

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Grafalon 20 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml **koncentrata** za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg kunčjega imunoglobulina proti humanim limfocitom T.

5 ml **koncentrata** za raztopino za infundiranje (ena viala) vsebuje 100 mg kunčjega imunoglobulina proti humanim limfocitom T.

1 ml **koncentrata** za raztopino za infundiranje vsebuje 8–12 µmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Grafalon je v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili indicirano za zaviranje imunokompetentnih celic, ki so odgovorne za akutno zavrnitev ali bolezní presadka proti gostitelju. Običajno se uporablja za naslednje indikacije:

Preprečevanje akutne zavrnitve presadka pri bolnikih, ki prejmejo alogenske presadke čvrstih organov  
Zdravilo Grafalon je v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili (npr. z glukokortikoidi, purinskimi antagonistí, zaviralci kalcinevrina ali zaviralci mTOR (tarča rapamicina pri sesalcih)) indicirano za močnejše zaviranje imunskega odgovora (imunosupresijo) po alogenski presaditvi čvrstih organov.

Zdravljenje akutne, na kortikosteroide odporne zavrnitve po alogenski presaditvi čvrstih organov  
Zdravilo Grafalon je indicirano za zdravljenje akutnih, na kortikosteroide odpornih zavrnitvenih epizod po alogenski presaditvi čvrstih organov, če se je izkazalo, da terapevtski učinek zdravljenja z metilprednizolonom ni zadovoljiv.

Preprečevanje bolezní presadka proti gostitelju (GVHD – *graft-versus-host disease*) pri odraslih po alogenski presaditvi matičnih celic (SCT – *stem cell transplantation*)

Zdravilo Grafalon je indicirano za preprečevanje bolezní presadka proti gostitelju (GVHD) pri odraslih s hematološkimi malignimi tvorbami po presaditvi matičnih celic ujemajočih nesorodnih darovalcev v kombinaciji s standardno profilakso s ciklosporinom A/metotreksatom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Grafalon naj predpisujejo le zdravniki z izkušnjami pri uporabi imunosupresivnih zdravil. Zdravilo Grafalon se mora uporabljati pod nadzorom usposobljenega zdravnika.

## Odmerjanje

Odmerk zdravila Grafalon je odvisen od indikacije. Priporočeno odmerjanje temelji na telesni masi.

### Preprečevanje akutne zavrnitve presadka pri bolnikih, ki prejmejo alogenske presadke čvrstih organov

Priporočeni razpon odmerka je 2 do 5 mg kunčjega imunoglobulina proti humanim limfocitom T/kg/dan (0,1 do 0,25 ml zdravila Grafalon/kg/dan). Odmerki so najpogosteje v razponu 3 do 4 mg/kg/dan. Z zdravljenjem je treba začeti na dan presaditve pred operacijo, med operacijo ali takoj po operaciji. V odvisnosti od bolnikovega stanja, izbranega dnevnega odmerka in spremljajočega imunosupresivnega režima znaša priporočeni razpon trajanja zdravljenja od 5 do 14 dni.

### Zdravljenje akutne, na kortikosteroide odporne zavrnitve po alogenski presaditvi čvrstih organov

Priporočeni razpon odmerka je 3 do 5 mg kunčjega imunoglobulina proti humanim limfocitom T/kg/dan (0,15 do 0,25 ml zdravila Grafalon/kg/dan). Odmerki so najpogosteje v razponu od 3 do 4 mg/kg/dan. Trajanje zdravljenja se spreminja glede na stanje presajenega organa in klinični odziv; običajno traja 5 do 14 dni.

### Preprečevanje boleznih presadka proti gostitelju (GVHD – *graft-versus-host disease*) pri odraslih po alogenski presaditvi matičnih celic (SCT – *stem cell transplantation*)

Kot del režima mieloablativne priprave na presaditev matičnih celic; priporočeni odmerek je 20 mg/kg/dan zdravila Grafalon, ki se začne običajno dajati na dan –3 do dan –1 pred SCT.

