



G0500603/LV (SPC)

ZĀĻU APRAKSTS

Grafalon

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Grafalon 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 20 mg truša imūnglobulīna pret cilvēka T limfocītiem. (anti-human T-lymphocyte immunoglobulin from rabbits)

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzirds vai nedaudz opalescējošs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Grafalon kombinācijā ar citām imūnsupresīvām zālēm ir indicēts imūnkompetento šūnu nomākšanai, kas izraisa akūtu atgrūšanas reakciju vai transplantāta reakciju pret saimnieku. Parasti to lieto šādu indikāciju gadījumā:

Akūtas transplantāta atgrūšanas reakcijas profilaksei pacientiem, kuri saņem alogēnus parenhimatozo orgānu transplantātus

Grafalon kombinācijā ar citām imūnsupresīvām zālēm (piem., glikokortikosteroīdiem, purīna antagonistiem, kalcineīna inhibitoriem vai mTOR inhibitoriem) ir indicēts imūnsupresijas pastiprināšanai pēc alogēnas parenhimatozā orgāna transplantācijas.

Akūtas, pret kortikosteroīdiem rezistentas atgrūšanas reakcijas ārstēšanai pēc alogēnas parenhimatozā orgāna transplantācijas

Grafalon ir indicēts akūtu, pret kortikosteroīdiem rezistentu atgrūšanas reakciju ārstēšanai pēc alogēnas parenhimatozā orgāna transplantācijas, ja ārstēšana ar metilprednizolonu ir izrādījusies neveiksmīga.

Transplantāta reakcijas pret saimnieku (graft-versus-host disease – GVHD) profilaksei pieaugušiem pacientiem pēc alogēnas cilmes šūnu transplantācijas (CŠT)

Grafalon ir paredzēts lietošanai transplantāta reakcijas pret saimnieku (GVHD) profilaksei pieaugušajiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem pēc cilmes šūnu transplantācijas no saderīgiem neradniecīgiem donoriem kombinācijā ar ciklosporīna A/metotreksāta standarta profilaksi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Grafalon drīkst izrakstīt tikai ārsti ar pieredzi imūnsupresīvas terapijas lietošanā. Grafalon jāievada kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā.





Devas

Grafalon deva ir atkarīga no indikācijas. Ieteicamās devas aprēķina, pamatojoties uz ķermeņa svaru.

Akūtas transplantāta atgrūšanas reakcijas profilakse pacientiem, kuri saņem alogēnus parenhimatozo orgānu transplantātus

Ieteicamais Grafalon devas diapazons ir no 2 līdz 5 mg/kg/dienā. Visbiežāk izmantotais devas diapazons ir no 3 līdz 4 mg/kg/dienā. Ārstēšana jāuzsāk transplantācijas dienā – pirms operācijas, operācijas laikā vai tūlīt pēc operācijas. Atkarībā no pacienta stāvokļa, izvēlētās dienas devas un vienlaicīgi lietotās imūnsupresīvās terapijas shēmas ieteicamais ārstēšanas ilgums ir no 5 līdz 14 dienām.

Akūtas, pret kortikosteroidiem rezistentas atgrūšanas reakcijas ārstēšana pēc alogēnas parenhimatozā orgāna transplantācijas

Ieteicamais Grafalon devas diapazons ir no 3 līdz 5 mg/kg/dienā. Visbiežāk izmantotais devas diapazons ir no 3 līdz 4 mg/kg/dienā. Ārstēšanas ilgums atšķirsies atkarībā no transplantētā orgāna stāvokļa un klīniskās atbildes reakcijas, parasti – 5 līdz 14 dienas.

Transplantāta reakcijas pret saimnieku (GVHD) profilaksei pieaugušiem pacientiem pēc alogēnas cīmes šūnu transplantācijas (CŠT)

Mieloablācijas shēmu ietvaros pirms cīmes šūnu transplantācijas ieteicamā Grafalon deva ir 20 mg/kg/dienā, ko parasti sāk ievadīt no -3. dienas līdz -1. dienai pirms CŠT.

Pediātriskā populācija

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Pieejamā informācija liecina, ka pediātriskiem pacientiem nav nepieciešamas citas devas kā pieaugušiem pacientiem.

