

## Grafalon

### 1. NAAM VAN HET GEHEESMIDDEL

Grafalon 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 20 mg anti-humaan T-lymfoocytenimmunoglobuline verkregen uit konijnen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot licht troebel en kleurloze tot lichtgele oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Prophylaxe en behandeling van afstotingscrises bij orgaan – en weefseltransplantaties, en meer bepaald bij niertransplantaties.

**Preventie van graft-versus-host-reactie (GVHR) bij volwassenen na allogene stamceltransplantatie (SCT).**  
Grafalon is geïndiceerd, als onderdeel van een myelo-ablatief conditioneringsregime, voor de graft-versus-host-reactie (GVHR) bij volwassenen met hematologische maligniteiten na stamceltransplantatie van gematigde niet-verwante donoren in combinatie met standaard cyclosporine A/methotrexaat-prophylaxe.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Grafalon mag uitgesteld worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de immunosuppressie na orgaantransplantatie of met betrekking tot conditioneringsvoorwaarden na stamceltransplantatie. Grafalon mag uitgesteld onder gekwalificeerde medische supervisie worden toegediend.

#### Dosering

De dosering van Grafalon is afhankelijk van de indicatie. De dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op het lichaamsgewicht.

Prophylaxe: 0,1 ml (2 mg) Grafalon per kg lichaamsgewicht

Behandeling: 0,15 ml (3 mg) Grafalon per kg lichaamsgewicht

In het geval van andere orgaan- en weefseltransplantaties zal de behandelende geneesheer voor elk afzonderlijk geval de dosering volgens noodzaak aanpassen.

Als duur van de behandeling wordt aangehouden:

– prophylaxe: 21 dagen, te beginnen de dag van de transplantatie

– therapie: 14 dagen, te beginnen de eerste dag van de afstotingscrises

**Preventie van graft-versus-host-reactie (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 momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan. De beschikbare informatie wijst erop dat voor pediatriese patiënten geen andere dosering nodig is dan voor volwassen patiënten.

**Wijze van toediening**  
Grafalon is een hypotoon concentraat voor oplossing voor infusie met een pH van 3,7 ± 0,3 en is niet bedoeld voor rectstreekinjectie. Voorafgaand aan intravenuze toediening moet worden verdund in natrunchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%). Om het benodigde osmolaliteitniveau te handhaven wordt een verdunningsverhouding van 1:7 aanbevolen (per 1 ml Grafalon moet 6 ml natrunchlorideoplossing worden toegevoegd). Hoge verdunningsverhoudingen, met nameverhoging pH-niveaus, kunnen deeltjesvorming tot gevolg hebben. Oplossingen waarin deeltjes zichtbaar zijn, mogen niet gebruikt worden. De standaard infusieset bij transplantatie van een vast orgaan is 4 uur terwijl bij stamceltransplantatie infusieset van 4 tot 12 uur aanbevolen worden. Het gebruik van intraportatieve toediening wordt gewoonlijk infusieset van 0,5 tot 2 uur gebruikt.

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 vertraagde 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 contraalveulaire 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 methyldrenoson en/of antihistaminas toe te dienen. Standaard hygiënische behandelingen van de injectieplaats, verolg van de infusiesnelheid en/of veranderingen van de venaatze toegangsplaats moeten worden overwogen.

**Infecties en parasitaire aandoeningen**  
Zeer vaak CMV-infectie\*, urinewegs infectie\*  
Vaak bacteriële septica\*, pneumonie\*, myelomatose\*, hepatitis, influenza, orale candidiasis, bronchitis, otitis, sinusitis, nasopharyngitis, hudsfectie

Soms infectie op de katheterplaats, Epstein-Barr-virusinfectie, maag-darminfectie, erysipelas, wondinfectie

**Nierproblema, benigna, maligna en niet-specificeerd (inclusief cysten en poliepen)**  
Vaak lymphocytaire nierziekte\*

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**  
Zeer vaak anemie

Vaak pancytopenie\*, trombocytopenie, leukopenie

Soms pancytopenie

**Immunsysteemaandoeningen**  
Vaak anafylactische shock\*, anafylactische reactie, overgevoeligheid

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen**  
Vaak hypofosfatasemie