### *Pediatrična populacija*

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Razpoložljive informacije kažejo, da pri pediatričnih bolnikih ni potrebno drugačno odmerjanje kot pri odraslih bolnikih.

## Način uporabe

Intravenska uporaba (po redčenju)

Zdravilo Grafalon je hipotoničen **koncentrat** za raztopino za infundiranje s pH  $3,7 \pm 0,3$  in ni namenjen za neposredno injiciranje. Pred intravenskim dajanjem bolniku ga je treba razredčiti v 0,9 % raztopini natrijevega klorida (9 mg/ml). Priporoča se razmerje redčenja 1:7 (na 1 ml zdravila Grafalon je treba dodati 6 ml raztopine natrijevega klorida) za ohranjanje potrebne ravni osmolalnosti. Pri višjih razmerjih redčenja in s tem višjih ravneh pH lahko nastajajo delci. Ne uporabljajte raztopine, ki vsebuje vidne delce.

Standardni čas infundiranja pri presaditvi čvrstih organov je 4 ure, pri presaditvi matičnih celic pa se priporoča 4- do 12-urno infundiranje. V primeru aplikacije zdravila med operacijo je infundiranje zdravila običajno trajalo 0,5 do 2 uri.

Med infundiranjem zdravila je treba bolnika skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava simptomov preobčutljivosti ali anafilakse. Prvi odmerek zdravila Grafalon naj bolnik prvih 30 minut dobiva z upočasnjeno hitrostjo infundiranja. Če ne pride do pojava simptomov neprenašanja, se hitrost infundiranja lahko poveča. V primeru anafilaktičnih ali anafilaktoidnih reakcij mora biti odgovorni zdravnik pripravljen na hitro ukrepanje ob takšnem dogodku in uvesti ustrezno zdravljenje.

Poleg infundiranja prek centralnega venskega katetra se lahko izbere tudi infundiranje v veliko periferno veno. Za izboljšanje sistemskega in lokalnega prenašanja je priporočljivo bolniku pred infundiranjem dati metilprednizolon in/ali antihistaminike. Upoštevati je treba standardne higienske ukrepe na mestu injiciranja, zmanjšanje hitrosti infuzije in/ali zamenjavo mesta venskega dostopa.

Infuzijski raztopini zdravila Grafalon se ne sme dodajati natrijevega heparinata in se ga prav tako ne sme aplicirati po isti poti (glejte poglavje 6.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Grafalon je kontraindicirano pri:

- bolnikov s preobčutljivostjo na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- bolnikov z bakterijskimi, virusnimi ali glivičnimi in parazitskimi okužbami, ki niso ustrezno terapevtsko nadzorovane
- bolnikov, ki so jim presadili čvrsti organ in imajo hudo trombocitopenijo, tj. manj kot 50.000 trombocitov/ $\mu$ l, ker lahko zniža število trombocitov in tako poveča tveganje za krvavitev
- bolnikov z malignimi tumorji, razen v primerih, kjer je bila kot del zdravljenja opravljena presaditev matičnih celic

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Grafalon, morajo biti zdravljeni v ustanovah, kjer sta na voljo oprema in osebje za ustrezno laboratorijsko podporo in nudenje podpornih medicinskih ukrepov v primeru nujnega stanja. Infundiranje zdravila Grafalon in spremljanje bolnika morata potekati pod nadzorom usposobljenega zdravnika.

##### Preobčutljivostne reakcije

Ob uporabi zdravila Grafalon so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Pred prvo uporabo zdravila Grafalon je priporočljivo ugotoviti, ali ima bolnik v anamnezi nagnjenje k alergijam, zlasti na kunčje beljakovine.

V primeru ponovne izpostavitve zaradi ponovnega zdravljenja z zdravilom Grafalon ali zdravljenja s pripravki s kunčjimi imunoglobulini drugih proizvajalcev je tveganje za razvoj anafilaktične reakcije povečano zaradi možne senzibilizacije pri predhodnem zdravljenju.

