



G0503106/LT (SPC)

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Grafalon

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Grafalon 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg triušių imunoglobulino prieš žmogaus T limfocitus.

Viename flakone (5 ml) yra 100 mg triušių imunoglobulino prieš žmogaus T limfocitus.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 1 ml koncentrato yra 0,008 – 0,012 mmol natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus arba šiek tiek drumstas bespalvis arba šviesiai gelsvas tirpalas, pH $3,7 \pm 0,3$.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**4.1 Terapinės indikacijos**

Grafalon yra skiriamas kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais imunokompetentinėms ląstelėms, kurios sukelia ūminę atmetimo reakciją, ar transplantato prieš šeimininką ligą, slopinti. Šis vaistinis preparatas paprastai skiriamas esant tokioms indikacijoms:

Pacientų, kuriems atlikta alogeininė solidinio organo transplantacija, ūminės transplantanto atmetimo reakcijos profilaktika

Grafalon yra skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz., gliukokortikosteroidais, purino antagonistais, kalcineurino arba mTOR (žinduolių rapamicino taikinio) inhibitoriais) imunosupresijai po alogeininės solidinio organo transplantacijos sustiprinti.



Ūminės, kortikosteroidams atsparios atmetimo reakcijos po alogeninės solidinio organo transplantacijos gydymas

Grafalon yra skiriamas ūminės, kortikosteroidams atsparios atmetimo reakcijos epizodams po alogeninės organų transplantacijos gydyti, jeigu gydymo metilprednizolonu poveikis buvo nepakankamas.

Transplantato prieš šeimininką ligos po alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos profilaktika suaugusiems

Grafalon skiriamas transplantato prieš šeimininką ligos profilaktikai suaugusiems, sergantiems kraujo piktybiniais navikais, po tinkamų negiminingų donorų kamieninių ląstelių transplantacijos, kartu su standartinė ciklosporino A / metotretksato profilaktika.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Grafalon gali skirti tik imunosupresinio gydymo po transplantacijos ar kondicionavimo prieš kamieninių ląstelių transplantaciją patirtį turintys gydytojai. Grafalon turi būti vartojamas prižiūrint kvalifikuotam medicinos specialistui.

Dozavimas

Grafalon dozė priklauso nuo indikacijos. Rekomenduojama dozė priklauso nuo kūno masės.

Pacientų, kuriems atlikta alogeninė solidinio organo transplantacija, ūminės transplantanto atmetimo reakcijos profilaktika

Rekomenduojama Grafalon dozė – 2–5 mg/kg per parą. Dažniausiai skiriamos 3–4 mg/kg per parą dozės. Gydymas turi būti pradėtas transplantacijos dieną, prieš ją, jos metu arba iškart po operacijos. Atsižvelgiant į paciento būklę, parenkama vaistinio preparato paros dozė ir kartu skiriami imunosupresinio poveikio preparatai, rekomenduojama gydymo trukmė – nuo 5 iki 14 parų.

Ūminei, kortikosteroidams atspariai transplantanto atmetimo reakcijai po alogeninės solidinio organo transplantacijos gydyti

Rekomenduojama Grafalon dozė – 3–5 mg/kg per parą. Dažniausiai skiriamos 3–4 mg/kg per parą dozės. Gydymo trukmė priklauso nuo persodinto organo būklės bei klinikinio atsako ir paprastai trunka 5–14 parų.

Transplantato prieš šeimininką ligos po alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos profilaktika suaugusiems

Rekomenduojama Grafalon dozė yra 20 mg/kg per parą, skiriama kaip mieloablacinio kondicionavimo režimo dalis kamieninių ląstelių transplantacijai. Gydymas Grafalon paprastai pradedamas likus 3 paroms iki kamieninių ląstelių transplantacijos ir baigiamas likus 1 parai iki jos.





Vaikų populiacija

Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Remiantis turimais duomenimis, pacientams vaikams kitokių dozių nei suaugusiesiems skirti nereikia.

Senyvi pacientai

Vartojimo patirties senyviems (≥ 65 metų) pacientams yra nedaug, tačiau įrodymų, kad šiems pacientams vaistinį preparatą reikėtų dozuoti kitaip nei kitų amžiaus grupių pacientams, nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną (po praskiedimo)

Grafalon – tai hipotoninis koncentratas infuziniam tirpalui, kurio pH $3,7 \pm 0,3$. Vaistinis preparatas neskirtas tiesioginei injekcijai. Jis turi būti atskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpale prieš vartojant į veną.

