



G0501702/HU (SPC)

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

---

---

# Grafalon

---

---

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Grafalon 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

1 ml koncentrátum 20,0 mg, nyúl eredetű anti-humán T-lymphocyta immunglobulint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halványárga oldat.

**4. Klinikai jellemzők****4.1 Terápiás javallatok**

A Grafalon egyéb immunszuppresszív gyógyszerekkel kombinálva javallott az akut kilökődési reakciót okozó immunkompetens sejtek vagy graft-versus-host betegség szuppressziójára. A készítmény általában a következő javallatok esetén alkalmazható:

Allogén szolid szervtranszplantációt követő akut kilökődési reakció megelőzésére  
A Grafalon alkalmazása egyéb immunszuppresszív gyógyszerekkel (például glükokortikoidokkal, purin antagonistákkal, calcineurin-inhibitorokkal és mTOR-inhibitorokkal) kombinálva javallott az allogén szolid szervtranszplantáció után az immunszuppresszív kezelés hatásának fokozására.

Allogén szolid szervtranszplantációt követő akut kortikoszteroid-rezisztens kilökődési reakció kezelésére  
A Grafalon alkalmazása javallott allogén szolid szervtranszplantációt követő akut kortikoszteroid-rezisztens kilökődési reakció kezelésére, amennyiben a metilprednizolon-kezelés terápiás hatása elégtelennek bizonyult.

Graft-versus-host betegség (GVHD) megelőzése felnőtteknél allogén őssejt transzplantáció (SCT) után:

A Grafalon graft-versus-host betegség (GVHD) megelőzésére javallott vérképzőszervi rosszindulatú betegségben szenvedő felnőtteknél, kompatibilis, nem-rokon

---

---





---

---

donortól származó őssejtek transzplantációja után, standard ciklosporin A/metotrexát profilaxissal kombinálva.

#### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

Grafalonot kizárólag az őssejt-transzplantációt előkészítő terápiában és a szervátültetést követő immunszuppresszív kezelések alkalmazásában jártas orvos rendelhet. A Grafalon kizárólag megfelelő képzettséggel rendelkező orvos felügyelete mellett adható be.

#### **Adagolás**

A Grafalon adagolása a javallattól függ. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat a testtömeg alapján határozták meg.

Allogén szolid szervtranszplantációt követő akut kilökődési reakció megelőzésére  
A Grafalon ajánlott napi adagjának tartománya 2 – 5 mg/ttkg. A leggyakrabban alkalmazott napi adag 3 – 4 mg/ttkg. A kezelést a transzplantáció napján, a pre-, intra- vagy közvetlen posztoperatív időszakban kell megkezdeni. A beteg állapotától, a választott napi adagtól és az egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerektől függően a kezelés ajánlott időtartama 5 – 14 nap.

Allogén szolid szervtranszplantációt követő akut kortikoszteroid rezisztens kilökődési reakció kezelésére

A Grafalon ajánlott napi adagjának tartománya 3 – 5 mg/ttkg. A leggyakrabban alkalmazott napi adag 3 – 4 mg/ttkg. A kezelés időtartama az átültetett szerv állapotától és a klinikai választól függően általában 5 és 14 nap között mozog.

Graft-versus-host betegség (GVHD) megelőzése felnőtteknél allogén őssejt-transzplantáció (SCT) után:

Őssejt-transzplantáció myeloablációs előkészítésének részeként az ajánlott dózis 20 mg/ttkg/nap Grafalon, általában az SCT-t megelőző 1 – 3. naptól kezdve.

#### **Alkalmazás speciális életkorokban**

A Grafalon adagolása testtömegkilogramm alapján történik, ezért a mellékhatás profilban csak minimális vagy nem jelentős változások figyelhetők meg.

#### Gyermekek és serdülők

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat. A rendelkezésre álló információk arra utalnak, hogy beteg gyermekeknél nem szükséges a felnőtt adagtól eltérő adagot alkalmazni.

#### Időskorúak

Az idősek (≥ 65 év) kezelésére vonatkozólag korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre, de nincs bizonyíték arra nézve, hogy ezek a betegek más korcsoporttól eltérő adagokat igényelnének. Ez a betegcsoport még érzékenyebb lehet

---

---





---

---

a vérnyomás és alvadási paraméterek változásaira az immunszuppresszió, fertőzések stb. túl, és ezért egy szigorúbb betegkövetés javasolt.

### **Az alkalmazás módja**

A Grafalon hipotóniás,  $3,7 \pm 0,3$  pH-jú koncentrátum oldatos infúzióhoz, amely közvetlenül nem fecskendezhető be. A készítményt intravénás beadása előtt 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatban hígítani kell. 1:7 hígítási arány javasolt (1 ml Grafalon oldathoz 6 ml konyhasóoldatot kell adni) a szükséges ozmolaritás biztosítása érdekében. Nagyobb hígítások, és ezáltal az infúziós oldat magasabb pH-értékei esetén részecsképződés fordulhat elő. Látható részecskéket tartalmazó oldatok felhasználása tilos.

Szolid szervtranszplantáció esetén a standard infúziós idő 4 óra, míg összejt-transzplantáció esetén 4 – 12 óra infúziós idő ajánlott. Intraoperatív alkalmazása esetén az infúzió beadásának szokásos időtartama 0,5 – 2 óra.

A beadás ideje alatt a beteget szigorú megfigyelés alatt kell tartani túlérzékenységi illetve anafilaxiás tünetek szempontjából. A Grafalon első adagját csökkentett infúziós sebességgel (pl. 10 ml/óra) kell adagolni az első 30 percben. Ha intolerancia tünetei nem jelentkeznek, az infúzió sebessége növelhető. A felelős orvosnak felkészültnek kell lennie, hogy anafilaxiás vagy anafilaktoid reakciók esetén azonnal kezelni tudja ezt a szövődményt, és megfelelő orvosi ellátást kell biztosítani.

A centrális vénás katéteren keresztüli beadás alternatívájaként nagyméretű perifériás véna is választható. Az infúzió előtt metil-prednizolon és/vagy antihisztamin adása javasolt a szisztémás és lokális tolerancia javítására. Az injekció beadási helyének kezelésekor be kell tartani a higiénés előírásokat, és mérlegelendő az infúzió sebességének csökkentése és/vagy a vénakatéter helyének változtatása.

A Grafalon első beadását megelőzően tanácsos meggyőződni arról, hogy a betegnek volt-e kifejezetten nyúl proteinekre jelentkező allergiás reakciója vagy általában jelentkezett-e nála allergiás epizód. Amennyiben felmerül a gyanú, hogy nyúlfehérjékre túlérzékenységi reakció jelentkezik, 0,05 ml Grafalont 1:100 arányban fiziológiás sóoldattal kell hígítani és intracutan beadni, elsődlegesen a felkar belső felszínén. Fiziológiás nátrium-klorid oldat intracutan injekciója a másik kar megfelelő oldalán kell kontrollként szolgálgjon.

Amennyiben az injekció beadási helyén az alkalmazást követő 15 percen belül kifejezett reakció (pl. kiütések és belobbanások) jelentkezik, miközben a kontroll oldalon változás nem történik, a beteg túlérzékeny nyúl fehérjékre, így a Grafalon készítményre is.

Megjegyzendő, hogy előzetes vagy egyidejű immunszuppresszív terápia – a beteg túlérzékenysége ellenére – negatív bőrreakciót okozhat.

---

---





---

---

Heparintartalmú készítmény nem adható a Grafalon infúzióhoz keverve vagy azzal azonos szereléken keresztül.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A Grafalon ellenjavallt megfelelő terápiával nem uralható bakteriális, vírus, gomba vagy parazitafertőzésben szenvedő betegek esetében.

A Grafalon ellenjavallt szolid szervtranszplantáción átesett, súlyos thrombocytopeniában szenvedő betegek esetében, vagyis ha a thrombocytaszám 50 000/μl alatt van, mert a Grafalon súlyosbíthatja a thrombocytopeniát, és ezáltal fokozhatja a vérzés veszélyét.

A Grafalon ellenjavallt malignus tumorban szenvedő betegeknél, kivéve azokat az eseteket, melyekben a kezelés részeként összejt-transzplantáció történik.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Grafalon készítménnyel kizárólag olyan személyi és tárgyi feltételekkel rendelkező intézményekben kezelhetők betegek, amelyekben sürgősségi ellátás szükségessé válása esetén megfelelő laboratórium és szupportív gyógyászati szolgáltatások állnak rendelkezésre. A Grafalon beadása és a kezelés monitorozása kizárólag megfelelő képzettséggel rendelkező orvos felügyelete alatt végezhető.

