

LENOBIO®

LENOGRASTIM 263 µg

Freeze dried powder for injection (I.V. - S.C.)

Made in Argentina - Sale under prescription

Composition

Each vial with freeze dried powder contains: Lenograstim (r-Hu-G-CSF) 263 µg (equivalent to 33.6 MIU), Mannitol 50 mg, Polysorbate 20 0.1 mg, Human Albumin 1 mg, Monobasic Sodium Phosphate anhydrous q.s. ad to pH 6.5 and Dibasic Sodium Phosphate dodecahydrated q.s. ad to pH 6.5.

Each prefilled syringe or diluent ampoule contains: Water for injection 1.05 ml

Properties:

Lenograstim (r-Hu-G-CSF) belongs to a group of biologically active proteins that regulate cell differentiation and proliferation. It enhances the neutrophil precursor cells inducing an increase of the neutrophil response and the consequent increase of these cells in peripheral blood.

Indications

Acceleration of myeloid recovery in patients that undergo autologous bone marrow transplantation.

Reduction of neutropenia duration that appears in patients with non-myeloid malignant neoplasia under chemotherapy treatment associated with high incidence of severe neutropenia.

Remarks:

The safety of this product associated with antineoplastic agents, characterized by a predominant or cumulative myelotoxicity in the platelet line (nitrosourea, mitomycin), has not been established. The administration of Lenograstim might even increase the toxicity of these agents, especially in platelets.

Posology and route of administration

The recommended dose is 150 µg (19.2 million of units) per m² and per day, equivalent to 5 µg (0.64 million of units) per kg of body weight/day.

Adults

- Bone Marrow Transplantation:

The recommended dose should be administered daily by intravenous perfusion during 30 minutes, diluted in 100 ml of isotonic saline solution (see below: Instructions for use). Treatment should start the day after transplantation is carried out. The administration should continue till the expected nadir has passed and till the neutrophil count returns to a stable level, compatible with therapy discontinuation. If necessary, treatment should be prolonged up to a maximum of 28 consecutive days.

Neutrophil recovery is expected in 50% of patients fourteen days after bone marrow transplantation.

- Cytotoxic chemotherapy:

The product should be administered daily at the recommended dose, by subcutaneous route. Treatment should start the day after chemotherapy treatment is concluded (see below: Instructions for use). Administration should continue till the expected nadir has passed and the neutrophil count returns to a stable level, compatible with therapy discontinuation. If necessary, treatment should be prolonged up to a maximum of 28 consecutive days.

Although a transient neutrophil increase is observed in the first two days of treatment, it should continue; the nadir usually appears earlier, and the recovery is quicker.

Treatment should be conducted under supervision of physicians with vast experience in oncology and hematology.

Elderly

Even though clinical trials with Lenograstim include a small number of patients over 70 years old, there is no specific study for this age population. Therefore, a specific dosage for these patients cannot be established.

Pediatric use

Safety and efficacy of this product have been established in children over 2 years old in bone marrow transplantation.

Contraindications

LENOBIO® should not be administered to patients with known hypersensitivity to the drug or excipients.

LENOBIO® should not be used to increase the dose of cytotoxic chemotherapy over the doses or posological schemes already established, since the product can reduce the myelotoxicity but not the general toxicity of cytotoxic drugs.

LENOBIO® should not be administered simultaneously with cytotoxic chemotherapy.

LENOBIO® should not be administered in patients with a malignant myeloid disease.

Pregnancy and Breast feeding

The safety of LENOBIO® in pregnant women has not been established. Studies on rats and rabbits have not shown teratogenic effect. Increase of rabbit abortions has been observed, but no malformation was verified.

In pregnant woman, the potential risk on the fetus due to the administration of LENOBIO® should be assessed considering the expected therapeutic benefit.

The administration of LENOBIO® during the breast-feeding period is not recommended, since the possibility of excretion of this drug through mother's milk is unknown.

Precautions

Malignant cell growth

Granulocyte colony-stimulating factors can activate the growth of *in vitro* myeloid cells and similar effects have been observed in some *in vitro* non myeloid cells.