Lietošanas veids

Grafalon ir hipotonisks koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ar pH $3,7 \pm 0,3$, un tas nav paredzēts tūlītējai injekcijai. Tas pirms intravenozas ievadīšanas pacientam jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu. Ieteicamā atšķaidīšanas attiecība, lai saglabātu nepieciešamo osmolaritātes pakāpi, ir 1:7 (1 ml Grafalon jāpievieno 6 ml nātrija hlorīda šķīduma). Izmantojot augstāku atšķaidīšanas attiecību ar augstāku pH vērtību, iespējama daļiņu veidošanās. Šķīdumus, kas satur redzamas daļiņas, nedrīkst lietot. Standarta infūzijas laiks parenhimatoza orgāna transplantācijas gadījumā ir 4 stundas, bet cīmes šūnu transplantācijas gadījumā ieteicama 4 līdz 12 stundas ilga infūzija. Veicot infūziju operācijas laikā, parasti tiek izmantota 0,5–2 stundas ilga infūzija.

Ievadīšanas laikā pacients rūpīgi jānovēro, vai neatfistās paaugstinātas jutības vai anafilakses simptomi. Ievadot pirmo Grafalon devu, pirmās 30 infūzijas minūtes infūzijas ātrums jāsamazina. Ja nenovēro nepanesības simptomus, infūzijas ātrumu var palielināt. Anafilaktiskas vai anafilaksei līdzīgas reakcijas gadījumā ārstējošajam ārstam jābūt sagatavotam nekavējoties novērst šādu situāciju, un viņam jānodrošina atbilstoša ārstēšana.

Alternatīvs veids infūzijai caur centrālo venozo katetru ir infūzija lielā perifērā vēnā ar ātru asins plūsmu. Pirms infūzijas ieteicams ievadīt metilprednizolonu un/vai antihistamīna līdzekļus, lai uzlabotu sistēmisko un vietējo panesamību. Jāievēro standarta higiēnas prasības injekcijas vietai, infūzijas ātruma samazināšana un/vai venozās pieejas vietas maiņa.





Grafalon infūziju šķīdumam nedrīkst pievienot nātrija heparīnu vai arī nātrija heparīna ievadīšanai izmantot to pašu ievadīšanas ceļu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grafalon ir kontrindicēts pacientiem ar bakteriālām, vīrusu vai sēnīšu infekcijām, kā arī parazītu infekcijām, kas netiek atbilstoši ārstētas.

Grafalon ir kontrindicēts pacientiem ar parenhimatozo orgānu transplantātiem, kuriem ir smaga trombocitopēnija, t.i., trombocītu skaits ir mazāks nekā 50 000/ μ l, jo Grafalon var pastiprināt trombocitopēniju un tādējādi palielināt asiņošanas risku.

Grafalon ir kontrindicēts pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem, izņemot gadījumus, kad ārstēšanas ietvaros veikta cilmes šūnu transplantācija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuri saņem Grafalon, jāuzturas telpās, kurās pieejams atbilstošs laboratorijas un medicīnisko palīgierīču aprīkojums un personāls, lai nepieciešamības gadījumā varētu sniegt neatliekamo palīdzību. Grafalon ievadīšana un pacienta uzraudzība jāveic kvalificētam medicīnas darbiniekam.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēc Grafalon ievadīšanas ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām.

Pirms Grafalon pirmās ievadīšanas ieteicams noskaidrot, vai pacientam anamnēzē nav nosliece uz alerģijām, īpaši alerģija pret truša olbaltumvielām.

Atkārtotas ekspozīcijas gadījumā – veicot atkārtotu ārstēšanu ar Grafalon vai ārstēšanu ar citu ražotāju truša imūnglobulīna preparātiem, anafilaktiskās reakcijas risks palielinās, jo iespējama sensibilizācija iepriekšējās terapijas laikā.

Smaga trombocitopēnija

Ārstēšana ar Grafalon jāpārtrauc vai jābeidz pacientiem ar parenhimatozo orgānu transplantātiem, kuriem attīstās smaga trombocitopēnija (t.i., trombocītu skaits mazāks nekā 50 000/ μ l), jo Grafalon var pastiprināt trombocitopēniju un tādējādi palielināt asiņošanas risku. Klinikas personālam jābūt sagatavotam atbilstošas neatliekamās palīdzības sniegšanai.