##### Túlérzékenységi reakciók

A Grafalon alkalmazásával kapcsolatban beszámoltak túlérzékenységi reakciókról. A Grafalon első adagjának beadása előtt meg kell győződni róla, hogy a beteg kórtörténetében szerepel-e allergiára való hajlam, különösen nyúl eredetű fehérjékkel szemben.

A kezelés megismétlésével bekövetkező újabb expozíció esetén vagy más gyártók által előállított nyúl eredetű immunglobulinokkal való kezelés során fokozott az anafilaxiás reakció kialakulásának kockázata, mert a korábbi kezelés során szenzitizáció történhetett.

##### Súlyos thrombocytopenia

A Grafalon készítménnyel végzett kezelést meg kell szakítani vagy le kell állítani, amennyiben a szolid szervtranszplantáción átesett betegnél súlyos thrombocytopenia alakul ki (vagyis a thrombocytaszint 50 000 thrombocyta/μl alá esik), mivel a Grafalon súlyosbíthatja a thrombocytopeniát, ezáltal fokozva a haemorrhagia kockázatát. A klinikai személyzetnek felkészültnek kell lennie a megfelelő sürgősségi ellátás biztosítására.

---

---





---

---

### Májbetegségek

A Grafalon májbetegségekben szenvedő betegeknek kizárólag különös óvatossággal adható. A kezelés súlyosbíthatja a már fennálló alvadási zavarokat. A thrombocytaszám és a koagulációs paraméterek gondos monitorozása javasolt.

### Cardiovascularis betegségek

A Grafalon ismert vagy feltételezett szívbetegségben szenvedőknek kizárólag fokozott óvatossággal adható. Hypotenziós illetve orthostatikus tünetekkel (például eszméletvesztés, gyengeség, hányás, hányinger) járó cardialis dekompenzációt mutató betegeknél megfontolandó az infúzió beadási sebességének csökkentése/az infúzió megszakítása.

### Fertőzések

Az immunszuppresszív kezelés általában növeli a fertőzések kockázatát. A Grafalon-kezelésben részesülő betegek bakteriális, vírális, gombás és/vagy parazita fertőzések fokozott kockázatának vannak kitéve. Megfelelő monitorozás és terápiás intézkedések javasoltak.

### Vakcináció

A Grafalon készítménnyel végzett kezelés során fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy a nem élő vakcinák kevésbé hatékonyak lehetnek. Immunszupprimált betegek esetében élő attenuált vírusvakcinák alkalmazása ellenjavallt.

### Figyelmeztetés fertőző ágensek átvitelére vonatkozóan

Az emberi eredetű összetevők felhasználásával előállított gyógyszerek alkalmazásából eredő fertőzések megelőzésére kidolgozott standard eljárások közé tartozik a donorok kiválasztása, az egyes donoroktól levett anyagok egyedi szűrővizsgálata, valamint a plazmakeverékek szűrővizsgálata specifikus infekciós markerek szempontjából, és hatékony vírusinaktíváló és/vagy -eliminációs eljárások beiktatása a gyártási folyamatba. Mindezek ellenére emberi eredetű alapanyagok felhasználásával készült gyógyszerek alkalmazásakor a fertőző ágensek átvitelének lehetősége nem zárható ki teljesen. Ez jelentheti akár eddig ismeretlen vagy újonnan felbukkanó vírusok és egyéb kórokozók átvitelét is.

A Grafalon előállításakor alkalmazott eljárások hatékonyak tekinthetők olyan burokkal rendelkező vírusok ellen, mint például a humán immunhiány vírus (HIV), a hepatitisz B vírus (HBV) és a hepatitisz C vírus (HCV), valamint a burokkal nem rendelkező hepatitisz A és parvovirus B19 vírusok ellen.

## **4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

### Immunszuppresszív gyógyszerek

A Grafalonon kívül általában egyéb immunszuppresszív gyógyszereket is alkalmaznak egyidejűleg. A Grafalon és a kortikoszteroidok, purin antagonisták, kalci-

---

---





---

---

neurin-inhibitorok vagy mTOR-inhibitorok között közvetlen kölcsönhatást nem figyeltek meg. E gyógyszerek együttes alkalmazása azonban növelheti a fertőzés, a thrombocytopenia és az anaemia kockázatát. Ezért a kombinált immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeket gondosan ellenőrizni kell, és a kezelést ajánlott az eredményeknek megfelelően módosítani.

