação do lipegfilgrastim, tornando-o biologicamente inativo.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do Perfil de Segurança

Os eventos indesejáveis mais frequentes são dores musculoesqueléticas. As dores musculoesqueléticas são geralmente de gravidade leve à moderada, transientes e podem ser controladas na maioria dos pacientes com analgésicos padrões.

Síndrome de extravasamento capilar, que pode ser um risco à vida caso o tratamento não seja iniciado imediatamente após sua identificação, foi relatado principalmente em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia após administração de G-CSF ou derivados (vide item “4. Advertências e Precauções” e subseção Descrição das Reações Adversas abaixo).

### Resumo tabulado das reações adversas

A segurança de lipegfilgrastim foi avaliada com base nos resultados de estudos clínicos que incluíram 506 pacientes e 76 voluntários saudáveis, que foram tratados com lipegfilgrastim ao menos uma vez.

As reações adversas listadas abaixo na Tabela 3 estão classificadas de acordo com a Classe de Sistema Orgânico, e estão classificadas pela frequência segundo as seguintes convenções: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ), desconhecida (frequência não pôde ser estimada com base nos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, os eventos são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 3** Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Comum	Trombocitopenia*
	Incomum	Leucocitose*, Esplenomegalia*
Distúrbios do sistema imune	Incomum	Reações de hipersensibilidade*
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Comum	Hipocalemia*
Distúrbios do Sistema Nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios Vasculares	Desconhecida	Síndrome do extravasamento capilar*
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Incomum	Reações adversas pulmonares*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Comum	Reações na pele*
	Incomum	Reações no local de aplicação*



Distúrbios musculoesqueléticas e do tecido conectivo	Muito Comum	Dores musculoesqueléticas*
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	Dor torácica
Investigações	Incomum	Aumento da fosfatase alcalina sanguínea*, aumento da lactato desidrogenase sanguínea*
* Vide subseção Descrição das Reações Adversas abaixo.		

#### Descrição das Reações Adversas

Trombocitopenia e leucocitose foram relatadas (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Esplenomegalia, geralmente assintomática, foi relatada (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Reações de hipersensibilidade tais como reações alérgicas na pele, urticária, angioedema e reações alérgicas graves podem ocorrer.

Hipocalemia foi relatada (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Reações adversas pulmonares, em particular pneumonia intersticial, foram relatadas (vide item “5. Advertências e Precauções”). Estas reações adversas pulmonares podem também incluir edema pulmonar, infiltrados pulmonares, fibrose pulmonar, falência respiratória ou SDRA (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Reações na pele tais como eritema e *rash* podem ocorrer.

Reações no local de aplicação, tais como endurecimento e dor no local de aplicação podem ocorrer.

As reações adversas mais frequentes são dores musculoesqueléticas tais como dor óssea e mialgia. As dores musculoesqueléticas são geralmente de gravidade leve à moderada, transientes e podem ser controladas na maioria dos pacientes com analgésicos padrões.

Elevações reversíveis, de leves à moderadas, da fosfatase alcalina e da lactato desidrogenase podem ocorrer, sem efeitos clínicos associados. Tais reações provavelmente estão relacionadas ao aumento do número de neutrófilos.

Algumas reações adversas ainda não foram observadas com o uso do lipegfilgrastim, mas são aceitas como sendo atribuídas ao G-CSF e derivados:

#### *Distúrbios do sangue e sistema linfático*

- Ruptura esplênica, incluindo alguns casos fatais (vide item “5. Advertências e Precauções”).
- Crise falcêmica em pacientes com anemia falciforme (vide item “5. Advertências e Precauções”).

#### *Distúrbios vasculares*

- Síndrome do extravasamento capilar: casos de síndrome do extravasamento capilar foram relatados após administração de G-CSF ou derivados no período de pós-comercialização. Estes geralmente ocorreram em pacientes com doenças malignas avançadas, com septicemia, recebendo múltiplas medicações quimioterápicas ou submetidos à aférese (vide item “4. Advertências e Precauções”).

#### *Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos*

- Dermatose neutrofilica febril aguda (Síndrome de Sweet).
- Vasculite cutânea.

#### *População pediátrica*

A experiência com pacientes pediátricos é limitada a estudo clínico fase I de dose única, conduzido com 21 pacientes de idade entre 2 e < 18 anos (vide item “2. Resultados de Eficácia”, que não indicou diferença no perfil de segurança do lipegfilgrastim em pacientes pediátricos quando comparado ao perfil em pacientes adultos. As reações adversas relatadas incluíram dor nas costas, dor óssea e aumento da contagem neutrofilica (1 evento de cada reação adversa descrita).

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### 10. SUPERDOSE

Não existe experiência de overdose com LONQUEX® (lipegfilgrastim). No caso de superdose, a contagem de leucócitos e plaquetas deve ser realizada regularmente, e o tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorado (através de exame clínico, ultrassom).

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### DIZERES LEGAIS



MS nº: 1.5573.0032

Farm. Resp.: Fernanda de Carvalho Ferreira Manfredini - CRF-SP nº: 61.972

**Fabricado por:**

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.  
Kfar Saba – Israel

**Embalado por:**

Merckle GmbH  
Blaubeuren-Weiler - Alemanha

**Importado por:**

Teva Farmacêutica Ltda.  
Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar  
São Paulo - SP  
CNPJ nº 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

**Atendimento ao Consumidor:**

SAC Teva 0800-777-8382  
[www.tevabrasil.com.br](http://www.tevabrasil.com.br)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/02/2023.**





## Anexo B

### Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/04/2016	1574508/16-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/04/2016	1574508/16-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	BU_04	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD INC X 0,6 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
30/09/2016	2343126/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/09/2016	2343126/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP / VPS BU_07	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD INC X 0,6 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
31/07/2017	1595677/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP/VPS BU_08	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD INC X 0,6 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
19/10/2018	1015259/18-8	Notificação de Alteração de	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E	VP/VPS BU_09	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD INC X



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Texto de Bula - RDC 60/12					PRECAUÇÕES		0,6 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
11/12/2018	1166599/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/09/2015	0835257/15-7	Alteração de Texto de Bula	30/10/2018	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS BU_10	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD INC X 0,6 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
21/01/2019	0057150194	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/01/2017  21/05/2018	0147765/17-0  0421081/18-6	Inclusão do local de fabricação do produto a Granel  Inclusão do local de fabricação do produto em sua Embalagem primária	24/12/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS BU_11	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD INC X 0,6 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
11/03/2020	0741981/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/03/2020	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/03/2020	RESULTADOS DE EFICÁCIA REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS BU_12	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD INC X 0,6 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
12/04/2021	1400171213	Notificação de Alteração de	12/04/2021	-	Notificação de Alteração de	11/03/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS BU_13	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD INC X



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Texto de Bula - RDC 60/12			Texto de Bula - RDC 60/12				0,6 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
10/02/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/02/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/02/2023	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS BU_13	10 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD INC X 0,6 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA