



G0501103 / NL (SPC)

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

---

---

# Grafalon

---

---

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Grafalon 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml concentraat bevat 20 mg anti-humaan T-lymfocytenimmuglobuline, konijn.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Grafalon is een heldere tot licht troebele en kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van  $3.7 \pm 0.3$ .

**4. Klinische gegevens****4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van afstotingsreacties bij niertransplantatie, indien sprake is van steroid-resistentie.

Preventie van graft-versus-hostreactie (GVHR) bij volwassenen na allogene stamceltransplantatie (SCT)

Grafalon is geïndiceerd voor preventie van graft-versus-hostreactie (GVHR) bij volwassenen met hematologische maligniteiten na stamceltransplantatie van gematchte niet-verwante donoren in combinatie met standaard cyclosporine A/methotrexaat-profylaxe.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Grafalon mag uitsluitend worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling met immunosuppressiva. Grafalon mag uitsluitend onder gekwalificeerde medische supervisie worden toegediend.

**Dosering**

Aanbevolen dosis per dag, tenzij anders is voorgeschreven, 0,1–0,25 ml (= 2–5 mg) Grafalon per kg lichaamsgewicht.

De duur van de behandeling varieert afhankelijk van de toestand van het getransplanteerde orgaan en de klinische respons, en is gewoonlijk 5 tot 14 dagen.





---

---

### Preventie van graft-versus-hostreactie (GVHR) bij volwassenen na allogene stamceltransplantatie (SCT)

Als onderdeel van myeloablatieve conditioneringskuren voor stamceltransplantatie is de aanbevolen dosis 20 mg/kg/d Grafalon, meestal beginnende op dag -3 tot dag -1 voorafgaande aan SCT.

#### **Pediatrische patiënten**

De op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar geen aanbeveling met betrekking tot de dosering kan worden gemaakt. De beschikbare informatie wijst erop dat voor pediatrie patiënten dezelfde dosering gebruikt kan worden als voor volwassen patiënten.

#### **Wijze van toediening**

Grafalon is een hypotoon concentraat voor oplossing voor infusie met een pH van  $3,7 \pm 0,3$  en is niet bedoeld voor rechtstreekse injectie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De standaard infusietijd bij transplantatie van een vast orgaan is 4 uur terwijl bij stamceltransplantatie infusietijden van 4 tot 12 uur aanbevolen worden.

Tijdens de toediening moet de patiënt nauwkeurig worden bewaakt op symptomen van overgevoeligheid of anafylaxie. De eerste dosis Grafalon moet gedurende de eerste 30 minuten met een verlaagde infusiesnelheid worden toegediend. Als geen symptomen van intolerantie optreden, kan de infusiesnelheid worden verhoogd. In geval van anafylactische of anafylactoïde reacties moet de verantwoordelijke arts erop voorbereid zijn om, indien nodig, hier onmiddellijk op te reageren en de juiste medische behandeling te geven.

Als alternatief voor infusie via een centraalveneuze katheter kan een perifere grote ader met hoge stroomsnelheid worden gekozen. Om de systemische en lokale tolerantie te verbeteren, verdient het aanbeveling voorafgaand aan infusie methylprednisolon en/of antihistamines toe te dienen. Standaard hygiënische behandelingen van de injectieplaats, verlaging van de infusiesnelheid en/of veranderingen van de veneuze toegangplaats moeten worden overwogen.

Natriumheparine mag niet aan de Grafalon-infusieoplossing worden toegevoegd of via dezelfde route worden toegediend.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Grafalon is gecontra-indiceerd bij patiënten met bacteriële, virale of mycotische en parasitaire infecties, die niet afdoende therapeutisch worden behandeld.

---

---

---





---

---

Grafalon is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige trombocytopenie bij transplantatie van een vast orgaan, dat wil zeggen minder dan 50.000 trombocyten/ $\mu$ l omdat Grafalon trombocytopenie kan verergeren, waardoor het risico van een bloeding kan toenemen.

Grafalon is gecontra-indiceerd bij patiënten met maligne tumoren behalve in gevallen waarbij stamceltransplantatie onderdeel van de behandeling uitmaakt.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten die Grafalon ontvangen, moeten worden behandeld in een instelling die is uitgerust met voldoende ondersteunende medische hulpbronnen en laboratoriummogelijkheden en die beschikt over voldoende gekwalificeerd personeel om zo nodig een noodbehandeling te kunnen geven. Grafalon mag alleen onder gekwalificeerde medische supervisie worden toegediend.

##### Overgevoeligheidsreacties

Bij toediening van Grafalon zijn overgevoeligheidsreacties gemeld.

Voorafgaand aan de eerste toediening van Grafalon wordt geadviseerd anamnestic vast te stellen of de patiënt een allergische predispositie heeft, met name voor konijnenwitten.

In geval van hernieuwde blootstelling in de vorm van opnieuw behandelen met Grafalon of behandeling met immunoglobulinepreparaten afkomstig van konijnen van andere fabrikanten neemt het risico van het ontwikkelen van een anafylactische reactie toe als gevolg van mogelijke sensibilisatie tijdens de vorige behandeling.

##### Ernstige trombocytopenie

Omdat Grafalon trombocytopenie kan verergeren en dus het risico van een bloeding kan vergroten moet behandeling met Grafalon worden onderbroken of gestaakt bij patiënten die transplantatie van een vast orgaan hebben ondergaan en bij wie zich ernstige trombocytopenie ontwikkelt (dat wil zeggen minder dan 50.000 trombocyten/ $\mu$ l). Het klinisch personeel moet zijn voorbereid op het nemen van de juiste noodmaatregelen.

##### Leverfunctiestoornissen

Grafalon moet bij patiënten met een leverziekte met de nodige voorzichtigheid worden toegediend. Reeds bestaande stollingsstoornissen kunnen verergeren. Een zorgvuldige bewaking van de trombocyten en de stollingsparameters wordt aanbevolen.

##### Cardiovasculaire aandoeningen

Grafalon moet bij patiënten die bekend zijn met of bij wie een verdenking bestaat op cardiovasculaire stoornissen met de nodige voorzichtigheid worden toegediend. Bij patiënten met hypotensie of met cardiale decompensatie met orthostatische symptomen (bv. bewusteloosheid, zwakte, braken, misselijkheid), moet het vertragen/onderbreken van de infusie worden overwogen.

---

---





---

---

### Infecties

Door behandeling met immunosuppressiva neemt het risico van een infectie over het algemeen toe. Patiënten die met Grafalon worden behandeld, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een bacteriële, virale, mycotische en/of parasitaire infectie. Adequate maatregelen voor bewaking en behandeling zijn geïndiceerd. Bij patiënten die een stamceltransplantatie ondergaan, wordt controle van de CMV- en EBV-status en adequate preventieve therapie aanbevolen.

### Vaccinatie

Tijdens de behandeling met Grafalon moeten patiënten worden geïnformeerd over het feit dat vaccinaties met niet-levende stof minder effectief kunnen zijn. Vaccinatie met levend, maar verzwakt virus is gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie het immuunsysteem is onderdrukt.

### Waarschuwing voor overdraagbare agentia

Tot de standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties die het gevolg zijn van het gebruik van geneesmiddelen die uit humane bestanddelen zijn bereid, behoort ook de zorgvuldige selectie van donoren, de screening van individuele donaties op specifieke markers voor infectie en de inclusie van effectieve productiestappen voor inactivatie/verwijdering van virussen. Ondanks het bovenstaande kan bij toediening van uit menselijke bestanddelen bereide geneesmiddelen de mogelijkheid van overdracht van pathogenen niet geheel worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing op onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De maatregelen die voor Grafalon worden genomen, worden voor omhulde virussen als het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV), en voor de niet-omhulde hepatitis A- en parvo B19-virussen als effectief beschouwd.

Het wordt sterk aanbevolen dat bij iedere toediening van Grafalon aan een patiënt, de naam en het batchnummer van het product worden genoteerd teneinde de relatie tussen de patiënt en de batch vast te leggen en te behouden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

### Immunosuppressiva

Routinematig worden naast Grafalon andere gelijktijdig toegediende immunosuppressiva toegediend. Er is geen directe interactie waargenomen tussen Grafalon en corticosteroiden, purineantagonisten, calcineurineremmers of mTOR-remmers. De gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen kan echter het risico van een infectie, van trombocytopenie en van anemie vergroten. Dus moeten patiënten die een gecombineerde behandeling met immunosuppressiva ontvangen zorgvuldig worden bewaakt en wordt een adequate aanpassing van het regime aanbevolen.