Safety and efficacy of LENOBIO® in patients with myelodysplasia, acute myeloid leukemia or chronic myeloid leukemia, have not been established. Therefore, as there is a possibility of tumor growth, LENOBIO® should not be used in any malignant myeloid disease.

Clinical trials have not been established LENOBIO influences on the progression of myelodysplastic syndromes to acute myeloid leukemia. Caution is required when using the product in any premalignant myeloid state. Since some tumors without specific characteristics may experimentally present a G-CSF receptor, caution is exercised if unexpected tumor growth is observed during treatment with r-Hu-G-CSF.

Leukocytosis

No leukocyte count exceeding 50 x 10⁹/L in 174 patients treated with 5 µg/kg/day (0.64 million of units/kg/day) after bone marrow transplantation has been observed. Less than 5% of patients who have received a chemotherapy treatment and then, a treatment with 5 µg/kg/day (0.64 million of units/kg/day) of LENOBIO®, show a leukocyte rate of over or equal to 70 x 10⁹/L. No undesirable effect due to this degree of leukocytosis was observed. However, leukocyte counts should be performed periodically during LENOBIO® treatment, since there are potential risks bound to severe leukocytosis. If the leukocyte rate is over 50 x 10⁹/L, after the expected nadir, the treatment should be immediately discontinued.

Risks associated with intensification of the chemotherapy dose

Safety and efficacy of LENOBIO® have not been established in cases of intensified chemotherapy. The product should not be used for diminishing the intervals between chemotherapy cycles beyond the established limits nor to increase the doses. In fact, toxic effects different from myeloid ones have become limiting factors in a Phase II study on chemotherapy intensification using the product.

Other special precautions

- Safety and efficacy of LENOBIO® have not been established in patients with severe alteration of renal and hepatic function.
- In patients that show a significant decrease of myeloid cells (for instance, due to a previous intensive radiotherapy or chemotherapy treatment), the neutrophil response is sometimes diminished, and the safety of LENOBIO® is not established.

Incompatibilities and interactions

It is not recommended to use LENOBIO® in the period comprised from the day before to the day after chemotherapy is finished, due to chemotherapy sensitivity to rapid myeloid cells division.

Possible interactions with other hematopoietic growth factors and with cytokines have not been studied in clinical trials yet.

Adverse reactions

In bone marrow transplantation

Particular attention should be paid on platelet recovery, since placebo-controlled double-blind trials, the mean platelet count in patients treated with the product was lower in the placebo-treated group. However, there was no increase in the frequency of undesirable hemorrhagic type occurrences and the average days between transplantation and the last administration of platelets is similar in both groups.

In controlled trials with placebo, the most frequently verified adverse reactions (>15% in, at least, one treated group) have had a similar frequency in both the LENOBIO® treated group and the placebo group. These adverse reactions are the ones usually found in patients under these conditions and they do not seem to be related to the product which, on the

other hand, does not prevent them. Adverse reactions were infection/inflammation of mouth cavity, fever, diarrhea, rash, abdominal pain, vomiting, alopecia, sepsis and infection. The product effect on the incidence and severity of the acute and chronic graft rejection against the host has not been determined with precision.

- Neutropenia induced by chemotherapy

The safety of the product associated with antineoplastic agents that have accumulative toxicity on bone marrow or a predominant toxicity on the platelet line (nitrosourea and mitomycin) has not been established. The use of LENOBIO® can even cause an increase of toxicity, particularly, in platelets.

In placebo-controlled studies, the product has been well tolerated with similar incidence of adverse reactions in both groups. The adverse reactions more frequently found were alopecia, nausea, vomiting, fever, headaches (as reported for oncological patients and for those under chemotherapy). A slightly higher incidence (around 10%) of bone pain was observed in patients treated with LENOBIO® as well as a reaction in the site of injection (around 5%).

Overdosage

Acute toxicity studies in animals (up to 1000 µg/kg/day in mice) and the sub-acute toxicity (till 100 µg/kg/day in monkey) have shown that the effects of an overdose are limited to a reversible and exaggerated pharmacological effect.

