



G0502405/AT (SPC)

FACHINFORMATION

Grafalon

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Grafalon 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 20 mg Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Kaninchen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Konzentrat enthält 0,008–0,012 mmol Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszierende und farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 3,4 - 4,0.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Grafalon ist in Kombination mit anderen immunsuppressiven Arzneimitteln für die Suppression immunkompetenter Zellen indiziert, die akute Abstoßungsreaktionen oder Graft-versus-Host-Erkrankungen verursachen.

Prävention einer akuten Transplantatabstoßung bei Patienten mit Nierentransplantation

Grafalon ist in Kombination mit anderen immunsuppressiven Arzneimitteln (z. B. Glucocorticosteroiden, Purinantagonisten, Calcineurininhibitoren oder mTOR-Inhibitoren) indiziert zur Verstärkung der Immunsuppression in der prä-, peri-, oder unmittelbar postoperativen Phase nach der Nierentransplantation.

Grafalon wird angewendet bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen.

Therapie der akuten Corticosteroid-resistenten Abstoßung nach Nierentransplantation

Grafalon ist indiziert zur Behandlung der akuten corticosteroid-resistenten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation, wenn der Behandlungsversuch mit Methylprednisolonstößen nicht zum gewünschten Behandlungserfolg führt.

Grafalon wird angewendet bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen.

Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation (SCT)

Grafalon ist indiziert zur Prävention der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) nach Stammzelltransplantation mit passenden, HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Spendern in erwachsenen





=====
Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen in Kombination mit der Standardbehandlung.

Grafalon wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grafalon darf nur von Ärzten verordnet werden, die über Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation oder der immunsuppressiven Therapie zur Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation verfügen. Grafalon ist unter qualifizierter medizinischer Aufsicht zu verabreichen.

Dosierung

Die Dosierung von Grafalon hängt von der Indikation ab und ist auf das Körpergewicht bezogen.

Prävention einer akuten Transplantatabstoßung bei Patienten mit Nierentransplantation

Standardtherapie

2–5 mg/kg/d Grafalon, wobei Dosierungen von 3 bis 4 mg/kg/d am häufigsten eingesetzt werden. Die erforderliche Dauer der Anwendung variiert je nach Zustand des Patienten, Dosierung und Begleittherapie zwischen 5 und 14 Tagen und beginnt am Tag der Transplantation unmittelbar postoperativ.

Therapie der corticosteroid-resistenten Abstoßung nach Nierentransplantation

Die Standarddosierung ist 3 bis 5 mg/kg/d Grafalon, wobei Dosierungen von 3 bis 4 mg/kg/d am häufigsten eingesetzt werden. Die Anwendungsdauer hängt vom Zustand des transplantierten Organs und vom Therapieschema ab. Gewöhnlich liegt die Anwendungsdauer zwischen 5 und 14 Tagen und ist abhängig von der Wiedereinsetzen der Transplantatfunktion ab dem Tag des Versagens der Steroidbehandlung.

Konditionierung vor Stammzelltransplantation

Grafalon im Rahmen eines myeloablativen Konditionierungsschemas bei allogener SCT

Die Standarddosierung ist 20 mg/kg/d Grafalon, üblicherweise von Tag -3 bis Tag -1 vor SCT.

Kinder und Jugendliche

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass für Kinder und Jugendliche die gleichen Dosierungen gewählt werden können wie für Erwachsene.

Ältere Patienten

Die Erfahrung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist begrenzt. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, dass diese Patienten eine andere Dosierung benötigen als andere Altersgruppen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung (nach Verdünnung)

Bei Grafalon handelt es sich um ein hypotones Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einem pH-Wert von $3,7 \pm 0,3$, das nicht direkt appliziert werden kann. Bevor das Arzneimittel dem Patienten intravenös verabreicht werden kann, muss das Konzentrat in 9 mg/ml (0,9%iger) Kochsalzlösung verdünnt werden.