Aknu darbības traucējumi

Ievadot Grafalon pacientiem ar aknu slimībām, jāievēro īpaša piesardzība. Var saasināties esoši asins reces traucējumi. Ieteicams rūpīgi kontrolēt trombocītu skaitu un asinsreces rādītājus.

Sirds un asinsvadu funkcijas traucējumi

Ievadot Grafalon pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību vai aizdomām par šādu slimību, jāievēro īpaša piesardzība. Pacientiem ar hipotensiju vai sirds dekompensāciju un ortostatiskiem simptomiem (piem., bezsamaņu, vājumu, vemšanu, sliktu dūšu) jāapsver infūzijas ātruma samazināšana/pārtraukšana.

Infekcijas

Imūnsupresīva terapija palielina vispārējo infekciju risku. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēmuši Grafalon, pastāv paaugstināts bakteriālas, vīrusu, sēnīšu un/vai parazītu infekcijas attīstības risks. Nepieciešama atbilstoša uzraudzība un ārstēšana. Pacientiem, kuriem tiek veikta cilmes





šūnu transplantācija, ieteicama citomegalovīrusa un Epšteina-Barra vīrusa statusa kontrole un atbilstoša profilaktiskā terapija.

Vakcinācija

Pacienti jāinformē, ka Grafalon terapijas laikā var nebūt pietiekami efektīva vakcinācija ar vakcīnām, kas nesatur dzīvus vīrusus. Vakcinācija ar dzīvu, novājinātu vīrusu vakcīnām pacientiem ar nomāktu imunitāti ir kontraindicēta.

Brīdinājums par infekciju ierosinātāju pārvešanu

Standarta profilakses pasākumi, lai novērstu inficēšanos, lietojot no cilvēka organisma sastāvdaļām izgatavotas zāles, ietver donoru izvēli, individuālo asins paraugu skrīningu uz specifiskiem infekciju marķieriem un efektīvu ražošanas pasākumu ieviešanu vīrusu inaktivācijai/iznīcināšanai. Neskatoties uz to, ievadot zāles, kas izgatavotas no cilvēka organisma sastāvdaļām, nevar pilnībā izslēgt infekciju izraisītāju pārvešanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jauniem vīrusiem un citiem patogēniem.

Grafalon ražošanā izmantotie pasākumi tiek uzskatīti par efektīviem vīrusiem ar apvalku, piemēram, cilvēka imūndeficīta vīrusam (HIV), B hepatīta vīrusam (HBV), C hepatīta vīrusam (HCV), A hepatīta vīrusam bez apvalka un parvovīrusam B19.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Imūnsupresīvas zāles

Papildus Grafalon bieži vienlaicīgi lieto citas imūnsupresīvas zāles. Nav novērota tieša mijiedarbība starp Grafalon un kortikosteroīdiem, purīna antagonistiem, kalcineīrīna inhibitoriem vai mTOR inhibitoriem. Tomēr vienlaicīga šo zāļu lietošana var palielināt infekciju, trombocitopēnijas un anēmijas risku. Tādēļ pacienti, kuri saņem kombinētu imūnsupresīvu terapiju, rūpīgi jāuzrauga, un viņiem ieteicams atbilstoši pielāgot terapijas shēmu.

Vakcinācija

Pacientiem ar nomāktu imunitāti ir kontraindicēta vakcinācija ar dzīvu, novājinātu vīrusu vakcīnām. Var būt pavājināta antivielu atbildes reakcijas veidošanās pēc vakcinācijas ar citām vakcīnām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav pieejami dati par dzīvniekiem. Nav pieejami klīniskie dati grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.

Grūtniecība

Iespējamais risks auglim nav zināms. Nozīmējot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Zīdīšanas periods

Cilvēka imūnglobulīns var šķērsot placentāro barjeru vai izdalīties cilvēka pienā. Tādēļ lēmumu par grūtnieces vai sievietes, kas baro bērnu ar krūti, ārstēšanu jāpieņem ārstējošajam ārstam, un tam jābūt balstītam uz riska/ieguvuma izvērtējumu.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par auglību.





4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Grafalon ir imūnglobulīns ar imūnsupresīvām īpašībām. Ar šīs grupas zāļu lietošanu ir saistītas šādas, labi zināmas nevēlamās blakusparādības: simptomi, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanos, paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, anafilakse un citas alerģiskas reakcijas, paaugstināta jutība pret infekcijām un ļaundabīgo audzēju attīstība.

