



G0504505/EE (SPC)

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

# Grafalon

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grafalon, 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 20 mg inimese T-lümfotsüütide vastast küüliku immunoglobuliini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

1 ml kontsentratsioon sisaldab 0,008...0,012 mmol naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon.

Selge kuni kergelt küütleb, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni ennetamine.

Ägeda, steroididele allumatu äratõukereaktsiooni ravi.

Aplastilise aneemia ravi.

Transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetamine täiskasvanutel pärast allogeensete tüvirakkude siirdamist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Grafalon'i võib määrata ainult immunosuppressantravi kasutamises kogenud arst. Grafalon'i tuleb manustada kvalifitseeritud meditsiinilise järelevalve all.

#### Annustamine

Grafalon'i annus sõltub näidustusest. Soovituslik annus põhineb kehakaalul.

#### Ägeda äratõukereaktsiooni ennetamine

Grafalon'i kasutatakse koos teiste immunosuppressiivsete ainetega (nt glükokortikosteroidid, puriinide antagonistid, kaltsineuriini inhibiitorid või mTOR-i inhibiitorid) immunosupressiooni parandamiseks pärast allogeense organi transplantatsiooni.

Soovituslik annus on 2...5 mg Grafalon'i kilogrammi kohta ööpäevas. Tavaliselt on annus 3...4 mg/kg ööpäevas. Ravi tuleb alustada transplantatsiooni päeval enne operatsiooni või operatsiooni ajal või vahetult pärast operatsiooni. Ravi soovituslik kestus on olenevalt patsiendi seisundist, valitud päevaannusest ja samaaegsest immunosuppressantravi skeemist 5...14 päeva.



### *Ägeda, steroididele allumatu äratõukereaktsiooni ravi*

Grafalon on näidustatud ägedate kortikosteroid-resistentsete äratõukeepisoodide raviks pärast allogeense organi transplantatsiooni, kui metüül-prednisoloonravi toime on osutunud ebapiisavaks.

Soovituslik annusevahemik on 3...5 mg Grafalon'i kilogrammi kohta päevas. Tavaliselt on annus 3...4 mg/kg ööpäevas. Ravi kestus sõltub siiratud elundi seisundist ja kliinilisest ravivastusest ning on tavaliselt 5...14 päeva.

### *Aplastilise aneemia ravi*

Grafalon'i kasutatakse koos teiste immunosupressiivsete ainetega (nt metüülprednisoloon või kaltsineuriini inhibiitorid) mõõduka või raske aplastilise aneemia raviks.

Soovituslik annusevahemik on 5 mg Grafalon'i kilogrammi kohta päevas 5...7 päeva jooksul.

### *Transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetamine täiskasvanutel pärast allogeensete tüvirakkude siirdamist*

Grafalon on näidustatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetamiseks pahaloomuliste vereloomehaigustega täiskasvanutel pärast sobivate mittesugulastest doonorite tüvirakkude siirdamist, koos standardseks ennetusraviks kasutatava tsüklosporiin A/metotreksaadiga.

Soovitatav annus tüvirakkude siirdamiseks ettevalmistava müeloablatiivse raviskeemi raames on Grafalon 20 mg/kg päevas, mida manustatakse tavaliselt 3 päeva...1 päev enne tüvirakkude siirdamist.

### *Lapsed*

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Kättesaadavate andmete põhjal ei vaja lapsed täiskasvanud patsientide annusest erinevat annust.

### Manustamisviis

Intravenoosne (pärast lahjendamist)

Grafalon on hüpotooniline infusioonilahuse kontsentratsioon, millel on pH  $3,7 \pm 0,3$  ning mis ei ole ette nähtud vahetuks süstimiseks. See tuleb enne intravenoosset manustamist lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Lahjendada on soovitatav vahekorras 1 : 7 (1 ml Grafalon'i kohta kasutage 6 ml keedusoolalahust), et tagada vajalikku osmolaalsust. Tugevama lahjenduse ja seega kõrgema pH väärtuse korral võivad infusioonilahuses moodustuda tahked osakesed. Nähtavaid osakesi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada.

Infusiooni tavaline kestus organi transplantatsioonil ja aplastilise aneemia immunosupressantravil on 4 tundi ning infusiooni soovituslik kestus tüvirakkude siirdamisel on 4...12 tundi. Operatsiooni ajal manustamisel on infusiooni soovitatav kestus 0,5...2 tundi.