---

---

---





---

---

### Vaccinatie

Bij patiënten bij wie het immuunsysteem is onderdrukt, is vaccinatie met levend, maar verzwakt virus gecontra-indiceerd. De antistofreactie op andere vaccins kan verzwakt zijn (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn voor de werkzame stof in Grafalon (anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline, konijn) geen klinische of dierexperimentele gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Het potentiële risico voor de foetus is niet bekend. Anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline, dat een IgG immunoglobuline is, kan de placenta passeren vooral tijdens de tweede helft van de zwangerschap. Grafalon dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien strikt noodzakelijk.

### Borstvoeding

Mogelijk kan anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline worden uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Grafalon wordt afgeraden omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid voor de zuigeling.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

## **4.8 Bijwerkingen**

Grafalon is een immunoglobulineproduct met immunosuppressieve eigenschappen. Bekende, klassegerelateerde bijwerkingen zijn onder meer symptomen die zijn gerelateerd aan het vrijkomen van cytokine, overgevoeligheidsreacties zoals anafylaxie en andere allergische fenomenen, grotere vatbaarheid voor infecties en het optreden van maligniteiten.

De aard en frequentie van bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, werden in een geïntegreerde veiligheidsanalyse geanalyseerd op basis van 6 klinische onderzoeken waaraan 242 patiënten deelnamen met de indicaties preventie van afstoting na een niertransplantatie (136 patiënten) en lichamelijk voorbereiden van de patiënt voorafgaand aan allogene stamceltransplantatie (106 patiënten).

94% van de geanalyseerde patiënten ervoer ten minste één bijwerking. Het patroon van de gemelde bijwerkingen reflecteert gedeeltelijk normale complicaties die vaak voorkomen na de respectievelijke ingrepen, niertransplantatie (urineweginfectie, nierfalen) en allogene stamceltransplantatie (pancytopenie, ontsteking van de slijmvliezen).

---

---

---





In de tabel hieronder worden bijwerkingen weergegeven die zijn gemeld bij gebruik van Grafalon, ingedeeld naar frequentie en systeem/orgaanklassen. De frequentie-groeperingen worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

### Bijwerkingen bij gebruik van Grafalon

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	CMV-infectie*, urineweginfectie*
Vaak	bacteriële sepsis*, pneumonie*, pyelonefritis*, herpesinfectie*, influenza, orale candidiasis*, bronchitis, rinitis, sinusitis, nasofaryngitis, huidinfectie
Soms	infectie op de katheterplaats, epstein-barr-virusinfectie*, maag-darminfectie, erysipelas, wondinfectie
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Vaak	lymfoproliferatieve stoornis*
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	anemie
Vaak	pancytopenie, trombocytopenie, leukopenie
Soms	polycytemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	anafylactische shock*, anafylactische reactie, overgevoeligheid*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	hyperlipidemie
Soms	vochtretenie, hypercholesterolemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	hoofdpijn*, tremor
Vaak	paresthesie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	fotofobie
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	tachycardie*
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer vaak	roodheid in het gezicht*
Vaak	hypotensie*, veno-occlusieve ziekte, hypertensie*
Soms	shock, lymfocèle
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	dyspneu*
Vaak	hoesten*, epistaxis





<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	braken*, misselijkheid*, diarree, buikpijn
Vaak	stomatitis
Soms	refluxoesofagitis, dyspepsie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	hyperbilirubinemie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	erytheem*, pruritus, huiduitslag*
Soms	geneesmiddelenreactie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>	
Vaak	myalgie, artralgie, rugpijn, skeletspierstijfheid
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	renale tubulaire necrose, hematurie
Soms	nierfalen, niernecrose
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	pyrexie*, koude rillingen*
Vaak	asthenie, pijn op de borst, hyperthermie, slijmvliesontsteking, perifere oedeem
Soms	oedeem*
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	verhoogde creatininewaarde in bloed, positieve test voor cytomegalovirus-antigeen, C-reactief proteïne verhoogd
Soms	leverenzymen verhoogd