#### Kalcineurin-inhibitor

A kalcineurin-inhibitorok hatásos vérszintjei csökkenthetik a Grafalon hatékonyságát. Ezért a Grafalon-infúziót lehetőleg a kalcineurin-inhibitorral történő kezelést megelőzően kell beadni.

#### Vakcináció

Immunszupprimált betegek esetében élő attenuált vírusvakcinával történő oltás ellenjavallt. Az egyéb típusú vakcinákra adott antitestválasz mérsékeltbb lehet (lásd 4.4 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Állatkísérletes adatok nem állnak rendelkezésre. A készítmény terhesség és szoptatás alatti alkalmazására vonatkozó humán klinikai adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Terhesség

A magzatra nézve a potenciális kockázat nem ismert. Fokozott óvatosság szükséges, amennyiben a készítményt terhes nőknek rendelik.

#### Szoptatás

A humán immunglobulin legalábbis potenciálisan átjuthat a placentán, illetve kiválasztódhat az emberi anyatejbe. Ezért terhes nő vagy szoptató anya kezeléséről csak kezelőorvosa dönthet, az előny/kockázat mérlegelése alapján.

#### Termékenység

A fertilitásra kifejtett hatásra vonatkozóan nincsenek adatok.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem értelmezhető.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A Grafalon immunszuppresszív tulajdonságokkal rendelkező immunglobulin készítmény. A farmakoterápiás csoportra jellemző közismert mellékhatások közé tartoznak a citokin-felszabadulással kapcsolatos tünetek, a túlérzékenységi reakciók, például az anafilaxia és egyéb allergiás jelenségek, a fokozott fogékonyság fertőzésekre és malignus betegségek jelentkezése.

---

---

---





A jelen pontban ismertetett mellékhatások jellegét és gyakoriságát egy átfogó biztonságossági elemzés keretében értékelték 6 klinikai vizsgálat alapján, melyekbe 242 beteget vontak be a következő indikációkkal: a kilökődés megelőzése vese-transzplantáción áteső betegeknél (136 beteg) és őssejt-transzplantáció előtti kondicionálás (106 beteg). Az elemzett betegek 94%-a tapasztalt legalább egy mellékhatást. A jelentett mellékhatások olyan jellegűek voltak, amelyek egyrészt a vonatkozó eljárások, a vesetranszplantáció (húgyúti fertőzés, veseelégtelenség), valamint az allogén őssejt-transzplantáció (pancytopenia, nyálkahártya-gyulladás) után gyakran fellépő szövődményeket tükrözik.

Az alábbi táblázatban a Grafalon készítménnyel kapcsolatban jelentett mellékhatásokat gyakoriság szerint és szervrendszerenkénti csoportosításban adjuk meg. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következők szerint történt: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

## A Grafalon mellékhatásai

| <b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>  |   |
|--|---|
| Nagyon gyakori   | CMV-fertőzés*, húgyúti fertőzés*  |
| Gyakori  | bakteriális sepsis**, pneumonia**, pyelonephritis*, herpes-fertőzés, influenza, orális candidiasis, bronchitis, rhinitis, sinusitis, nasopharyngitis, bőrfertőzés |
| Nem gyakori  | fertőzés a katéter helyén, Epstein-Barr vírus okozta fertőzés, gastrointestinalis fertőzés, erysipelas, sebfertőzés   |
| <b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b> |   |
| Gyakori  | lymphoproliferatív betegség*  |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>                                   |   |
| Nagyon gyakori   | anaemia   |
| Gyakori  | pancytopenia**, thrombocytopenia, leukopenia  |
| Nem gyakori  | polycythaemia   |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>  |   |
| Gyakori  | anaphylaxiás shock**, anaphylaxiás reakció, túlérzékenység  |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>   |   |
| Gyakori  | hyperlipidaemia   |
| Nem gyakori  | folyadékviszatarthatás, hypercholesterinaemia   |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>   |   |
| Nagyon gyakori   | fejfájás, remegés   |
| Gyakori  | paraesthesia  |





| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>                                  |  |
|--|--|
| Gyakori  | photophobia  |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>                       |  |
| Gyakori  | tachycardia  |
| <b>Érbetegségek és tünetek</b>   |  |
| Nagyon gyakori   | kipirulás  |
| Gyakori  | hypotensio*, venooclusiv betegség, hypertensio   |
| Nem gyakori  | shock**, lymphocele  |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>       |  |
| Nagyon gyakori   | dyspnoe  |
| Gyakori  | köhögés, epistaxis   |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                                |  |
| Nagyon gyakori   | hányás, hányinger, hasmenés, hasi fájdalom   |
| Gyakori  | stomatitis   |
| Nem gyakori  | hernia inguinalis*, reflux oesophagitis, dyspepsia   |
| <b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>                                |  |
| Gyakori  | hyperbilirubinaemia  |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>                    |  |
| Gyakori  | erythema, pruritus, kiütések   |
| Nem gyakori  | gyógyszerkiütés  |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |  |
| Gyakori  | myalgia, arthralgia, hátfájás, musculoskeletalis merevség  |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                                |  |
| Gyakori  | renalis tubularis necrosis*, haematuria  |
| Nem gyakori  | veseelégtelenség**, renalis necrosis*  |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>              |  |
| Nagyon gyakori   | láz**, hidegrázás  |
| Gyakori  | erőtlenység, mellkasi fájdalom, hyperthermia, nyálkahártya-gyulladás, perifériás oedema                      |
| Nem gyakori  | oedema   |
| <b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>                         |  |
| Gyakori  | emelkedett kreatininszint a vérben*, cytomegalovírus-antigén pozitivitás, emelkedett C-reaktív protein szint |
| Nem gyakori  | emelkedett májenzim-értékek  |

\* súlyos reakció

\*\* súlyos reakció egyedi esetekben halálos kimenetellel







---

---

### **Különös jelentőséggel bíró mellékhatások**

#### **Citokin-felszabadulással kapcsolatos tünetek**

Ezek a reakciók citokinek felszabadulása miatt alakulnak ki. Közéjük tartozik a láz, hidegrázás, fejfájás, hányinger, hányás, tachycardia és a keringésben bekövetkező változások. Ezeket a reakciókat a citokinfelszabadulási szindróma nevű klinikai entitás gyűjtőneve alatt foglalhatnánk össze. Gyakran figyelhetők meg a Grafalon alkalmazása során vagy után. A tünetek általában jól kezelhetők. Profilaktikus gyógyszeres kezelés alkalmazható e tünetek enyhítésére.

#### **Túlérzékenységi reakciók**

Az alkalmazás során és után gyakran megfigyelhető reakciók közé tartozik a kipirulás, kiütések, erythaema, oedema, dyspnoea bronchospazmussal vagy anélkül, valamint a köhögés. Ezek a tünetek rendszerint jól reagálnak a kezelésre. Megfelelő profilaktikus gyógyszeres kezeléssel ezek a tünetek javulhatnak. Anafilaxia/ anafilaxiás shock kialakulása az infúzió azonnali leállítását teszi szükségessé. A szérumbetegség – amely hosszú távú és kis adagban végzett Grafalon-kezelés kapcsán figyelhető meg – ritkán minősül súlyosnak, és tüneti kezelésre rendszerint jól reagál.

#### **Haematológiai változások**

A thrombocyta- és lymphocytaszámban bekövetkező, de nem thrombocytopeniaként vagy leukopeniaként dokumentált átmeneti változások gyakran megfigyelhetők a Grafalon beadását követően. Anaemia nagyon gyakran megfigyelhető a Grafalon beadása után.

#### **Fertőzések**

Az immunosuppresszív kezelésben részesülő betegek fogékonyabbak a fertőzésekre. A szolid szerv transzplantációját követő első évben a Grafalon-kezelésben részesülő betegek többségénél bakteriális, vírusos vagy gombás fertőzések alakultak ki. A húgyúti fertőzés nagyon gyakori bakteriális fertőzés. A nagyon gyakori vírusfertőzéseket CMV okozta. A gyakran jelentett fertőzések közé tartozik a bakteriális sepsis, bakteriális pneumonia, pyelonephritis, herpes okozta vírusfertőzések és orális candidiasis. Az EBV-fertőzések, a CMV-pneumonia és a CMV-gastroenteritis nem gyakori vírusfertőzések. A szisztémás candidiasis nem gyakori gombás fertőzés. E fertőzések többsége megfelelő kezeléssel általában uralható. Elszigetelt esetekben jelentettek életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű fertőzéseket. A fertőzések gyakorisága megfelelő monitorozással és profilaktikus kezeléssel csökkenthető.