Patsienti tuleb manustamise ajal hoolikalt jälgida ülitundlikkuse või anafülsia sümptomite suhtes. Grafalon'i esimene annus tuleb manustada infusiooni esimese 30 minuti jooksul aeglaselt. Kui talumatuse sümptomeid ei teki, võib infusioonikiirust suurendada. Anafülastiliste või anafülastoidsete reaktsioonide tekkimisel peab vastutav arst olema valmis koheselt alustama sobivat ravi.

Alternatiivina infundeerimisele keskse veenikateetri kaudu võib valida perifeerse suure verevooluga suure veeni. Enne infusiooni on soovitatav manustada süsteemse ja paikse taluvuse parandamiseks metüülprednisolooni ja/või antihistamiini. Tuleb jälgida süstekoha tavapärase hügieeni, vajaduse korral infusioonikiirust aeglustada ja/või muuta veenipunktsiooni kohta.





Grafalon'i infusioonilahusele ei tohi lisada naatriumhepariini ega seda manustada sama veenitee kaudu vt lõik 6.2.

#### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Grafalon on vastunäidustatud bakteriaalse, viirus-, seen- või parasiitinfektsiooniga patsientidele, kelle infektsioon ei allu piisavalt ravile.

Grafalon on vastunäidustatud organi transplantatsioonil patsientidele, kellel on raske trombotsütopeenia, st vähem kui 50 000 trombotsüti/ $\mu$ l, sest Grafalon võib trombotsütopeeniat süvendada ja seega suurendada verejooksude riski.

Grafalon on vastunäidustatud pahaloomulise kasvajaga patsientidele, välja arvatud, kui ravi käigus toimub tüvirakkude siirdamine.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Grafalon'i tuleb patsientidele manustada ravisutuses, mis on piisavalt varustatud laboratoorsete ja toetava ravi vahenditega, et vajaduse korral hädaolukorras ravi anda. Grafalon'i manustamine ja ravi jälgimine tuleb läbi viia kvalifitseeritud meditsiinilise järelevalve all.

##### Ülitundlikkusreaktsioonid

Grafalon'i manustamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone.

Enne Grafalon'i esmakordset manustamist on soovitatav kindlaks määrata, kas patsiendil on anamneesis soodumust allergiale, eelkõige küüliku valkude suhtes.

Anafülaktilise reaktsiooni tekkerisk suureneb Grafalon'iga ravi kordamise või teiste tootjate küüliku immunoglobuliinide preparaate kasutamisel, sest varasem ravi võis põhjustada ülitundlikkust.

##### Raske trombotsütopeenia

Elundi siirdamisel patsientidele, kellel tekib raske trombotsütopeenia (st vähem kui 50 000 trombotsüti/ $\mu$ l), tuleb ravi Grafalon'iga katkestada või lõpetada, sest Grafalon võib trombotsütopeeniat süvendada ja seega suurendada verejooksude riski. Ravipersonal peab olema valmis rakendama sobivaid rakorralisi meetmeid.

##### Maksafunktsiooni häired

Grafalon'i manustamisel maksahaigustega patsientidele peab olema eriti ettevaatlik. Olemasolevad hüübimishäired võivad süveneda. Soovitatav on hoolikalt jälgida trombotsüütide arvu ja hüübimisparameetreid.

##### Südame ja veresoonkonna häired

Grafalon'i manustamisel oletatavate või kinnitust leidnud südame ja veresoonkonna häiretega patsientidele peab olema eriti ettevaatlik. Hüpotensiooni või südame dekompensatsiooniga patsientide puhul, kellel on ortostaatilisi sümptomeid (nt teadvuse kaotus, nõrkus, oksendamine, iiveldus), tuleb kaaluda infusiooni aeglustamist või katkestamist.

##### Infektsioonid

Immunosuppressantravi suurendab üldiselt infektsioonide riski. Grafalon'iga ravitaval patsiendil suureneb bakteriaalsete, viirus-, seen- ja/või parasiitinfektsioonide tekkimise risk. Vajalik





on piisav jälgimine ja ravimeetmete rakendamine. Patsientidel, kellele tehakse tüvirakkude siirdamine, on soovitatav jälgida CMV- ja EBV-staatus ja teostada asjakohast ennetavat ravi.

