

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Granocyte 34 millions UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion dans une seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lénograstim* (rHuG-CSF) 33,6 millions d'unités internationales (équivalent à 263 microgrammes) par ml après reconstitution.

* Produit par technologie recombinante de l'ADN dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)

Excipient à effet notoire:

phénylalanine.

Pour la liste complète des excipients: voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion.

- poudre blanche
- solvant: solution limpide et incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Granocyte[®] est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans pour :

- La réduction de la durée de la neutropénie chez les patients (avec une néoplasie non-myéloïde) subissant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque plus élevé de neutropénie sévère prolongée.
- La réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications qui y sont associées chez les patients en cours de traitement par chimiothérapies avec des effets cytotoxiques établies et associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.
- La mobilisation des cellules précurseurs hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs - CSPs) chez les patients et chez les donneurs sains.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Granocyte peut être administré en injection sous-cutanée ou en infusion intraveineuse. La manipulation particulière et les instructions pour la préparation sont décrites en rubrique 6.6.

Posologie

Le traitement doit être uniquement administré en collaboration avec un centre expérimenté en oncologie et/ou hématologie.

- La dose recommandée de Granocyte est de 19,2 MUI (150 µg) par m² et par jour, ce qui équivaut à 0,64 MIU (5 µg) par kilo et par jour, pour:
 - la greffe de cellules-souche périphérique ou de moelle osseuse,

- les chimiothérapies cytotoxiques établies,
- la mobilisation de PBPCs après chimiothérapie.

Granocyte 34 millions UI/ml est utilisé chez les patients de surface corporelle jusqu'à 1,8 m².

- Pour la mobilisation de CSPs par Granocyte seul, la dose recommandée est de 1,28 MUI (10 µg) par kg et par jour.

Adultes

- Après une greffe de cellules-souche périphériques ou de moelle osseuse
Granocyte doit être administré quotidiennement à la dose recommandée de 19,2 MUI (150 µg) par m² et par jour en perfusion I.V. de 30 minutes, diluée dans du sérum salé isotonique ou en injection sous-cutanée. La première dose ne doit pas être administrée endéans les 24 heures suivant l'infusion de la moelle. L'administration doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé avec un retour à un nombre de neutrophiles stable et compatible avec l'arrêt du traitement, avec si nécessaire, un maximum de 28 jours consécutifs de traitement.
Il est prévu qu'au jour 14 après la greffe de moelle, 50% des patients auront récupéré un nombre normal de neutrophiles.

- Après une chimiothérapie cytotoxique établie
Granocyte doit être utilisé quotidiennement à la dose recommandée de 19,2 MUI (150 µg) par m² et par jour en injection sous-cutanée. La première dose ne doit pas être administrée moins de 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique (voir 4.4 et 4.5). L'utilisation quotidienne de Granocyte doit être poursuivie jusqu'à ce que la date du nadir attendu soit passée et que le nombre de neutrophiles soit retourné à un niveau stable compatible avec l'arrêt du traitement, avec si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement.
Une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles peut survenir dans les 2 premiers jours du traitement; toutefois, le traitement par Granocyte ne doit pas être arrêté, car avec la poursuite du traitement, le nadir survient habituellement plus tôt et la récupération survient plus rapidement si le traitement se poursuit.