---

---

### Rosszindulatú betegségek

A Grafalon-kezelés után kialakuló rosszindulatú betegségek vizsgálatokban és publikációkban megadott gyakorisága általában egységesen alacsony, és az egyéb immunszuppresszív gyógyszerkombinációkéval hasonló incidenciát mutat. Ezek közül a lymphoproliferatív betegség gyakran jelentett malignus megbetegedést. Transzplantáció utáni lymphoproliferatív betegséget kizárólag olyan betegeknél jelentettek, akik allogén őssejt-transzplantáción estek át (1,7%).

### Egyéb, orvosilag fontos reakciók

Haemolysis ritka – szövőnyosan halálos kimenetelű – eseteiről (1000 beteg közül kevesebb, mint 1) számoltak be a Grafalon beadásával összefüggésben.

### Gyermekek

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat. A rendelkezésre álló információk arra utalnak, hogy a Grafalon biztonságossági profilja beteg gyermekeknél alapvetően nem különbözik a felnőtteknél tapasztalt profiltól.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségeken:

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

### 4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén azonnali széles spektrumú antibiotikus, antimycotikus és antivirális terápia megkezdése javasolt. A Grafalon-kezelést abba kell hagyni, és minden egyéb párhuzamos immunszuppresszív kezelést a vérképnek megfelelően kell módosítani (különösen a leukocyta- és a lymphocytaszámnak megfelelően). A thrombocytaszámot gyakran kell ellenőrizni, és szükség szerint szubsztitúciós terápiát kell kezdeni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív immunszuppresszív szer, ATC kód: L04AA04

---

---

---





---

---

A Grafalon lymphoblastoid sejtvonalból származó Jurkat sejtekkel immunizált nyulakban termelt poliklonális anti T-lymphocyta immunglobulin. A Jurkat sejteken expresszáldódo T-sejt markerek megfelelnek a Grafalon lymphocytákra kifejttet hatásainak. Grafalonról kimutatták, hogy a Jurkat sejtek további felszíni antigénjei ellen irányuló antitesteket tartalmaz.

A lymphocyta alpopulációk Grafalonnal kezelt betegekneél elvégzett analízise a Jurkat sejtvonal által expresszáált felszíni proteineket hordozó lymphocyta alpopulációk csökkent számát mutatta.

A Grafalon humán lymphocytákra citotoxikus hatású. Az adatok azt mutatják, hogy az aktivált lymphocyták érzékenyebbek.

A Grafalon nem aktiválta a T-sejteket (a CD3 receptoron keresztül) vagy a lymphocytákat, de gátolta a T-sejtek anti CD3 antitest általi aktivációját.

A Grafalon adhéziós molekulákhoz kötődve csökkentette a humán melanomasejtek migrációját.

Antiadhezív tulajdonságai (anti LFA 1 és anti ICAM 1 aktivitás) magyarázhatják, hogy sertés eredetű vesék Grafalonnal inkubált illetve nem inkubált humán lymphocytákkal történt perfúziójakor a Grafalon hozzáadása miatt csökkentette a veseerek vascularis rezisztenciáját, és csökkentette a lymphocyta retenciót a vesében.

A Grafalon rhesus majmokban meghosszabbította a bőrgraft túlélését. Ebben a modellben egyértelmű immunsuppresszív hatást, valamint leukopeniát és lymphopeniát figyeltek meg. Cynomolgus majmoknál a Grafalon előnyös hatást fejtett ki az ischaemiás/reperfúziós károsodásra a lymphocyták és neutrophil granulocyták adhéziójának gátlásával.

Grafalonnal standard kezelésben részesülő vesetranszplantált betegekneél csökkent a leukocyták és a thrombocyták száma, a transzplantációt követő 10 napon belül azonban visszatért a normál tartományba. A lymphocytaszám és a lymphocyta alpopulációk száma is jelentősen csökkent. Csökkentést figyeltek meg a CD2, CD3, CD4 és CD8 számban. Az első 20 posztoperatív napon a CD8 szám visszatért a normál tartományba, a CD2, CD3 és CD4 szám azonban nem.

A Grafalonnal végzett standard terápia lymphocyta alpopulációkra kifejttet hatásáról, valamint a CD4/CD8 arány legfeljebb 66 hónapig megfigyelhető tartós megfordulásáról számoltak be vesetranszplantációon átesett betegek esetében.

Egyszeri 9 mg/ttkg-os nagy dózisú Grafalon beadása után a TNF- $\alpha$  és az IL 10 szintje csökkent, míg az IL12p40 szintje csak kismértékben csökkent, az IL 12p70 serkentése pedig nem volt megfigyelhető.