##### Huda trombocitopenija

Zdravilo Grafalon lahko poveča trombocitopenijo in tako poveča tveganje za krvavitev. Zdravljenje z zdravilom Grafalon je treba prekiniti ali ustaviti pri bolnikih, pri katerih se je razvila huda trombocitopenija. Klinično osebje mora biti pripravljeno na morebitne nujne medicinske ukrepe.

##### Bolezni jeter

Zdravilo Grafalon je treba bolnikom z obolenjem jeter dajati posebej previdno. Obstoječe motnje strjevanja krvi se lahko stopnjujejo. Priporočljivo je skrbno spremljanje trombocitov in koagulacijskih parametrov.

##### Srčno-žilne bolezni

Zdravilo Grafalon je treba bolnikom z znanimi srčno-žilnimi obolenji ali ob sumu nanje dajati še posebej previdno. Pri bolnikih z nizkim krvnim tlakom ali srčno dekompenzacijo z ortostatskimi simptomi (npr. nezavest, oslabeledost, bruhanje, navzea) pride v poštev upočasnitev/prekinitev infuzije.

##### Okužbe

Imunosupresivno zdravljenje v splošnem zviša tveganje za okužbe. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Grafalon, so izpostavljeni povečanemu tveganju za okužbe z bakterijami, virusi, glivicami in/ali paraziti. Indicirano je ustrezno spremljanje in zdravljenje bolnikov. Pri bolnikih, ki jih čaka presaditev matičnih celic, se priporoča nadziranje statusa CMV in EBV in ustrezno preventivno zdravljenje.

##### Cepljenje

Med zdravljenjem z zdravilom Grafalon je treba bolnike opozoriti, da je cepljenje z neživimi cepivi lahko manj učinkovito. Živa oslabeledjena (atenuirana) virusna cepiva so pri bolnikih, ki imajo zavrt imunski odgovor, kontraindicirana.

##### Opozorilo glede prenosa povzročiteljev nalezljivih bolezni

Standardni ukrepi za preprečevanje prenosa okužb na bolnike pri uporabi zdravil, ki so izdelana iz komponent humanega izvora, vključujejo izbiro darovalcev, testiranje vsake odvzete enote na specifične označevalce okužbe in vključitev učinkovitih stopenj izdelave, pri katerih se virusi inaktivirajo ali odstranijo.

Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz komponent humanega izvora, ni možno povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev nalezljivih bolezni. To velja tudi za viruse, ki danes še niso poznani, porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Ukrepi, ki se izvajajo pri zdravlju Grafalon, veljajo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ter proti virusu hepatitisa A (HAV) in parvovirusu B19 brez ovojnice.

#### Natrij

Zdravilo Grafalon vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

#### Imunosupresivna zdravila

Ob zdravlju Grafalon se sočasno rutinsko uporabljajo druga imunosupresivna zdravila. Neposrednih interakcij med zdravilom Grafalon in kortikosteroidi, purinskimi antagonistami, zaviralci kalcinevrina in zaviralci mTOR niso opazili. Vendar pa sočasno dajanje teh zdravil lahko poveča tveganje za okužbe, trombocitopenijo in anemijo. Zaradi tega je treba bolnike na kombiniranem imunosupresivnem zdravljenju skrbno spremljati, priporočljiva pa je tudi ustrezna prilagoditev odmerjanja.

#### Zaviralci kalcinevrina

Učinkovite krvne koncentracije zaviralcev kalcinevrina lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Grafalon. Zaradi tega naj se infundiranje zdravila Grafalon raje izvede, še preden bolnik prejme zaviralce kalcinevrina.

#### Cepljenje

Živa atenuirana virusna cepiva so pri bolnikih, ki imajo zavrt imunski odgovor, kontraindicirana. Odgovor protiteles na druga cepljenja je lahko zmanjšan (glejte poglavje 4.4).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatki iz študij pri živalih niso na voljo. Klinični podatki o nosečih ali doječih ženskah niso na voljo.