Siekiant palaikyti reikiamą osmosiškumo lygį rekomenduojama taikyti skiedimo santykį 1:7 (į 1 ml Grafalon turi būti įpilta 6 ml natrio chlorido tirpalo). Skiedžiant didesniu santykiu padidėja pH ir gali imti formuotis dalelės. Tirpalų su matomomis dalelėmis naudoti negalima.

Standartinis infuzijos laikas parenchiminių organų transplantacijos atveju – 4 valandos, kol vyksta kamieninių ląstelių transplantacija, rekomenduojamas infuzijos laikas nuo 4 iki 12 valandų. Jei infuzija buvo atliekama operacijos metu, ji paprastai trunka nuo 0,5 – 2 valandas.

Skiriant vaistinio preparato, pacientas turi būti atidžiai stebimas, ar nepasireiškia padidėjusio jautrumo simptomai arba anafilaksija. Pirmoji Grafalon dozė turi būti leidžiama mažesniu greičiu per pirmąsias 30 minučių. Jeigu nepasireiškia jokie netoleravimo požymiai, infuzijos greitį galima padidinti. Pasireiškus anafilaksinei arba anafilaktoidinei reakcijai, atsakingas gydytojas turi būti pasiruošęs suteikti skubią pagalbą ir turi būti skirtas atitinkamas gydymas.

Vaistinio preparato galima suleisti per centrinės venos kateterį arba pasirinkti stambiają periferinę veną. Siekiant pagerinti sisteminį ir vietinį toleravimą, prieš infuziją rekomenduojama skirti metilprednizolono ir (arba) antihistamininių vaistinių preparatų. Būtina laikytis standartinių injekcijos vietos higienos reikalavimų, jei reikia, sumažinti infuzijos greitį ir (arba) pakeisti venos punkcijos vietą.

Į Grafalon infuzinį tirpalą negalima dėti heparino natrio druskos arba leisti į tą pačią veną.

Leisti į veną žr. skyrių 6.2.





4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Grafalon negalima skirti pacientams, sergantiems bakterine, virusine, grybeline arba parazitine infekcija, kurios gydymas nėra adekvačiai kontroliuojamas.

Grafalon negalima vartoti pacientams, kuriems atlikta solidinio organo transplantacija ir kurie serga sunkia trombocitopenijos forma, t.y. kai trombocitų skaičius yra mažesnis negu 50 000 trombocitų/ μ l, nes Grafalon gali apsunkinti trombocitopeniją ir taip padidinti nukraujavimo riziką.

Grafalon negalima skirti pacientams, sergantiems piktybiniais navikais, išskyrus tuos atvejus, kai gydymo tikslais atlikta kamieninių ląstelių transplantacija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, gydomi Grafalon, turi būti stebimi tokiose įstaigose, kuriose yra įrengta atitinkama laboratorija su kvalifikuotu personalu ir kurioje yra palaikančiosios medicininės priemonės, kad prireikus galėtų suteikti skubią pagalbą. Grafalon reikia vartoti stebint kvalifikuotam medicinos specialistui.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Yra duomenų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, susijusias su Grafalon vartojimu.

Prieš vartojant Grafalon pirmą kartą, rekomenduojama nustatyti, ar paciento anamnezėje nėra užfiksuotas polinkis alergijai, ypač triušių baltymams.

Pakartotinai skiriant Grafalon arba taikant pacientui gydymą kitų gamintojų triušių imunoglobulinų vaistiniais preparatais, dėl galimos sensibilizacijos ankstesnio gydymo metu padidėja anafilaksinės reakcijos išsivystymo rizika.

Sunki trombocitopenija

Pacientų, kuriems atlikta solidinio organo transplantacija, gydymas Grafalon turi būti nutrauktas arba sustabdytas tuo atveju, jeigu išsivysto sunki trombocitopenija, t.y. kai trombocitų skaičius yra mažesnis negu 50 000 trombocitų/ μ l, nes Grafalon gali apsunkinti trombocitopeniją ir taip padidinti nukraujavimo riziką. Medicinos personalas turi būti pasiruošęs suteikti atitinkamą skubią pagalbą.