---

---

## Össejt-transzplantációs vizsgálat

Egy 2 éves, követéses, kompatibilis, nem-rokon donoroktól származó őssejtek átültetését tanulmányozó vizsgálat kimutatta, hogy a heveny és az idült graft-versus-host betegség (aGVHD és cGVHD) incidenciája, továbbá a GVHD okozta halálozás alacsonyabb volt a standard GVHD-profilaxison felül Grafalon-nal is kezelt betegeknel.

### Módszerek:

A prospektív, nyílt, multicentrikus vizsgálatot 10 európai ország 31 vizsgálóhelyén bonyolították le. Központi randomizálással 202 felnőtt korú, rosszindulatú vérképzőszervi betegségben szenvedő beteget soroltak a ciklosporinnal (CsA) és metotrexáttal (MTX), továbbá Grafalon hozzáadásával vagy anélkül kezelt csoportokba. A Grafalont 20 mg/ttkg dózisban az SCT előtt 3, 2 és 1 nappal adták. A teljes elemzett adatkészletbe 201, nem-rokon donorok perifériás véréből (n = 164, 82%), vagy csontveléjéből (n = 37, 18%) előállított graftokkal, myeloablációs előkészítő kezelés után transzplantált beteg tartozott; eredményeiket random terápiás besorolásuk szerint elemezték (Grafalon: n = 103, kontroll: n = 98). Az elsődleges végpont a korai terápiás kudarc – súlyos (III–IV-es fokozatú) aGVHD vagy a transzplantációt követő 100 napon belüli halálozás – volt.

### Eredmények:

A standard GVHD-profilaxist Grafalonnal kiegészítve csökkent a GVHD mindegyik válfajának, nevezetesen az akut (I–IV-es, II–IV-es és III–IV-es súlyossági fokozatú) és a krónikus forma (súlyossági fokozatainak, továbbá korlátozott és kiterjedt kórformáinak) gyakorisága. A terápiás csoportok között nem volt különbség relapszus, relapszusmentes halálozás és összesített túlélés tekintetében.

Elsődleges végpont: A korai terápiás kudarc gyakorisága 21,4%, míg a kontroll csoportban 34,7% volt (helyesbített esélyarány 0,56, CI [0,28 – 1,11]; p = 0,0983).

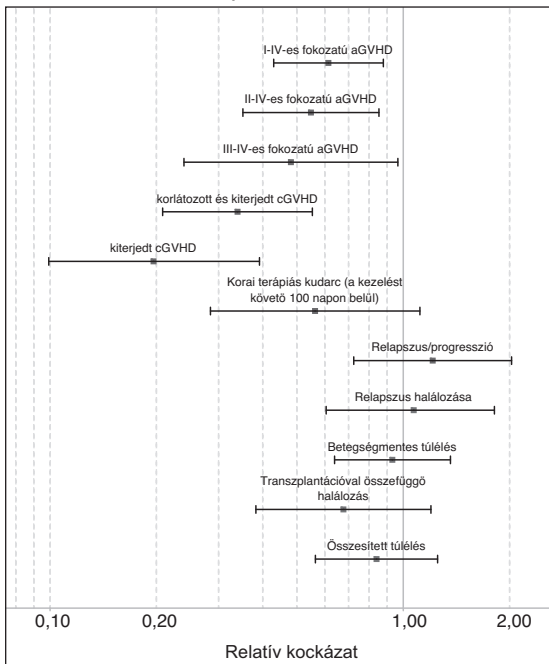
A III-IV-es fokozatú aGVHD kumulatív gyakorisága 11,7% volt a Grafalon csoportban és 25,5% a kontroll csoportban (helyesbített házárd hányados [HR] 0,48 [CI 0,24 – 0,96]; p = 0,0392). A II–IV-es fokozatú aGVHD kumulatív gyakorisága 33,0% volt a Grafalon és 52,0% a kontroll csoportban (helyesbített HR 0,55, CI [0,35 – 0,85]; p = 0,0077).

A kiterjedt, idült GVHD kumulatív gyakorisága 2 év alatt (az előbbi sorrendben) 12,2% vs. 45,0% volt (helyesbített HR 0,196, CI [0,10 – 0,39]; p < 0,0001).