- Pour la mobilisation de cellules précurseurs hématopoïétiques dans le sang (CSPs)
Après chimiothérapie, Granocyte doit être administré quotidiennement, à la dose recommandée de 19,2 MUI (150 µg) par m² et par jour en injection sous-cutanée débutant endéans les 1 à 5 jours suivant la fin de la chimiothérapie, en fonction du schéma chimiothérapeutique administré pour la mobilisation. Granocyte doit être administré jusqu'à la dernière leucaphérèse.
La leucaphérèse devrait avoir lieu lorsque le nombre des leucocytes, après le nadir, est en augmentation ou après évaluation des numérations des cellules CD34⁺ établies par une méthode validée. Chez les patients qui n'ont pas été intensivement pré-traités par chimiothérapie, une leucaphérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de $\geq 2.0 \times 10^6$ cellules CD34⁺ collectées par kg.
Pour mobiliser les CSPs avec le Granocyte seul, celui-ci doit être administré quotidiennement à la dose recommandée de 1,28 MUI (10 µg) par kg et par jour en injection sous-cutanée pendant 4 à 6 jours. La leucaphérèse devrait avoir lieu entre les jours 5 et 7. Chez les patients qui n'ont pas été intensivement traités par chimiothérapie, une leucaphérèse est, dans la plupart des cas, suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de $\geq 2.0 \times 10^6$ cellules CD34⁺ collectées par kg.
Chez les donneurs sains, une dose quotidienne de 10 µg/kg administrée par voie sous-cutanée pendant 5-6 jours permet une collecte de cellules CD34⁺ de $\geq 3 \times 10^6$ par kg de poids corporel après une seule leucaphérèse chez 83% des sujets et après 2 leucaphérèses chez 97%.

Patients âgés

Les essais cliniques réalisés avec Granocyte comprenaient un petit nombre de patients âgés jusqu'à 70 ans, mais des études spécifiques n'ont pas été entreprises chez des patients âgés dès lors des doses spécifiques ne peuvent donc pas être recommandées.

Population pédiatrique

La dose chez les enfants âgés de plus de 2 ans et chez les adolescents est la même que celle chez les adultes lorsqu'elle est utilisée pour réduire la durée de la neutropénie après une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse ou après une chimiothérapie cytotoxique. Des données très limitées sur la mobilisation des cellules précurseurs périphériques à la dose adulte sont disponibles.

L'innocuité et l'efficacité de Granocyte chez des enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Granocyte 34 millions UI/ml peut être utilisé chez les patients avec une surface corporelle allant jusqu'à 1,8 m².

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Granocyte ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis car le médicament peut réduire la myélotoxicité mais pas la toxicité globale des médicaments cytotoxiques.

Il ne doit pas être administré en même temps qu'une chimiothérapie cytotoxique.

Il ne doit pas être administré à des patients

- ayant une néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie myéloïde aiguë *de novo*
- ayant une leucémie myéloïde aiguë *de novo* et âgés de moins de 55 ans, et/ou
- ayant une leucémie myéloïde aiguë *de novo* avec une cytogénétique favorable, entre autres t(8;21), t(15;17) et inv(16).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Croissance cellulaire maligne

Le granulocyte-colony stimulating factor peut activer la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets semblables peuvent être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de Granocyte à des patients atteints de myélodysplasie, de leucémie myéloïde aiguë secondaire ou de leucémie myélogène chronique n'ont pas été établies. En conséquence, il ne doit pas être utilisé dans ces indications. Une attention particulière est requise pour distinguer le diagnostic d'une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie myéloïde aiguë.

Les essais cliniques n'ont pas établi si Granocyte influence la progression des syndromes myélodysplasiques vers une leucémie myéloïde aiguë.

La prudence est requise en cas d'utilisation dans toute situation de syndrome préleucémique.

Comme certaines tumeurs non spécifiques peuvent exceptionnellement exprimer un récepteur au G-CSF, une attention particulière doit être apportée envers une croissance tumorale inattendue et constatée lors du traitement par rHuG-CSF.

- Chez les enfants avec LAL (Leucémie Aiguë Lymphoblastique)

Un risque augmenté de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de syndrome myélodysplasique associé aux G-CSFs a été rapporté chez des enfants atteints de LAL.

Un risque comparable a été établi par une revue systématique de 25 études randomisées contrôlées chez 12 804 patients adultes atteints de tumeur solide ou de lymphome, risque qui est cependant sans impact négatif sur les résultats à long terme chez les adultes étudiés.

Par conséquent, Granocyte 34 million IU/ml devrait être utilisé chez les enfants, en particulier ceux dont le pronostic à long terme est favorable, uniquement après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfices à court terme versus risques à long terme.