Kepenų sutrikimai

Kepenų ligomis sergantiems pacientams Grafalon turi būti skiriamas atsargiai. Anksčiau buvę kešėjimo sutrikimai gali pasunkėti. Rekomenduojama atidžiai sekti trombocitų skaičių ir krešumo rodiklius.





Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis arba įtariant šias ligas, Grafalon turi būti skiriamas atsargiai. Esant hipotenzijai arba širdies dekompenzacijai su ortostatiniais simptomais (pvz., sąmonės praradimas, silpnumas, vėmimas, pykinimas), reikia sumažinti infuzijos greitį arba nutraukti ją.

Infekcijos

Imunosupresinis gydymas padidina bendrąją infekcijų riziką. Grafalon preparatu gydymų pacientų rizika susirgti bakterinėmis, virusinėmis, grybelinėmis ir (arba) parazitinėmis infekcijomis padidėja. Rekomenduojamas atitinkamas stebėjimas ir gydymas. Pacientams, kuriems atliekama kamieninių ląstelių transplantacija, rekomenduojama stebėti ar pacientas neužsikrėtė citomegalo virusu (CMV) ir Epšteino-Baro virusu (EBV) ir taikyti tinkamą prevencinį gydymą.

Skiepai

Pacientai turi būti perspėti, kad gydymo Grafalon metu inaktyvuotos vakcinos gali būti ne tokios efektyvios. Gyvomis susilpnintomis vakcinomis imunosupresuotų pacientų skiepyti negalima.

Perspėjimas dėl užkrečiamųjų ligų

Kad pacientai, vartodami vaistinius preparatus, pagamintus iš žmogaus komponentų, neužsikrėtų infekcinėmis ligomis, naudojamos standartinės apsaugos priemonės: atidžiai parenkami donorai, tiriami infekcijos žymenys donoriniuose skysčiuose, vaistinių preparatų gamintojai taiko specialius kraujo arba plazmos apdorojimo procesus, kurių metu virusai inaktyvuojami arba pašalinami. Nepaisant to, infekcijos perdavimo tikimybės negalima visiškai atmesti, kai vartojami vaistiniai preparatai, pagaminti iš žmogaus komponentų. Tai taip pat taikoma ir bet kokiems nežinomiems arba atsiradusiems virusams bei kitiems patogenams.

Grafalon dozavimo vienetu yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Natrio kiekis gali būti didesnis paruoštame naudoti infuziniame tirpale, atsižvelgiant į skiedimui naudoto fiziologinio tirpalo tūrį.

Manoma, kad Grafalon taikomos priemonės yra veiksmingos prieš apvalkalėtuosius virusus, pvz., žmogaus imunodeficito (ŽIV), hepatito B (HBV) ir hepatito C virusus (HCV), ir prieš neapvalkalėtuosius hepatito A ir parvoviruso B19 virusus.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.





4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Imunosupresinio poveikio vaistiniai preparatai

Paprastai kartu su Grafalon skiriami ir kiti imunosupresinio poveikio vaistiniai preparatai. Tiesioginė Grafalon ir kortikosteroidų, purino antagonistų, kalcineurino inhibitorių ar mTOR sąveika nebuvo stebėta. Tačiau kartu skiriant šių vaistinių preparatų, gali padidėti infekcijos, trombocitopenijos ir anemijos rizika. Todėl pacientai, kuriems skiriamas kombinuotasis imunosupresinis gydymas, turi būti atidžiai stebimi ir rekomenduojama atitinkamai pritaikyti ir gydymo režimą.

Skiepai

Gydomis susilpnintomis vakcinomis imunosupresuotų pacientų skiepyti negalima. Antikūnų atsakas į kitas vakcinas gali susilpnėti (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tyrimų su gyvūnais neatlikta. Klinikinių duomenų apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo ir žindymo metu nėra. Galimas pavojus vaisiui nežinomas. Nėščioms moterims skiriama atsargiai.

Žindymas

Žmogaus imunoglobulinas gali prasiskverbti pro placentos barjerą arba patekti į žindančios moters pieną. Todėl sprendimą, ar gydyti nėščią arba žindančią moterį, turi priimti gydytojas, įvertinęs galimos rizikos ir naudos santykį.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Grafalon – tai imunoglobulino vaistinis preparatas, pasižymintis imunosupresinėmis savybėmis. Gerai žinomas su šia vaistinių preparatų grupe susijęs nepageidaujamas poveikis apima simptomus, susijusius su citokinų išskyrimu, tokias padidėjusio jautrumo reakcijas, kaip anafilaksija ir kiti alerginiai reiškiniai, padidėjusį imlumą infekcijoms ir piktybinių auglių atsiradimą.