#### Vaktsineerimine

Patsienti tuleb teavitada, et surmatud vaktsiinide efektiivsus võib ravi ajal Grafalon'iga väheneda. Nõrgestatud elusvaktsiinidega vaktsineerimine on immunosupresseeritud patsientidele vastunäidustatud.

#### Hoiatus infektsioonitekitajate edasikandumise kohta

Standardsed meetmed inimpärilolu materjalidest valmistatud ravimite kasutamisest põhjustatud infektsioonide ennetamiseks hõlmavad doonorite valikut, iga doonorvere skriinimist konkreetsete infektsioonimarkerite suhtes ning tootmisprotsessi efektiivsete sammude lisamist viiruste inaktiveerimiseks/eemaldamiseks. Samas ei saa infektsioonitekitajate ülekandumise võimalust inimpärilolu materjalidest valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või uute viiruste ja muude patogeenide kohta.

Grafalon'i suhtes võetud meetmeid loetakse efektiivseteks kestava viiruste puhul nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus (HBV) ja C-hepatiidi viirus (HCV) ning kestava viiruste A-hepatiidi viiruse ja parvoviiruse B19 puhul.

Grafalon sisaldab naatriumi, kuid vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba". Kasutamisel infusioonilahuse naatriumisisaldus on suurem ja see sõltub lahendamiseks kasutatava naatriumkloriidi lahuse kogusest.

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimipreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

#### Immunosupressiivsed ravimid

Peale Grafalon'i manustatakse rutiinselt samaaegselt ka muid immunosupressante. Grafalon'il ei ole täheldatud otsest koostoimet kortikosteroidide, puriinide antagonistide, kaltsineuriini inhibiitorite ega mTOR-i inhibiitoritega. Kuid nende ravimite samaaegsel manustamisel võib suureneha infektsioonide, trombotsütopeenia ja aneemia tekkimise risk. Seega tuleb kombineeritud immunosupressantravi saavaid patsiente hoolikalt jälgida ja vajaduse korral on soovitatav raviskeemi kohandada.

#### Vaktsineerimine

Nõrgestatud elusvaktsiinidega vaktsineerimine on immunosupresseeritud patsientidele vastunäidustatud. Antikehade tekkimine muudele vaktsiinidele võib väheneda (vt lõik 4.4).

### **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

Loomade kohta andmeid ei ole. Kliiniliste uuringute andmeid rasedate ega imetavate naiste kohta ei ole.

#### Rasedus

Võimalik risk lootele ei ole teada. Ravimi määramisel rasedatele on vajalik ettevaatus.

#### Imetamine

Inimese immunoglobuliin võib läbida platsentaarbarjääri või erituda inimese rinnapiima. Seepärast peab raviarst raseda või imetava naise ravi üle otsustamisel hindama ravist saadavat kasu ja sellega kaasnevat riski.



## Fertiilsus

Viljakuse kohta andmeid ei ole.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Grafalon on immunosupressiivsete omadustega immunoglobuliin. Sama ravimklassi teadaolevad kõrvaltoimed on tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid, ülitundlikkusreaktsioonid, näiteks anafülaksia ja muud allergianähud, suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele ning pahaloomuliste kasvajate tekkimine.

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimete iseloomu ja esinemissagedust analüüsi integreeritud ohutusanalüüsis 6 kliinilise uuringu põhjal, milles osales 242 patsienti ja milles olid näidustusteks äratõuke ennetamine patsientidel neeru siirdamisel (136 patsienti) ja allogeensete tüvirakkude siirdamise eelravi (106 patsienti). Vähemalt üks kõrvaltoime tekkis 94%-l analüüsitud patsientidest. Teatatud kõrvaltoimed vastavad osaliselt tüüpilistele sageli esinevatele tüsistustele pärast nimetatud protseduure – neeru siirdamisel kuseteede infektsioon, neerupuudulikkus ja allogeensete tüvirakkude siirdamisel pantsütopeenia, limaskestapõletik.