**1. ábra: Az elsődleges és a másodlagos hatékonysági mutatók összejtorrásra és a betegségstátuszra helyesbített relatív kockázata a Grafalon vs. a kontroll csoportban (pontbecsléssel meghatározott érték és 95%-os CI).**



#### Gyermekek

Számos jelentést adtak ki a Grafalon gyermekeknél történő alkalmazásáról. Ezek a jelentések a termék beteg gyermekek körében történő alkalmazása során szerzett széleskörű klinikai tapasztalatot tükrözik, és arra engednek következtetni, hogy beteg gyermekeknél a biztonságossági és hatékonysági profilok alapvetően nem különböznek a felnőtteknél tapasztalt profiltól.





---

---

A gyermekgyógyászati adagolást illetően viszont nincs egyértelmű megállapodás. Mint a felnőttek esetében, a gyermekgyógyászati adagolás függ a javallattól, az alkalmazási sémától, valamint az egyéb immunszuppresszív gyógyszerekkel való kombinációtól. Az orvosoknak ezt figyelembe kell venniük, mielőtt döntenének a megfelelő gyermekgyógyászati adagolás felől.

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A Grafalon intravénás alkalmazású készítmény, így biológiai hasznosulása 100%-os.

A Grafalon, minden egyéb fehérjéhez hasonlóan lebomlik a szervezetben. Nem fiziológias metabolit keletkezése nem ismert.

A Grafalon felezési ideje kb. 14 nap (amennyiben az adag 4 mg/ttkg 7 napon keresztül).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az akut toxicitás vizsgálatokat nyulakon és Rhesus majmokon végezték.

Nyulakban kimutatták, hogy még 900 mg/ttkg adagú intravénás kezelés esetében sem tapasztalhatók patológias elváltozások a klinikai képben vagy a haematológiai paraméterekben.

Rhesus majmokban 100 mg/ttkg dózis hatására csak az első három napon figyelhető meg enyhe motoros aktivitás csökkenés és eltolódás a neutrophil granulocyták számában a vérképvizsgálat során, továbbá átmeneti reticulocytá és thrombocytá szám csökkenés.

A szubakut (krónikus) toxicitást Rhesus majmokon határozták meg. A 300 és 500 mg/ttkg/nap intravénás adagolása a kísérleti állatok halálát a 7. napon (300 mg) és az 5. napon (500 mg) eredményezte. A toxikus tünetek arra utaltak, hogy a halál oka anaphylaxiás shock volt keringési elégtelenséggel.

A kontrollcsoporttal összehasonlítva minden dóziscsoportban a lymphocytaszám csökkenése volt tapasztalható. A szövettani eredmények és a haematológiai változások a normál határok között mozogtak. A nyirokszervek aktivációját egyetlen kísérleti állatban sem lehetett megfigyelni.

Macskákön végzett vizsgálatok eredményei alapján a Grafalon központi idegrendszeri hatását ki lehet zárni. Altatott macskákön végzett vizsgálatok során a cardiovascularis mellékhatások is kizárhatóak voltak. Továbbá a Grafalon nem rendelkezik mutagén hatással 3 különböző in-vitro teszt szerint (metabolikus aktivitással és anélkül vizsgálva).





---

---

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát  
Foszforsav (85%) (a pH beállításához)  
Injekcióhoz való víz.

### 6.2 Inkompatibilitások

A Grafalon koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt tilos glükózzal, vérrel, vérkészítményekkel, lipidtartalmú oldatokkal és nátrium-heparinnal keverni.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Bizonyított, hogy a hígított oldat használat közben szobahőmérsékleten 24 óráig megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Azonban mikrobiológiai szempontból a hígított terméket haladéktalanul fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó a felelős az alkalmazás közben a tárolás időtartamáért és körülményeirért.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A gyógyszer elkészítésére és beadására vonatkozó előírásokat lásd a 4.2 pontban.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiserelése

5 ml oldat teflon bevonatú klórbutil/butil gumiból készült injekciós dugóval és rollnizott alumínium kupakkal lezárt szintelen üvegben és dobozban.

1x5 ml-es vagy 10x5 ml-es üveg dobozban.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ☒ (egy kereszt)

Osztályozás: **II/3. csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellá-

---

---

---





---

---

tást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6 + 7  
82166 Gräfelfing  
Németország

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

OGYI-T-8999/01 1x5 ml  
OGYI-T-8999/02 10x5 ml

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. augusztus 05.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. június 17.

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2019. 09. 04.

**neovii**

---

---

---