Šiame skyriuje aprašytas nepageidaujamo poveikio pobūdis ir dažnis buvo vertinami atlikus integruoto saugumo analizę, remiantis 6 klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo 242 pacientai, kuriems vaistas buvo skirtas atmetimo reakcijos profilaktikai po inkstų transplantacijos (136 pacientai) ir paruošimui alogeninei kamieninių ląstelių transplantacijai (106 pacientai). 94 % analizuotų pacientų pasireiškė ne mažiau kaip vienas nepageidaujamas poveikis. Pasireiškusio nepageidaujamo poveikio pobūdis iš dalies atspindi įprastas komplikacijas, būnančias po atitinkamu procedūrų – inkstų transplantacijos (šlapimo takų infekcija, inkstų nepakankamumas) ir alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos (pancitopenija, gleivinės uždegimas).

Toliau esančioje lentelėje pateiktas su Grafalon vartojimu susijęs nepageidaujamas poveikis, kuris suskirstytas pagal dažnį ir organų sistemų klases. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.



Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni	CMV infekcija*, šlapimo takų infekcija*
Dažni	bakterinis sepsis**, plaučių uždegimas**, pielonefritas, herpes sukelta infekcija, gripas, burnos kandidozė, bronchitas, rinitas, sinusitas, nazofaringitas, odos infekcija
Nedažni	infekcija kateterio stūmimo vietoje, Epstein Barr viruso infekcija, virškinimo trakto infekcija, rožė, žaizdos infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažni	limfoproliferaciniai sutrikimai*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	anemija
Dažni	pancitopenija**, trombocitopenija, leukopenija
Nedažni	policitemija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažni	anafilaksinis šokas**, anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	hiperlipidemija
Nedažni	skysčių susilaikymas, hipercholesterolemija
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	galvos skausmas, tremoras
Dažni	parestezija
Akių sutrikimai	
Dažni	fotofobija
Širdies sutrikimai	
Dažni	tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažni	paraudimas
Dažni	hipotenzija*, okliuzinė venų liga, hipertenzija
Nedažni	šokas**, limfocelė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažni	dispnėja
Dažni	kosulys, kraujavimas iš nosies
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	vėmimas, pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas
Dažni	stomatitas
Nedažni	kirkšnies išvarža*, refluksezofagitas, dispepsija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni	hiperbilirubinemija



Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	eritema, niežėjimas, išbėrimas
Nedažni	vaistinių preparatų sukeltas bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	raumenų skausmas, sąnarių skausmas, nugaros skausmas, raumenų ir skeleto sustingimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažni	tubulinė inkstų nekrozė*, hematurija
Nedažni	inkstų nepakankamumas**, inkstų nekrozė*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	karščiavimas**, šaltkrėtis
Dažni	astenija, krūtinės skausmas, hipotermija, gleivinės uždegimas, periferinė edema
Nedažni	edema
Tyrimai	
Dažni	padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje*, teigiami antikūnai prieš citomegalo virusą, padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija
Nedažni	padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

* pavojinga reakcija

** pavojinga, pavieniais atvejais mirtina reakcija

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su citokinių išskyrimu susiję simptomai

Šios reakcijos pasireiškia dėl citokinių išskyrimo ir pasireiškia kaip karščiavimas, šaltkrėtis, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, tachikardija bei kraujotakos pakitimai. Reakcijos gali būti apibendrinamos kaip klinikinė citokinių išskyrimo sindromo forma. Jos dažnai stebimos vartojant Grafalon arba jo pavartojus. Simptomai paprastai yra lengvai kontroliuojami. Šiems simptomams palengvinti galima vaistinio preparato skirti profilaktiškai.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Tokios reakcijos kaip paraudimas, išbėrimas, edema, dispnėja su bronchospazmu ar be jo ir kosulys dažnai stebimos vartojant preparatą arba jo pavartojus. Šios reakcijos paprastai lengvai išgydomos. Profilaktiškai paskirti atitinkami vaistiniai preparatai šiuos simptomus gali palengvinti. Pasireiškus anafilaksijai ar anafilaksiniam šokui, būtina nedelsiant nutraukti infuziją. Skiriant Grafalon ilgą laiką ir nedidelėmis dozėmis, gali pasireikšti seruminė liga, ji retai būna pavojinga ir paprastai gerai reaguoja į simptominį gydymą.