Allpool tabelis on loetletud patsientidel Grafalon'i kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed, liigitatuna esinemissageduse ja organsüsteemide järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiste rühmadena: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

### Kõrvaltoimete tabel

| Infektsioonid ja infestatsioonid                                               |                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Väga sage                                                                      | tsütomegaloviiruse infektsioon*, kuseteede infektsioon*                                                                                                   |
| Sage                                                                           | bakteriaalne sepsis**, kopsupõletik**, põelonefriit*, herpesinfektsioon, gripp, suu kandidaas, bronhiit, riniit, sinusiit, nasofarüngiit, nahainfektsioon |
| Aeg-ajalt                                                                      | infektsioon kateetri sisestamiskohal, Epstein-Barri viiruse infektsioon, seedetrakti infektsioon, erüsiipel, haavainfektsioon                             |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                                                                                                                                                           |
| Sage                                                                           | lümfoproliferatiivne häire*                                                                                                                               |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                                                   |                                                                                                                                                           |
| Väga sage                                                                      | aneemia                                                                                                                                                   |
| Sage                                                                           | pantsütopeenia**, trombotsütopeenia, leukopeenia                                                                                                          |
| Aeg-ajalt                                                                      | polütsüteemia                                                                                                                                             |
| Immuunsüsteemi häired                                                          |                                                                                                                                                           |
| Sage                                                                           | anafülaktiline šokk**, anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus                                                                                           |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                                                 |                                                                                                                                                           |
| Sage                                                                           | hüperlipideemia                                                                                                                                           |
| Aeg-ajalt                                                                      | vedelikupeetus, hüperkolesteroleemia                                                                                                                      |
| Närvsüsteemi häired                                                            |                                                                                                                                                           |
| Väga sage                                                                      | peavalu, treemor                                                                                                                                          |
| Sage                                                                           | paresteesia                                                                                                                                               |





|                                                         |                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Silma kahjustused</b>                                |                                                                                                                  |
| Sage                                                    | fotofoobia                                                                                                       |
| <b>Südame häired</b>                                    |                                                                                                                  |
| Sage                                                    | tahhükardia                                                                                                      |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                              |                                                                                                                  |
| Väga sage                                               | nahaõhetus                                                                                                       |
| Sage                                                    | hüpertensioon*, venooclusiivne haigus, hüpertensioon                                                             |
| Aeg-ajalt                                               | šokk**, lümfotseele                                                                                              |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> |                                                                                                                  |
| Väga sage                                               | düspnoe                                                                                                          |
| Sage                                                    | köha, ninaverejooks                                                                                              |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               |                                                                                                                  |
| Väga sage                                               | oksendamine, iiveldus, diarröa, kõhuvalu                                                                         |
| Sage                                                    | stomatit                                                                                                         |
| Aeg-ajalt                                               | refluksösofagiit, düspepsia                                                                                      |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b>                        |                                                                                                                  |
| Sage                                                    | hüperbilirubineemia                                                                                              |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>                  |                                                                                                                  |
| Sage                                                    | erüteem, kihelus, lööve                                                                                          |
| Aeg-ajalt                                               | ravimilööve                                                                                                      |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>         |                                                                                                                  |
| Sage                                                    | müalgia, artralgia, seljavalu, luu-lihaskonna jäikus                                                             |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                      |                                                                                                                  |
| Sage                                                    | neerutuubulite nekroos*, hematuuria                                                                              |
| Aeg-ajalt                                               | neerupuudulikkus**, neerunekroos*                                                                                |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>    |                                                                                                                  |
| Väga sage                                               | pürekia**, külmavärinad                                                                                          |
| Sage                                                    | asteenia, valu rindkeres, hüpertermia, limaskestapõletik, perifeerne ödeem                                       |
| Aeg-ajalt                                               | tursed                                                                                                           |
| <b>Uuringud</b>                                         |                                                                                                                  |
| Sage                                                    | vere kreatiniinisalduse tõus*, tsütomegaloviiruse antigeenide test positiivne, C-reaktiivse valgu sisalduse tõus |
| Aeg-ajalt                                               | maksaensüümide aktiivsuse tõus                                                                                   |

\* tõsine reaktsioon

\*\* tõsine, üksikjuhtudel surmaga lõppenud reaktsioon

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid*

Need reaktsioonid on põhjustatud tsütokiinide vabanemisest ning nende hulka kuuluvad palavik, külmavärinad, peavalu, iiveldus, oksendamine, tahhükardia ja muutused vereringes. Neid reaktsioone võib kokkuvõtlikult nimetada tsütokiinide vabanemise sündroomiks. Neid täheldatakse sageli Grafalon'i manustamise ajal või järel. Sümptomid alluvad tavaliselt hästi ravile. Nende sümptomite leevendamiseks võib manustada profülaktilisi ravimeid.





