ANSM - Mis à jour le : 03/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GRANOCYTE 34 Millions UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lénograstim* (rHu G-CSF)..... 33,6 millions d'Unités Internationales

(correspondant à 263 microgrammes)

Par ml après reconstitution

*Produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules d'Ovaire d'Hamster Chinois (CHO).

Excipient(s) à effet notoire : phénylalanine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie

- Poudre blanche
- Solvant : solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

GRANOCYTE est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans dans :

1) La réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.

2) La réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.

3) La mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells), chez les patients et chez les donneurs sains.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce traitement doit être instauré et suivi en collaboration avec un centre spécialisé en oncologie et/ou en hématologie.

La dose recommandée de GRANOCYTE est de 19,2 MUI (150 µg) par m² et par jour, dose d'efficacité équivalente à celle de 0,64 MUI (5µg) par kg et par jour :

- après greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques,
- après chimiothérapie cytotoxique établie,
- pour 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 PBPCs avec GRANOCYTE seul, la dose recommandée est de 1,28 MUI (10µg) par kg et par jour.

Adultes

Après greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement à la dose recommandée de 19,2 MUI (150 µg) par m² et par jour en perfusion IV de 30 minutes, diluée dans du sérum salé isotonique ou en injection sous cutanée SC. La première dose ne doit pas être administrée dans les 24 heures suivant la greffe de moelle osseuse.

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 de traitement.

Il est prévisible qu'au jour 14 après la greffe de moelle, 50% des patients auront récupéré un nombre de neutrophiles normal ou compatible, avec l'arrêt du traitement.

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 dans les 24 heures suivant la fin de la chimiothérapie cytotoxique (voir rubriques 4.4 et 4.5).

L'administration quotidienne de GRANOCYTE doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit retourné à un niveau stable et compatible avec l'arrêt du traitement, avec si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement.

Une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles peut apparaître dans les 2 premiers jours de traitement, toutefois le traitement par GRANOCYTE ne doit pas être arrêté, car avec la poursuite du traitement, le nadir survient plus tôt et la récupération plus rapidement.

Pour la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs) 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 entre le 1er et le 5ème jour après la fin de la chimiothérapie, en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé pour la mobilisation.

GRANOCYTE doit être maintenu jusqu'à la dernière leucophérèse.

La leucophérèse doit 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 seule leucophérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de ? $2,0x10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.

Pour mobiliser les PBPCs avec 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 leucophérèse doit avoir lieu entre les jours 5 et 7.

Chez les patients qui n'ont pas été intensivement pré-traités par chimiothérapie, une seule leucophérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de ? $2,0x10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.

Chez les donneurs sains, l'administration quotidienne par voie sous-cutanée pendant 5 à 6 jours d'une dose de 10µg/kg permet d'obtenir la collecte de ? $3,0x10^6$ cellules CD34+ collectées par kg à partir d'une seule leucophérèse chez 83% des sujets, à partir de 2 leucophérèses chez 97% des sujets.

Patients âgés

Les essais cliniques avec GRANOCYTE ont inclus un petit nombre de patients jusqu'à 70 ans, mais des études spécifiques n'ont pas été entreprises chez des patients âgés et des recommandations de doses spécifiques ne peuvent donc pas être faites.

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 des neutropénies après une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse ou après une chimiothérapie cytotoxique.

Des données très limitées sont disponibles dans la mobilisation des cellules souches périphériques à la dose adulte.

La tolérance 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 de surface corporelle allant jusqu'à 1,8 m².

Mode d'administration

GRANOCYTE peut être administré par injection sous-cutanée ou par perfusion intraveineuse. Des recommandations particulières pour la manipulation et la préparation du produit sont données dans la rubrique 6.6.

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 l'intensité de la dose d'une chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages et des associations établis, car le médicament peut réduire la myélotoxicité sans avoir d'effet sur la toxicité globale des chimiothérapies.

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

Il ne doit pas être administré à des patients :

- souffrant de néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aiguë myéloïde de novo ;
- âgés de moins de 55 ans et souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo et/ou

- souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo avec cytogénétique favorable : t (8;21), t (15;17) et inv (16).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Croissance des cellules malignes :

Les G-CSFs peuvent promouvoir la croissance de cellules myéloïdes in vitro et des effets similaires peuvent être observés avec certaines cellules non myéloïdes in vitro.

