



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 SEPTEMBRE 2019

lénograstim

GRANOCYTE 13 Millions UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion en seringue pré-remplie

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

Maintien du remboursement

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans les indications :

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

- 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 ;***
- 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 ;***
- la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells) chez les patients et chez les donneurs sains. »***

Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Indications concernées	<p>« GRANOCYTE est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ; • 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 ; • la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells) chez les patients et chez les donneurs sains. »
SMR	Important

01 CONTEXTE

Examen des spécialités GRANOCYTE 13 Millions U.I./ml, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion en seringue pré-remplie (lénograstim) et GRANOCYTE 34 Millions U.I./ml, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion en seringue pré-remplie (lénograstim), réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 24/08/2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 4 novembre 2009, la commission de la Transparence a considéré que le service médical rendu (SMR) de GRANOCYTE (lénograstim) était important dans toutes les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le renouvellement dans les mêmes conditions.

A noter que dans la version du RCP en vigueur à la date du précédent examen par la commission de la Transparence, le libellé d'indication ne précisait pas l'âge des patients pouvant recevoir GRANOCYTE (lénograstim). Il était néanmoins précisé en rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration » que « l'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE (lénograstim) ont été établies chez des patients âgés de plus de 2 ans, au cours de greffes de moelle osseuse ».

Désormais la rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » du RCP précise que « GRANOCYTE est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans ».

La rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP précise désormais également :

- la posologie à utiliser chez les enfants âgés de plus de 2 ans et chez les adolescents (identique à celle de l'adulte pour réduire la durée des neutropénies après une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse ou après une chimiothérapie cytotoxique) ;
- que la tolérance et l'efficacité de GRANOCYTE (lénograstim) chez des enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

02 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

02.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées. Les études non randomisées¹, non comparatives², rétrospectives³ ou réalisées dans des situations hors AMM, non pertinentes, ne sont pas décrites.

2.1.1 Dans 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

Le laboratoire a identifié trois méta-analyses d'études randomisées et une étude prospective randomisée :

¹ Ria R, Gasparre T, Mangialardi G et al. Comparison between filgrastim and lenograstim plus chemotherapy for mobilization of PBPCs. *Bone marrow Transplant* 2010; 45: 277-81

² Badalamenti G, Incorvaia L, Provenzano S et al. Lenograstim in Preventing Chemotherapy-induced Febrile Neutropenia in Patients with Soft Tissue Sarcoma. *Anticancer Res* 2013; 33: 679-84

³ Martino M, Bonizzoni E, Moscato T et al. Mobilization of hematopoietic stem cells with lenograstim in healthy donors: efficacy and safety analysis according to donor age. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 881-88

Méta-analyse de Wang et al. 2015⁴

Cette méta-analyse avait comme objectif d'évaluer l'efficacité des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) administrés comparativement à l'absence de G-CSF, un placebo ou un autre G-CSF en prophylaxie primaire chez les patients avec un cancer traités par chimiothérapie; elle a déjà été évaluée par la commission lors du renouvellement d'inscription de NEUPOGEN (filgrastim) (cf. avis de la commission du 17/02/2016).

Méta-analyse de Lyman et al. 2013⁵

Cette méta-analyse avait comme objectif d'évaluer l'impact de l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) en prophylaxie primaire sur la mortalité versus l'absence de prophylaxie primaire, chez des patients traités par chimiothérapie pour différents types de cancer (notamment un cancer du sein pour 56% des patients, un lymphome pour 22% des patients et un cancer bronchique pour 14% des patients). Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes confondues. Pour cette méta-analyse, 59 études randomisées contrôlées incluant un total de 24 793 patients ont été considérées. Il est à souligner que dans la majorité des études incluses dans cette méta-analyse (46/59 études), les deux groupes n'étaient pas comparables en termes de chimiothérapies reçues par les patients (utilisation d'intervalles plus courts, de doses plus élevées pour un ou plusieurs anticancéreux ou de protocoles différents plus intensifs dans le groupe G-CSF), ce qui limite fortement l'interprétation des résultats. Cette méta-analyse n'est donc pas retenue.