In human, doses up to 40 µg/kg/day do not cause toxic effects, except muscle-skeletal pain. The effects of an overdose have not been established. Treatment discontinuation usually causes a 50% decrease of circulating neutrophil in days 1 or 2, resuming normal values from days 1 to 7. Leukocyte count about 50 x 10⁹/L are observed around the fifth day of treatment in one out of three patients treated with the highest dose 40 µg/kg/day (5.12 million units/kg/day).

How supplied

Packaging containing 1 vial of freeze dried powder + 1 prefilled syringe with solvent + 2 disposable needles.

Storage conditions

Store between 2 and 8°C. Do not freeze.

Shelf life: Two years

LENOBIO® vials are for single use only.

After reconstitution, the product is stable for 24 hours between 2 and 8°C. No decrease of its activity was observed when diluted to a final concentration equal to, or over 0.32 million units/ml (2.5 µg/ml) when such dilution is stored between 2 and 8°C, for 24 hours.

Instructions for use

LENOBIO® should be reconstituted by adding, under aseptic conditions, the content of one ampoule or prefilled syringe (1.05 ml of water for injection) to the vial. Shake gently till complete dissolution. Do not shake vigorously to prevent foam.

Once reconstituted, immediate administration is recommended.

When LENOBIO® is administered by intravenous route, it should be diluted in an isotonic 0.9% sodium chloride solution. The final concentration should never be under 0.32 million of units/ml (2.5 µg/ml).

For infusion, product dilution should never be below 1 vial of reconstituted product per 100 ml. When diluted in saline solution, LENOBIO® is compatible with the devices usually used for intravenous injection.

KEEP THIS AND ALL MEDICINES OUT OF REACH OF CHILDREN. STORE BETWEEN 2 AND 8°C. DO NOT FREEZE.

Medicine authorized by the Ministry of Health and Social Development of the Nation.

Certificate No: 48.395

BIOSIDUS S.A. Constitución No. 4234, CABA, Argentina.

Manufacture in Av. de los Quilmes No. 137, Bernal Oeste, Quilmes, Buenos Aires, Argentina.

Technical Director: Pharm. Paula Olcese

LENOBIO®

LÉNOGRASTIM 263 µg

Poudre lyophilisée pour préparations injectables (I.V. - S.C.)

Fabriqué en Argentine – Vente sous ordonnance classée

Composition

Chaque flacon monodose de poudre lyophilisée contient: Lénograstim (r-Hu-G-CSF) 263 µg (Equivalent à 33,6 MUI). Excipients: Mannitol 50 mg; Polysorbate 20 0,1 mg; Albumine humaine 1 mg; Phosphate de sodium monobasique anhydre pH 6,5; Phosphate de sodium dibasique dodécahydraté pH 6,5.

Chaque seringue pré-remplie de solvant contient : Eau pour préparations injectables 1,05 ml.

Propriétés

Le lénograstim (r-Hu-G-CSF) appartient au groupe des protéines biologiquement actives régulant la différenciation et la prolifération cellulaire. Il stimule les cellules précurseurs des neutrophiles entraînant une augmentation de la réponse neutrophile et l'augmentation de ces cellules dans le sang périphérique.

Indications

Accélération de la récupération myéloïde chez les patients soumis à une autogreffe de moelle osseuse.

Réduction de la durée de la neutropénie survenue chez les patients atteints de néoplasie non myéloïde traités par chimiothérapie associé à l'incidence élevée de la neutropénie sévère.

Avvertissement: La sûreté de l'utilisation du produit associé à des agents antinéoplasiques caractérisés par une myélotoxicité prédominante ou accumulative face à la ligne des plaquettes (nitrosourée, mytomycine) n'a pas été établie. L'administration de Lénograstim pourrait même augmenter la toxicité de ces agents, spécialement sur les plaquettes.

Posologie et mode d'administration

La dose recommandée est 150 µg (19,2 millions d'unité) par m²/jour, équivalent à 5 µg (0,64 millions d'unité) par kg de poids corporel/jour.