- Leucocytose

Au cours des essais cliniques, il n'a jamais été observé de leucocytose $> 50 \times 10^9/l$ chez les 174 patients traités par $5 \mu\text{g/kg/j}$ ($0,64 \text{ MUI/kg/j}$) après une greffe de moelle.

Une numération des globules blancs $> 70 \times 10^9/l$ a été observée chez moins de 5 % des patients qui ont reçu une chimiothérapie cytotoxique et traités par Granocyte à $5 \mu\text{g/kg/j}$ ($0,64 \text{ MUI/kg/j}$). Aucun événement indésirable directement imputable à ce degré de leucocytose n'a été rapporté.

Eu égard aux risques potentiels associés aux leucocytoses sévères, une numération leucocytaire doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement par Granocyte. Si le nombre de leucocytes dépasse $50 \times 10^9/l$ après la date attendue du nadir, Granocyte doit être arrêté immédiatement.

Lors de mobilisation des CPSs, une suspension du traitement par Granocyte est recommandée si le nombre de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/l$.

- Effets indésirables pulmonaires

De rares ($>0,01\%$ et $<0,1\%$) effets indésirables pulmonaires, en particulier pneumonie interstitielle, ont été rapportés après administration de G-CSFs.

Les patients avec des antécédents récents d'infiltrations pulmonaires ou de pneumonie peuvent avoir un risque plus élevé.

Le début de symptômes ou de signes pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltrations pulmonaires avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent représenter les premiers symptômes d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS).

Granocyte doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit dès lors être initié.

Chez des donneurs et des patients, des événements indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltrations pulmonaires, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés après commercialisation.

En cas d'événements indésirables pulmonaires suspectés ou confirmés, l'arrêt du traitement par Granocyte doit être envisagé et accompagné d'une prise en charge médicale appropriée.

- Évènements thromboemboliques veineux et artériels

Des cas de thromboembolie veineuse (tels que des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires) et de thromboembolie artérielle (tels que des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux) ont été rapportés chez des donneurs traités par lénograstim. Une surveillance étroite est recommandée chez les donneurs et les patients présentant des facteurs de risque connus de thrombose (voir rubrique 4.8).

- Dans la greffe de cellules précurseurs périphériques ou de moelle osseuse

Une attention particulière sera portée à la récupération plaquettaire car dans des études contrôlées en double aveugle, la numération plaquettaire moyenne était plus basse chez les patients traités par Granocyte comparé au placebo.

L'effet de Granocyte sur l'incidence et la sévérité de la maladie aiguë et chronique de greffe-versus-hôte n'a pas été déterminé précisément.

- Dans les chimiothérapies cytotoxiques établies

L'utilisation de Granocyte n'est pas recommandée 24 heures avant et jusqu'à 24 heures après la fin de la chimiothérapie (voir rubrique 4.5)

L'innocuité de l'utilisation de Granocyte en association avec des agents anticancéreux caractérisés par une myélotoxicité cumulative ou à toxicité prédominante sur la lignée plaquettaire (nitrosourées - mitomycine) n'a pas été démontrée. L'administration de Granocyte peut aggraver la toxicité de ces agents, notamment au niveau des plaquettes.

- Risques associés à l'accroissement des doses de chimiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de Granocyte doivent encore être établies dans le cas de la chimiothérapie intensive. Il ne doit pas être utilisé pour diminuer, au-delà des limites établies, les intervalles entre les cycles de chimiothérapie ni pour en augmenter les doses. En effet, des effets toxiques (autres que

myéloïdes) ont été des facteurs limitants dans un essai de phase II d'intensification de chimiothérapie avec Granocyte.

- Précautions particulières dans la mobilisation des CSPs

Choix de la méthode de mobilisation

Des études cliniques effectuées au sein d'une même population de patients ont montré que, par rapport à l'administration de Granocyte seule, celle faite après chimiothérapie entraîne une mobilisation plus élevée de CSPs, les mesures étant effectuées dans le même laboratoire. Cependant le choix entre ces deux méthodes de mobilisation doit prendre en considération l'ensemble des objectifs thérapeutiques pour chaque patient.