Méta-analyse de Lyman et al. 2018⁶

Cette méta-analyse est une actualisation de la méta-analyse de *Lyman et al. 2013*, incluant 68 études randomisées contrôlées. Comme pour la méta-analyse précédente, dans la majorité des études incluses (52/68 études), les deux groupes n'étaient pas comparables en termes de chimiothérapies reçues par les patients, ce qui limite fortement l'interprétation des résultats. De plus une hétérogénéité significative entre les études est rapportée par les auteurs pour les résultats obtenus sur le critère de jugement principal. Cette méta-analyse n'est donc pas retenue.

Etude Sari et al.⁷

Cette étude prospective randomisée, réalisée en simple aveugle, avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lénograstim par rapport au filgrastim en prophylaxie secondaire chez l'enfant. La durée des neutropénies et l'incidence et la durée des neutropénies fébriles ont notamment été évaluées en tant que critères exploratoires, en l'absence de critère de jugement principal défini dans la publication et d'analyse statistique adaptée. Cette étude n'est pas retenue.

2.1.2 Dans 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

Le laboratoire n'a pas soumis de nouvelle donnée d'efficacité.

⁴ Wang L, Baser O, Kutikova L et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3131-40.

⁵ Lyman GH, Dale DC, Cullakova E et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology* 2013; 24: 2475-84.

⁶ Lyman GH, Yau L, Nakov R et al. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. *Ann Oncol* 2018; 29: 1903-10

⁷ Sari N, Dalva K, Ilhan IE et al. Comparison of filgrastim and lenograstim in pediatric solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 30:655-61.

2.1.3 Dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells) chez les patients et chez les donneurs sains

Deux études prospectives randomisées ont été identifiées par le laboratoire :

*Etude Orciuolo et al.*⁸

Cette étude prospective randomisée, réalisée en ouvert, avait comme objectif principal de comparer l'incidence des épisodes fébriles chez 180 patients traités par lénograstim ou filgrastim après une chimiothérapie par cyclophosphamide à forte dose en vue d'une mobilisation de cellules souches périphériques (CSP) dans le cadre d'une greffe autologue pour le traitement d'un myélome multiple. Dans cette étude en ouvert, la mobilisation des CSP était un critère de jugement secondaire exploratoire. Cette étude n'est donc pas retenue.

*Etude Sari et al.*⁷

Cette étude, déjà décrite plus haut, avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lénograstim par rapport au filgrastim en prophylaxie secondaire chez l'enfant. Les enfants étant également candidats à une autogreffe de cellules souches, les taux de cellules souches progénitrices CD34+ ont également été évalués en tant que critères exploratoires, en l'absence de critère de jugement principal défini dans la publication et d'analyse statistique adaptée. Cette étude n'est pas retenue.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. tableau comparatif en annexe) : les rectificatifs d'AMM ont notamment porté sur la mise à jour des informations concernant l'utilisation de GRANOCYTE (lénograstim) dans la population pédiatrique, en particulier concernant la posologie ainsi que le risque augmenté de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de syndrome myélodysplasique associé aux G-CSF chez les enfants ayant une leucémie aiguë lymphoblastique (rectificatif du 12/03/2013).

Au total, les données déposées d'efficacité à l'occasion du renouvellement d'inscription ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

02.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 1^{er} novembre 2010 au 30 avril 2018). Des nouveaux signaux de tolérance ont été identifiés sur cette période : leucocytose, syndrome de fuite capillaire, syndrome de libération des cytokines, crise drépanocytaire chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme, immunogénicité liée à l'incidence et aux implications cliniques des anticorps anti-G-CSF, vascularite cutanée, arthrite et sclérose en plaques.