La tolérance et l'efficacité de GRANOCYTE chez des patients souffrant de syndrome myélodysplasique, de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé dans ces indications. Une attention particulière doit être apportée afin de différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde.

Les essais cliniques n'ont pas établi si GRANOCYTE influence la progression des syndromes myélodysplasiques en leucémies aiguës myéloïdes.

Une attention particulière doit donc être apportée dans son utilisation dans toute situation de syndrome préleucémique.

Etant donné que certaines tumeurs non spécifiques peuvent exceptionnellement exprimer un récepteur de G-CSF, il convient de surveiller particulièrement l'éventualité d'un regain de croissance tumorale lors d'un traitement par G-CSF.

Chez les enfants atteints de 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 cependant sans impact négatif sur les résultats à long terme chez les adultes étudiés.

Par conséquent, GRANOCYTE 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.

Hyperleucocytose :

Au cours des essais cliniques, il n'a jamais été observé d'hyperleucocytose > $50x10^9$/l chez les 174 patients traités par 5 µg/kg/j ($0,64x10^6$ UI/kg/j) après une greffe de moelle. Une numération des globules blancs > $70x10^9$/l a été observée chez moins de 5% des patients qui ont reçu une chimiothérapie et ont été traités par GRANOCYTE à 5 µg/kg/j ($0,64x10^6$ UI/kg/j). Aucun événement indésirable directement imputable à ce degré d'hyperleucocytose n'a été rapporté.

Eu égard aux risques potentiels associés aux hyperleucocytoses sévères, une numération leucocytaire doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement par GRANOCYTE.

Si le nombre de leucocytes dépasse $50x10^9$/l après la date attendue du nadir, GRANOCYTE doit être arrêté immédiatement.

Lorsque GRANOCYTE est administré pour mobiliser des PBPCs, GRANOCYTE doit être arrêté si le nombre de leucocytes dépasse $70x10^9$/l.

Effets indésirables pulmonaires :

De rares (> 0,01% et 0,1%) effets indésirables pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été rapportés après administration de G-CSFs.

Ce risque peut être accru chez les patients ayant eu un diagnostic récent d'infiltrations pulmonaires ou de pneumonie.

La survenue de signes ou de symptômes 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 aigu (SDRA).

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

Chez des donneurs sains et des patients, des évènements indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltrations pulmonaires, dyspnée et hypoxie) ont été rapportés après commercialisation. En cas d'évènement indésirable pulmonaire suspecté ou avéré, 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 (comme des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires) et de thromboembolie artérielle (comme 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 moelle osseuse ou de cellules souches périphériques :

Il convient d'être particulièrement attentif à la récupération plaquettaire car, dans les essais contrôlés, le nombre moyen de plaquettes était plus bas chez les patients traités par GRANOCYTE que ceux traités par placebo.

L'effet de GRANOCYTE sur l'incidence et la sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte, aiguë et chronique, n'a pas été encore clairement déterminé.

Au cours d'une chimiothérapie cytotoxique établie :

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

L'innocuité de l'utilisation de GRANOCYTE n'a pas été établie avec l'emploi des agents anticancéreux ayant une myélotoxicité cumulative ou prédominante sur la lignée plaquettaire (nitrosourées - mitomycine). Dans ces situations, l'utilisation de GRANOCYTE pourrait même conduire à une majoration des toxicités, notamment plaquettaires.

Risques associés à l'augmentation de doses de chimiothérapie :

La tolérance et l'efficacité de GRANOCYTE doivent encore être établies dans le contexte de chimiothérapies intensifiées.

Il ne doit pas être utilisé pour diminuer, au-delà des limites établies, l'intervalle entre les cycles ni pour augmenter les doses des chimiothérapies. En effet, dans un essai de phase II d'intensification avec GRANOCYTE, les toxicités non myéloïdes sont devenues les facteurs limitants.

Précautions particulières dans la mobilisation des PBPCs :

Choix de la méthode de mobilisation :

Des études cliniques effectuées dans une même population de patients ont montré que la mobilisation des PBPCs, mesurée par le même laboratoire était plus importante quand GRANOCYTE était utilisé après chimiothérapie que lorsqu'il était utilisé seul.