Traitement antérieur par radiothérapie et/ou par des agents cytotoxiques

Chez des patients ayant, antérieurement, été soumis, à une chimiothérapie myélosuppressive intensive et/ou à un traitement par radiothérapie, il peut se révéler difficile d'obtenir le seuil minimum acceptable de CSPs ($\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg) et par conséquent une récupération hématologique suffisante.

La greffe des CSPs devrait être planifiée dès le début du traitement des patients et une attention particulière portée au nombre de CSPs mobilisées avant l'administration d'une chimiothérapie à forte dose.

Si les gains devaient se révéler insuffisants, le programme de greffe devrait être remplacé par d'autres formes de traitement.

Evaluation u rendement des collectes de CSPs

Une attention particulière doit être portée à la méthode de quantification des CSPs collectées compte-tenu de la variabilité des résultats de la détermination des cellules CD34⁺ observée entre différents laboratoires en utilisant la technique de cytométrie de flux.

Le rendement minimum des cellules CD34⁺ n'est pas clairement défini. La recommandation d'un seuil minimum de $\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg pour obtenir une récupération hématologique adéquate est basée sur des résultats publiés dans la littérature. Des rendements supérieures à 2×10^6 cellules CD34⁺/kg sont associées à une récupération plus rapide, y compris celle des plaquettes, alors que des collections inférieures sont associées à une récupération plus lente.

- Chez les donneurs sains

Le procédé de mobilisation des CSPs qui est un traitement sans bénéfice direct pour la personne saine ne doit être envisagé qu'en conformité avec la réglementation locale comme pour le don de moelle osseuse, lorsque d'application.

L'efficacité et l'innocuité de Granocyte n'ont pas été évaluées chez les donneurs âgés de plus de 60 ans, pour lesquels le procédé ne peut donc pas être recommandé. En fonction de certaines règles locales et par manque d'études, les donneurs mineurs ne doivent pas être pris en considération.

Le procédé de mobilisation des CSPs doit être envisagé pour les donneurs qui correspondent aux critères cliniques et de laboratoire habituels acceptables pour le don de moelle osseuse, en particulier des valeurs hématologiques normales.

Une hyperleucocytose prononcée ($WBC \geq 50 \times 10^9 /l$) a été observée chez 24% des sujets étudiés.

Une thrombopénie (numération plaquettaire $<100 \times 10^9 /l$) liée à l'aphérèse a été observée chez 42% des patients suivis et des valeurs $<50 \times 10^9 /l$ ont été occasionnellement notées après des leucaphérèses sans effets indésirables cliniques liés. Tous les patients se sont rétablis.

Par conséquent, une leucaphérèse ne devrait pas être réalisée chez des donneurs traités par anticoagulants ou qui ont des déficiences connues dans l'hémostase. Si plus d'une leucaphérèse est requise, il faut prêter particulièrement attention aux patients dont la numération plaquettaire est $<100 \times 10^9 /l$ avant apherèse; en général, une apherèse ne devrait pas se faire si la numération plaquettaire est $<75 \times 10^9/l$.

L'insertion d'un cathéter veineux central doit être évitée si possible lorsque l'on considère l'accès veineux dans la sélection de donneurs.

Chez les donneurs sains des modifications cytogénétiques transitoires ont été observés après traitement par G-CSF. La signification de ces modifications n'est pas connue.

Le suivi de la sécurité à long terme chez les donneurs sains est en cours. Néanmoins le risque de promouvoir un clone myéloïde malin ne peut être exclu. Il est recommandé que le centre d'aphérèse effectue un enregistrement et un suivi systématiques des greffes de cellules-souche pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la sécurité à long terme.

- Chez les receveurs de cellules-souche périphériques allogéniques mobilisées par Granocyte La greffe de cellule-souche allogénique peut être associée à un risque accru de GVH (greffon contre l'hôte) chronique et les données sur le fonctionnement du greffon à long-terme sont peu abondantes.