Šajā apakšpunktā aprakstīto blakņu raksturs un sastopamības biežums tika analizēts, veicot integrētu drošības analīzi, kam par pamatu tika izmantoti 6 kliniskie pētījumi, kuros piedalījās 242 pacienti ar šādām indikācijām: atgrūšanas reakcijas profilakse pacientiem pēc nieru transplantācijas (136 pacienti) un sagatavošana pirms cilmes šūnu transplantācijas (106 pacienti). 94% no analizētajiem pacientiem attīstījās vismaz viena blakusparādība. Blakusparādības, par kurām tika ziņots, daļēji atbilda parastajām komplikācijām, kas attīstās pēc attiecīgajām procedūrām, nieru transplantācijas (urīnceļu infekcija, nieru mazspēja) un alogēnas cilmes šūnu transplantācijas (pancitopēnija, gļotādu iekaisums).

Turpmākajā tabulā uzskaitītas blakusparādības, par kurām ziņots Grafalon lietošanas laikā: tās klasificētas atbilstoši sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežuma grupas ir definētas atbilstoši šādiem nosacījumiem:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Blakusparādības, lietojot Grafalon

| Infekcijas un infestācijas | |
|--|--|
| Ļoti bieži | CMV infekcija*, urīnceļu infekcija* |
| Bieži | bakteriāla sepse**, pneimonija**, pielonefrīts*, herpes infekcija, gripa, mutes kandidoze, bronhīts, rinīts, sinusīts, nazofaringīts, ādas infekcija |
| Retāk | infekcija katetra ievietošanas vietā, Epšteina-Barra vīrusa infekcija, kuņģa-zarnu trakta infekcija, roze, brūces infekcija |
| Ļaundabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) | |
| Bieži | limfoproliferatīvi traucējumi* |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | |
| Ļoti bieži | anēmija |
| Bieži | pancitopēnija**, trombocitopēnija, leikopēnija |
| Retāk | policitēmija |
| Imūnās sistēmas traucējumi | |
| Bieži | anafilaktiskais šoks**, anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | |
| Bieži | hiperlipidēmija |
| Retāk | šķidrums aizture, hiperholesterinēmija |





| Nervu sistēmas traucējumi | |
|--|--|
| Ļoti bieži | galvassāpes, trīce |
| Bieži | parestēzija |
| Acu bojājumi | |
| Bieži | fotofobija |
| Sirds funkcijas traucējumi | |
| Bieži | tahikardija |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | |
| Ļoti bieži | piesarkums |
| Bieži | hipotensija*, aknu vēnu oklūzija, hipertensija |
| Retāk | šoks**, limfocēle |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | |
| Ļoti bieži | elpas trūkums |
| Bieži | klepus, deguna asiņošana |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | |
| Ļoti bieži | vemšana, slikta dūša, caureja, sāpes vēderā |
| Bieži | stomatīts |
| Retāk | refluksa ezofagīts, dispepsija |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | |
| Bieži | hiperbilirubinēmija |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | |
| Bieži | eritēma, nieze, izsitumi |
| Retāk | zāļu izraisīti izsitumi |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | |
| Bieži | mialģija, artralģija, muguras sāpes, kaulu-muskuļu stīvums |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | |
| Bieži | tubulāra nieru nekroze*, hematūrija |
| Retāk | nieru mazspēja**, nieru nekroze* |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | |
| Ļoti bieži | pireksija**, drebuļi |
| Bieži | astēnija, sāpes krūtīs, hipertermija, glotādas iekaisums, perifēra tūska |
| Retāk | tūska |
| Izmeklējumi | |
| Bieži | paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs*, pozitīvs citomegalovirusa antigēns, paaugstināta C reaktīvā olbaltuma koncentrācija |
| Retāk | paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija |

* nopietna reakcija.