Ein Verdünnungsverhältnis von 1:7 wird empfohlen (pro 1 ml Grafalon sollte 6 ml Kochsalzlösung zugegeben werden) um die erforderliche Osmolalität zu gewährleisten. Bei größeren Verdünnungen und dadurch höherem pH-Wert der Infusionslösung kann es zu Partikelbildung kommen.

=====





Lösungen, die sichtbare Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Bei soliden Organtransplantationen liegt die Standard-Infusionsdauer bei 4 Stunden. Bei intraoperativer Verabreichung wird in der Regel über 0,5 bis 2 Stunden infundiert.

Während der Verabreichung ist der Patient engmaschig auf Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie zu überwachen. Die erste Gabe von Grafalon ist in den ersten 30 Minuten mit einer reduzierten Infusionsgeschwindigkeit zu verabreichen. Wenn es zu keinen Unverträglichkeitserscheinungen kommt, kann die Infusionsrate erhöht werden. Für den Fall einer anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktion muss der zuständige Arzt umgehend auf das Ereignis reagieren können, und es muss ggf. unverzüglich eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Alternativ zur Infusion über einen zentralen Venenkatheter kann für die Verabreichung auch eine großkalibrige periphere Vene mit hoher Flussrate gewählt werden. Zur Verbesserung der systemischen und lokalen Verträglichkeit empfiehlt sich vor der Infusion die Gabe von Methylprednisolon und/oder Antihistaminika. Neben Beachtung der üblichen hygienischen Kautelen an der Injektionsstelle ist ggf. auch eine Verminderung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder der Wechsel des venösen Gefäßzugangs in Erwägung zu ziehen.

Heparin-Natrium darf weder der Grafalon-Infusionslösung zugemischt noch über dasselbe Infusionsbesteck verabreicht werden siehe Abschnitt 6.2.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Grafalon ist kontraindiziert bei Patienten mit therapeutisch nicht ausreichend beherrschten bakteriellen, viralen, parasitären oder mykotischen Infektionen.

Grafalon ist kontraindiziert bei Empfängern von Organtransplantaten mit schwerer Thrombozytopenie, d. h. weniger als 50 000 Thrombozyten/ μ l, weil das Arzneimittel eine Thrombozytopenie weiter verstärken und so das Blutungsrisiko erhöhen kann.

Grafalon ist kontraindiziert bei Empfängern von Organtransplantaten mit schwerer Leukopenie mit einer Gesamtzahl an weißen Blutkörperchen von $< 2\,000/\text{mm}^3$.

Grafalon ist kontraindiziert bei Patienten mit malignen Tumoren außer wenn im Rahmen der Behandlung eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Grafalon darf nur in Einrichtungen erfolgen, die über die für die Notfallbehandlung erforderliche apparative und personelle Ausstattung einschließlich entsprechender unterstützender medizinischer Ressourcen verfügen. Grafalon muss unter entsprechend qualifizierter ärztlicher Aufsicht verabreicht und überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Verabreichung von Grafalon wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

Vor der Erstanwendung von Grafalon empfiehlt es sich, abzuklären, ob bei dem Patienten eine anamnestic bekannte allergische Disposition, insbesondere gegenüber Kaninchenproteinen, vorliegt. Bei erneuter Exposition in Form einer erneuten Therapie mit Grafalon oder einer Behandlung mit Kaninchen-Immunglobulinpräparaten anderer Hersteller ist infolge einer möglichen Sensibilisierung während der früheren Therapie das Risiko der Entwicklung einer anaphylaktischen Reaktion erhöht.





Schwere Thrombozytopenie

Bei Empfängern von Organtransplantaten, bei denen sich eine schwere Thrombozytopenie (d. h. weniger als 50 000 Thrombozyten/ μ l) entwickelt, ist die Behandlung mit Grafalon zu unterbrechen oder abzusetzen, weil das Arzneimittel eine Thrombozytopenie weiter verstärken und so das Blutungsrisiko erhöhen kann. Notfallbereitschaft seitens der Klinikmitarbeiter muss gegeben sein.

Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist bei der Anwendung von Grafalon besondere Vorsicht geboten. Vorbestehende Gerinnungsstörungen können sich verschlechtern. Es empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung der Thrombozytenzahl und Gerinnungsparameter.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Verdacht darauf ist bei der Anwendung von Grafalon besondere Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Hypotonie oder kardialer Dekompensation mit orthostatischen Symptomen (z. B. Bewusstseinsverlust, Schwäche, Erbrechen, Übelkeit) ist eine Verlangsamung/Unterbrechung der Infusion in Erwägung zu ziehen.

Infektionen

Unter einer immunsuppressiven Therapie ist das Infektionsrisiko generell erhöht. Bei mit Grafalon behandelten Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung bakterieller, viraler, parasitärer und/oder mykotischer Infektionen. Entsprechende Überwachungs- und Therapiemaßnahmen sind indiziert.

Impfungen

Die Patienten sind darüber zu informieren, dass Impfungen mit Totvakzinen während der Behandlung mit Grafalon unter Umständen weniger wirksam sind. Eine Impfung mit attenuierten Lebendviren ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert.

Warnhinweis zu übertragbaren Erregern

Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Anwendung von Arzneimitteln, bei deren Herstellung humane Komponenten eingesetzt werden, gehört neben einer sorgfältigen Spenderauswahl und der Untersuchung der einzelnen Spenden auf bestimmte Infektionsmarker auch eine Reihe effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung bzw. Abreicherung von Viren. Dennoch kann bei Verabreichung von Arzneimitteln, bei deren Herstellung humane Komponenten eingesetzt werden, die Möglichkeit einer Übertragung infektiöser Erreger nie völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang nicht bekannte oder gerade erst neu entdeckte Viren und andere Erreger.

Die bei Grafalon durchgeführten Maßnahmen gelten gegen umhüllte Viren wie das Humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie gegen nicht umhüllte Viren wie das Hepatitis A-Virus und Parvovirus B19 als wirksam.

Grafalon enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Doseinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Der Natrium-Gehalt der fertigen Infusionslösung ist in Abhängigkeit zu der zur Verdünnung verwendeten Menge an Kochsalzlösung höher.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Ferner wird eine Eintragung der Behandlung mit tierischem Immunglobulin in den Notfall- oder Impfpass der Patienten empfohlen.





4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Immunsuppressiva

Neben Grafalon werden routinemäßig weitere Immunsuppressiva gleichzeitig verabreicht. Zwischen Grafalon und Kortikosteroiden, Purinantagonisten, Calcineurin-Inhibitoren oder mTOR-Hemmern wurden keine direkten Wechselwirkungen beobachtet. Allerdings kann die gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel das Risiko für Infektionen, Thrombozytopenie und Anämie erhöhen. Daher sind Patienten unter einer kombinierten immunsuppressiven Therapie sorgfältig zu überwachen; zudem empfiehlt sich eine entsprechende Anpassung des Therapieschemas.

Impfungen

Eine Impfung mit attenuierten Lebendviren ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert. Die Antikörperantwort auf andere Impfungen kann vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Daten sind nicht verfügbar. Klinische Daten bei Schwangeren und Stillenden liegen ebenfalls nicht vor.

Schwangerschaft

Das potentielle Risiko für den Fötus ist nicht bekannt. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Zumindest humanes Immunglobulin ist potentiell plazentagängig und kann beim Menschen außerdem in die Muttermilch übergehen. Daher ist die Entscheidung zur Behandlung Schwangerer und stillender Mütter vom behandelnden Arzt auf der Grundlage einer Nutzen-Risiko-Beurteilung zu treffen.