Soms hypercholesterolemie, hypercholesterolemie

**Zenuwstelselaandoeningen**  
Zeer vaak hooft pijn, tremor

Vaak parosfetose

**Oogaandoeningen**  
Vaak oestrogene

**Hartaandoeningen**  
Vaak tachycardie

**Bloedvataandoeningen**  
Zeer vaak hoest bij het gadsen

Vaak hypotensie\*, vene-occlusieve ziekte, hypertensie shock\*, lymfocite

Soms

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumdaandoeningen**  
Zeer vaak dyspnoe

Vaak hoesten, oestrogene

Soms

**Maagdarmstelselaandoeningen**  
Zeer vaak braken, misselijkheid, diarree, buikpijn

Vaak stomatitis

Soms refluxoesofagitis, dyspepsie

**Lever- en galsandaeningen**  
Vaak hyperbilirubemie

**Huid- en onderhuidsandaeningen**  
Vaak erytheem, pruritus, huiduitslag

Soms glycosurie, necrotische wond

**Streefbesmettelis- en bloedvervalsandaeningen**  
Vaak myalgie, artralgie, rugpijn, skeletspierpijnheid

**Nier- en urinewegsandaeningen**  
Vaak renale tubulaire necrose\*, hematurie

Soms hematurie\*, haematoser, hematurie\*

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**  
Zeer vaak pyrexie\*, koude rillingen

Vaak asthenie, pijn op de borst, hypertermie, slijmvlievoortsteking, perifeer oedeem

Soms oedeem

**Onderzoeken**  
Vaak verhoogde creatininerwaarde in bloed\*, positieve test voor cytomegalovirus-antigen, C-reaktief proteïne verhoogd

Soms leverenzymen verhoogd

\* ernstige bijwerking

\*\* ernstige reactie, met in zeldzame gevallen een fatale afloop

CARDIOVASCULAIRES 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, mycotsche en/of parasitaire infectie.

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## Grafalon

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Grafalon 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le contenu du flacon contient 20 mg d'immunoglobuline de lapin anti-lymphocytes T humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie et traitement des crises de rejet après une transplantation d'organes et de tissus, plus précisément en cas de transplantation rénale.

**Prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) chez les adultes après une greffe de cellules souches allogènes (CSA)**

En tant que composant d'un régime de conditionnement myeloablatif, Grafalon est indiqué pour la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) chez les adultes avec malignité hématologique après une greffe de cellules souches de donneurs sans lien de parenté apparés en association à une prophylaxie à base de cyclosporine A/méthotrexate.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Grafalon peut uniquement être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement par immunosuppressifs après une greffe d'organe ou en rapport avec un conditionnement précédant une greffe de cellules souches. Grafalon peut uniquement être administré sous supervision médicale qualifiée.

**Posologie**  
La dose de Grafalon dépend de l'indication. Les recommandations posologiques sont basées sur le poids corporel.

Prophylaxie : 0,1 ml (2 mg) Grafalon par kg de poids corporel

Traitement : 0,15 ml (3 mg) Grafalon par kg de poids corporel

En cas de transplantation d'organes ou tissus, le médecin traitant adaptera la posologie aux besoins de chaque cas particulier.

Les durées de traitement recommandées sont les suivantes :  
– prophylaxe : 21 jours, à partir du jour de la transplantation

– thérapie : 14 jours, à partir du premier jour de la crise de rejet.

**Prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) chez les adultes après une greffe de cellules souches allogènes (CSA)**

En tant que composant d'un régime de conditionnement myeloablatif d'une greffe de cellules souches, la dose recommandée est de 20 mg/kg/d de Grafalon, généralement administrée du jour -3 au jour -1 précédant une CSA.

**Population pédiatrique**  
Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les informations disponibles indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser chez les patients pédiatriques une posologie différente de celle des adultes.

#### Mode d'administration

Grafalon est une solution concentrée hypotonique à diluer pour la préparation d'une infusion, avec un pH de 3,7 ± 0,3 et n'est pas destiné à l'injection directe. Elle doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9%) avant l'administration intraveineuse. Un rapport de dilution de 1:7 est recommandé (pour 1 ml de Grafalon, il convient d'ajouter 6 ml de solution de chlorure de sodium) pour garantir l'osmolalité requise. Des dilutions supérieures, et, en l'occurrence, un pH plus élevé de la solution de perfusion peut entraîner la formation de particules. Il ne faut pas utiliser des solutions contenant des particules visuelles. La durée standard de perfusion en cas de transplantation d'organe est de 4 heures. En cas d'administration perapéronaie, la durée de perfusion est généralement de 0,5 à 2 heures.