Hematologiniai pakitimai

Laikini trombocitų ir leukocitų kiekių pakitimai, vadinami trombocitopenija ir leukopenija, dažnai stebimi po gydymo Grafalon. Po gydymo Grafalon labai dažnai stebima mažakraujystė.





Infekcijos

Imunosupresinio poveikio vaistiniais preparatais gydomi pacientai yra imlesni infekcijoms. Pirmaisiais metais po solidinio organo transplantacijos didžioji dalis Grafalon gydomų pacientų susergera bakterinės, virusinės ar grybelinės kilmės infekcija. Šlapimo takų infekcija yra labai dažna bakterinės kilmės infekcija; virusinės kilmės infekcijos labai dažnai sukelia CMV. Dažnai registruojamos infekcijos yra bakterinis sepsis, bakterinis plaučių uždegimas, pielonefritas, virusinė herpetinė infekcija ir burnos kandidozė. EBV infekcijos, CMV sukeltas plaučių uždegimas ir CMV gastroenteritas yra nedažnos virusinės infekcijos. Sisteminė kandidozė yra nedažna grybelinė infekcija. Didžioji dalis infekcijų kontroliuojamos skiriant gydymą. Užregistruoti pavieniai gyvybei pavojingų ar net mirtinų infekcijų atvejai Infekcijų dažnį gali sumažinti atitinkamas pacientų stebėjimas ir profilaktinis gydymas.

Piktybiniai navikai

Piktybinių navikų, atsirandančių po gydymo Grafalon, dažnis yra iš esmės nedidelis, remiantis atliktais tyrimais ir publikacijomis, ir yra lyginamas su dažniu, stebėtu su gydymu kitais imunosupresinio poveikio vaistinių preparatų deriniais. Potransplantacinė limfoproliferacinė liga pasireiškė išimtinai pacientams, kuriems buvo atlikta alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija (1,7 %).

Hemolizė

Retais atvejais (mažiau nei 1 iš 1 000 pacientų) stebėta su Grafalon vartojimu susijusi hemolizė, kuri pavieniais atvejais buvo mirtina.

Vaikų populiacija

Remiantis turimais duomenimis, Grafalon saugumo profilis pacientams vaikams iš esmės nesiskiria nuo nustatyto suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę ir pateikę pranešimo formą Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/> nurodantys būdais.





4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama nedelsiant skirti plataus veikimo spektro antibiotikus, priešgrybelinį ir priešvirusinį gydymą. Grafalon turi būti nutrauktas ir atsižvelgiant į hemogramą (ypač į leukocitų ir limfocitų skaičių) turi būti paskirtas kitas imunosupresinis gydymas. Reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių ir pradėti atitinkamą pakaitinę terapiją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - selektyvus imunosupresantas, ATC kodas - L04AA04.

Grafalon yra didelio titro anti-T-limfocitų imuninis serumas, slopinantis imuninę sistemą.

Grafalon yra gaunamas iš triušių, kurie buvo imunizuoti žmogaus T limfoblastais iš Jurkat ląstelių, serumo. Grafalon kaip polikloninis anti-T ląstelių antikūnų tirpalas pasižymi tiesioginiu poveikiu T ląstelėms, dėl ko mažėja T ląstelių kiekis.

Kamieninių ląstelių transplantacijos tyrimas

Dvejus metus trukusio kamieninių ląstelių transplantacijos tyrimo, kuriame dalyvavo tinkami negiminingi transplantacijai donorai, rezultatai parodė, kad pacientams, kurie vartojo Grafalon papildomai su standartinę transplantato prieš šeiminingą ligos (ang. Graft-versus-host disease, GVHD) profilaktika, sumažėjo ūminės transplantato prieš šeiminingą ligos (ang. acute GVHD, aGVHD), lėtinės GVHD (ang. chronic GVHD, cGVHD) dažnis ir mirtingumas dėl GVHD.