Adultes

- Dans la greffe de moelle osseuse:

Il doit être administré quotidiennement d'après la dose recommandée, en perfusion intraveineuse de 30 minutes, diluée dans 100 ml de solution saline isotonique (voir ci-après: Mode d'emploi), en commençant le lendemain de la greffe. L'administration doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé et jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit revenu à un niveau stable, compatible avec la discontinuation du traitement. Le traitement pourra se prolonger, s'il le faut, jusqu'à 28 jours consécutifs au maximum.

On peut prévoir que le jour 14 après la greffe de moelle osseuse, 50 % des patients auront atteint la récupération des neutrophiles.

- Dans les traitements établis avec chimiothérapie cytotoxique:

Le produit doit être administré quotidiennement d'après la dose recommandée, par voie sous-cutanée, en commençant le lendemain de la fin du traitement par chimiothérapie (voir ci-après: Instructions pour son utilisation). L'administration doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé et jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit revenu à un niveau stable, compatible avec la discontinuation du traitement. Le traitement pourra se prolonger, s'il le faut, jusqu'à 28 jours consécutifs au maximum.

Même si une augmentation transitoire de neutrophiles s'observe au cours des 2 premiers jours du traitement, celui-ci doit être poursuivi, apparaissant habituellement le nadir de manière plus précoce et la rémission plus rapide.

Le traitement doit être réalisé en collaboration avec des centres spécialisés en oncologie ou hématologie.

Patients âgés

Les études cliniques réalisées avec Lénograstim comportent un petit nombre de patients âgés de plus de 70 ans, mais des études spécifiques n'ont pas été réalisées, ne pouvant pas s'établir une dose particulière pour ces patients.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du produit ont été établies chez des enfants âgés de plus de 2 ans, dans une greffe de moelle osseuse.

Contre-indications

LENOBIO® ne doit pas être administré chez les patients atteints d'hypersensibilité connue au produit ou à ses constituants.

LENOBIO® ne doit pas être utilisé afin d'augmenter les doses de la chimiothérapie cytotoxique au-delà des doses et des schémas posologiques établis, puisque le produit peut réduire la myélotoxicité mais pas la toxicité globale des médicaments cytotoxiques.

LENOBIO® ne doit pas être administré simultanément avec la chimiothérapie cytotoxique.

LENOBIO® ne doit pas être administré chez les patients atteints d'une affection myéloïde maligne.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

La sûreté de LENOBIO® n'a pas été établie chez la femme enceinte. Les études réalisées chez les rats et chez les lapins n'ont pas démontré d'effet tératogénique. Une augmentation du nombre d'avortements chez le lapin a été observée, mais aucune malformation n'a été vérifiée. Chez la femme enceinte, le risque potentiel sur le fœtus de l'utilisation de LENOBIO® doit être évalué en fonction du bénéfice thérapeutique attendu.

Il n'est pas recommandé d'administrer LENOBIO® chez les femmes pendant la période d'allaitement, étant donné que la possibilité d'excrétion du produit à travers le lait maternel est méconnue.

Précautions

Croissance cellulaire maligne

Les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes peuvent activer la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur quelques cellules non myéloïdes *in vitro*.

La sûreté et l'efficacité de l'administration de LENOBIO® chez des patients atteints de myélodysplasie, de leucémie myéloïde aiguë ou de leucémie myéloïde chronique, n'ont pas été établies. En conséquence, et en raison de la possibilité de croissance tumorale, LENOBIO® ne doit être utilisé sur aucune affection maligne myéloïde.

Los essais cliniques n'ont pas établi si le Lénograstim a une influence sur la progression des syndromes myélodysplasiques vers une leucémie myéloïde aiguë. En cas d'utilisation du produit dans quelconque état myéloïde pré-malin il faut être prudent.

Étant donné que quelques tumeurs non spécifiques peuvent présenter expérimentalement des récepteurs au G-CSF, il faut faire preuve de prudence en cas d'observer une croissance tumorale inattendue et vérifiée lors du traitement avec le r-Hu-G-CSF.