Pendant l'administration, le patient doit être étroitement surveillé sur tout symptôme d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie. La première dose de Grafalon doit être administrée à un débit de perfusion réduit pendant les premières 30 minutes. Si aucun symptôme d'intolérance n'est constaté, le débit de perfusion peut ensuite être augmenté. En cas de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, le médecin en charge doit être préparé à réagir rapidement si nécessaire, et à restaurer le traitement médical adéquat.

Une veine périphérique à haut débit peut être utilisée comme alternative à la perfusion via un cathéter veineux central. L'administration de méthylprednisolone et/ou d'antihistaminas avant la perfusion peut être envisagée pour améliorer la tolérance systémique et locale. La préparation hygiénique du site d'injection, une réduction du débit de perfusion et/ou des modifications du site d'accès veineux peuvent également être envisagées.

**Contre-indications**  
L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grafalon est contre-indiqué chez les patients présentant des infections bactériennes, virales ou fongiques et parasitaires, dont le contrôle thérapeutique est insuffisant.

Grafalon est contre-indiqué chez les patients avec thrombocytopénie sévère après une transplantation, présentant moins de 50.000 thrombocytes/µl, car Grafalon peut aggraver la thrombocytopénie et augmenter ainsi le risque hémorragique.

Grafalon est contre-indiqué chez les patients avec tumeur maligne, sauf dans les cas où le traitement comprend une greffe de cellules souches.

**Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**  
Les patients recevant Grafalon doivent être pris en charge dans un établissement équipé de ressources d'assistance médicale et de laboratoire adéquates ainsi que du personnel qualifié afin de pouvoir, le cas échéant, assurer un traitement d'urgence. Grafalon peut uniquement être administré sous supervision médicale qualifiée.

**Reactions d'hypersensibilité**  
Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées lors de l'administration de Grafalon. Avant la première administration d'organe, il est recommandé de déterminer par antécédents si le patient présente une prédisposition allergique, en particulier aux protéines de lapin.

En cas d'une réexposition sous la forme d'un renouvellement du traitement par Grafalon ou d'un traitement par des préparations d'immunoglobulines de lapin d'autres fabricants, le risque de développement d'une réaction anaphylactique est accru en raison d'une possible sensibilisation lors du traitement antérieur.

**Thrombocytopénie sévère**  
Grafalon pouvant aggraver une thrombocytopénie et donc augmenter le risque hémorragique, le traitement par Grafalon doit être suspendu ou interrompu chez les patients greffés chez lesquels se développe une thrombocytopénie sévère (< c.à d. moins de 50.000 plaquettes/µl). Le personnel clinicien doit être préparé à prendre les mesures d'urgence appropriées.

**Troubles de la fonction hépatique**  
Grafalon doit être administré avec la prudence requise chez les patients avec maladie hépatique. Des troubles de la coagulation existants peuvent s'aggraver. Une surveillance étroite des thrombocytes et des paramètres de la coagulation est recommandée.

**Affections cardiovasculaires**  
Grafalon doit être administré avec la prudence requise chez les patients avec troubles cardiovasculaires connus ou suspects. Chez les patients présentant une hypertension ou une dyscompensation cardiaque avec symptômes orthostatiques (p. ex. perte de connaissance, faiblesse, vomissements, nausées), il faut envisager un ralentissement/une interruption de la perfusion.

**Affections musculo-squelettiques et systémiques**  
Grafalon doit être administré avec la prudence requise chez les patients avec affections musculo-squelettiques ou systémiques.

**Affections du rein et des voies urinaires**  
Grafalon doit être administré avec la prudence requise chez les patients avec affections du rein et des voies urinaires.

**Investigations**  
élevation de la créatinine sanguine\*, possible à l'origine du cytomégalo-virus, élévation de la protéine C réactive

\* effet indésirable sévère

\*\* réaction sévère, avec issue fatale dans des cas isolés

traitement préventif correspondant sont recommandés chez les patients se soumettant à une greffe de cellules souches.

### Vaccination

Les patients doivent être prévenus que, pendant le traitement par Grafalon, les vaccins non vivants peuvent être moins efficaces. L'utilisation de vaccins à virus vivant atténué est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés.