Metodai

Perspektyvinis, atviras, daugiacentris tyrimas buvo atliekamas 31 centre 10 Europos šalių. 202 suaugę pacientai, sergantys kraujo piktybiniais navikais, centralizuotai buvo randomizuoti į gydymo grupes, kuriose vartojo ciklosporiną ir metotreksatą su Grafalon arba be jo. 20 mg/kg Grafalon buvo skiriamas likus 3 paroms, 2 paroms ir 1 parai iki kamieninių ląstelių transplantacijos (ang. stem cell transplantation, SCT). 201 pacientas, kuriam buvo atlikta transplantacija su tinkamų negiminingų donorų periferinio kraujo (n = 164; 82 %) arba kaulų čiulpų (n = 37; 18 %) transplantatais po mieloabliacinio kondicionavimo, buvo įtrauktas į pilną analizę ir buvo analizuojami pagal atsitiktiniu būdu paskirtą gydymą (Grafalon n = 103, kontrolinis n = 98). Pirminė vertinamoji baigtis buvo ankstyvas gydymo neveiksmingumas: sunkus aGVHD III-IV laipsnio arba mirtis per 100 dienų po transplantacijos.





Rezultatai

Standartinę GVHD profilaktiką su ciklosporinu A ir metotreksatu papildžius Grafalon, pasireiškė visų GVHD formų dažnio sumažėjimas: ūminė GVHD (I-IV, II-IV ir III-IV grupės pagal sunkumą) ir lėtinė GVHD (grupės pagal sunkumą, ribotos ir eksten-syvios). Pagal ligos atkrytį, mirtingumą ne dėl atkryčio ir bendrą išgyvenamumą skirtumų tarp gydymo grupių nebuvo.

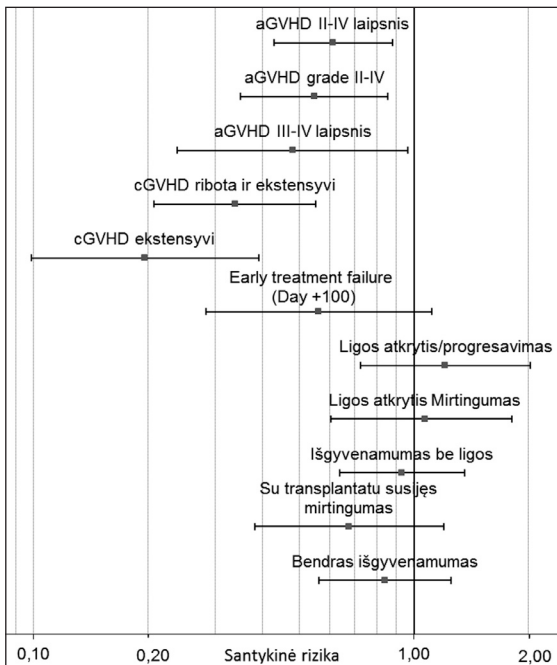
Pirminė vertinamoji baigtis: ankstyvasis gydymo neveiksmingumas Grafalon grupėje buvo 21,4 %, lyginant su 34,7 % kontrolinėje grupėje (priderintas šansų santykis 0,56, PI [0,28–1,11]; $p = 0,0983$).

aGVHD III–IV laipsnio naujų atvejų rizika buvo 11,7 % (PI [6,8–19,8]) Grafalon grupėje lyginant su 25,5 % (PI [18,2–35,8]) kontrolinėje grupėje (priderintas rizikos santykis [HR] 0,48, PI [0,24–0,96]; $p = 0,0392$). aGVHD II–IV laipsnio naujų atve-jų rizika buvo 33,0 % ($n = 34$; PI [25,1–43,5]) Grafalon grupėje lyginant su 52,0 % ($n = 51$; PI [43,0–62,9]) kontrolinėje grupėje (priderintas HR 0,55, PI [0,35–0,85]; $p = 0,0077$).

Ekstensyvios lėtinės GvHD naujų atvejų rizika per 2 metus Grafalon grupėje buvo 12,2 % ($n = 11$; PI [7,0–21,3]) lyginant su 45,0 % kontrolinėje grupėje (priderintas HR 0,196, PI [0,10–0,39]; $p < 0,0001$).