#### Dojenje

Možno tveganje za plod ni znano. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Vsaj za humani imunoglobulin je možno, da lahko prehaja placentarno bariero (posteljico) ali se izloči v materino mleko. Iz tega razloga naj o zdravljenju nosečnic in doječih mater odloči lečeči zdravnik, in sicer na osnovi ovrednotenja razmerja med tveganjem in koristnostjo zdravljenja.

#### Plodnost

Podatki o plodnosti niso na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Grafalon je imunoglobulinsko zdravilo z imunosupresivnimi lastnostmi. Dobro znani, s to skupino zdravil povezani neželeni učinki vključujejo simptome, povezane s sproščanjem citokinov, preobčutljivostne reakcije, kot so anafilaksa in drugi alergijski pojavi, povečano dovzetnost za okužbe in pojavljanje malignih tvorbo.

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov, opisanih v tem poglavju, sta bili analizirani v integrirani varnostni analizi na osnovi 6 kliničnih študij, ki so vključevale 242 bolnikov z indikacijo preprečevanja zavrnitve pri bolnikih ob presaditvi ledvice (136 bolnikov) in priprave pred presaditvijo alogernih matičnih celic (106 bolnikov).

Približno 94 % analiziranih bolnikov je imelo vsaj en neželeni učinek. Vzorec neželenih učinkov, o katerih so poročali, delno nakazuje na pogoste zaplete, ki se običajno pojavijo po takih postopkih, to je po presaditvi ledvic (okužba sečil, ledvična odpoved) in po presaditvi alogernih matičnih celic (pancitopenija, vnetje sluznice).

V spodnji tabeli so neželeni učinki, o katerih so poročali ob uporabi zdravila Grafalon, navedeni in razvrščeni po pogostnosti in klasifikaciji glede na organske sisteme. Po pogostnosti so skupine definirane v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### Tabelarni pregled neželenih učinkov

|  |   |
|--|---|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>   |   |
| zelo pogosti   | okužba z virusom CMV*, okužbe sečil*  |
| pogosti  | bakterijska sepsa**, pljučnica**, pielonefritis*, okužba z virusom herpesa, influenza, oralna kandidoza, bronhitis, rinitis, sinusitis, nazofaringitis, okužbe kože |
| občasni  | okužbe na mestu kateterizacije, okužbe z virusom Epstein-Barr, okužbe prebavil, erizipel, okužbe ran  |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> |   |
| pogosti  | limfoproliferativne bolezni*  |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>  |   |
| zelo pogosti   | anemija   |
| pogosti  | pancitopenija**, trombocitopenija, levkopenija  |
| občasni  | policitemija  |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>   |   |
| pogosti  | anafilaktični šok**, anafilaktična reakcija, preobčutljivost  |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>  |   |
| pogosti  | hiperlipidemija   |
| občasni  | zastajanje tekočine, hiperholesterolemija   |
| <b>Bolezni živčevja</b>  |   |
| zelo pogosti   | glavobol, tremor  |
| pogosti  | parestezija   |
| <b>Očesne bolezni</b>  |   |
| pogosti  | fotofobija  |
| <b>Srčne bolezni</b>   |   |
| pogosti  | tahikardija   |
| <b>Zilne bolezni</b>   |   |
| zelo pogosti   | navali vročice  |
| pogosti  | hipotenzija*, venookluzivna bolezen, hipertenzija   |
| občasni  | šok**, limfokela  |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                     |   |
| zelo pogosti   | dispneja  |
| pogosti  | kašelj, krvavitve iz nosu   |
| <b>Bolezni prebavil</b>  |   |
| zelo pogosti   | bruhanje, navzea, driska, bolečine v trebuhu  |