\* zie rubriek „Bijwerkingen die van bijzonder belang zijn“

### **Bijwerkingen die van bijzonder belang zijn**

#### **Aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde symptomen**

Deze bijwerkingen treden op als gevolg van het vrijkomen van cytokinen en bestaan onder meer uit koorts, koude rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, braken, duizeligheid, tachycardie en veranderingen in de circulatie. Deze bijwerkingen kunnen worden samen-gevat onder de klinische entiteit CRS (cytokine release syndrome). Ze worden tijdens of na toediening van Grafalon frequent waargenomen. De symptomen zijn gewoonlijk goed te behandelen. Om deze symptomen te verlichten, kan profylactisch medicatie worden toegediend.

#### **Overgevoeligheidsreacties**

Reacties zoals blozen, huiduitslag, erytheem, oedeem, dyspneu met of zonder bronchospasme en hoesten worden tijdens en na toediening vaak waargenomen. Deze reacties reageren gewoonlijk goed op behandeling. De toediening van de juiste profylactische medicatie kan deze symptomen verlichten. Bij optreden van een anafylaxie/anafylactische shock moet de infusie onmiddellijk worden beëindigd. Serumziekte, die is waar-





---

---

genomen bij toediening van Grafalon in een lagere dosering voor langdurige behandeling (ontstaan meestal binnen 8 – 14 dagen na de behandeling), wordt zelden ernstig en reageert gewoonlijk goed op symptomatische behandeling.

### **Infecties**

Patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld, zijn vatbaarder voor infecties. In het eerste jaar na transplantatie van een vast orgaan ontwikkelde de meerderheid van de patiënten die Grafalon ontvingen een infectie van bacteriële, virale of mycotische origine. Een urineweginfectie is een zeer vaak voorkomende bacteriële infectie. CMV-infecties komen zeer vaak voor. Binnen deze groep worden CMV-pneumonie en CMV-gastro-enteritis geassocieerd als soms voorkomend. Vaak gemelde infecties zijn onder meer bacteriële sepsis, bacteriële pneumonie, pyelonefritis, herpetische virale infecties en orale candidiasis. EBV-infecties zijn soms voorkomende virale infecties. Systemische candidiasis is een soms voorkomende schimmelinfectie. De meerderheid van de infecties zijn gewoonlijk goed te behandelen. Er zijn geïsoleerde meldingen gedaan van levensbedreigende of zelfs fatale infecties. Door goede bewaking en profylactische behandeling kan het aantal infecties worden beperkt.

### **Maligniteiten**

De incidentie van maligniteiten die optreden na behandeling met Grafalon is in onderzoeken en publicaties gewoonlijk laag en is vergelijkbaar met de incidentie die bij andere combinaties van immunosuppressiva werd waargenomen. Lymfoproliferatieve ziekte na transplantatie is uitsluitend gemeld bij patiënten die allogene stamceltransplantatie hadden ondergaan.

### **Andere medische belangrijke reacties**

Zeldzame gevallen (komt voor bij minder dan 1 op de 1000 patiënten) van hemolyse werden gemeld in verband met toediening van Grafalon en dit was in geïsoleerde gevallen fataal.

### **Ernstige bijwerking**

CMV-infectie, urineweginfectie, pyelonefritis, lymfoproliferatieve stoornis, hypotensie, renale tubulaire necrose, niernecrose, verhoogde creatininewaarde in bloed.

### **Ernstige reactie, met in zeldzame gevallen een fatale afloop**

Bacteriële sepsis, pneumonie, pancytopenie, anafylactische shock, shock, nierfalen, pyrexie.

### **Pediatrische patiënten**

De momenteel beschikbare gegevens zijn beperkt. De beschikbare informatie wijst erop dat het veiligheidsprofiel van Grafalon bij pediatrische patiënten niet fundamenteel anders is dan die bij volwassenen.

---

---







---

---

---

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### 4.9 Overdosering

In het geval van een overdosering dient de Grafalon toediening onmiddellijk gestopt te worden.

Gelijktijdige immunosuppressieve medicatie moet worden aangepast.