---

### *Ülitundlikkusreaktsioonid*

Manustamise ajal ja järel esineb sageli õhetust, löövet, erüteemi, ödeemi, düspnoed koos bronhospasmiga või ilma ning kõha. Need reaktsioonid alluvad tavaliselt hästi ravile. Neid sümptomeid võib leevendada sobivate profülaktiliste ravimite manustamisega.

Anafülaksia/anafülaktilise šoki korral tuleb infusioon kohe katkestada. Grafalon'i väiksema annusega pikaajalise ravi korral täheldatav seerumtõbi on harva raskekujuline ja allub tavaliselt hästi sümptomaatilisele ravile.

### *Hematoloogilised muutused*

Pärast Grafalon'i manustamist tekib sageli ajutisi muutusi trombotsüütide ja leukotsüütide arvus, sh trombotsütopeeniat ja leukopeeniat. Pärast Grafalon'i manustamist tekib sageli aneemia.

### *Infektsioonid*

Immunosupressiivse raviskeemi ajal on patsientidel suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele. Esimesel aastal pärast elundi transplantatsiooni tekkis enamikul Grafalon'i kasutanud patsientidest bakteriaalseid, viiruslikke või seeninfektsioone. Väga sage bakteriaalne infektsioon on kuseteede infektsioon; väga sagedad viirusinfektsioonid on tsütomegaloviirusest põhjustatud infektsioonid. Sagedate infektsioonide hulka kuuluvad bakteriaalne sepsis, bakteriaalne kopsupõletik, põelonefriit, herpesviiruse infektsioonid ja suu kandidoos. Aeg-ajalt esinevad viirusinfektsioonid on EBV-infektsioonid, CMV-kopsupõletik ja CMV-gastroenteriit. Aeg-ajalt esinev seeninfektsioon on süsteemne kandidoos. Enamik infektsioonidest allub tavaliselt ravile. Üksikuhtudel esines eluohutlikke või isegi surmaga lõppenud infektsioone. Piisava jälgimise ja profülaktilise raviga võib infektsioonide esinemissagedust vähendada.

### *Pahaloomulised kasvaja*

Pahaloomuliste kasvajate tekkimise sagedus Grafalon'iga ravimise järel on kõikides uuringutes ja publikatsioonides üldjuhul väike ning võrreldav teiste immunosupressantide kombinatsioonide kasutamisel täheldatud esinemissagedusega. Siirdamisjärgset lümfoproliferatiivset haigust esines ainult patsientidel, kellele tehti allogeensete tüvirakkude siirdamine (1,7%).

### *Hemolüüs*

Seoses Grafalon'i manustamisega esines harvadel juhtudel (vähem kui 1 patsiendil 1000st) hemolüüsi, mis lõppes üksikuhtudel surmaga.

### Lapsed

Praegu kättesaadavad andmed on piiratud. Kättesaadavate andmete põhjal ei ole Grafaloni ohutusprofiil lastel sisuliselt erinev täiskasvanutel täheldatud profiilist.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral on soovitatav alustada kohe ravi laia spektriga antibiootikumide, seene- ja viirusevastaste ravimitega. Ravi Grafalon'iga tuleb katkestada ja kohandada ka ravi teiste võimalike samal ajal kasutatavate immunosupressantidega vastavalt hemogrammi tulemustele (eelkõige leukotsüütide ja lümfotsüütide arv).

Hoolikalt tuleb jälgida trombotsüütide arvu ja vajadusel alustada asendusravi.

---





## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: küüliku anti-t-lümfotsüütne immunoglobuliin, ATC-kood: L04AA04

Grafalon on kõrgetiitriline ja anti-T-lümfotsüüte sisaldav immuunseerum, millel on immunosupressiivne toime.

Grafalon on isoleeritud inimese T-lümfoblastidega immuniseeritud küüliku seerumist. Grafalon on polüklaonaalne anti-T-lümfotsüütide antikehade lahus, millel on otsene toime T-lümfotsüütidele, mille tulemusena väheneb T-lümfotsüütide arv.