Cependant le choix entre ces deux méthodes de mobilisation doit prendre en considération l'ensemble des objectifs thérapeutiques pour chaque patient.

Traitement antérieur par des agents cytotoxiques et/ou par radiothérapie :

Chez des patients ayant été soumis antérieurement à une chimiothérapie intensive et/ou à un traitement par radiothérapie, il peut se révéler difficile d'obtenir le seuil minimum acceptable de PBPCs (? $2x10^6$ cellules $CD34^+$/kg) et par conséquent une récupération hématologique suffisante.

Une greffe des PBPCs doit être planifiée précocement au cours du traitement des patients et une attention particulière portée au nombre de PBPCs 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.

Détermination de la richesse des collections de PBPCs :

Une attention particulière doit être portée à la méthode de quantification des PBPCs 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. La recommandation d'un seuil minimum ? $2x10^6$ cellules $CD34^+$/kg pour obtenir une récupération hématologique correcte est basée sur des résultats publiés dans la littérature. Toutefois le seuil minimum n'est pas clairement défini. Des collections supérieures à $2x10^6$ 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 :

La mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique (PBPCs), procédure sans bénéfice direct pour les donneurs sains, doit impérativement être envisagée selon les réglementations nationales relatives aux dons de moelle osseuse quand celles-ci sont définies.

La tolérance et l'efficacité de GRANOCYTE n'ont pas été établies chez les donneurs âgés de plus de 60 ans. Dès lors, la procédure n'est pas recommandée chez ces sujets. Selon les réglementations nationales et en l'absence d'études spécifiques, des donneurs mineurs ne doivent pas être envisagés.

La mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique (PBPCs) ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques en particulier hématologiques retenus pour le don de moelle osseuse.

Une hyperleucocytose (leucocytes ? $50x10^9$/l) a été observée chez 24% des sujets étudiés.

Une thrombopénie (numération plaquettaire $100x10^9$/l) due au procédé d'aphérèse a été observée chez 42% des sujets étudiés et des valeurs $50x10^9$/l ont occasionnellement été notées après leucophérèse sans aucun signe clinique et avec retour aux valeurs normales dans tous les cas.

C'est pourquoi la mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique (PBPCs) ne doit pas être réalisée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou qui ont pu manifester des anomalies de l'hémostase. Lorsque plus d'une leucophérèse est nécessaire, une attention particulière doit être portée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est $100x10^9$/l avant l'aphérèse ; celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est $75x10^9$/l.

La sélection des donneurs doit être réalisée en tenant compte de la qualité de l'accès veineux, et l'insertion d'un cathéter veineux central doit être évitée autant que possible.

Des modifications cytogénétiques transitoires ont été observées chez les donneurs sains suite à l’utilisation de G-CSF. La signification de ces changements est inconnue.

Un suivi à long terme des données de tolérance des donneurs est en cours. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque donneur fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de cytaphérèse pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme.

Chez les receveurs de cellules souches allogéniques obtenues après mobilisation par GRANOCYTE :

Il semblerait que l'administration des cellules souches allogéniques soit associée à un risque accru de réaction chronique du greffon contre l'hôte (GVH) ; or, les données sur l'évolution à long terme de telles greffes sont peu abondantes.

Autres précautions :

La tolérance et l'efficacité de GRANOCYTE n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique.

Chez les patients ayant des réserves médullaires diminuées, par exemple après chimiothérapie intensive / radiothérapie extensive, 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 hémoconcentration.

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 GRANOCYTE chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme peut potentiellement être associée à la survenue de crise drépanocytaire.

Par conséquent, GRANOCYTE doit être prescrit avec précaution chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

Des cas de glomérulonéphrite ont été rapportés chez des patients et des 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 chez les personnes atteintes de phénylcétonurie.

Des cas d'aortite ont été rapportés après l'administration de G-CSFs chez des donneurs sains et chez des patients atteints de cancer. Les symptômes ressentis comprenaient de la fièvre, des douleurs abdominales, un malaise, des douleurs dorsales et une augmentation des marqueurs de l'inflammation (par exemple la protéine C-réactive et le taux de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par tomodensitométrie et s'est généralement résolue après l'arrêt du G-CSF. Voir également la 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

L'utilisation de GRANOCYTE n'est pas recommandée dans la période des 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie, du fait de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie cytotoxique (voir rubrique 4.4).