La leucocytose, la vascularite cutanée et le syndrome de fuite capillaire ont été classés comme risques importants identifiés au sein du plan de gestion de risques. La crise drépanocytaire chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme a été classé comme risque potentiel important chez les patients. L'arthrite et la sclérose en plaques ont été classées comme risques potentiels importants chez les donneurs sains. Le syndrome de libération des cytokines et l'immunogénicité liée à l'incidence et aux implications cliniques des anticorps anti-G-CSF ont également été classés comme risques potentiels importants, chez les patients et les donneurs sains.

Une lettre aux professionnels de santé a été adressée par le laboratoire en mars 2014 concernant la survenue d'un effet indésirable (EI) avec le lénograstim, le syndrome de fuite capillaire, rapporté chez 10 patients traités par chimiothérapie et 1 donneur sain dans le cadre d'une mobilisation des

⁸ Orciuolo E, Buda G, Marturano E et al. Lenograstim reduces the incidence of febrile episodes, when compared with filgrastim, in multiple myeloma patients undergoing stem cell mobilization. *Leuk Res* 2011; 35: 899-903

cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique, entre octobre 1991 et octobre 2013. L'évolution a été fatale pour deux patients. Le RCP a été mis à jour afin d'ajouter cet EI.

A noter que GRANOCYTE (lénograstim) fait l'objet d'un plan de gestion des risques mis en place depuis février 2014 suite à la recommandation du PRAC concernant le risque de syndrome de fuite capillaire.

Tableau 1. Plan de gestion des risques (version du 12 février 2015)

	Patients	Donneurs
Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Splénomégalie sévère / rupture splénique - Choc anaphylactique incluant hypersensibilité - Thrombocytopénie - Leucocytose - Syndrome de fuite capillaire - Vascularite cutanée - Effets indésirables pulmonaires sévères (incluant pneumonie interstitielle et syndrome de détresse respiratoire aigue) - Syndrome de Sweet 	<ul style="list-style-type: none"> - Splénomégalie sévère / rupture splénique - Choc anaphylactique incluant hypersensibilité - Thrombocytopénie - Leucocytose - Syndrome de fuite capillaire - Vascularite cutanée
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalie chromosomique - Promotion de la croissance des cellules malignes - Syndrome de libération des cytokines - Immunogénicité liée à l'incidence et aux implications cliniques des anticorps anti-G-CSF - Leucémie / syndrome myélodysplasique - Tumeur maligne secondaire - Maladie du greffon contre l'hôte - Crise drépanocytaire chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme 	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalie chromosomique - Promotion de la croissance des cellules malignes - Syndrome de libération des cytokines - Immunogénicité liée à l'incidence et aux implications cliniques des anticorps anti-G-CSF - Sclérose en plaque - Arthrite
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les enfants âgés de moins de 2 ans (utilisation hors AMM) - Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune

► Depuis le dernier avis de la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. tableau comparatif en annexe), les rectificatifs d'AMM ont notamment porté sur :

- 17/10/2011 : ajout d'un paragraphe dédié aux événements indésirables relatifs à l'utilisation chez les donneurs sains dans un contexte de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique, notamment les événements indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltrats pulmonaires, dyspnée et hypoxie) rapportés post-commercialisation (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP)
- 12/03/2013 : ajout d'un paragraphe sur le risque augmenté de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de syndrome myélodysplasique associé aux GCS-F chez les enfants ayant une LAL
- 27/11/2013 : ajout de l'information sur la présence de latex dans le capuchon de la seringue pré-remplie de solvant (rubriques 4.3, 4.4 et 4.5 du RCP)
- 15/04/2014 : ajout du risque de syndrome de fuite capillaire suite à l'observation de cas chez des patients traités par chimiothérapie et chez un donneur sain dans le cadre d'une

mobilisation des cellules souches progénitrices dans le sang circulant (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). Une lettre aux prescripteurs a été diffusée en mars 2014⁹

- 26/10/2015 : ajout du risque de survenue de crise drépanocytaire chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme (rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).
- 18/01/2018 : ajout des effets indésirables « glomérulonéphrite » et « douleurs musculosquelettiques » (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP)
- 18/07/2018 : ajout de l'effet indésirable « aortite » (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP)
- 30/10/2018 : clarification du risque d'hémorragie pulmonaire (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP)

