



G0501707/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-lymphocytá immunglobulin 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 immunsuppresszív 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 immunsuppresszív gyógyszerekkel (például glükokortikoidokkal, purin antagonistákkal, kalcineurin-inhibitorokkal és mTOR-inhibitorokkal) kombinálva javallott az allogén szolid szervtranszplantáció után az immunsuppresszív 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

Grafalon 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.

Idősek

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

Intravénás alkalmazás (hígítás utáni)

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 részecskéképződés 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 felkészülnie kell lennie, hogy anafilaxiás vagy anafilaktoid reakciók esetén azonnal kezelni tudja ezt a szövödményt, 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 vénakatóter 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 (lásd a 6.2 pont).

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 betegeknek, 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 betegnek 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 trombocytaszám és a koagulációs paraméterek gondos monitorozása javasolt.

Cardiovascularis betegségek

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

Fertőzések

Az immunuszuppresszív kezelés általában növeli a fertőzések kockázatát. A Grafalon-kezelésben részesülő betegek bakteriális, vírusos, 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 vírusinaktiváló 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 hatékonynak 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 parvovírus B19 vírusok ellen.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások 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 mérsékeltebb 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 nők vagy szoptató anyák 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 biztonságossági profil összefoglalása

A Grafalon immunszuppresszív tulajdonságokkal rendelkező immunglobulin készítmény. A farmakoterápiás csoportra jellemző közismert mellékhatások közé tartoznak a citokin-fel szabadulással 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 kilőkódés megelőzése vese-transzplantáción áteső betegeknél (136 beteg) és összejt-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 összejt-transzplantáció (pancytopenia, nyálkahártya-gyulladás) után gyakran fellépő szövődményeket tükrözik.

Az alábbi táblázatban a Grafalon készítménnyel kapcsolatosan 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 ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$).

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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





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

* súlyos reakció

** súlyos reakció egyedi esetekben halálós kimenetellel





Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

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 immunszuppresszív 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 immunuszpresszív 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%).

Haemolysis

Haemolysis ritka – szörványosan halálos kimenetelű – eseteiről (1 000 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 tapasztalttól.

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:

Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.nngyk.gov.hu

elektronikus úton történő mellékhatás-bejelentés: <https://mellekhatas.nngyk.gov.hu>

e-mail: adr.box@nngyk.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 immunuszpresszív kezelést a vérképnek megfelelően kell módosítani (különösen a leukocyt- és a lymphocytaszámnak megfelelően). A thrombocytaszámot gyakran kell ellenőrizni, és szükség szerint szubsztitúciós terápiát kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív immunuszpresszív szer, ATC kód: L04AA04





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

A lymphocyta alpopulációk Grafalonnal kezelt betegeknek elvégzett analízise a Jurkat sejtvonal által expresszált felszíni proteinek hordozó lymphocyta alpopulációk csökkent számát mutatta.

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

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

A Grafalon adhéziós molekulához 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 lymphocytaikkal történt perfúziójakor a Grafalon hozzáadása miatt csökkentette a vesék vasculáris 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 majmokban a Grafalon előnyös hatást fejtett ki az ischaemiás/reperfúziós károsodásra a lymphocyta és neutrophil granulocyta adhéziójának gátlásával.

Grafalonnal standard kezelésben részesülő vesetranszplantált betegeknek csökkent a leukocyta és a thrombocyta 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 kifejtett hatásáról, valamint a CD4/CD8 arány legfeljebb 66 hónapig megfigyelhető tartós megfordulásáról számoltak be vesetranszplantáción átesett betegek esetében.

Egyszeri 9 mg/ttkg-os nagy dózisú Grafalon beadása után a TNF- α és az IL-10 szintje csökkent, míg az IL-12p40 szintje csak kísérletben csökkent, az IL-12p70 serkentése pedig nem volt megfigyelhető.





Össejt-transzplantációs vizsgálat

Egy 2 éves, követéses, kompatibilis, nem-rokon donoroktól származó össejték 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 Grafalonnal 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 csontvelőjéből ($n = 37$, 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]; $p = 0,0983$).

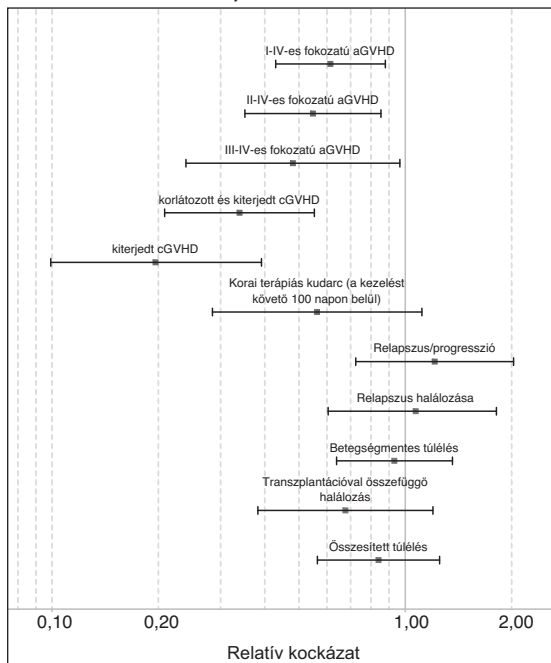
A III-IV-es fokozatú aGVHD kumulatív gyakorisága 11,7% volt a Grafalon csoportban és 25,5% a kontroll csoportban (helyesbített hazard hányados [HR] 0,48 [CI 0,24 – 0,96]; $p = 0,0392$). A II–IV-es fokozatú aGVHD kumulatív gyakorisága 33,0% volt a Grafalon és 52,0% a kontroll csoportban (helyesbített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





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 nyulakkal és Rhesus majmokkal végezték.

Nyulakban kimutatták, hogy még 900 mg/ttkg adagú intravénás kezelés esetében sem tapasztalhatók pathológias 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.

Macskákon végzett vizsgálatok eredményei alapján a Grafalon központi idegrendszeri hatását ki lehet zárni. Altatott macskákon 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, vérrrel, vérkészítményekkel, lipidtartalmú oldatokkal és nátrium-heparinnal keverni. Szilikonozott fecskendőket kell használni a Grafalon felszívásához az injekciós üvegből vagy az infúziós oldat elkészítéséhez.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

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

Többszöri felszívás nem ajánlatos.

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 kiszerelése

5 ml oldat teflon bevonatú klórbutil/butil gumiból készült injekciós dugóval és rollizott 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 hulladékhanyag 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:

2024. szeptember 26.

neovii