Les interactions possibles avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques ou des cytokines restent à déterminer par des études cliniques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n’existe aucune donnée disponible portant sur l’utilisation du lénograstim chez la femme enceinte.

Les études chez l’animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le risque potentiel n’est pas connu dans l’espèce humaine.

GRANOCYTE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Il n’y a pas de données sur le passage du lénograstim dans le lait maternel humain. Le passage du lénograstim dans le lait maternel n’a pas été étudié chez l’animal. L’allaitement doit être arrêté 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.

- **Dans la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques :**

Dans les essais contrôlés en double aveugle versus placebo, le nombre moyen de plaquettes était plus bas chez les patients traités par GRANOCYTE que chez ceux traités par placebo. Cependant, il n'en a pas résulté d'augmentation des phénomènes hémorragiques et le nombre médian de jours entre la greffe et la dernière transfusion de plaquettes était similaire dans les deux groupes (voir rubrique 4.4).

- **Dans la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques et dans la neutropénie induite par la chimiothérapie :**

Dans les essais cliniques, l'incidence des évènements indésirables rapportés (15 %) a été la même chez les patients traités par GRANOCYTE ou par le placebo.

Ces évènements indésirables sont ceux habituellement rencontrés avec ce type de traitement et observés chez les patients traités par chimiothérapie.

Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : infections/inflammations de la cavité buccale, septicémie et infections, fièvre, diarrhées, douleurs abdominales, vomissements, nausées, éruption cutanée, alopécie et céphalées.

- **Dans la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs) 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 ASAT/ALAT, 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 :**

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté (? 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).

Fréquences des effets indésirables issues des études cliniques et des données recueillies depuis la mise sur le marché :

Très fréquent (?10%) ; fréquent (?1/100 à 1/10) ; peu fréquent (?1/1000 à ?1/100) ; rare (? 1/10000 à ?1/1000) ; très rare (?1/10000) ; inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Classes de Systèmes d'Organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Investigations	Elévation du taux de LDH					Augmentation de la Protéine C-réactive
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytose, Thrombocytopénie	Augmentation du volume de la rate			Rupture de la rate (5)	
Affections du système nerveux	Céphalées, Fatigue					
Affections vasculaires			Syndrome de fuite capillaire (6)	Aortite		Thromboembolie veineuse Thromboembolie artérielle

Classes de Systèmes d'Organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hémoptysie (8)	Œdème pulmonaire (3), Pneumonie interstitielle, Infiltrations pulmonaires, Fibroses pulmonaires, Hémorragie pulmonaire (8)		
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Vascularites cutanées, Syndrome de Sweet (4), Erythème noueux, *pyoderma gangrenosum,* Syndrome de Lyell	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculo-squelettiques (7)	Douleurs (1)				
Affections du rein et des voies urinaires						Glomérulonéphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection				
Affections du système immunitaire					Réaction allergique, Choc anaphylactique	
Affections hépato-biliaires	Elévation des ASAT/ALAT (2), Elévation des phosphatases alcalines					

1 / Le risque d'apparition de douleurs est augmenté chez les personnes présentant un taux élevé de globules blancs, particulièrement lorsque la numération atteint ? 50 x10^9 /l.

2 / Une élévation transitoire des transaminases ASAT et/ou ALAT a été observée. Dans la majorité des cas, ces anomalies des fonctions hépatiques s'améliorent à l'arrêt du lénograstim.

3 / Certains cas de troubles respiratoires rapportés ont entrainé une défaillance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) pouvant être fatals.

4 / Les cas de syndrome de Sweet, d'érythème noueux et de pyoderma gangrenosum ont principalement été décrits chez des patients souffrant d'hémopathies malignes connues pour être associées à des dermatoses neutrophiliques, mais également dans des neutropénies non malignes.

5 / Des cas de rupture de rate chez des donneurs sains et chez des patients ont été rapportés après administration de G-CSFs (voir rubrique 4.4).