1 schema Santykinė rizika Grafalon lyginant su kontroline grupe pagal pagrindinius ir antrinius veiksmingumo rodiklius, pritaikytus kamieninių ląstelių šaltiniui ir ligos būklei (baigties įvertinimas ir 95 % PI)



Vaikų populiacija

Paskelbta daug pranešimų apie Grafalon skyrimą vaikams. Remiantis šiais pranešimais, turima įvairios klinikinės šio vaistinio preparato skyrimo pacientams vaikams patirties ir atrodo, kad vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo duomenys iš esmės nesiskiria nuo nustatytų suaugusiesiems, tačiau aiškaus sutarimo dėl dozavimo vaikams nėra. Vaikams, kaip ir suaugusiesiems, vaistinis preparatas



dozuojamas atsižvelgiant į indikaciją, vartojimo režimą ir derinimą su kitomis imunitetą slopinančiomis medžiagomis. Į tai turi atsižvelgti gydytojai, prieš skirdami atitinkamą dozę vaikams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Grafalon yra leidžiamas į veną, todėl jo biologinis pasisavinimas yra 100 %. Grafalon, kaip ir kiti baltymai, yra veikiamas baltymų metabolizmo. Nefizologinių metabolitų nenustatyta.

Grafalon skilimo pusperiodis yra 14 parų (skiriant 4 mg/kg kūno svorio dozę per parą 7 paras).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Triušiams ir Rezus beždžionėms buvo atlikti ūmaus toksinio poveikio tyrimai. Suleidus triušiams net 900 mg/kg kūno svorio dozę, nebuvo stebėta jokių pataloginių klinikinių ar hematologinių pokyčių.

Suleidus Rezus beždžionėms 100 mg/kg kūno svorio dozę, tik pirmąsias 3 paras buvo stebimas neryškus motorinis slopinimas, neutrofilinių granulocitų kiekio padidėjimas ir laikinas retikulocitų bei trombocitų kiekio sumažėjimas.

Rezus beždžionėms buvo atliktas poūmio (lėtinio) toksinio poveikio mėginys. Leidžiant per dieną po 300 ir 500 mg/kg kūno svorio vaisto, gyvūnai nugaišo 7-tą dieną (300 mg) ir 5-tą dieną (500 mg). Pagal toksinio poveikio simptomus nustatyta, kad mirties priežastis buvo anafilaksinis šokas ir kraujotakos kolapsas.

Palyginus su kontroline grupe, limfocitų skaičius mažėjo visose skirtingų dozių grupėse. Histologinių ir kitų hematologinių tyrimų duomenys buvo normalūs. Nebuvo stebėta gyvūnų limfinių organų aktyvavimo.

Grafalon poveikis CNS gali būti atmestas tiriant būdraujančias kates. Tiriant kates, kurioms atlikta anestezija, šalutinio poveikio širdies kraujagyslių sistemai nestebėta. Be to, Grafalon neturėjo mutageninio poveikio atliekant 3 skirtingais in vitro tyrimus: tiek su metaboliniu aktyvavimu, tiek be jo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Koncentruota fosfato rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo





6.2 Nesuderinamumas

Grafalon koncentrato infuziniam tirpalui negalima maišyti su gliukoze, krauju, kraujo produktais, skysčiais, kurių sudėtyje yra lipidų, ir heparino natrio druska. Negalima naudoti silikoninių švirkštų grafalonui iš praduriamų flakonų išsiurbti ir infuziniam tirpalui gaminti.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Nustatyta, kad cheminis ir fizinis naudojimui parengto praskiesto tirpalo stabilumas išlieka 24 valandas, laikant kambario temperatūroje. Tačiau mikrobiologiniu požiūriu praskiestas vaistinis preparatas turi būti sunaudotas iš karto. Nesunaudojus iš karto už tinkamo naudoti tirpalo saugojimo laiką ir sąlygas iki panaudojimo atsako naudotojas. Nenumatyta išsiurbti kelis kartus.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Viename flakone yra 5 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Pakuotėje yra 1 arba 10 flakonų (II tipo stiklo) su kamščiu (chlorobutilo gumos).

6.6 Specialus reikalavimas atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Siekiant palaikyti reikiamą osmosiškumo lygį rekomenduojama taikyti skiedimo santykį 1:7 (į 1 ml Grafalon turi būti įpilta 6 ml natrio chlorido tirpalo). Skiedžiant didesniu santykiu padidėja pH ir gali imti formotis dalelės. Tirpalų su matomomis dalelėmis naudoti negalima.

7. REGISTRUOTOJAS

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6+7
82166 Gräfelfing
Vokietija





8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

N1 - LT/1/98/2648/001

N10 - LT/1/98/2648/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. balandžio 30 d.

Paskutinio perregistravimo data 2011 m. spalio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. lapkričio 21 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vkt.lrv.lt/lt/>.



neovii