### Tüvirakkude siirdamise uuring

Sobivate mittesugulastest doonorite tüvirakkude siirdamise kaheaastase järelkontrolli uuringu tulemuste kohaselt vähenes ägeda ja kroonilise transplantaat-peremehe-vastu haiguse esinemissagedus ja suurem patsientidel, kellele manustati Grafalon'i lisaks tavapärasele transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetusravile.

#### Metoodika:

Prospektiivne avatud mitmekeskuseline uuring viidi läbi 10 riigis ja 31 uuringukeskuses üle kogu Euroopa. 202 pahaloomuliste vereloomehaigustega täiskasvanud patsienti randomiseeriti keskselt ravirühmadesse, kellele manustati tsüklosporiini ja metotreksaati koos Grafalon'i lisamisega või ilma. Grafalon 20 mg/kg manustati 3, 2 ja 1 päeva enne tüvirakkude siirdamist. Täielikku analüüskogumisse kaasati 201 patsienti, kellele siirdati pärast müeloablatiivset ettevalmistavat ravi mittesugulastest doonorite perifeerset verd ( $n = 164$ ; 82%) või luuüdi ( $n = 37$ ; 18%) ning nende andmeid analüüsiti neile juhuslikkuse alusel määratud ravi põhjal (Grafalon  $n = 103$ , kontroll  $n = 98$ ). Esmane tulemusnäitaja oli ravi katkestamine ebaõnnestumise tõttu: raskekujuline äge III–IV astme transplantaat-peremehe-vastu haigus või surm 100 päeva jooksul pärast siirdamist.

#### Tulemused:

Grafalon'i lisamisel tavapärasele transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetusravile kasutamisega vähenes igat tüüpi transplantaat-peremehe-vastu haiguse, nii ägeda transplantaat-peremehe-vastu haiguse (I–IV, II–IV ja III–IV raskusastme rühm) kui kroonilise transplantaat-peremehe-vastu haiguse (piiratud ja ulatusliku raskusastme rühm) esinemissagedus. Ravirühmade vahel ei olnud erinevusi retsidiivide, retsidiivita suremuse ja üldise elulemuse osas.

Esmane tulemusnäitaja: ravi ebaõnnestumise tõttu katkestamise esinemissagedus oli 21,4% võrreldes 34,7%-ga kontrollrühmas (korrigeeritud riskisuhe 0,56, usaldusvahemik 0,28...1,11;  $p = 0,0983$ ).

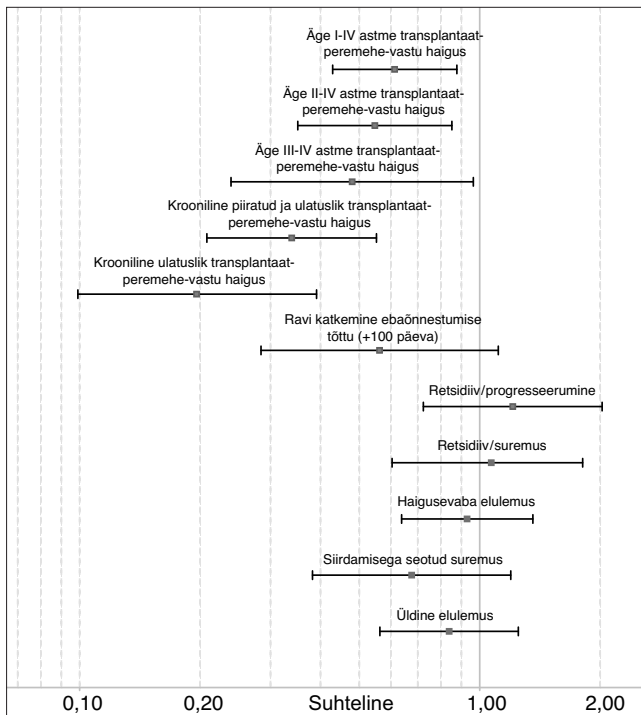
Ägeda III–IV astme transplantaat-peremehe-vastu haiguse kumulatiivne esinemissagedus oli Grafalon'i ravirühmas 11,7% ja kontrollrühmas 25,5% (korrigeeritud riskisuhe 0,48, usaldusvahemik 0,24...0,96;  $p = 0,0392$ ). Ägeda II–IV astme transplantaat-peremehe-vastu haiguse kumulatiivne esinemissagedus oli Grafalon'i ravirühmas 33,0% ja kontrollrühmas 52,0% (korrigeeritud riskisuhe 0,55, usaldusvahemik 0,35...0,85;  $p = 0,0077$ ).