** nopietna reakcija, atsevišķos gadījumos ar letālu iznākumu.





Īpaši svarīgas blakusparādības

Simptomi, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanos

Šīs reakcijas attīstās citokīnu atbrīvošanās dēļ un tās ietver drudzi, drebuļus, galvassāpes, sliktu dūšu, vemšanu, tahikardiju un izmaiņas asins cirkulācijā. Šīs reakcijas var apvienot zem klīniskā nosaukuma „citokīnu atbrīvošanās sindroms”. Tās bieži novēro Grafalon ievadīšanas laikā vai pēc tās. Simptomi parasti labi padodas ārstēšanai. Lai mazinātu simptomus, var profilaktiski ievadīt zāles.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ievadīšanas laikā un pēc tās bieži novēro šādas reakcijas: piesarkumu, izsitumus, eritēmu, tūsku, elpas trūkumu ar bronhospazmām vai bez tām, kā arī klepu. Šīs reakcijas parasti labi padodas ārstēšanai. Simptomus var mazināt profilaktiska atbilstošu zāļu ievadīšana. Anafilakses/anafilaktiskā šoka attīstības gadījumā infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Seruma slimība attīstās, ja Grafalon ievada ilgstoši un mazā devā, tā reti ir smagā formā un parasti labi padodas simptomātiskai ārstēšanai.

Hematoloģiskas izmaiņas

Pēc Grafalon ievadīšanas bieži novēro īslaicīgas trombocītu un leikocītu skaita izmaiņas, dokumentētas kā trombocitopēnijas un leikopēnijas. Pēc Grafalon ievadīšanas ļoti bieži novēro anēmiju.

Infekcijas

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņem imūnsupresīvas terapijas shēmas, ir paaugstināta uzņēmība pret infekcijām. Pirmajā gadā pēc parenhimatozā orgāna transplantācijas vairumam pacientu, kuri saņēma Grafalon, attīstījās bakteriālas, vīrusu vai sēnīšu infekcijas. Ļoti bieži sastopama bakteriāla infekcija ir urīnceļu infekcija; vīrusu infekcijas ļoti bieži izraisa CMV. Bieži ziņots par šādām infekcijām: bakteriālu sepsi, bakteriālu pneimoniju, pielonefrītu, herpes izraisītām vīrusu infekcijām un mutes kandidozi. Retāk attīstās šādas vīrusu infekcijas: EBV infekcijas, CMV pneimonija un CMV gastroenterīts. Sistēmiska kandidoze ir retāk sastopama sēnīšu infekcija. Vairums infekciju parasti iespējams kontrolēt, veicot to ārstēšanu. Ir saņemti atsevišķi ziņojumi par dzīvībai bīstamām vai pat letālām infekcijām. Infekciju daudzumu var samazināt atbilstoša uzraudzība un profilaktiska ārstēšana.

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju sastopamības biežums pēc ārstēšanas ar Grafalon, atbilstoši pētījumu un publikāciju datiem, kopumā ir zems, un tas ir līdzīgs sastopamības biežumam, imūnsupresīvu zāļu kombinācijās. Par pēctransplantācijas limfoproliferatīvām slimībām tika ziņots tikai tiem pacientiem, kuriem veikta alogēna cilmes šūnu transplantācija (1,7%).

Citas klīniski būtiskas reakcijas

Saisītībā ar Grafalon lietošanu retos gadījumos (mazāk nekā 1 pacientam no 1000) ziņots par hemofīzi, kurai atsevišķos gadījumos bija letāls iznākums.

Pediātriskā populācija

Pašlaik pieejamie dati ir ierobežoti. Pieejamā informācija liecina, ka Grafalon drošuma profils pediātriskiem pacientiem būtiski neatšķiras no drošuma profila pieaugušajiem.





Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu registrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003, Timekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams nekavējoties lietot plaša spektra antibakteriālos līdzekļus, pretsēnīšu un pretvīrusu terapiju. Grafalon terapija jāpārtrauc, un jākorģē citu vienlaicīgi lietoto imūnsupresīvo zāļu terapija atbilstoši asins analīzēm (īpaši, leikocītu un limfocītu skaitam). Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk aizstājterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: specifisks imūnsupresants ATĶ kods: L04AA04

Grafalon izdalīts no truša seruma, kurš imunizēts ar cilvēka "Jurkat" šūnu kultūras T-limfoblastiem. Grafalon kā poliklonālo anti-T-šūnu antivielu šķīdums tieši iedarbojas uz T-šūnām, samazinot šo šūnu skaitu.