6 / Des cas de syndromes de fuite capillaire pouvant engager le pronostic vital ont été rapportés depuis la mise sur le marché.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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

Habituellement, l'arrêt de GRANOCYTE se traduit par une diminution de 50% des neutrophiles circulants en 1 à 2 jours, avec retour à un niveau normal en 1 à 7 jours. Un nombre de leucocytes d'environ $50x10^9$/l a été observé chez l'un des trois patients ayant reçu les doses les plus élevées de GRANOCYTE, 40 µg/kg/j (5,12 MUI/kg/j) le 5ème jour du traitement.

Chez l'homme, des doses jusqu'à 40 µg/kg/j n'ont pas entraîné d'effet toxique, à l'exception de douleurs osseuses et musculaires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : cytokines, code ATC : L03AA10

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

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

GRANOCYTE entraîne une augmentation notable du nombre des polynucléaires neutrophiles du sang périphérique dans les 24 heures suivant son administration. Cette élévation des polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante entre 1 et 10 µg/kg/j. A la dose recommandée, des administrations répétées entraînent une augmentation de la réponse en neutrophiles. Les polynucléaires neutrophiles produits en réponse à GRANOCYTE expriment des fonctions normales de chimiotactisme et de phagocytose.

Comme d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, les G-CSFs ont montré in vitro des propriétés stimulantes sur les cellules endothéliales humaines.

L'utilisation de GRANOCYTE chez les patients qui reçoivent une greffe de moelle ou qui sont traités par 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 (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells) peuvent être recueillies et administrées après chimiothérapie à haute dose, soit à la place soit en association à une greffe de moelle. Les PBPCs administrées, obtenues par mobilisation avec GRANOCYTE, se sont révélées capables de reconstituer l'hématopoïèse et d'accélérer la reprise du greffon.

L'indépendance des patients vis à vis des transfusions plaquettaires est ainsi acquise plus rapidement par rapport à la greffe autologue de moelle.

L'analyse globale des données de 3 études cliniques contrôlées conduites en double-aveugle versus placebo chez 861 patients (dont 411 âgés de plus de 55 ans) a montré un rapport bénéfice/risque favorable de l'administration du lénograstim chez les patients âgés de plus de 55 ans recevant une chimiothérapie conventionnelle pour une leucémie aiguë myéloïde de novo, à l'exception des leucémies aiguës myéloïdes avec cytogénétique favorable : t (8 ;21), t (15 ;17) et inv. (16).

Dans ce sous-groupe de patients âgés de plus de 55 ans, le bénéfice de l'administration de GRANOCYTE se traduit par l'accélération de la récupération neutrophile, l'augmentation du pourcentage de patients sans épisode infectieux, et la réduction de la durée des infections, de l'hospitalisation et de l'antibiothérapie IV. Cependant, ces résultats favorables n'ont été associés ni avec une diminution de l'incidence des infections sévères ou à pronostic vital, ni avec une diminution de la mortalité liée aux infections.

Les données d'une étude contrôlée versus placebo, en double-aveugle, conduite chez 446 patients souffrant de leucémie aigüe myéloïde de novo, ont montré que :

- dans le sous-groupe de 99 patients avec cytogénétique favorable, la durée de survie sans événement était significativement plus courte dans le bras lénograstim que dans le bras placebo, et que la durée de la survie globale avait tendance à être plus courte dans le bras lénograstim que dans le bras placebo ;

- ces résultats sur la survie ne sont pas retrouvés dans le sous-groupe de patients avec cytogénétique non favorable.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de GRANOCYTE est dépendante de la dose et du temps.

Au cours d'administrations répétées de GRANOCYTE, le pic sérique à la fin de la perfusion IV ou après injection SC est proportionnel à la dose injectée, sans qu'un effet cumulatif n'ait pu être mis en évidence.

A la dose recommandée, la biodisponibilité absolue de GRANOCYTE est de 30%. Le volume de distribution apparent (Vdss) est approximativement de 1 l/kg et le temps de présence moyen proche de 7 h après administration sous-cutanée.

La demi-vie sérique apparente de GRANOCYTE par voie sous-cutanée est d’environ 3 - 4 heures à l'état d'équilibre (administrations répétées) et plus courte (1 - 1,5 heure) après administrations IV répétées.

La clairance plasmatique du rHuG-CSF est multipliée par 3 (de 50 à 150 ml/mn) au cours d'administrations sous-cutanées répétées.