02.3 Données d'utilisation

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) (cumul mobile annuel printemps 2019), GRANOCYTE (lénograstim) n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Le laboratoire a également identifié deux études publiées sur l'utilisation des G-CSF de façon globale :

- une étude publiée en 2010¹⁰, qui a porté sur 1 071 prescriptions de G-CSF, identifiées entre octobre et novembre 2006, par l'intermédiaire de 100 pharmacies de ville et 50 pharmacies hospitalières en France. Elle visait à décrire les modalités d'utilisation des G-CSF administrés en ambulatoire dans l'indication « Prévention des neutropénies chimio-induites et complications associées ».
- une étude publiée en 2018¹¹, qui a porté sur 791 patientes âgées de plus de 70 ans ayant un cancer gynécologique, dont 584 ayant un cancer du sein. Cette enquête a montré notamment que lorsque le risque de neutropénie était compris entre 10 et 20%, 75% des patientes recevaient un G-CSF.

02.4 Stratégie thérapeutique

L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandée par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO¹²), l'European Society for Medical Oncology (ESMO¹³) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC¹⁴) chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%, voire à 10% chez certains patients, notamment : âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie.

Ces dernières recommandations ne modifient pas la place du lénograstim dans la stratégie thérapeutique, il reste un traitement de première intention dans l'ensemble de ses indications.

⁹ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-de-syndrome-de-fuite-capillaire-associe-au-lenograstim-Granocyte-R-chez-les-patients-atteints-d-un-cancer-et-chez-les-donneurs-sains-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 05/07/2019)

¹⁰ Falandry C, Campone M, Cartron G et al. Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2389-98

¹¹ Falandry C, Krakowski I, Curé H et al. Impact of geriatric assessment for the therapeutic decision-making of breast cancer: results of a French survey. AFSOS and SOFOG collaborative work. *Breast Cancer Research and Treatment* 2018; 168: 433-41

¹² Smith Thomas J, Bohlke K, Lyman GH et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3199-3212.

¹³ Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010; 21(supplement 5):v248-v251

¹⁴ Aapro MS et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 04/11/2009 n'ont pas à être modifiées.

03.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital par leurs complications¹⁵.
- ▶ Le lénograstim est un traitement à visée préventive et curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de 1ère intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GRANOCYTE (lénograstim) reste important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 100 %

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

04 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁵ La mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) en vue d'une allogreffe concerne des donneurs sains. Cependant, les pathologies évoquées chez les receveurs sont des affections graves qui engagent le pronostic vital

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 18 septembre 2019 Date d'adoption : 18 septembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>GRANOCYTE 13 Millions UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion en seringue pré-remplie</u> Boîte de 1 (CIP : 34009 349 756 7 7) <u>GRANOCYTE 34 Millions UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion en seringue pré-remplie</u> Boîte de 1 (CIP : 34009 349 761 0 0)
Demandeur	Laboratoire CHUGAI PHARMA FRANCE
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
AMM	6 décembre 1996 (procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatifs d'AMM le 17/10/2011, 12/03/2013, 27/11/2013, 15/04/2014, 26/10/2015, 18/01/2018, 18/07/2018 et 30/10/2018 (cf. chapitre 04.1) Plan de Gestion des Risques européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Immunostimulants L03AA Facteurs de croissance L03AA10 lénograstim