Cilmes šūnu transplantācijas pētījums

Cilmes šūnu transplantācijas pētījumā ar saderīgu neradniecīgu donoru transplantātu un divu gadu novērošanas periodu konstatēts, ka akūtas transplantāta reakcijas pret saimnieku (aGVHD), hroniskas GVHD (cGVHD) un GVHD izraisītas mirstības sastopamības biežums samazinājās pacientiem, kuri papildus standarta GVHD profilaksei saņēma Grafalon.

Metodes

Pētījums bija prospektīvs, atklāts, daudzcentru pētījums, kas tika veikts 10 valstīs un 31 centrā Eiropā. 202 pieauguši pacienti ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem tika centrāli randomizēti terapijas grupās, kuras lietoja ciklosporīnu un metotreksātu vai šo zāļu kombināciju ar Grafalon. -3. dienā, -2. dienā un -1. dienā pirms CŠT tika ievadīts Grafalon 20 mg/kg. 201 pacients, kuram tika veikta perifēro asiņu (n = 164; 82%) vai kaulu smadzeņu (n = 37; 18%) transplantācija no neradniecīgiem donoriem, pēc mēloablācijas tika iekļauts pilnas analīzes komplektā, un viņiem tika veikta analīze atbilstoši nejaušināti iedalītai terapijai (Grafalon n = 103, kontrole n = 98). Primārais mērķa kritērijs bija agrīna neveiksmīga terapija: smaga III-IV pakāpes aGVHD vai nāve 100 dienu laikā pēc transplantācijas.

Rezultāti

Grafalon pievienošana standarta GVHD profilakses shēmai samazināja visu veidu GVHD – aGVHD (smaguma pakāpju grupas: I-IV, II-IV un III-IV) un cGVHD (smaguma pakāpju grupas, ierobežota un plaša), sastopamības biežumu. Starp terapijas grupām nenovēroja atšķirības attiecībā uz recidīvu skaitu, mirstību bez recidīva un kopējo dzīvildzi.

Primārais mērķa kritērijs: agrīnas neveiksmīgas terapijas sastopamības biežums bija 21,4% salīdzinājumā ar 34,7% kontroles grupā (korģētā varbūtību attiecība 0,56 TI [0,28–1,11]; p = 0,0983).

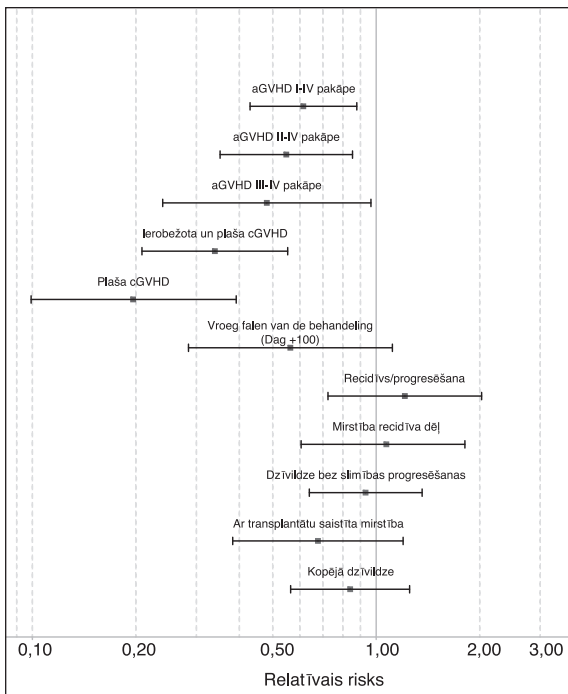




Kopējais III-IV pakāpes aGVHD sastopamības biežums bija 11,7% Grafalon grupā salīdzinājumā ar 25,5% kontroles grupā (korigētā riska attiecība [hazard ratio – HR] 0,48, TI [0,24-0,96]; $p = 0,0392$). Kopējais II-IV pakāpes aGVHD sastopamības biežums bija 33,0% Grafalon grupā salīdzinājumā ar 52,0% kontroles grupā (korigētā HR 0,55, TI [0,35-0,85]; $p = 0,0077$).

2 gadu kopīgais plašas hroniskas GVHD sastopamības biežums bija 12,2% salīdzinājumā ar 45,0% (korigētā HR 0,196, TI [0,10–0,39]; $p < 0,0001$).