|  |   |
|--|---|
| pogosti  | stomatitis  |
| občasni  | ingvinalna hernija*, refluksni ezofagitis, dispepsija   |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                 |   |
| pogosti  | hiperbilirubinemija   |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                              |   |
| pogosti  | eritem, srbenje, izpuščaj   |
| občasni  | erupcije zaradi zdravila  |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> |   |
| pogosti  | bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu, okorelost kostno-mišičnega sistema            |
| <b>Bolezni sečil</b>   |   |
| pogosti  | nekroza ledvičnih tubulov*, hematurija  |
| občasni  | odpoved ledvic**, nekroza ledvic*   |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       |   |
| zelo pogosti   | pireksija, mrzlica  |
| pogosti  | astenija, bolečine v prsnem košu, hipertermija, vnetje sluznic, periferni edemi                         |
| občasni  | edemi   |
| <b>Preiskave</b>   |   |
| pogosti  | povišane vrednosti kreatinina v krvi*, pozitiven citomegalovirusni antigen, povišan C-reaktivni protein |
| občasni  | zvišane vrednosti jetrnih encimov   |

\* resen učinek

\*\* resen učinek, v posameznih primerih s smrtnim izidom

#### Opis izbranih neželenih učinkov

#### **Simptomi, povezani s sproščanjem citokinov**

Ti učinki se pojavijo zaradi sproščanja citokinov in vključujejo zvišano telesno temperaturo, mrzlico, glavobol, navzeo, bruhanje, tahikardijo in spremembe v krvnem obtoku. Te učinke bi lahko združili v klinični entiteti »sindrom sproščanja citokinov«. Pogosto so bili opaženi med zdravljenjem z zdravilom Grafalon ali po njem. Simptomi so običajno dobro obvladljivi. Za olajšanje teh simptomov bolnik lahko prejme zdravila za njihovo preprečevanje (profilaktična zdravila).

#### **Preobčutljivostne reakcije**

Med dajanjem zdravila in po njem so pogosto opazili reakcije, kot so navali vročice, izpuščaj, eritem, edem, dispneja z bronhospazmom ali brez njega in kašelj. Te reakcije se na zdravljenje običajno dobro odzivajo. Dajanje ustreznih profilaktičnih zdravil lahko simptome olajša. Pojav anafilakse/anafilaktičnega šoka zahteva takojšnjo prekinitvev infundiranja. Serumska bolezen, ki so jo opazili, če so bili bolniki z zdravilom Grafalon zdravljeni dlje časa in z nizkimi odmerki, je redko huda in se običajno dobro odziva na simptomatsko zdravljenje.

#### **Hematološke spremembe**

Prehodne spremembe števila trombocitov in levkocitov, dokumentirane tudi kot trombocitopenija in levkopenija, so po zdravljenju z zdravilom Grafalon pogosto opazili. Po zdravljenju z zdravilom Grafalon so zelo pogosto opazili anemijo.

#### **Okužbe**

Bolniki, zdravljeni z imunosupresivnimi zdravili, so bolj dovzetni za okužbe. Prvo leto po presaditvi čvrstega organa se je pri večini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Grafalon, pojavila bakterijska, virusna ali glivična okužba. Zelo pogoste bakterijske okužbe so okužbe sečil, zelo pogoste virusne okužbe pa so okužbe, ki jih povzroča virus CMV. Okužbe, o katerih so pogosto poročali, vključujejo bakterijsko sepso, bakterijsko pljučnico, pielonefritis, okužbe z virusom herpesa in oralno kandidozo. Okužbe z virusom EBV, pljučnica zaradi okužbe z virusom CMV in gastroenteritis zaradi okužbe z virusom CMV spadajo med občasne virusne okužbe. Sistemska kandidoza sodi med občasne glivične okužbe. Večina okužb je z zdravljenjem običajno obvladljiva. Poročali so o posameznih primerih

življenje ogrožujočih okužb ali celo okužb s smrtnim izidom. Ustrezen nadzor in profilaktično zdravljenje lahko zmanjšata pojavnost okužb.