Hyperleucocytose

Il n'a été observé aucune hyperleucocytose supérieure à 50 x 10⁹/L chez 174 patients traités avec 5 µg/kg/jour (0,64 millions d'unité/kg/jour), suite à une greffe de moelle osseuse. Moins de 5% des patients traités par chimiothérapie et postérieurement traités par lénograstim à raison de 5 µg/kg/jour (0,64 millions d'unités/kg/jour), ont présenté un taux de globules blancs supérieur ou égal à 70 x 10⁹/L. Aucun effet indésirable attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été observé. Cependant, étant donné les risques potentiels en rapport à une leucocytose grave, il faut réaliser un comptage de globules blancs à intervalles réguliers au cours du traitement par LENOBIO®. Si le taux de leucocytes est supérieur à 50 x 10⁹/L, après le nadir attendu, il faut immédiatement arrêter le traitement avec le produit.

Risques associés à l'intensification de la dose de chimiothérapie

La sûreté et l'efficacité de Lénograstim dans les cas de chimiothérapie intensifiée n'ont pas été établies. Le produit ne doit pas être utilisé pour diminuer, au-delà des limites établies, les intervalles entre les cycles de chimiothérapie ni pour augmenter la dose.

En réalité, des effets toxiques différents des myéloïdes se sont avérés être des facteurs limitants dans une étude de phase II d'intensification de la chimiothérapie avec le produit.

Autres précautions spéciales

- La sûreté et l'efficacité de LENOBO® chez les patients atteints d'une altération grave des fonctions hépatiques ou rénales n'ont pas été établies.
- Chez les patients présentant une diminution substantielle des cellules progénitrices myéloïdes (par exemple, à cause d'un traitement par radiothérapie ou par chimiothérapie intensif précédent), la réponse neutrophile est parfois diminuée, et la sûreté de LENOBIO® n'a pas été établie.

Incompatibilités et interactions

Étant donné la sensibilité à la chimiothérapie pour la division rapide des cellules myéloïdes, l'utilisation de LENOBIO® pendant la période comprise entre un jour avant et un jour après la fin de la chimiothérapie, n'est pas recommandée.

Les possibles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétique et avec les cytokines, n'ont pas encore été analysées au cours des essais cliniques.

Effets indésirables

- En cas de greffe de moelle osseuse

Il convient de prêter une attention particulière à la récupération plaquettaire, étant donné que dans les études en double aveugle contrôlées par placebo, le comptage plaquettaire moyen chez les patients traités par le produit s'est avéré inférieur à celui du groupe traité par placebo. Cependant, il n'a pas donné lieu à une augmentation de la fréquence d'expériences indésirables de type hémorragique, et la moyenne du nombre de jours écoulés entre la greffe et la dernière administration de plaquettes s'est avérée similaire entre les deux groupes.

Dans des essais contrôlés par placebo, les effets indésirables les plus fréquemment constatés

(>15 % chez, au moins, un groupe de traitement) ont eu une fréquence similaire pour les groupes traités par placebo et par LENOBIO®. Ces effets indésirables sont ceux trouvés habituellement chez les patients dans ces conditions et ils ne semblent pas avoir de rapport avec le produit, lequel, d'autre part, ne les évite pas. Ceux-ci consistaient en infection/inflammation de la cavité buccale, fièvre, diarrhée, rash, douleur abdominale, vomissements, alopecie, septicémie et infection.

L'effet du produit sur l'incidence et la sévérité de la maladie aiguë et chronique de la greffe contre l'hôte n'a pas été déterminé avec précision.

- En cas de neutropénie induite par chimiothérapie

La sûreté de l'utilisation du produit avec des agents antinéoplasiques dotés d'une toxicité accumulative sur la moelle osseuse ou d'une toxicité prédominante face à la ligne plaquettaire (nitrosourée, mitomycine) n'a pas été établie. L'utilisation de LENOBIO® peut, y compris, provoquer une augmentation de toxicité, en particulier, sur les plaquettes.