Gezien de kans op door overdosering veroorzaakte ernstige leukocytopenie en thrombocytopenie dient rekening te worden gehouden met infecties.

Het bloedbeeld, met leukocytendifferentieatie, dient regelmatig gecontroleerd te worden opdat passende preventieve maatregelen getroffen kunnen worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: specifiek immunosuppressivum, ATC-code: L04AA04.

Grafalon wordt bereid uit serum van konijnen die met humane T-lymfoblasten van de Jurkat cellijn werden geïmmuniseerd. Grafalon werkt derhalve hoofdzakelijk tegen humaan T-lymfocyten, waardoor de lymfocyten lysis ondergaan die de immunreactie van de lymfocyten blokkeert.

### Stamceltransplantatie-onderzoek

Resultaten uit een twee jaar durend follow-uponderzoek na stamceltransplantatie met gematchte niet-verwante donortransplantaten toonden aan dat de incidentie van acute graft-versus-hostreactie (aGVHR), chronische GVHR (cGVHR) en sterftecijfer vanwege GVHR verminderden bij patiënten die Grafalon kregen naast de standaard GVHR-profylaxe.

#### Methoden:

Het onderzoek was een prospectieve, open-label, multicentrumonderzoek dat uitgevoerd werd in 10 landen en 31 centra in heel Europa. Er werden 202 volwassen patiënten met hematologische maligniteiten (AML, ALL of bijvoorbeeld MDS, CML of OMF, zie tabel) centraal gerandomiseerd voor behandelgroepen die cyclosporine en methotrexaat met of zonder aanvullende Grafalon kregen. Geen patiënten met OMF als primaire aandoening zijn met Grafalon behandeld.





Tabel: Aantal patiënten per aandoening en status van de primaire aandoening

Primaire aandoening	Grafalon n = 103		Niet-Grafalon n = 98	
	n	%	n	%
ALL	37	35,9	33	33,7
AML	55	53,4	46	46,9
CML	6	5,8	11	11,2
MDS	5	4,9	5	5,1
OMF	0	0,0	3	3,1
Status van primaire aandoening 'vroeg'	64	62,1	43	43,9
Status van primaire aandoening 'gevoerd'	39	37,9	55	56,1

ALL = Acute lymfatische leukemie

CML = Chronische myeloïde leukemie

OMF = Osteomyelofibrose

AML = Acute myeloïde leukemie

MDS = Myelodysplastisch syndroom

Er werd 20 mg/kg Grafalon toegediend op Dag -3, Dag -2 en Dag -1 voorafgaande aan SCT. Er werden 201 patiënten die allogene stamceltransplantatie ondergingen met perifere bloed (n = 164; 82%) of beenmergtransplantaten (n = 37; 18%) van gematchte niet-verwante donors na myeloablatieve conditionering, opgenomen in de volledige analyseset, en deze werden volgens hun willekeurig toegewezen behandeling (Grafalon n = 103, controle n = 98) geanalyseerd. Het primaire eindpunt was vroeg falen van de behandeling: Ernstige aGVHR graad III-IV of overlijden binnen 100 dagen na transplantatie.

#### Resultaten:

Het toevoegen van Grafalon aan standaard GVHR-profylaxebehandeling resulteerde in een verminderde incidentie van alle vormen van GVHR: aGVHR (ernstgroepen I-IV, II-IV en III-IV) en cGVHR (ernstgroepen beperkt en uitgebreid). Er waren geen verschillen tussen de behandelgroepen met betrekking tot het sterftecijfer recidief, non-recidief, en totale overleving.

Primair eindpunt: De incidentie van vroeg falen van de behandeling was 21,4% vergeleken met 34,7% in de controlegroep (aangepaste odds-ratio 0,56, CI [0,28-1,11]; p = 0,0983).