### **Maligne tvorbe**

Pogostnost pojava malignih tvorbo po zdravljenju z zdravilom Grafalon je glede na študije in objavljene članke v splošnem nizka in primerljiva s pogostnostjo, opaženo pri zdravljenju z drugimi kombinacijami imunosupresivnih zdravil. O limfoproliferativni bolezni po presaditvi so poročali izključno pri bolnikih s presaditvijo alogenih matičnih celic (1,7 %).

### **Hemoliza**

V redkih primerih (manj kot 1 od 1.000 bolnikov) so v povezavi z dajanjem zdravila Grafalon poročali o hemolizi.

Za informacije o varnosti glede prenosljivih povzročiteljev glejte poglavje 4.4.

### Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so omejeni. Razpoložljive informacije kažejo, da se profil varnosti zdravila Grafalon pri pediatričnih bolnikih ne razlikuje bistveno od profila varnosti pri odraslih.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljiva takojšnja uporaba širokospektralnih antibiotikov, protivirusnih zdravil in antimikotikov. Zdravljenje z zdravilom Grafalon je treba prekiniti, vsakršno drugo sočasno imunosupresivno zdravljenje pa prilagoditi glede na hemogram (zlasti glede na levkocite in limfocite). Skrbno je treba spremljati število trombocitov in po potrebi uvesti substitucijsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni imunosupresivi, oznaka ATC: L04AA04

Zdravilo Grafalon je imunoserumski pripravek z velikim anti-T-limfocitnim titrom in imunosupresivnim delovanjem.

Zdravilo Grafalon je izolirano iz seruma kuncev, imuniziranih s človeškimi limfoblasti T iz človeške celične linije Jurkat. Opisano je, da zdravilo Grafalon kot raztopina poliklonskih anti-T-celičnih protiteles neposredno vpliva na celice T in tako po uporabi povzroči zmanjšanje števila celic T.

### **Študija presaditve matičnih celic**

Rezultati dveletne študije spremljanja presaditve matičnih celic s presadki ujemajočih nesorodnih darovalcev so pokazali, da so se incidenca akutne bolezni presadka proti gostitelju (aGVHD – *acute graft-versus-host disease*), kronična GVHD (cGVHD) in smrtnost zaradi GVHD zmanjšali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Grafalon poleg standardne profilakse proti GVHD.