Ulatusliku kroonilise transplantaat-peremehe-vastu haiguse kumulatiivne esinemissagedus 2 aasta jooksul oli 12,2% võrreldes 45,0%-ga (korrigeeritud riskisuhe 0,196, usaldusvahemik 0,10...0,39;  $p < 0,0001$ ).





Joonis 1 Grafalon'i ja kontrollrühma suhteline risk esmaste ja teiseste efektiivsuse parameetrite osas, mida on korrigeeritud tüvirakkude allika ja haiguse staatuse suhtes (hinnanguline punktide arv ja 95% usaldusvahemik)



#### Lapsed

Grafalon'i kasutamise kohta lastel on avaldatud mitu aruannet. Neis aruannetes on kajastatud laialdasi kliinilisi kogemusi selle ravimi kasutamisest lastel ning nende kohaselt ei ole ravimi ohutuse ja efektiivsuse profiil lastel sisuliselt erinev täiskasvanutel täheldatud profiilist. Annustamise kohta lastel ei ole siiski selget ühest seisukohta. Nagu täiskasvanutelgi, sõltub annustamine näidustusest, manustamisskeemist ja kasutamisest koos teiste immunosuppressiivsete ainetega. Arst peab seda arvesse võtma sobiva annuse määramisel laste ravis.





---

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Grafalon'i manustatakse intravenoosselt, mistõttu biosaadavus ulatub 100%-ni.

Grafalon metaboliseerub sarnaselt teiste kehaproteiinidega. Kehale mitteomaseid metaboliite ei teki.

Grafalon'i poolväärtusaeg on ligikaudu 14 päeva (4 mg/kg annuse manustamisel rohkem kui 7 päeva).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Küülikutel ja reesusahvidel viidi läbi lühiajalised toksilisuse uuringud.

Küülikutel ei esinenud kuni 900 mg/kg annuse intravenoossel manustamisel patoloogilisi muutusi kliinilises pildis ega hematoloogilistes näitajates.

100 mg/ml annuse manustamisel reesusahvidele täheldati esimesel 3 päeval kergest motoorika pärssimist, hemogrammi näitajatest nihet neutrofiilsete granulootsüütide arvus ja ajutist retikulootsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemist.

Kroonilise toksilisuse uuringud viidi läbi reesusahvidel. 300 ja 500 mg/kg annuste intravenoosse manustamine põhjustas 7. päeval (300 mg) ja 5. päeval (500 mg) katseloomade surma. Surma põhjuseks oli anafülaktiline šokk koos tsirkuloorse süsteemi kollapsiga.

Võrreldes kontrollgrupiga esines lümfotsüütide arvu langust kõikides erineva annusega gruppides. Histoloogilised ja teised hematoloogilised leiud jäid lubatud piiridesse. Lümfatilisest süsteemist aktiveerimist ei täheldatud ühelgi katseloomal.

Teadvusoleval kassil tehtud kliinilised uuringud välistavad Grafalon'i mõju KNS-le. Uinutatud kassiga läbiviidud uuringutel ei täheldatud kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid.

Grafalon'il ei täheldatud mutageenset toimet 3 erinevas *in vitro* katses, mis viidi läbi nii ilma kui koos ainevahetuse aktiveerimisega.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat

Fosforhape (85%) (pH reguleerimiseks)

Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Grafalon infusioonilahuse kontsentrati ei tohi segada glükoosi, vere, vere derivaatide, lipiide sisaldavate lahuste ega naatriumhepariiniga.

Grafaloni vialidest väljatõmbamiseks või infusioonilahuse valmistamiseks ei tohi kasutada silikooniga kaetud süstlaid.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ei ole ette nähtud mitmeks väljatõmbamiseks.

---





---

---

#### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C). Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahendamist vt lõik 6.3.

Juhiseid ravimi valmistamiseks ja manustamiseks vt lõik 4.2.

#### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 10 viaali 5 ml lahusega

#### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Neovii Biotech GmbH

Am Haag 6 + 7

82166 Gräfelfing

Saksamaa

### 8. MÜÜGILOA NUMBER

431004

### 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6 veebruar 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28 veebruar 2014

### 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2024

---

---

---





**neovii**