**Mise en garde concernant les agents transmissibles**  
Les mesures standard de prévention des infections liées à l'utilisation de produits médicaux issus de composants humains consistent notamment à sélectionner les donneurs, à soumettre les dons à un dépistage individuel des marqueurs infectieux spécifiques et à inclure dans la fabrication des étapes efficaces d'inactivation/élimination des agents transmissibles. Malgré ces précautions, une transmission éventuelle d'agents infectieux ne peut être totalement exclue lors de l'administration de produits médicamenteux issus de composants humains. Ceci est également valable pour les virus et autres agents pathogènes nouveaux ou encore inconnus.

Les mesures prises pour Grafalon sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) et vis-à-vis des virus non enveloppés que sont le virus de l'hépatite A et le parovirus B19.

**Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**  
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

**Immunosuppressifs**  
Des traitements immunodépresseurs concomitants sont administrés de routine avec Grafalon. Aucune interaction directe n'a été observée entre Grafalon et les corticostéroïdes, les antiprotiques, les inhibiteurs de la calcineurine ou les inhibiteurs de mTOR.

L'administration concomitante de ces médicaments peut toutefois augmenter les risques d'infection, de thrombocytopénie et d'anémie. Les patients recevant des associations thérapeutiques d'immunodépresseurs doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite et un ajustement adéquat des posologies est recommandé.

**Reproduction et fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**Gravidité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

**Fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**4.8 Fertilité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

**Fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**4.8 Fertilité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

**Fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**4.8 Fertilité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

**Fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**4.8 Fertilité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

**Fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**4.8 Fertilité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

**Fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**4.8 Fertilité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

**Fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**4.8 Fertilité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

**Fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**4.8 Fertilité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

**Fertilité**  
Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet sur la fertilité.

**4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**4.8 Fertilité, grossesse et allaitement**  
Grossesse  
Les données sur l'utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L'expérience animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubriques 5.3). Grafalon n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

**Allaitement**  
Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l'immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d'interrompre soit l'allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l'arrêter, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.



**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, tachycardie en veranderingen in de circuleatie. Deze bijwerkingen kunnen worden samengevat onder de klinische entiteit CRS (cytokine release syndrome). Ze worden tijdens of na toediening van Grafalon freely waargenomen. De symptomen zijn gewoonlijk goed te behandelen. Om deze symptomen te verlichten, kan profylactisch medicatie worden toegediend.

**Overgevoelighedsreacties**

Reacties zoals bloeden, huiduitslag, erythem, 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 anafylaxe/ anafylactische shock moet de infusie onmiddellijk worden beëindigd. Serumziekte, die is waargenomen bij toediening van Grafalon in een lagere dosering voor langdurige behandeling, wordt zelden ernstig en reageert gewoonlijk goed op symptomatische behandeling.

**Hematologische veranderingen**

Na toediening van Grafalon worden vaak tijdelijke veranderingen in de tellingen van trombocyten en leukocyten, ook wel gedocumenteerd als trombocytopenie en leukopenie, waargenomen. Na toediening van Grafalon wordt zeer vaak anemie waargenomen.

**Infecties**

Patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld, zijn vatbaarder voor infecties. In het eerste jaar na transplantatie van een vast organ ontwikkeld 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; zeer vaak voorkomende virale infecties worden veroorzaakt door CMV. Vaak gemelde infecties zijn onder meer bacteriële sepsis, bacteriële pneumonie, pyelonefritis, herpesvirus virale infecties en orale candidiasis. EBV-infecties, CMV-pneumonie en CMV-gastro-enteritis 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 zeldzame 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 onderzoek 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 (1,7%).

**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.

**Pediatrische patiënten**

De momenteel beschikbare gegevens zijn beperkt. De beschikbare informatie wijst erop dat het veiligheidsprofiel van Grafalon bij pediatriese patiënten niet fundamenteel verschilt van dat 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie,	
EUROSTATION II	Postbus 97
Victor Hortaplein, 40/40	B-1000 Brussel
B-1000 Brussel	Madou
Website:	www.fagg.be
e-mail:	adversedrugreactions@fagg.afmps.be