1. attēls. Grafalon relatīvais risks salīdzinājumā ar kontroles grupu primārajiem un sekundārajiem efektivitātes rādītājiem, koriģēts attiecībā uz cilmes šūnu avotu un slimības statusu (punkta aprēķins un 95% TI)





Pediātriskā populācija

Publicēti daudzi ziņojumi par Grafalon lietošanu bērniem. Šajos ziņojumos atspoguļota plašā klīniskā pieredze, kas iegūta, lietojot šīs zāles pediātriskiem pacientiem, un tie liecina, ka pediātriskiem pacientiem novērotais drošuma profils un nevēlamās blakusparādības būtiski neatšķiras no drošuma profila un nevēlamajām blakusparādībām pieaugušajiem.

Tomēr nav skaidra vienota viedokļa par devām pediātriskiem pacientiem. Tāpat kā pieaugušajiem, devas lielums pediātriskiem pacientiem ir atkarīgs no indikācijas, lietošanas shēmas un kombinācijas ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem. Tas jāņem vērā ārstiem pirms atbilstošas devas izvēles pediātriskiem pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Grafalon ievada intravenozi, tādēļ tā biopieejamība ir 100%.

Grafalon, kā visas ķermeņa olbaltumvielas, piedalās olbaltumvielu metabolismā. Nefizioloģiski metabolīti preparātam nav atrasti.

Preparāta eliminācijas pusperiods ir aptuveni 14 dienas (gadījumā, ja deva 4mg/kg/ĶM tiek nozīmēta ilgāk kā 7 dienas).

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Preparāta akūtas toksicitātes testi tika veikti ar trušiem un rēzus pērtiņiem.

Ievadot trušiem intravenozi devā 900 mg/kg ĶM, ne klīniskajā ainā, ne asins analīzēs netika konstatētas patoloģiskas izmaiņas.

Rēzus pērtiņiem pie devas 100 mg/kg ĶM pirmajās trīs dienās tika novērotas viegls kustību nomākums, neitrofilo granulocītu novirze pa labi vai pa kreisi, retikulocītu un trombocītu skaita īslaicīga samazināšanās asins analīzēs.

Subakūtās (hroniskās) toksicitātes pārbaude tika veikta ar rēzus pērtiņiem. Intravenoza preparāta ievadīšana devā 300 un 500 mg/kg ĶM dienā izsauc eksperimentālo dzīvnieku nāvi – 7. dienā (300 mg deva) un 5. dienā (500 mg). Kā nāves iemesls konstatēts anafilaktiskais šoks ar sekojošu cirkulatoro kolapsu.

Saldzinājumā ar kontroles grupu, tiem dzīvniekiem, kam tika ievadīts preparāts neatkarīgi no devas, konstatēta limfocītu skaita samazināšanās. Pārējās hematoloģiskās analīzes, kā arī histoloģiskie izmeklējumi neuzrādīja novirzes no normas. Nevienam no eksperimentāliem dzīvniekiem netika konstatēta limfātisko orgānu aktivēšana.

Veicot pētījumus ar nomodā esošiem kaķiem, neapstiprinājās Grafalon iespējamā iedarbība uz CNS.

Pētījumos ar kaķiem anestēzijas miegā kardiovaskulāras blakusparādības netika novērotas.

3 dažādos pētījumos in vitro gan ar, gan bez metabolās aktivācijas, Grafalon neuzrādīja mutagēno efektu.





6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Paļģvīeļu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Fosforskābe (85%) (pH korekcijai)
Injekciju ūdens

6.2. Nesaderība

Grafalon koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar glikozi, asinīm, asins preparātiem, lipīdus saturošiem šķīdumiem un nātrija heparīnu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Atšķaidītu zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir demonstrēta 24 stundas 20°C–25°C temperatūrā. Tomēr no mikrobioloģijas viedokļa atšķaidītās zāles jālieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par glabāšanu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C). Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

Lai iegūtu norādījumus par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu, skatīt apakšpunktu 4.2.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums ar 1 vai 10 flakoniem, kas satur 5 ml šķīduma
Iepakojums ar 1 vai 10 flakoniem, kas satur 10 ml šķīduma

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Neovil Biotech GmbH
Am Haag 6+7
82166 Gräfelfing
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

03-0091

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

14.04.2003 / 18.03.2008

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2019





neovii