Fertilität

Daten zur Fertilität sind nicht verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Grafalon hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Schwere der Erkrankung der Patienten, die mit Grafalon behandelt werden, ist davon auszugehen, dass während der Behandlung mit Grafalon keine Fahrzeuge gelenkt und keine Maschinen bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Grafalon ist ein Immunglobulinpräparat mit immunsupprimierenden Eigenschaften. Zu den gut bekannten klassenbedingten Nebenwirkungen gehören auf die Zytokinfreisetzung zurückzuführende Symptome, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und weitere allergische Erscheinungen, erhöhte Infektionsanfälligkeit und das Auftreten von Malignomen.





Art und Häufigkeit der in diesem Abschnitt beschriebenen unerwünschten Wirkungen wurden in einer integrierten Sicherheitsanalyse zu 6 klinischen Studien mit insgesamt 242 Patienten in den Indikationen Prävention einer Abstoßung bei Nierentransplantatempfängern (136 Patienten) und Konditionierung vor Stammzelltransplantation (106 Patienten) ausgewertet. Bei ca. 94 % der Patienten kam es zu unerwünschten Wirkungen.

In der nachfolgenden Tabelle sind die unter Grafalon berichteten unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeit und Organsystemklasse aufgeführt und klassifiziert. Die Häufigkeitsangaben sind nach folgender Konvention definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabellarische Aufzählung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	CMV-Infektion*, Harnwegsinfektion*
Häufig	Bakterielle Sepsis**, Pneumonie**, Pyelonephritis*, Herpesinfektion, Grippe, orale Candidose, Bronchitis, Rhinitis, Sinusitis, Nasopharyngitis, Hautinfektion
Gelegentlich	Infektion an der Kathetereinführungsstelle, Epstein-Barr-Virus-Infektion, Infektion des Gastrointestinaltrakts, Erysipel, Wundinfektion
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig	Lymphoproliferative Erkrankung*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Panzytopenie**, Thrombozytopenie, Leukopenie
Gelegentlich	Polyzythämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Anaphylaktischer Schock**, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hyperlipidämie
Gelegentlich	Flüssigkeitsretention, Hypercholesterinämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Tremor
Häufig	Parästhesien
Augenerkrankungen	
Häufig	Photophobie
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Flush
Häufig	Blutdruckabfall*, Venenverschlusskrankheit, Blutdruckanstieg
Gelegentlich	Schock**, Lymphocele





Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe
Häufig	Husten, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen
Häufig	Stomatitis
Gelegentlich	Inguinalhernie*, Refluxösophagitis, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Erythem, Pruritus, Rash
Gelegentlich	Arzneimittalexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelsteifheit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nierentubulusnekrose*, Hämaturie
Gelegentlich	Nierenversagen**, Nierennekrose*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Schüttelfrost
Häufig	Asthenie, Schmerzen in der Brustgegend, Hyperthermie, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem
Gelegentlich	Ödem
Untersuchungen	
Häufig	Anstieg der Kreatininkonzentration im Blut*, positiver Cytomegalievirus-Antigennachweis, Anstieg des C-reaktiven Proteins
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme

* schwerwiegende Reaktion

** schwerwiegende Reaktion, in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mit der Zytokinfreisetzung zusammenhängende Symptome

Zu den auf die Freisetzung von Zytokinen zurückzuführenden Reaktionen gehören Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Tachykardie und Veränderungen der Kreislaufregulation. Diese Reaktionen können klinisch unter dem Begriff Zytokinfreisetzungssyndrom zusammengefasst werden. Sie werden unter oder nach der Verabreichung von Grafalon häufig beobachtet. Die Symptome sind in der Regel gut handhabbar. Eventuell kann zur Linderung der Symptome eine vorbeugende Medikation verabreicht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Reaktionen wie Flush, Hautausschlag, Erythem, Ödem, Dyspnoe mit oder ohne Bronchospasmus und Husten werden unter und nach der Verabreichung häufig beobachtet. Diese Reaktionen sprechen in der Regel gut auf eine Behandlung an. Durch Gabe einer entsprechenden prophylaktischen Medikation lassen sich diese Symptome abschwächen. Das Auftreten einer Anaphylaxie/eines anaphylaktischen Schocks erfordert den sofortigen Abbruch der Infusion. Die bei langer Behandlungsdauer und niedrigerer Dosierung von Grafalon zu beobachtende Serumkrankheit ist nur selten schwer und spricht in der Regel auf eine symptomatische Behandlung gut an.