**4.9 Overdosering**

In geval van overdosering wordt onmiddellijk gebruik van breedspectrumbiotica, antibiotica en antivirale therapie aangeraden. De behandeling met Grafalon moet worden gestaakt en een eventuele andere gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva moet overeenkomstig het memorandum worden aangepast (met name leukocyten en lymfocyten). De trombocytentelling moet zorgvuldig worden bewaakt en indien nodig moet substitutetherapie worden geïnitieerd.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: specifieke immunosuppressiva, ATC-code: L04AA04. Grafalon wordt bereid op basis van serum van konijnen die geïnmuniseerd werden door humane T-lymfoblasten. Hierdoor vertoont deze bereiding een specifieke werking tegen humane T-lymfocyten. De oplossing van sterk gezuiverde immunoglobulines in fysiologische serum, is steriel, pyrogenvrij en gebufferd met fosfaten. Grafalon bevat geen stabilisator of bewaarmiddel. Optimale stabilisatie is gegarandeerd doordat de bereiding van het product gebeurt op basis van het serum van verschillende konijnen. Grafalon verstort de werking van humane T-lymfocyten. In de aanwezigheid van lymfocyten, activeert het product het complement, en veroorzaakt hierdoor de lysis van de lymfocyten. De immunrespons van de lymfocyten wordt dus geblokkeerd.

In-vitro inhibeert Grafalon het vermogen van T-lymfocyten om spontaan rozettes te vormen in de aanwezigheid van erythrocyten van het schaap.

Bij rhesus-apev werd de overlevingsduur van huidtanten significant verlengd door het gebruik van Grafalon.

Bij de mens veroorzaakt Grafalon een verlegde immunosuppressie. Het profylactisch gebruik tijdens organtransplantaties, vermindert het aantal en de ernst van de afstootsreacties en kan, bij het optreden van een crisis, deze vertragen of de evolutie ervan stoppen.

In geval van een refractaire pancytopenia, heeft men in sommige gevallen een partiële of totale remissie kunnen bekomen door het gebruik van Grafalon. Tijdens deze immunopathologische processen, blokkeert Grafalon eveneens de immunologische reactie. Een gunstige evolutie van de behandeling van de afstootsreactie van de ent werd eveneens opgemerkt bij beenmergtransplantaties.

**Stamceltransplantatie-onderzoek**

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

**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: cathetergevoedees voor gezondheidszorg en die cyclosporine en methotrexaat met of zonder aanvullende Grafalon kregen. Er werd 20 mg/kg Grafalon toegediend op Dag -3, Dag -2 en Dag -1 voorafgaande aan SCT. Er werden 201 patiënten die transplantatie ondergingen met perifeerbloed (n = 164; 82%) of beenmergtransplantaten (n = 37; 18%) van niet-ervwante donoren na myeloablatieve conditionering, opgenomen in de volledige analyse, en deze werden volgens hun willekeurig toegewezen behandeling (Grafalon n = 103, controle n = 98) geseleerd. Het primaire eindpunt was vroeg falen van de behandeling: Ernstige aGVHR graad III-IV of overleden binnen 100 dagen na transplantatie.

**Resultaten:**

Het toevan van Grafalon aan standaard GVHR-profyaxebehandeling resulteerde in een verminderde incidentie van alle vormen van GVHR: aGVHR (ernstgroepen I-IV en III-IV) en cGVHR (ernstgroepen beperkt en uitgebreid). Er waren geen verschillen tussen de behandelingsgroepen met betrekking tot het stercorifieer, stercorifieer recidief, het stercorifieer niet-recidief en de totale overleving. De gemiddelde tijd tot de aanpak van bloedcellen was herstel (absolute neutrofilentelling  $\geq$  1.0/nL en de trombocytentelling  $\geq$  50/nL) was langer bij de Grafalon-groep dan bij de controlegroep.

Primaire 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).

**Pediatriese patiënten**

Er zijn meerdere rapporten gepubliceerd over het gebruik van Grafalon bij kinderen. Die gaan over de brede klinische ervaring met dit product bij pediatriese patiënten en geven aan dat het veiligheids- en doeltreffendheidsprofiel bij pediatriese patiënten niet fundamenteel verschilt van dat bij volwassenen.

Toch is er geen duidelijke consensus over de dosering bij pediatriese patiënten. Zoals bij volwassenen hangt de dosering bij pediatriese patiënten af van de indicatie, het toedieningsregime en de combinatie met andere immunosuppressiva. Arsen moeten daarmee rekening houden voordat ze beslissen over de gepaste dosering voor pediatriese patiënten.

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Geen gegevens bezorgd

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In het kader van niet-klinisch toxicologisch onderzoek werd Grafalon onderzocht door middel van eenmalige toediening bij konijnen, java-ape en rhesusape, en herhaalde toediening bij rhesusape. Grafalon bleek goed te worden verdragen. Sommige van de waargenomen effecten zijn ontstaan door de specifieke farmacodynamische activiteit van Grafalon, die resulteert in immunosuppressie en een sterkere afname van het aantal lymfocyten, met name T-lymfocyten. Bij hoge doseringen (250 tot 300 mg/kg i.v.) werden bij rhesusape anafylactische reacties waargenomen. Gelijktijdige toediening van prednison vermindert de toxiciteit van Grafalon. Er werd geen serumziekte waargenomen en er was een duidelijke verbetering van de klinische symptomen te zien, vergeleken met de situatie na alleen toediening van Grafalon.