06 ANNEXES : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP

GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 17 août 2009	GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 30 octobre 2018
4.1 Indications	4.1 Indications
<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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. • Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells). 	<p>GRANOCYTE est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ; • 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 ; • 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 modes d'administration	4.2 Posologie et modes d'administration
<p><u>Posologie :</u> 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 150 microgrammes (19,2x10⁶ UI) par m2 et par jour, dose d'efficacité équivalente à celle de 5µg (0,64x10⁶ UI) par kg et par jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • après greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, • après chimiothérapie cytotoxique établie, • pour la mobilisation de PBPCs après chimiothérapie. <p>GRANOCYTE 13 millions UI/ml est utilisé chez les patients de surface corporelle jusqu'à 0,7 m2. 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 40µg (1,28x10⁶ UI) 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 150µg (19,2x10⁶ UI) 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</p>	<p><u>Posologie :</u> 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 (5 µg) par kg et par jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • après greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, • après chimiothérapie cytotoxique établie, • pour la mobilisation de PBPCs après chimiothérapie. <p>GRANOCYTE 13 millions UI/ml est utilisé chez les patients de surface corporelle jusqu'à 0,7 m2. 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 (150µg) 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</p>

GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 17 août 2009	GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 30 octobre 2018
<p>nombre de neutrophiles normal ou compatible, avec l'arrêt du traitement.</p> <p>Après une chimiothérapie cytotoxique établie, GRANOCYTE doit être utilisé quotidiennement à la dose recommandée de 150 µg (19,2x10⁶ UI) 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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Pour la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs) après chimiothérapie, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement, à la dose recommandée de 150 µg (19,2x10⁶ UI) 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.</p> <p>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 $\geq 2,0 \times 10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.</p> <p>Pour mobiliser les PBPCs avec GRANOCYTE seul, celui-ci doit être administré quotidiennement à la dose recommandée de 40 µg (1,28x10⁶ UI) par kg et par jour en injection sous-cutanée pendant 4 à 6 jours.</p> <p>La leucophérèse doit avoir lieu entre les jours 5 et 7.</p> <p>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 $\geq 2,0 \times 10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.</p> <p>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 $\geq 3,0 \times 10^6$ cellules CD34+ collectées par kg à partir d'une seule leucophérèse chez 83% des sujets, à partir de 2 leucophérèses chez 97% des sujets.</p> <p>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.</p> <p>Enfants</p>	<p>nombre de neutrophiles normal ou compatible, avec l'arrêt du traitement.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 $\geq 2,0 \times 10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.</p> <p>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.</p> <p>La leucophérèse doit avoir lieu entre les jours 5 et 7.</p> <p>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 $\geq 2,0 \times 10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.</p> <p>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 $\geq 3,0 \times 10^6$ cellules CD34+ collectées par kg à partir d'une seule leucophérèse chez 83% des sujets, à partir de 2 leucophérèses chez 97% des sujets.</p> <p>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.</p>

GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 17 août 2009	GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 30 octobre 2018
<p>L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE ont été établies chez des patients âgés de plus de 2 ans, au cours de greffes de moelle osseuse.</p> <p><u>Mode d'administration :</u> 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.</p>	<p>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 13 Millions UI/ml peut être considéré comme le dosage le plus approprié chez l'enfant de surface corporelle allant jusqu'à 0,7 m². GRANOCYTE 34 Millions UI/ml peut être utilisé chez les patients de surface corporelle allant jusqu'à 1,8 m².</p> <p><u>Mode d'administration :</u> 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.</p>
<p style="text-align: center;">4.3 Contre-indications</p>	<p style="text-align: center;">4.3 Contre-indications</p>
<p>GRANOCYTE ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue au léno-grastim ou à l'un des excipients (voir rubrique 4.4).</p> <p>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.</p> <p>Il ne doit pas être administré en même temps qu'une chimiothérapie cytotoxique. Il ne doit pas être administré à des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • souffrant de néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aiguë myéloïde de nova ; • âgés de moins de 55 ans et souffrant de leucémie aiguë myéloïde de nova <i>eUou</i> • souffrant de leucémie aiguë myéloïde de nova avec cytogénétique favorable: t (8;21), t (15;17) et inv (16). 	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>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.</p> <p>Il ne doit pas être administré en même temps qu'une chimiothérapie cytotoxique. Il ne doit pas être administré à des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • souffrant de néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aiguë myéloïde de nova ; • âgés de moins de 55 ans et souffrant de leucémie aiguë myéloïde de nova <i>eUou</i> • souffrant de leucémie aiguë myéloïde de nova avec cytogénétique favorable: t (8;21), t (15;17) et inv (16).
<p style="text-align: center;">4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p>	<p style="text-align: center;">4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p>
<p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>Chez les enfants atteints de LAL (leucémie aiguë lymphoblastique) Un risque augmenté de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de syndrome myélodysplasique associé aux G-CSF 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</p>

GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 17 août 2009	GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 30 octobre 2018
<p>Effets secondaires pulmonaires :</p> <p>De rares (> 0,01% et < 0,1%) effets secondaires 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'infiltrats pulmonaires ou de pneumonie. La survenue d'événements pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltrats 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.</p> <p>[...]</p> <p>Autres précautions :</p> <p>La tolérance et l'efficacité de GRANOCYTE n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>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.</p> <p>Suite à l'administration de facteurs de stimulation granulocytaire (G-CSFs), des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas isolés 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).</p> <p>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.</p> <p>GRANOCYTE contient de la phénylalanine, qui peut être nocive chez les personnes atteintes de phénylcétonurie.</p>	<p>évalué le rapport bénéfices à court terme versus risques à long terme.</p> <p>[...]</p> <p>Effets indésirables pulmonaires :</p> <p>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.</p> <p>Chez des donneurs sains et des patients, des événements 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.</p> <p>[...]</p> <p>Autres précautions :</p> <p>La tolérance et l'efficacité de GRANOCYTE n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>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.</p> <p>Suite à l'administration de facteurs de stimulation granulocytaire (G-CSFs), des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas isolés 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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>L'utilisation de GRANOCYTE chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme peut potentiellement être associée</p>

GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 17 août 2009	GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 30 octobre 2018
	<p>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. Le capuchon de la seringue préremplie contient du latex, qui peut causer des réactions allergiques graves chez les personnes prédisposées. 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.</p>
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
[...]	<p>Le profil de tolérance est comparable chez les enfants, les adolescents et les adultes. [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ($\geq 1/1000$ 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).
Fréquences des effets indésirables issues des études cliniques et des données recueillies	Fréquences des effets indésirables issues des études cliniques et des données recueillies

**GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie
RCP du 17 août 2009**

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
Biologie	Elévation du taux de LDH					
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 respiratoires, thoraciques et médiastinales				Œdème pulmonaire, Pneumonie interstitielle (3), Infiltrats pulmonaires, Fibroses pulmonaires		
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	

**GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie
RCP du 30 octobre 2018**

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
Biologie	Elévation du taux de LDH					
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		Hémoptysie	Syndrome de fuite capillaire (6)	Aortite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Œdème pulmonaire, Pneumonie interstitielle (3), Infiltrations pulmonaires , Fibroses pulmonaires , Hémorragie pulmonaire		
Affections gastro-intestinales.		Douleurs abdominales				

GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 17 août 2009							GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 30 octobre 2018							
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs osseuses, Douleurs dorsales	Douleurs (1)					Affections de la peau et du tissu sous-cutané						Vascularites cutanées, Syndrome de Sweet (4), Erythème noueux, pyoderma gangrenosum, Syndrome de Lyell	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection					Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculo-squelettiques (7)	Douleurs (1)					
Affections du système immunitaire						Réaction allergique, Choc anaphylactique	Affections du rein et des voies urinaires							Glomérulonéphrite
Affections hépato-biliaires	Elévation des ASAT/ALAT (2), Elévation des phosphatases alcalines						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 $50 \times 10^9 / l$.

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 entraîné 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).

GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 17 août 2009	GRANOCYTE 13MUI et 34MUI/ml, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion en seringue préremplie RCP du 30 octobre 2018
	<p>6 / Des cas de syndromes de fuite capillaire pouvant engager le pronostic vital ont été rapportés depuis la mise sur le marché.</p> <p>7 / Incluant douleur osseuse, douleur dorsale, arthralgie, myalgie et douleur dans les extrémités.</p> <p>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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 : www.ansm.sante.fr</p>