Blutbildveränderungen

Vorübergehende Veränderungen der Thrombozyten- und Leukozytenzahl, auch als Thrombozytopenie bzw. Leukopenie bekannt, werden nach Grafalon-Gabe häufig beobachtet. Eine Anämie wird nach Verabreichung von Grafalon sehr häufig beobachtet.

Infektionen

Bei den mit immunsupprimierenden Regimen behandelten Patienten besteht eine erhöhte Infektionsanfälligkeit. Im ersten Jahr nach einer Organtransplantation kam es bei den meisten Patienten, die Grafalon erhielten, zu bakteriell, viral oder mykotisch bedingten Infektionen. Bakterielle Infektionen manifestieren sich sehr häufig als Harnwegsinfekte; virale Infektionen werden sehr häufig vom Cytomegalievirus (CMV) verursacht. Zu den häufig berichteten Infektionen gehören bakterielle Sepsis, bakterielle Pneumonie, Pyelonephritis, Herpesvirus-Infektionen und orale Candidosen. EBV-Infektionen, CMV-Pneumonie und CMV-Gastroenteritis sind gelegentlich berichtete virale Infektionen. Bei der systemischen Candidose handelt es sich um eine gelegentlich beobachtete mykotische Infektion. Die meisten Infektionen lassen sich mit einer entsprechenden Behandlung in der Regel beherrschen. Es liegen Einzelfallmeldungen über lebensbedrohliche oder sogar tödlich verlaufene Infektionen vor. Durch eine entsprechende Überwachung und vorbeugende Behandlung kann die Infektionsrate gesenkt werden.

Malignome

Die Inzidenz der nach der Behandlung mit Grafalon aufgetretenen malignen Erkrankungen ist in allen Studien und Publikationen generell gering und mit der unter anderen Immunsuppressiva beobachteten vergleichbar. Unter den berichteten Malignomen wurden lymphoproliferative Erkrankungen häufig verzeichnet.

Hämolyse

Selten (bei weniger als 1 von 1 000 Patienten) wurde im Zusammenhang mit der Grafalon-Gabe über eine Hämolyse berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die vorliegenden Daten sind begrenzt. Sie weisen darauf hin, dass sich das Sicherheitsprofil von Grafalon bei Kindern und Jugendlichen nicht grundsätzlich von dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung – sie kann zu Leuko- und Thrombozytopenien führen – empfiehlt sich die sofortige Gabe von Breitbandantibiotika, Antimykotika und antiviralen Mitteln. Die Behandlung mit Grafalon muss abgesetzt werden, und die Dosierung aller übrigen gleichzeitig einge-





setzten Immunsuppressiva ist entsprechend dem Blutbild (insbesondere der Leukozyten- und Lymphozytenzahl) anzupassen. Die Thrombozytenzahl muss engmaschig kontrolliert werden; ggf. ist eine Substitutionstherapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithymozytäres Immunglobulin (Kaninchen), ATC-Code: L04AA04

Grafalon ist ein anti-T-Lymphozyten Immunglobulin mit immunsuppressiver Aktivität. Grafalon wird aus dem Serum von Kaninchen isoliert, die mit humanen T-Lymphoblasten der humanen Jurkat-Zelllinie immunisiert wurden. Grafalon als polyklonale anti-T-Zell-Antikörper-Lösung hat einen direkten Effekt auf T-Zellen, was zur Inaktivierung der T-Zellen nach Verabreichung führt.