In een farmacologisch veiligheidsonderzoek bij katten werden geen effecten waargenomen van het centraal zenuwstelsel, de circuleatie of de luchtwegen.

Er werden geen genotoxiciteit effect, lokale irritatie of antistofen tegen de basale membraan van de glomeruli waargenomen. Er is geen carcinogeniteitsonderzoek of onderzoek naar de reproductieve toxiciteit uitgevoerd.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumhydrogencitrofosfaat dihydraat  
Fosforzuur (85%) (voor aanpassing van de pH)  
Water voor injectie

**6.2 Gevalen van onverenigbaarheid**

Grafalon concentraat voor oplossing voor infusie mag niet worden gemengd met glucose, bloed, bloedderivaten, 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 angetoend 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). Bewaar de injectieflacon in de buitenste kartonnen doos om de flacon tegen licht te beschermen. Niet invriezen.

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

Voor instructies over bereiding en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 4.2.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking met 1 injectieflacon bevat 5 ml oplossing

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6+7  
82166 Grafelfing  
Duitsland

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

BE 137873

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 April 1987  
Datum van laatste hernieuwing: 25 Nov 2013

**10. DATUM VAN HERZIEENING VAN DE TEKST**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

Goedgekeurdatum: 09/2019

**Effets indésirables particulièrement importants**

**Symptômes liés à la libération de cytokines**

Ces réactions surviennent en raison de la libération des cytokines et se manifestent notamment par une fièvre, des frissons, des céphalées, des nausées, des vomissements et tachycardie et des modifications de la circulation. Ces effets indésirables peuvent être rassemblés sous l'appellation clinique de CRS (cytokine release syndrome). Ils sont fréquemment observés pendant ou après l'administration de Grafalon. Les symptômes peuvent généralement être bien traités. Un traitement prophylactique peut être administré afin de les atténuer.

**Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions comme des bouffées vasomotrices, une éruption cutanée, un érythème, un oedème, une dyspnée avec ou sans bronchospasme, et une toux sont fréquemment observés pendant et après l'administration. Ces réactions répondent généralement bien au traitement. L'administration d'un traitement prophylactique approprié peut atténuer ces symptômes. La perfusion doit être immédiatement arrêtée en cas d'anaphylaxie ou de choc anaphylactique. La maladie du sérum, observée lorsque Grafalon a été administré à une dose plus faible lors d'un traitement prolongé, est rarement sévère et répond généralement bien au traitement symptomatique.

**Modifications hématologiques**

Des modifications transitoires du nombre de thrombocytes et de leucocytes, également documentées comme thrombocytopénie et leucopénie, sont fréquemment observées après l'administration de Grafalon. Une anémie est également très fréquemment observée après l'administration de Grafalon.

**Infections**

Les patients traités par immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections. Dans la première année après la transplantation, la majorité des patients ayant reçu Grafalon ont développé une infection d'origine bactérienne, virale ou fongique. Une infection des voies urinaires est une infection bactérienne très fréquente; les infections virales très fréquentes sont causées par le CMV. Les infections respiratoires, signalées sont notamment les septicémies bactériennes, les pneumonies bactériennes, les pyélonéphrites, les infections virales herpétiques et les candidoses buccales. Les infections par le VEB, la pneumonie à CMV, la gastroentérite à CMV et la colite sont des infections virales peu fréquentes. La candidose systémique est une infection fongique peu fréquemment observée. En général, la majorité des infections peuvent être bien traitées. Des cas isolés d'infections mettant en jeu le pronostic vital, voire fatales, ont été signalés. Une surveillance appropriée et un traitement prophylactique peuvent permettre de réduire le taux d'infection.

**Tumeurs malignes**

L'incidence des tumeurs malignes apparaissant suite au traitement par Grafalon est généralement faible dans les études et publications, et est comparable à l'incidence observée dans les traitements combinés avec d'autres immunosuppresseurs. Des troubles lymphoprolifératifs post-transplantaires ont été rapportés uniquement chez les patients ayant reçu une transplantation de cellules souches allogènes (1,7%).