#### Metode:

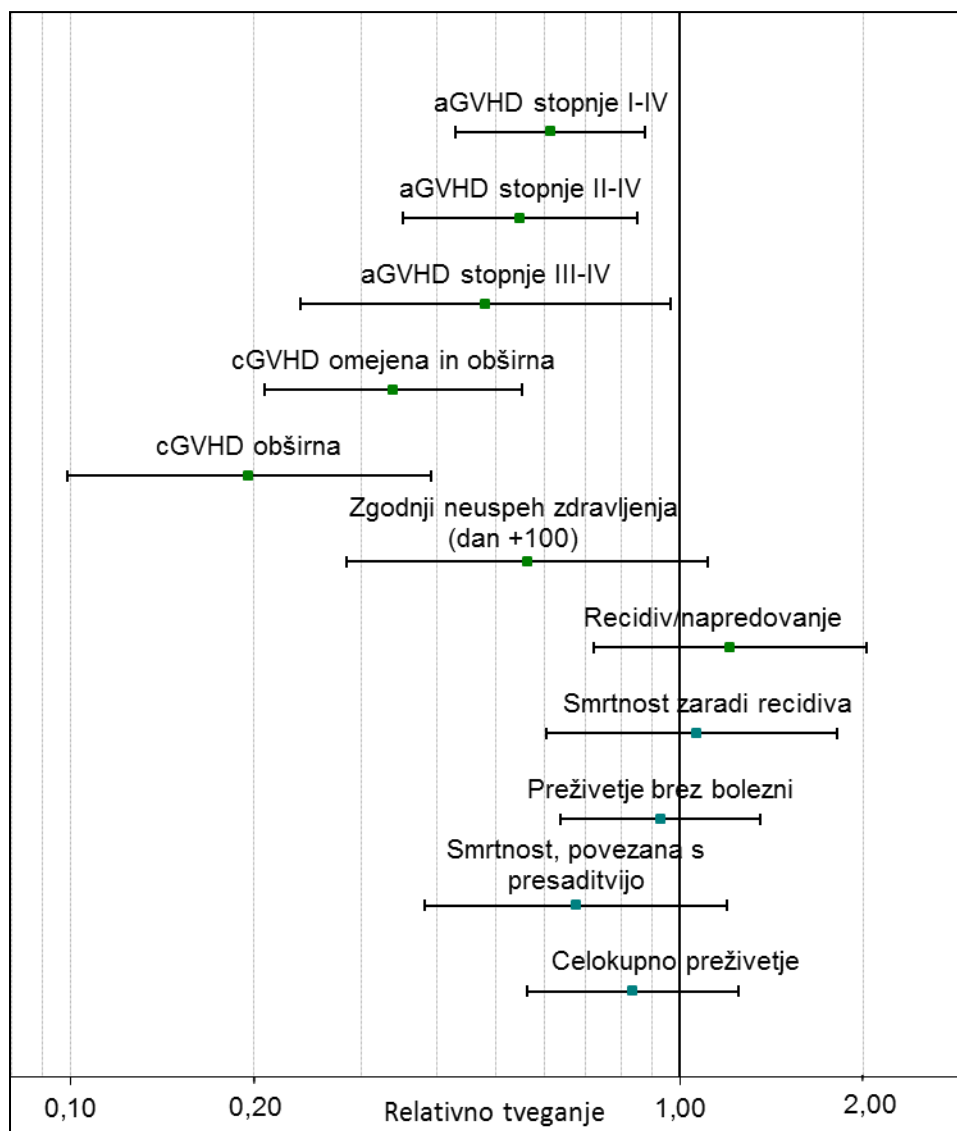
Prospektivno, odprto, multicentrično študijo so izvajali v 10 državah in v 31 centrih po vsej Evropi. 202 odraslih bolnikov s hematološkimi malignimi boleznimi je bilo centralno randomiziranih v skupine, ki so prejemale ciklosporin in metotreksat skupaj z dodanim zdravilom Grafalon ali brez njega. 20 mg/kg zdravila Grafalon je bilo apliciranega na dan –3, dan –2 in dan –1 pred SCT. V niz celovite analize je bilo vključenih 201 bolnikov, ki so prejeli presaditev s periferno krvjo (n = 164; 82 %) ali presadke kostnega mozga (n = 37; 18 %) od nesorodnih darovalcev po mieloablativni pripravi; analizirani so bili v skladu s svojim naključno razvrščenim zdravljenjem (Grafalon n = 103, kontrolna skupina n = 98). Primarna končna točka je bila zgodnji neuspeh zdravljenja: huda aGVHD stopnje III–IV ali smrt v roku 100 dni po presaditvi.

#### Rezultati:

Primarna končna točka: Incidenca zgodnjega neuspeha zdravljenja je bila 21,4 % v primerjavi s 34,7 % v kontrolni skupini (prilagojeno razmerje verjetnosti 0,56; IZ [0,28–1,11]; p = 0,0983). Dodajanje zdravila Grafalon k standardni profilaksi proti GVHD je povzročilo zmanjšanje incidence obeh oblik GVHD: aGVHD (skupine resnosti I–IV, II–IV in III–IV) in cGVHD (omejene in obširne resnosti). Značilnih razlik med skupinami zdravljenja glede recidiva, smrtnosti, ki ni povezana z recidivom, in celokupnega preživetja ni bilo. Mediani čas do prijete presadka (absolutno število nevtrofilcev  $\geq 1,0/\text{nl}$  in trombocitov  $\geq 50/\text{nl}$ ) je bil v skupini z zdravilom Grafalon daljši kot v kontrolni skupini.