Dans les études contrôlées versus placebo, le produit a bien été toléré, ayant une incidence d'effets indésirables égale à celle constatée avec placebo. Les effets indésirables rencontrés les plus fréquemment sont: alopecie, nausées, vomissements, fièvre, céphalées (les mêmes que ceux observés chez les patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie).

Chez les patients traités par LENOBIO® une incidence de douleur osseuse légèrement plus élevée (environ 10%) a été observée, ainsi qu'une réaction sur le lieu de l'injection (environ 5%).

Surdosage

Les études de toxicité aiguë chez les animaux (jusqu'à 1000 µg/kg/jour chez les souris) et de toxicité sous-aiguë (jusqu'à 100 µg/kg/jour chez le singe) ont démontré que les effets d'un surdosage se limitent à un effet pharmacologique exagéré et réversible.

Chez l'homme, des doses jusqu'à 40 µg/kg/jour n'ont pas provoqué d'effets toxiques, à l'exception de douleur musculo-squelettique.

Les effets d'un surdosage de LENOBIO® n'ont pas été établis. La suppression du traitement entraîne habituellement une diminution des neutrophiles circulants de 50%, pendant les jours 1 ou 2, avec une diminution aux valeurs normales entre les jours 1 et 7. Chez un patient sur trois, traité par le produit à la dose la plus élevée 40 µg/kg/jour (5,12 millions d'unités /kg/jour) un comptage leucocytaire d'environ 50 x 10⁹/L, vers le cinquième jour de traitement a été observé.

En cas de surdosage veuillez vous rendre à l'hôpital le plus proche ou communiquez-vous avec les centres spécialisés suivants.

Présentations

Emballages contenant 1 flacon de poudre lyophilisée + 1 seringue pré-remplie de solvant + 2 aiguilles jetables.

Conditions de conservation

Conserver entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler.

La période de validité du produit est de 2 ans.

Les flacons monodose de LENOBIO® sont seulement pour usage à dose unique.

Après la reconstitution dans 1 ml d'eau pour injection, tel qu'il est recommandé, le produit est stable pendant 24 heures entre 2-8°C. Il n'a été observé aucune diminution de l'activité avec une dilution jusqu'à une concentration finale égale ou supérieure à 0,32 millions d'unités /ml (2,5 µg/ml) lorsque cette dilution a été conservée entre 2-8°C, pendant 24 heures.

Mode d'emploi

LENOBIO® doit être reconstitué en ajoutant, dans des conditions aseptiques, le contenu d'une ampoule de solvant ou d'une seringue pré-remplie (1,0 ml d'eau pour injection) au flacon monodose du produit, en agitant doucement jusqu'à dissolution complète (environ 5 secondes). Le flacon monodose ne doit pas être agité violemment.

Dans les cas des seringues pré-remplies, extraire la solution complètement dissoute avec la seringue. Une fois reconstitué, il doit être immédiatement administré.

Lorsque LENOBIO® est utilisé par voie intraveineuse, il doit être dissout avec solution isotonique de ClNa à 0,9 %. En aucun cas il doit être dissout jusqu'à une concentration finale inférieure à 0,32 millions d'unités /ml (2,5 µg/ml).

Dans tous les cas, la dilution du produit ne doit pas être inférieure à 1 flacon monodose de LENOBIO® reconstitué par 100 ml.

Lorsqu'il est dilué en solution saline, LENOBIO® est compatible avec les dispositifs habituellement utilisés pour des injections intraveineuses.

TENIR HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. CONSERVER ENTRE 2°C ET 8°C. NE PAS CONGELER.

Spécialité médicale autorisée par le Ministère de la Santé et du Développement Social.

Certificat No. 48.395

BIOSIDUS S.A. Constitución No. 4234, CABA, Argentine.

Elaboré à Av. de los Quilmes No. 137, Bernal Oeste, Quilmes, Buenos Aires, Argentine.

Directeur Technique: Pharmacienne Paula Olcese.