**Autres réactions médicales importantes**

De rares cas d'hémolyse (moins de 1 patient sur 1.000, avec issue fatale dans des cas isolés, ont été rapportés en liaison avec l'administration de Grafalon.

**Population pédiatrique**

Les données actuellement disponibles sont limitées. Les informations disponibles indiquent que le profil de sécurité de Grafalon chez les patients pédiatriques n'est pas fondamentalement différent de celui observé chez les adultes.

**Déclaration des effets indésirables suspects**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfices/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé.

Division Vigilance,

EUROSTATION II Boîte Postale 97  
Place Victor Horta, 40/40 B-1000 Bruxelles  
B-1000 Bruxelles Madou

Site internet : www.afmps.be

e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

**4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, il est recommandé de recourir immédiatement à un traitement par antibiotiques à large spectre et des antivirotiques et des virostatiques. Le traitement par Grafalon doit être interrompu et un éventuel autre traitement par immunosuppresseurs concomitant doit être ajusté en fonction de l'héogramme (en particulier, les leucocytes et les lymphocytes). La numération plaquettaire doit être étroitement surveillée et un traitement de substitution instauré si nécessaire.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacotherapeutique : immunosuppresseur spécifique, code ATC : L04AA04. Grafalon est extrait du sérum de lapins préalablement immunisés contre des lymphoblastes T humains. Cette préparation possède ainsi une activité spécifique contre les lymphocytes T humains. La solution d'immunoglobulines hautement purifiées dans du sérum physiologique est stérile, apyrogène et à un tampon phosphate. Grafalon ne contient ni stabilisateur ni conservateur. Une standardisation optimale est garantie par le fait que la préparation du produit est basée sur le sérum de différents lapins. Grafalon trouble l'action des lymphocytes T humains. En présence de lymphocytes, le produit active le complément, entraînant ainsi la lyse des lymphocytes. La réponse immunologique des lymphocytes est ainsi bloquée.

In-vitro, Grafalon inhibe la capacité de formation spontanée de rosettes par les lymphocytes T en présence d'érythrocytes de mouton.

Chez les singes Rhesus, la survie des greffes cutanées a pu être significativement prolongée par l'utilisation de Grafalon.

Chez l'homme, Grafalon prolonge l'immunosuppression. L'utilisation prophylactique au cours de la transplantation d'organes réduit le nombre et la sévérité des crises de rejet et, en cas de crise, peut la ralentir ou arrêter son évolution.

En cas d'anémie aplasique réfractaire, une rémission partielle ou totale a pu être obtenue dans certains cas en utilisant Grafalon. Grafalon bloque également la réaction immunologique au cours de cas processus immunopathologiques. Une évolution positive du traitement de la réaction de rejet de la greffe a également pu être constatée pour les transplantations de moelle osseuse.

**Étude sur la greffe de cellules souches**

Les résultats d'une étude de suivi de deux ans après une greffe de cellules souches de donneurs sans lien de parenté apparents a montré que l'incidence des maladies du greffon contre l'hôte aiguës (MGCHA), chroniques (MGCHc) et les taux de mortalité en raison d'une MGCH étaient réduits chez les patients ayant reçu Grafalon en plus de la prophylaxie MGCH standard.

**Méthodes:**

L'étude était une étude prospective ouverte multicentrique, réalisée dans 31 centres de 10 pays européens, sur 202 patients adultes atteints de maladies hématologiques avec une remission centrale des adultes de traitement recevant cyclosporine et méthotrexate avec ou sans Grafalon complémentaire. 20 mg/kg Grafalon ont été administrés les jours -3, -2 et -1 précédant la GSC. 201 patients recevant une greffe de sang périphérique (n = 164; 82%) ou de moelle osseuse (n = 37; 18%) de donneurs sans lien de parenté apparents après un conditionnement myeloablatif ont été inclus dans le set d'analyse complet et ont été évalués sur la base de leur traitement randomisé (Grafalon n = 103, contrôles n = 98). Les critères d'évaluation primaire était l'échéé d'arrêt du traitement, définie comme une MGCHA de grade III-IV ou un décès du patient dans les 100 jours suivant la transplantation.