---

---

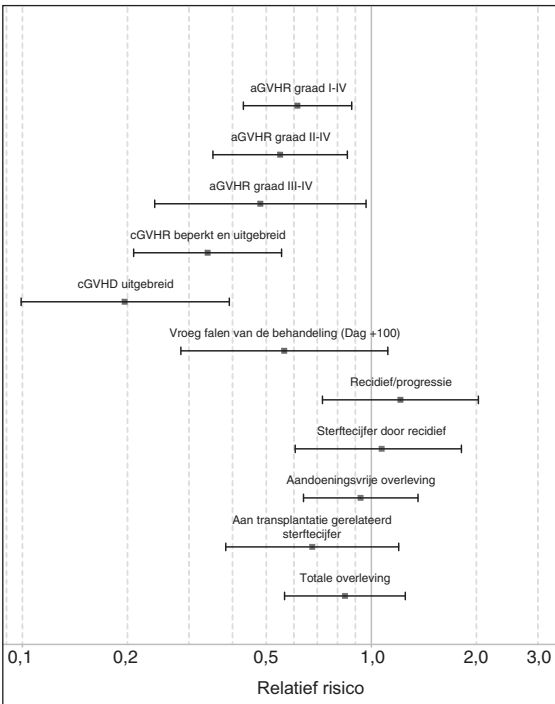
De cumulatieve incidentie van aGVHR graad III–IV was 11,7% in de Grafalon-groep versus 25,5% in de controlegroep (aangepaste risicoratio [HR] 0,48, CI [0,24–0,96];  $p = 0,0392$ ). De cumulatieve incidentie van aGVHR graad II–IV was 33,0% in de Grafalon-groep versus 52,0% in de controlegroep (aangepaste HR 0,55, CI [0,35–0,85];  $p = 0,0077$ ).

De cumulatieve incidentie in twee jaar van uitgebreide chronische GVHR was 12,2% versus 45,0% (aangepaste HR 0,196, CI [0,10–0,39];  $p < 0,0001$ ).





**Figuur 1** Relatief risico voor Grafalon vs. controlegroep voor primaire en secundaire werkzaamheidsparameters aangepast voor bron van stamcel en status van de aandoening (puntschattingsgrootheid en 95% CI)





---

---

### Pediatrische patiënten

Er zijn meerdere rapporten over het gebruik van Grafalon bij kinderen gepubliceerd. Deze verslagen weerspiegelen de brede klinische ervaring met dit product bij pediatrische patiënten en suggereren dat de veiligheid en werkzaamheid profielen bij pediatrische patiënten niet fundamenteel anders is dan die gezien bij volwassenen.

Echter, is er geen duidelijke consensus met betrekking tot de dosering in de pediatrice. Net als bij volwassenen is de dosering bij kinderen afhankelijk van de indicatie, Het toedieningsregime en de combinatie met andere immunosuppressieve agentia. Artsen zouden dit in overweging moeten nemen voor ze een beslissing nemen over de geschikte dosering bij kinderen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Geen bijzonderheden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumdihydrogeenfosfaat dihydraat

Fosforzuur (85%) (voor aanpassing van de pH)

Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Grafalon concentraat voor oplossing voor infusie mag niet worden gemengd met glucose, bloed, bloeiderivaten, oplossingen die lipiden bevatten en natriumheparine.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens het gebruik van de verdunde oplossing is op kamertemperatuur aangetoond gedurende 24 uur. Vanuit een microbiologisch standpunt dient het verdunde product echter onmiddellijk gebruikt te worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de opslagtijd en omstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C). Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

---

---

---





---

---

---

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 1 of 10 injectieflacons bevat 5 ml oplossing

Verpakking met 1 of 10 injectieflacons bevat 10 ml oplossing

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Grafalon is een hypotoon concentraat voor oplossing voor infusie met een pH van  $3,7 \pm 0,3$  en is niet bedoeld voor rechtstreekse injectie. Voorafgaand aan intraveneuze toediening moet het worden verdund in natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%).

Om het benodigde osmolaliteitsniveau te handhaven wordt een verdunningsverhouding van 1:7 aanbevolen (per 1 ml Grafalon moet 6 ml natriumchlorideoplossing toegevoegd worden). Hoge verdunningsverhoudingen, met name hogere pH-niveaus, kunnen deeltjesvorming tot gevolg hebben. Oplossingen waarin deeltjes zichtbaar zijn, mogen niet gebruikt worden.

### 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Neovii Biotech GmbH

Am Haag 6+7

82166 Gräfelfing

Duitsland

### 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 17602

### 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

13 februari 1995 / 13 februari 2015

### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 04 september 2019

---

---

---