Stammzelltransplantation

In einer Studie zur Stammzelltransplantation konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der akuten GVHD, der chronischen GVHD und der Sterblichkeit aufgrund von GVHD in Patienten, die Grafalon – Prophylaxe erhielten, niedriger war im Vergleich zu Patienten, die nur GVHD-Standardprophylaxe erhielten. Die vorliegenden Ergebnisse wurden in einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren nach Transplantation erhoben.

Methoden:

Die Studie war eine prospektive, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, die an 31 Zentren in 10 europäischen Ländern durchgeführt wurde und in die 202 erwachsene Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen wurden. Eine Gruppe (98 Patienten) erhielt Standardprophylaxe mit Cyclosporin A und Methotrexat, die andere Gruppe (103 Patienten) erhielt darüber hinaus an drei Tagen direkt vor der Stammzelltransplantation jeweils 20 mg/kg Grafalon. Die Transplantation erfolgte nach myeloablativer Konditionierung der Patienten. Die Transplantate stammten von HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Spendern. Die Transplantate wurden in 18 % (37 Patienten) aus dem Knochenmark und in 82 % (164 Patienten) aus dem peripheren Blut der Spender gewonnen. Als primärer Endpunkt war „frühes Versagen der Behandlung“ gewählt worden, definiert als akute GVHD Grad III-IV oder Versterben des Patienten innerhalb von 100 Tage nach der Transplantation.

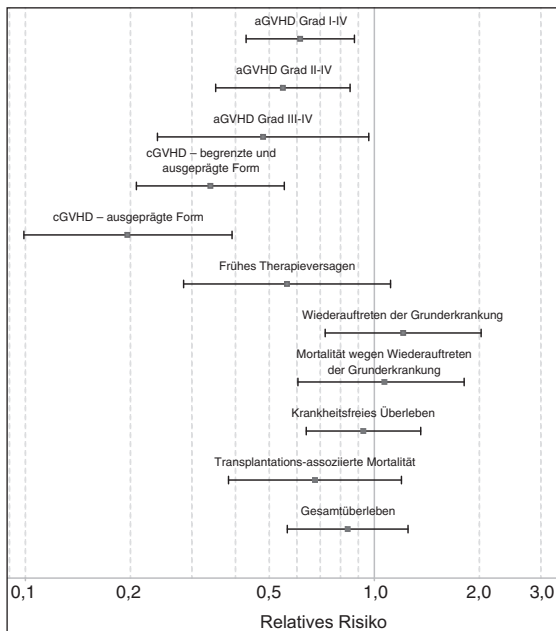
Ergebnisse:

Die zusätzliche Gabe von Grafalon zur Standardprophylaxe führte zu einer erniedrigten Inzidenz aller Formen der GVHD: Akute GVHD (Grad I-IV, II-IV und III-IV) sowie chronische GVHD (begrenzte und ausgeprägte Form). Keine Unterschiede ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. Wiederauftreten der Grunderkrankung, transplantationsassoziierter Mortalität oder Gesamtüberleben.

Primärer Endpunkt: Die Inzidenz für das frühe Therapieversagen war 21,4 % im Vergleich zu 34,7 % in der Kontrollgruppe (adjusted odds ratio 0,56, CI [0,28-1,11]; p = 0,0983). Dieser Unterschied war nicht signifikant.



Bild 1 Darstellung des relativen Risikos der Grafalon – Prophylaxe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Grafalon bzgl. der primären und sekundären Wirksamkeitsparameter (Punktschätzer und 95 % CI)



Kinder und Jugendliche

Es wurden mehrere Berichte zur Anwendung von Grafalon bei Kindern veröffentlicht. Diese Berichte spiegeln die breite klinische Erfahrung mit dem Präparat bei Kindern und Jugendlichen wider und weisen darauf hin, dass sich das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil bei Kindern und Jugendlichen nicht grundlegend vom Sicherheits- bzw. Wirksamkeitsprofil bei Erwachsenen unterscheidet.