**Résultats:**

L'administration de Grafalon en plus de la prévention MGCH standard a permis une réduction de l'incidence de toutes les formes de MGCH: MGCHA (grades I-IV et II-IV) et MGCHc (forme limitée et forme extensive). Aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes de traitement en termes de mortalité, de mortalité associée à des récédifs de la maladie de base, de mortalité associée à la transplantation ou de la survie totale. La durée moyenne jusqu'à la récupération de la production des cellules sanguines (nombre absolu de neutrophiles  $\geq$  1.0/nL et de thrombocytes  $\geq$  50/nL) était plus longue dans le groupe Grafalon que dans le groupe contrôle.

Créité d'évaluation primaire: l'incidence d'échéé précoce du traitement était de 21,4% comparé à 34,7 dans le groupe contrôle (risque relatif ajusté 0,56, IC [0,28 - 1,11]; p = 0,0983).

L'incidence cumulative d'une MGCHa de grades III-IV était de 11,7% dans le groupe Grafalon contre 25,5% dans le groupe contrôle (risque relatif ajusté [HR] 0,48, IC [0,24 - 0,96]; p = 0,0392). L'incidence cumulative d'une MGCHa de grades II-IV était de 33,0% dans le groupe Grafalon contre 52,0% dans le groupe contrôle [HR ajusté 0,55, IC [0,35 - 0,85]; p = 0,0077).

L'incidence cumulative d'une MGCH chronique sur deux ans était de 12,2% contre 45,0% (HR ajusté 0,196, IC [0,10 - 0,39]; p < 0,0001).

**Population pédiatrique**

De multiples rapports ont été publiés concernant l'utilisation de Grafalon chez les enfants. Ces rapports reflètent la vaste expérience clinique acquise avec ce produit chez les patients pédiatriques et suggèrent que les profils de sécurité et d'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques ne sont pas fondamentalement différents de ceux observés chez les adultes.

Cependant, il n'existe pas de consensus clair quant à la posologie à utiliser chez les patients pédiatriques. Comme chez l'adulte, la posologie à utiliser chez l'enfant dépend de l'indication, du protocole d'administration et des autres agents immunosuppresseurs associés. Cela devra être pris en compte par les médecins au moment de décider de la posologie appropriée chez les patients pédiatriques.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Pas de données fournies.

**5.3 Données de sécurité précliniques**

Une administration unique de Grafalon à des lapins, des singes java et des singes rhesus ainsi que l'administration répétée à des singes rhesus ont été évaluées dans le cadre d'une étude toxicologique non clinique. Grafalon était apparemment bien toléré. Certains des effets observés étaient dus à l'activité pharmacocinétique spécifique de Grafalon, qui entraîne une immunosuppression et une baisse plus forte du nombre de lymphocytes, plus spécialement des T-lymfocytes. Des réactions anaphylactiques ont été observées chez les singes rhesus après l'administration de doses élevées (250 à 300 mg/kg PC). L'administration concomitante de prednisolone a réduit la toxicité de Grafalon. Aucune maladie du sérum n'a été observée, mais bien une nette amélioration des symptômes cliniques comparé à la situation après l'administration unique de Grafalon.

L'incidence de sécurité pharmacologique chez des chats en état d'éveil n'a montré aucune influence sur le SNC, le système cardio-circulatoire ou les voies respiratoires.

Aucun effet génotoxique, aucune irritation locale ou d'anticoaps anti-membrane basale glomérulaire n'ont été observés. Aucune étude de carcinogénéité ou d'étude de la toxicité pour la reproduction n'a été réalisée.

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

Aspicose monosodique dihydrate  
Acide phosphorique (85%) (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

**6.2 Incompatibilités**

Grafalon solution à diluer pour perfusion ne peut pas être mélangé à du glucose, du sang, des dérivés sanguins, des solutions contenant des lipides et à de l'héparine sodique.

**6.3 Durée de conservation**

2 ans

La stabilité chimique et physique de la solution diluée prête à l'emploi a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante. Pour des raisons microbiologiques, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions de conservation jusqu'à l'utilisation de la solution.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C). Conserver le flacon de perfusion dans son emballage carton extérieur afin de protéger le flacon de la lumière. Ne pas congeler. Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3. Pour les instructions sur la préparation et l'administration du médicament, voir rubrique 4.2.

**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Emballement avec 1 flacon de perfusion contenant 5 ml de solution

**6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6+7  
82166 Grafelfing  
Allemagne

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE 137873

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENEUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 06 avril 1987  
Date de dernier renouvellement : 25 nov. 2013

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Médicament soumis à prescription médicale.

Date de l'approbation : 09/2019

**Unteruchungen</**