- Autres précautions spéciales

L'innocuité et l'efficacité de Granocyte n'ont pas été établies chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale ou hépatique.

Chez les patients présentant une diminution substantielle des progéniteurs myéloïdes (p.e. après un traitement radiothérapeutique ou chimiothérapeutique antérieur intensif), la réponse neutrophile est parfois diminuée et la tolérance de Granocyte n'a pas été établie.

Suite à l'administration de facteurs de stimulation granulocytaire (G-CSFs), y compris le lénograstim (voir rubrique 4.8), des cas fréquents mais généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas très rares de rupture splénique ont été observés chez des donneurs sains et chez des patients. Par conséquent, la taille de la rate doit être surveillée attentivement (par exemple: examen clinique, échographie). Si une hypertrophie de la rate est observée pendant le traitement par lénograstim, des mesures thérapeutiques adaptées doivent être instaurées y compris l'arrêt de l'administration du produit.

Un diagnostic de rupture splénique doit être envisagé lorsque des douleurs de la partie supérieure gauche de l'abdomen ou de l'extrémité de l'épaule sont rapportées.

Un syndrome de fuite capillaire a été rapporté après l'administration de G-CSFs et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration.

Si les patients développent des symptômes de syndrome de fuite capillaire, l'administration de lénograstim doit être interrompue, et un traitement symptomatique approprié, pouvant inclure le recours à des soins intensifs, doit être instauré (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de lénograstim chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose peut potentiellement être associée à la survenue de crise drépanocytaire. Par conséquent, Granocyte doit être prescrit avec précaution chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose.

Une glomérulonéphrite a été rapportée chez les patients et les donneurs recevant du lénograstim. Généralement, les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après une réduction de dose ou l'arrêt du G-CSF. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée.

Granocyte contient de la phénylalanine qui peut être nocive pour les patients souffrant de phénylcétonurie.

Une aortite a été signalée après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis comprenaient: fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C-réactive et nombre de globules

blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.

Traçabilité :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Etant donné la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à la chimiothérapie cytotoxique, l'utilisation de Granocyte n'est pas recommandée dans la période allant de 24 heures avant jusque 24 heures après la chimiothérapie (voir rubrique 4.4).

Les interactions possibles avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétique et les cytokines restent à déterminer dans des essais cliniques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de lénograstim chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Granocyte ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si le lénograstim est excrété dans le lait maternel humain. L'excrétion du lénograstim dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Granocyte.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance est comparable chez les enfants, les adolescents et les adultes.

- **En cas de greffe de cellules-souche périphériques ou de moelle**

Dans des essais contrôlés en double-aveugle, la numération plaquettaire moyenne était plus faible chez les patients traités par Granocyte que dans le groupe placebo sans augmentation de l'incidence des phénomènes hémorragiques, et le nombre médian de jours entre la greffe et la dernière transfusion de plaquettes était similaire dans les 2 groupes (voir rubrique 4.4).

- **En cas de greffe de cellules-souche périphériques ou de moelle et de neutropénie induite par la chimiothérapie**

Dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (15%) étaient identiques chez les patients traités par Granocyte ou par placebo. Ces effets indésirables étaient les mêmes que ceux habituellement rencontrés dans les protocoles de conditionnement et ceux observés chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient infections/inflammations de la cavité buccale, septicémie et infection, fièvre, diarrhée, douleur abdominale, vomissements, nausée, rash, alopecie et céphalées.

- **Dans la mobilisation de CSPs chez les donneurs sains**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été transitoires et d'intensité faible à modérée : douleurs, douleurs osseuses, douleurs dorsales, asthénie, fièvre, céphalées et nausées, élévation des ALAT/ASAT, des phosphatases alcalines et du taux de LDH.

Une thrombopénie due au procédé d'aphérèse et une leucocytose ont été observées chez respectivement 42% et 24 % des sujets étudiés.

Des cas fréquents mais généralement asymptomatiques de splénomégalie et de très rares cas de rupture splénique ont été rapportés.