Allerdings gibt es keinen klaren Konsens bezüglich der Dosierung bei Kindern und Jugendlichen. Die Dosierung ist bei Kindern und Jugendlichen ebenso wie bei Erwachsenen von Indikation, Verabreichungsschema und einer eventuellen Kombination mit anderen Immunsuppressiva abhängig. Dies ist vor der Wahl der geeigneten Dosierung bei Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen.



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Grafalon wird intravenös verabreicht und erreicht somit eine Bioverfügbarkeit von 100 %. Es unterliegt dem Proteinmetabolismus wie andere körpereigene Proteine auch. Es sind keine unphysiologischen Metaboliten bekannt.

In einer Studie mit 33 Patienten, die 7 Tage lang eine Grafalon Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht verabreicht bekamen, wurde die Halbwertszeit ermittelt. Sie beträgt annähernd 14 Tage.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Tests bezüglich akuter Toxizität wurden an Kaninchen und Rhesusaffen durchgeführt.

Sogar bei einer intravenösen Verabreichung von 900 mg/kg Körpergewicht zeigten die Kaninchen keine pathologischen Veränderungen, weder im klinischen Erscheinungsbild noch in den hämatologischen Testergebnissen.

Bei einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht wurden bei den Rhesusaffen nur in den ersten drei Tagen eine leichte motorische Hemmung, eine Veränderung bei den neutrophilen Granulozyten und eine temporäre Abnahme der Retikulozyten und Thrombozyten beobachtet.

Die Ermittlung der subakuten (chronischen) Toxizität wurde mit Hilfe von Rhesusaffen festgelegt. Die intravenöse Applikation von 300 und 500 mg/kg Körpergewicht/Tag führte am siebenten Tag (300 mg) und am fünften Tag (500 mg) zum Tod des Versuchstieres. Die Symptome einer Vergiftung zeigen einen anaphylaktischen Schock mit einem Kreislaufkollaps als Todesursache.

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe konnte bei allen Dosierungsgruppen eine abnehmende Zahl von Lymphozyten beobachtet werden. Sowohl histologische als auch die anderen hämatologischen Werte lagen innerhalb des Normbereiches. Eine Aktivitätssteigerung der lymphatischen Organe konnte in keiner der Untersuchungen am Tier festgestellt werden.

Ein Einfluß auf das Zentralnervensystem durch die Applikation von Grafalon kann aufgrund der Ergebnisse von Versuchen an der lebenden Katze ausgeschlossen werden. Experimente an der betäubten Katze geben keinen Hinweis auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

Weiter zeigt Grafalon keine mutagene Wirkung in drei verschiedenen in vitro-Tests, beide mit und ohne metabolischer Aktivierung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure (85 %) (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Grafalon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Glukose, Blut, Blutderivaten, lipidhaltigen Lösungen oder Heparin-Natrium gemischt werden.

Die Entnahme von Grafalon aus den Durchstechflaschen und die Herstellung der Infusionslösung darf nicht mit silikonisierten Spritzen erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Unmittelbar nach dem Öffnen der Flasche die gebrauchsfertige Lösung herstellen.

Bei Raumtemperatur konnte eine chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der verdünnten Lösung von 24 Stunden nachgewiesen werden. Aus mikrobiologischer Sicht jedoch sollte das verdünnte Produkt unverzüglich verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung bis hin zur Anwendung verantwortlich.

Eine Mehrfachentnahme ist nicht vorgesehen.





6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

Anleitung zur Herstellung und Verabreichung der gebrauchsfertig verdünnten Infusionslösung siehe Abschnitt 4.2.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Durchstechflaschen
(Typ II Glas) mit Stopfen (Chlorbutyl) mit jeweils 5 ml Lösung

Packung mit 10 Durchstechflaschen
(Typ II Glas) mit Stopfen (Chlorbutyl) mit jeweils 10 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6+7
82166 Gräfelfing
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2-00242

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. November 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

09/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

Wiederholte Abgabe verboten.