Le lénograstim est peu éliminé sous forme inchangée dans l'urine (moins de 1% de la dose) car il doit être métabolisé en peptides endogènes. Le pic sérique du lénograstim est proche de 100 pg/ml/kg à la dose recommandée en sous-cutanée après administrations répétées. 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/j chez la souris) et subaiguë (jusqu'à 100 µg/kg/j chez le singe) ont montré que les effets d'un surdosage se limitaient à une exacerbation réversible des effets pharmacologiques.

Les études animales chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de GRANOCYTE. Une augmentation de l'incidence des avortements spontanés a été observée chez le lapin, mais aucune malformation n'a été remarquée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre :
Arginine
Phénylalanine
Méthionine
Mannitol (E 421)
Polysorbate 20
Acide chlorhydrique dilué (pour 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, la stabilité en cours d'utilisation du produit reconstitué ou dilué a été démontrée pendant 24 heures entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur).

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 ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

263 microgrammes de poudre dans un flacon (verre de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc type 1 butyl) + 1 ml de solvant en seringue préremplie (verre de type 1) avec un capuchon + 2 aiguilles (19 G et 26 G) ; boîte de 1 ou 5.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

En raison d'un risque possible de contamination microbienne, la seringue préremplie de solvant est à usage unique.

Instructions concernant la préparation

Les flacons de GRANOCYTE sont à usage unique.
GRANOCYTE doit être reconstitué avant administration par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Préparation de la solution reconstituée de GRANOCYTE :

- En utilisant l'aiguille 19G fournie dans l'emballage et la seringue préremplie à usage unique de solvant prête à l'emploi, ajouter de façon aseptique le contenu d'une seringue préremplie de solvant pour GRANOCYTE au flacon de GRANOCYTE.

- Agiter doucement jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter vigoureusement.

- La solution parentérale reconstituée doit être limpide et exempte de particules.

- La solution parentérale reconstituée doit préférablement être utilisée immédiatement après la préparation. Pour les conditions de conservation du produit reconstitué/dilué, voir la rubrique 6.3.

Préparation pour administration sous-cutanée :

- Préparer une solution reconstituée de GRANOCYTE comme décrit ci-dessus.

- En maintenant la seringue avec l'aiguille 19G insérée dans le flacon, prélever le volume nécessaire de la solution reconstituée du flacon. Retirer l'aiguille utilisée pour la reconstitution et adapter sur la seringue l'aiguille 26 G fournie pour l'injection sous-cutanée.

- Administrer immédiatement par injection sous-cutanée (se reporter à la rubrique 4.2 pour les recommandations d'administration).

Préparation de la solution pour perfusion pour administration intraveineuse :

Dans le cas d'une utilisation par voie intraveineuse, GRANOCYTE doit être dilué après reconstitution.

- Préparer une solution reconstituée de GRANOCYTE comme décrit ci-dessus.

- En maintenant la seringue avec l'aiguille insérée dans le flacon, prélever le volume nécessaire de la solution reconstituée du flacon.

- Diluer la solution reconstituée de GRANOCYTE à la concentration souhaitée en injectant le volume nécessaire soit dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% soit dans une solution de glucose à 5%.

- Administrer par voie IV (se reporter à la rubrique 4.2 pour les recommandations d'administration).

- GRANOCYTE est compatible avec les dispositifs habituels pour administration injectable après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% (poches en chlorure de polyvinyle ou flacons en verre) ou dans une solution de glucose à 5% (flacons en verre).

- Une dilution de GRANOCYTE 34 Millions UI/ml à une concentration finale de moins de 0,32 millions d'UI/ml (2,5 µg/ml) n'est pas recommandée. Un flacon de GRANOCYTE 34 Millions UI/ml reconstitué ne doit pas être dilué dans plus de 100 ml.

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

CHUGAI PHARMA FRANCE
TOUR PACIFIC
11-13 COURS VALMY
92800 PUTEAUX
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009349 761-00 : poudre en flacon (verre) + 1 ml de solvant en seringue préremplie (verre) + 2 aiguilles, boîte de 1

- 34009349 806-40 : poudre en flacon (verre) + 1 ml de solvant en seringue préremplie (verre) + 2 aiguilles, boîte de 5

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière : 3 mois.