Des réactions allergiques incluant une anaphylaxie ont été très rarement rapportées après la première administration sous cutanée de lénograstim.

• **Effets indésirables pouvant engager le pronostic vital, rapportés depuis la mise sur le marché (Adverse Drug Reaction – ADR)**

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) depuis la mise sur le marché, principalement chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (voir rubrique 4.4).

Fréquence des effets indésirables sur base de données des études cliniques et de la surveillance post-marketing. Très fréquent ($\geq 10\%$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); très rare ($\leq 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Investigations	Augmentation de LDH					Augmentation de la Protéine C-réactive
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hyperleucocytose, Thrombocytopénie	Splénomégalie			Rupture de la rate ⁵	
Affections du système nerveux	Céphalées, Asthénie					
Affections vasculaires			Syndrome de fuite capillaire ⁶	Aortite		Thromboembolie veineuse Thromboembolie artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hémoptysie ⁸	Cedème pulmonaire ³ , Pneumonie interstitielle, Infiltrations pulmonaires, Fibrose pulmonaire Hémorragie pulmonaire ⁸		
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Vascularite cutanée, Syndrome de Sweet ⁴ , Erythème noueux,	

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
					Pyoderma gangrenosum, Syndrome de Lyell	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculo-squelettiques ⁷	Douleur ¹				
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au niveau du site d'injection				
Affections du système immunitaire					Réaction allergique, Choc anaphylactique	
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'ASAT/ALAT ² , Augmentation de la phosphatase alcaline					

- 1 / Le risque d'apparition de douleur augmente chez les sujets qui ont des valeurs élevées de pics de leucocytes, surtout lorsque les leucocytes $\geq 50 \times 10^9/l$.
- 2 / Une augmentation transitoire de l'ASAT et/ou l'ALAT a été observée. Dans la plupart des cas, les anomalies de la fonction hépatique se sont améliorées après l'arrêt du traitement par le lénograstim.
- 3 / Certains de ces cas rapportés ont abouti à une insuffisance respiratoire ou à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS) pouvant être fatals.
- 4 / Le syndrome de Sweet, l'érythème noueux et la pyoderma gangrenosum ont été rapportés principalement chez des patients présentant des hémopathies malignes, condition connue pour être associée à une dermatose neutrophile, mais également dans la neutropénie non maligne.
- 5 / La rupture de la rate après administration de G-CSFs (voir rubrique 4.4) a été rapportée chez des donneurs sains et chez des patients.
- 6 / Des cas de syndromes de fuite capillaire pouvant engager le pronostic vital ont été rapportés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).
- 7 / incluant douleur osseuse, douleur dorsale, arthralgie, myalgie et douleur dans les extrémités.
- 8 / Des effets indésirables pulmonaires ont été rapportés tels que dyspnée, hypoxie ou hémoptysie, incluant très rarement un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage de Granocyte n'ont pas été établis (voir rubrique 5.3.).

L'arrêt du traitement par Granocyte entraîne habituellement une diminution de 50% des neutrophiles circulants dans les 1 à 2 jours, avec retour aux valeurs normales en 1 à 7 jours.

Une numération leucocytaire voisine de $50 \times 10^9/L$ a été observée chez 1 patient sur les 3 qui avaient reçu la plus forte dose de $40 \mu\text{g/kg/jour}$ ($5,12$ Millions UI/kg/jour) de Granocyte, au 5ème jour de traitement.

Chez l'homme, des doses allant jusqu'à $40 \mu\text{g/kg/jour}$ n'ont pas provoqué d'effet toxique à l'exception de douleurs osseuses et musculaires.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Cytokines

Code ATC: L03A A10

Lénograstim (rHuG-CSF) appartient au groupe des cytokines, protéines biologiquement actives qui régulent la différenciation et la croissance cellulaires.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le rHuG-CSF est un facteur qui stimule les progéniteurs de polynucléaires neutrophiles comme cela a été démontré par l'augmentation du nombre de CFU-S et CFU-GM dans le sang périphérique.

