

G0505205/BE (SPC/DE)

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE
DES ARZNEIMITTELS

GRAFALON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Grafalon 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMEN-
SETZUNG
1 ml Konzentrat enthält 20 mg Anti-Human-T-Lymphozyten-
Immunglobulin vom Kaninchen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe
Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszierende und farblose bis
blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete
Prävention und Behandlung von akuter Abstoßung nach
Organ- oder Gewebetransplantationen, insbesondere
nach einer Nierentransplantation.

Prävention der Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) bei
Erwachsenen nach allogener Stammzelltransplantation
(SCT).
Im Rahmen eines myeloablativen Konditionierungsregimes
ist Grafalon in Kombination mit der Standardprophylaxe
Cyclosporin A/Methotrexat indiziert zur Prävention der
Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) bei Erwachsenen
mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach Stamm-
zelltransplantation mit kompatiblen, nicht-verwandten
Spendern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Grafalon soll ausschließlich von einem Arzt verordnet
werden, der über entsprechende Erfahrungen in der
Behandlung mit Immunsuppressiva nach Organtrans-
plantation bzw. in Bezug auf die Konditionierung vor
einer Stammzelltransplantation verfügt. Grafalon muss
unter entsprechend qualifizierter ärztlicher Aufsicht
verabreicht werden.

Dosierung
Die Wirkung von Grafalon ist indikationsabhängig. Die
Dosierungsempfehlungen sind auf das Körpergewicht
(KG) bezogen.

Prävention: 0,1 ml (2 mg) Grafalon pro kg
Körpergewicht
Behandlung: 0,15 ml (3 mg) Grafalon pro kg
Körpergewicht

Bei anderen Organ- oder Gewebetransplantationen wird
der behandelnde Arzt die Dosis jeweils entsprechend
den Bedürfnissen anpassen.

Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt:
– Prävention: 21 Tage, beginnend am Tag
der Transplantation;
– Behandlung: 14 Tage, beginnend am ersten Tag
der Abstoßungsreaktion.

Prävention der Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) bei
Erwachsenen nach allogener Stammzelltransplantation
(SCT)
Im Rahmen eines myeloablativen Konditionierungsschemas
bei Stammzelltransplantation beträgt die empfohlene
Dosierung 20 mg/kg KG/Tag Grafalon, üblicherweise von
Tag -3 bis Tag -1 vor der SCT.

Kinder und Jugendliche
Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und
5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann
jedoch nicht gegeben werden. Die vorliegenden Daten
weisen darauf hin, dass für Kinder und Jugendliche
die gleichen Dosierungen gewählt werden können wie
für Erwachsene.

Art der Anwendung
Intravenöse Anwendung (nach Verdünnung)
Bei Grafalon handelt es sich um ein hypotones Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einem pH-Wert von 3,7 ± 0,3, das nicht direkt appliziert werden kann. Vor der intravenösen Verabreichung muss das Konzentrat in 9 mg/ml (0,9%iger) Kochsalzlösung verdünnt werden. Ein Verdünnungsverhältnis von 1:7 wird empfohlen (pro 1 ml Grafalon sollte 6 ml Kochsalzlösung zugegeben werden) um die erforderliche Osmolalität zu gewährleisten. Bei größeren Verdünnungen und dadurch höherem pH-Wert der Infusionslösung kann es zu Partikelbildung kommen. Lösungen, die sichtbare Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden. Bei soliden Organtransplantationen liegt die Standard-Infusionsdauer bei 4 Stunden, während bei Stammzelltransplantation eine Infusionsdauer von 4 bis 12 Stunden empfohlen wird. Bei intraoperativer Verabreichung wird in der Regel über 0,5 bis 2 Stunden infundiert.

Während der Verabreichung ist der Patient engmaschig auf Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie zu überwachen. Die erste Gabe von Grafalon ist während den ersten 30 Minuten mit einer verringerten Infusionsgeschwindigkeit zu verabreichen. Wenn es zu keinen Unverträglichkeitserscheinungen kommt, kann die Infusionsgeschwindigkeit erhöht werden. Für den Fall einer anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktion muss der zuständige Arzt umgehend auf das Ereignis reagieren können, und es muss ggf. unverzüglich eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Alternativ zur Infusion über einen zentralen Venenkatheter kann für die Verabreichung auch eine großkalibrige periphere Vene mit hoher Flussrate gewählt werden. Zur Verbesserung der systemischen und lokalen Verträglichkeit empfiehlt sich vor der Infusion die Gabe von Methylprednisolon und/oder Antihistaminika. Neben Beachtung der üblichen hygienischen Kautelen an der Injektionsstelle ist ggf. auch eine Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder der Wechsel des venösen Gefäßzugangs zu erwägen.