Slika 1: Relativno tveganje zdravila Grafalon v primerjavi s kontrolno skupino za primarne in sekundarne parametre učinkovitosti, prilagojene za vir matičnih celic in stanje bolezni (ocenitvena točka in 95 % IZ)



#### Pediatrična populacija

Objavljenih je bilo več poročil v zvezi z uporabo zdravila Grafalon pri otrocih. Ta poročila odražajo obsežne klinične izkušnje s tem zdravilom pri pediatričnih bolnikih in kažejo na to, da se profil varnosti in učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih ne razlikuje bistveno od profila varnosti in učinkovitosti pri odraslih.

Vendar pa glede odmerjanja pri pediatrični populaciji ni soglasnega mnenja. Kot pri odraslih je odmerjanje pri pediatrični populaciji odvisno od indikacije, režima dajanja in kombinacije z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Zdravniki morajo to upoštevati, preden se odločijo za ustrezno odmerjanje pri pediatrični populaciji.

#### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Zdravilo Grafalon se uporablja intravensko in tako je njegova biološka uporabnost 100 %.

Zdravilo Grafalon je podvrženo presnovi beljakovin, tako kot druge telesne beljakovine. Nefiziološki presnovki niso znani.

Razpolovni čas zdravila Grafalon je približno 14 dni (v primeru odmerjanja 4 mg/kg telesne mase na dan, v času 7 dni).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Teste akutne toksičnosti so opravili na kuncih in opicah rhesus.

Pri kuncih celo ob intravenski uporabi 900 mg/kg telesne mase ni bilo patoloških sprememb niti v klinični sliki niti v izvidih hematoloških preiskav.

Pri opicah rhesus so pri odmerku 100 mg/kg telesne mase le v prvih 3 dneh opažali rahlo motorično zavrtost, pomik nevtrofilnih granulocitov v hemogramu ter prehodno zmanjšanje števila retikulocitov in trombocitov.

Subakutno (kronično) toksičnost so ugotavljali pri opicah rhesus. Intravenska aplikacija 300 in 500 mg/kg telesne mase/dan je na 7. (300 mg) oz. 5. (500 mg) dan povzročila smrt poskusnih živali. Toksični simptomi kot vzrok smrti nakazujejo anafilaktični šok s cirkulacijskim kolapsom.

V primerjavi s kontrolno skupino se je v vseh odmernih skupinah zmanjšalo število limfocitov. Histološki izvidi in ostali hematološki izvidi so bili v normalnem območju. Pri nobeni poskusni živali ni bilo mogoče ugotoviti aktivacije limfatičnih organov.

Vpliv aplikacije zdravila Grafalon na osrednje živčevje je mogoče izključiti na podlagi poskusov na mačkah, ki so bile pri zavesti.

Poskusi na anesteziranih mačkah niso pokazali neželenih kardiovaskularnih učinkov.

Poleg tega zdravilo Grafalon v 3 različnih testih *in vitro* s presnovno aktivacijo in brez nje ni imelo mutagenih učinkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
koncentrirana fosforjeva (V) kislina (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila Grafalon ne smemo mešati z glukozo, krvjo, krvnimi derivati in raztopinami, ki vsebujejo lipide ali natrijev heparinat.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje je bila dokazana za 24 ur pri sobni temperaturi. Vendar pa je treba z mikrobiološkega stališča razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Za shranjevanje neporabljenega zdravila med uporabo in za pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 4.2.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla z 10 brezbarvnimi vialami (steklo tipa II) z gumijastim zamaškom (PTFE klorbutilna/butilna guma) in aluminijasto zaporko. Vsaka viala vsebuje 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6+7  
82166 Gräfelfing  
Nemčija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/04/00202/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 30. 04. 2004  
Datum zadnjega podaljšanja: 24. 03. 2010

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 02. 2022