Granocyte induit dans les 24 heures suivant son administration une augmentation prononcée du taux des neutrophiles du sang périphérique.

Les augmentations du taux des neutrophiles sont dose-dépendantes entre 1 et $10 \mu\text{g/kg/jour}$. A la dose recommandée des administrations répétées entraînent une augmentation de la réponse neutrophile. Les neutrophiles produits en réponse au Granocyte présentent des fonctions chimiotactiques et phagocytaires normales.

Comme avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, les G-CSF ont démontré in vitro des propriétés stimulatrices sur les cellules endothéliales humaines.

Efficacité clinique et innocuité

L'utilisation de Granocyte chez les patients qui reçoivent une greffe de moelle ou qui sont traités par une chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de la durée de la neutropénie et de ses complications associées.

L'administration de Granocyte seul ou après chimiothérapie mobilise les cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. Ces cellules autologues (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells) peuvent être recueillies et perfusées après chimiothérapie cytotoxique à haute dose, soit à la place soit en association à une greffe de moelle.

Les CSPs perfusées à nouveau obtenues par mobilisation avec Granocyte, se sont révélées capables de reconstituer l'hématopoïèse et d'accélérer la greffe. L'indépendance des patients vis-à-vis des

transfusions plaquettaires est ainsi acquise plus rapidement par rapport à la greffe autologue de moelle.

Une analyse groupée des résultats de 3 études double-aveugle contrôlées par placebo chez 861 patients (n = 411³ 55 ans) a montré un rapport bénéfice/risque favorable de l'administration du lénograstim chez des patients âgés de plus de 55 ans entamant une chimiothérapie conventionnelle pour leucémie myéloïde aiguë *de novo*, à l'exception des leucémies myéloïdes aiguës avec bons cytogénétiques entre autres t(8;21), t(15;17) et inv(16).

Le bénéfice dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 55 ans se traduisait par une accélération induite par lénograstim de la récupération neutrophile, une augmentation du pourcentage de patients sans épisodes infectieux, une diminution de la durée de l'infection, une diminution de la durée de l'hospitalisation, une diminution de la durée de l'antibiothérapie IV. Toutefois, ces bénéfices n'étaient pas accompagnés d'une diminution de l'incidence des infections sévères ou à risque mortel ni d'une diminution de la mortalité par infection.

Les résultats d'une étude contrôlée versus placebo, en double-aveugle, conduite chez 446 patients souffrant de leucémie myéloïde aiguë *de novo* ont montré que dans le sous-groupe de 99 patients avec bons cytogénétiques la survie sans événements était significativement inférieure dans le bras lénograstim par rapport au placebo et qu'il y avait une tendance à une survie globale inférieure dans le bras lénograstim par rapport aux résultats observés dans le sous-groupe de patients avec mauvais cytogénétiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

La pharmacocinétique de Granocyte est dose et temps dépendants.

Au cours d'administrations répétées, les concentrations sériques maximales en fin de perfusion IV ou après injection SC sont proportionnelles à la dose injectée. Les administrations répétées de Granocyte par l'une ou l'autre voie d'injection n'ont montré aucun signe d'accumulation du produit.

A la dose recommandée, la biodisponibilité absolue de Granocyte est de 30%. Le volume de distribution apparent (VD_{ss}) est approximativement de 1 l/kg et le temps de résidence moyen proche de 7 h après administration sous-cutanée.

Élimination

A l'état d'équilibre (après administrations répétées), la demi-vie d'élimination sérique apparente de Granocyte est de 3 à 4 h après injection sous-cutanée et plus courte (1 à 1,5 h) après perfusions IV répétées.

La clairance plasmatique du rHuG-CSF est multipliée par 3 (de 50 à 150 ml/min) au cours d'administrations répétées par voie SC. Lénograstim est faiblement excrété dans les urines sous forme inchangée (moins de 1% de la dose), et est apparemment métabolisé en peptides.

Le pic sérique de lénograstim est proche de 100 pg/ml/kg à la dose recommandée après administrations répétées (s.c.). Il existe une corrélation positive entre la dose et la concentration sérique de Granocyte et entre la réponse neutrophile et la quantité totale de lénograstim retrouvée dans le sérum.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, les études de toxicité aiguë (jusqu'à 1000 µg/kg/jour chez la souris) et subaiguë (jusqu'à 100 µg/kg/jour chez le singe) ont montré que les effets du surdosage se limitaient à un effet pharmacologique exagéré et réversible.

Il ne ressort pas des études chez le rat et le lapin que Granocyte soit tératogène. Une augmentation de l'incidence des pertes embryonnaires a été observée chez le lapin, mais on n'a pas observé de malformation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Arginine - phenylalanine - méthionine - mannitol (E 421) - polysorbate 20 - acide chlorhydrique dilué (pour l'ajustement du pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

30 mois

Après reconstitution ou dilution, une utilisation immédiate est recommandée.

Toutefois une stabilité in-use de 24 h entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) a été démontrée pour le médicament reconstitué/dilué.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution/dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

263 microgrammes de poudre dans un flacon (verre de type 1), avec un bouchon de caoutchouc (type 1 butylcaoutchouc)

+ 1 ml de solvant dans une seringue préremplie (verre de type 1) avec un capuchon

+ 2 aiguilles (19G et 26G); présentations de 1 ou 5.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour la préparation

Les flacons de Granocyte sont à usage unique.

Granocyte doit être reconstitué avant l'administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Préparation de la solution reconstituée

Ajouter de manière aseptique le contenu extractible d'une seringue pré-remplie de solvant pour Granocyte en utilisant l'aiguille 19G fournie et la seringue jetable pré-remplie de solvant pour Granocyte prête à l'emploi au flacon de Granocyte.

Agiter doucement jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter vigoureusement.
La solution parentérale reconstituée doit avoir un aspect transparent, sans particules.
Administer la solution reconstituée de préférence immédiatement après la préparation.
Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué/dilué, voir rubrique 6.3.

Préparation pour administration sous-cutanée

Préparer la solution reconstituée comme décrit ci-dessus.
Sans retirer l'aiguille 19G et la seringue du flacon, prélever le volume requis de la solution reconstituée du flacon.
Remplacer l'aiguille utilisée pour la reconstitution par l'aiguille 26G fournie pour l'administration sous-cutanée.
Administer immédiatement par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.2 pour les conditions de l'administration).

Préparation de la solution pour la perfusion I.V.

Pour l'administration intraveineuse, Granocyte doit être dilué après la reconstitution.
Préparer la solution reconstituée comme décrit ci-dessus.
Sans retirer l'aiguille et la seringue du flacon, prélever le volume requis de la solution reconstituée du flacon.
Diluer la solution reconstituée de Granocyte à la concentration requise en injectant la quantité nécessaire ou dans une solution de NaCl à 0,9% ou dans une solution de dextrose à 5%.
Administer par perfusion intraveineuse (voir rubrique 4.2 pour les conditions de l'administration).

Granocyte est compatible avec les dispositifs d'administration habituels lorsqu'il est dilué:
– dans du sérum physiologique à 0,9% (poches en chlorure de polyvinyle et bouteilles en verre),
– ou dans une solution de dextrose à 5% (bouteilles en verre).

Une dilution de Granocyte 34 millions UI/ml à une concentration finale inférieure à 0,32 MUI/ml (2,5 µg/ml) n'est pas recommandée.
Un flacon de Granocyte 34 millions UI/ml reconstitué ne doit pas être dilué dans un volume de plus de 100 ml.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Chugai Pharma France
Tour Pacific
11-13 Cours Valmy
92800 Puteaux
France

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique :	BE165724	
Luxembourg :	2009010071	
	0246434	1x flacon de poudre + 1 seringue préremplie + 2 aiguilles
	0246417	5x flacon de poudre + 1 seringue préremplie + 2 aiguilles

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 30 mai 1994

Date de dernier renouvellement: 13 août 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2025