Heparin-Natrium darf weder der Grafalon-Infusionslösung zugemischt noch über dasselbe Infusionsbesteck verabreicht werden siehe Abschnitt 6.2.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Grafalon ist kontraindiziert bei Patienten mit therapeutisch nicht ausreichend beherrschten bakteriellen, viralen, parasitären oder mykotischen Infektionen.

Grafalon ist kontraindiziert bei Empfängern von soliden Organtransplantaten mit schwerer Thrombozytopenie, d. h. weniger als 50 000 Thrombozyten/µl, weil Grafalon eine Thrombozytopenie weiter verstärken und so das Blutungsrisiko erhöhen kann.

Grafalon ist kontraindiziert bei Patienten mit malignen Tumoren, außer wenn im Rahmen der Behandlung eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Die Behandlung mit Grafalon darf nur in Einrichtungen erfolgen, die über die für die Notfallbehandlung erforderliche apparative und personelle Ausstattung einschließlich entsprechender unterstützender medizinischer und labor-technischer Ressourcen verfügen. Grafalon muss unter entsprechend qualifizierter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden.
Überempfindlichkeitsreaktionen
Bei der Verabreichung von Grafalon wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Vor der Erstanwendung von Grafalon empfiehlt es sich, abzuklären, ob bei dem Patienten eine anamnestisch bekannte allergische Disposition, insbesondere gegenüber Kaninchenproteinen, vorliegt.

Bei erneuter Exposition in Form einer erneuten Therapie mit Grafalon oder einer Behandlung mit Kaninchen-Immunglobulinpräparaten anderer Hersteller ist infolge einer möglichen Sensibilisierung während der früheren Therapie das Risiko der Entwicklung einer anaphylaktischen Reaktion erhöht.

Schwere Thrombozytopenie
Bei Empfängern von soliden Organtransplantaten, bei denen sich eine schwere Thrombozytopenie (d. h. weniger

als 50 000 Thrombozyten/µl) entwickelt, ist die Behandlung mit Grafalon zu unterbrechen oder abzusetzen, weil das Arzneimittel eine Thrombozytopenie weiter verstärken und so das Blutungsrisiko erhöhen kann. Notfallbereitschaft seitens der Klinikmitarbeiter muss gegeben sein.

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist bei der Anwendung von Grafalon besondere Vorsicht geboten. Vorbestehende Gerinnungsstörungen können sich verschlechtern. Eine sorgfältige Überwachung der Thrombozytenzahl und Gerinnungsparameter wird empfohlen.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Verdacht darauf ist bei der Anwendung von Grafalon besondere Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Hypotonie oder kardialer Dekompensation mit orthostatischen Symptomen (z. B. Bewusstseinsverlust, Schwäche, Erbrechen, Übelkeit) ist eine Verlangsamung/Unterbrechung der Infusion in Erwägung zu ziehen.

Infektionen
Unter einer immunsuppressiven Therapie ist das Infektionsrisiko generell erhöht. Bei mit Grafalon behandelten Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung bakterieller, viraler, parasitärer und/oder mykotischer Infektionen. Entsprechende Überwachungs- und Therapie-maßnahmen sind indiziert. Bei Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterziehen, werden eine Überwachung des CMV- und EBV-Status sowie eine entsprechende präventive Therapie empfohlen.

Impfungen
Die Patienten sind darüber zu informieren, dass Impfungen mit Totvakzinen während der Behandlung mit Grafalon unter Umständen weniger wirksam sind. Eine Impfung mit attenuierten Lebendviren ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert.

Warnhinweis zu übertragbaren Erregern
Zu den Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen infolge der Anwendung von Arzneimitteln, bei deren Herstellung humane Komponenten eingesetzt werden, gehört neben einer sorgfältigen Spenderauswahl und der Untersuchung der einzelnen Spenden auf bestimmte Infektionsmarker auch eine Reihe effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung bzw. Abreicherung von Viren. Dennoch kann bei Verabreichung von Arzneimitteln, bei deren Herstellung humane Komponenten eingesetzt werden, die Möglichkeit einer Übertragung infektiöser Erreger nie völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang nicht bekannte oder gerade erst neu entdeckte Viren und andere Erreger.

Die bei Grafalon durchgeführten Maßnahmen gelten gegen umhüllte Viren wie das Humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie gegen nicht umhüllte Viren wie das Hepatitis A-Virus und Parvovirus B19 als wirksam.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Immunsuppressiva
Neben Grafalon werden routinemäßig weitere Immunsuppressiva gleichzeitig verabreicht. Zwischen Grafalon und Kortikosteroiden, Purin-Antagonisten, Calcineurin-Inhibitoren oder mTOR-Hemmern wurden keine direkten Wechselwirkungen beobachtet. Allerdings kann die gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel das Risiko für Infektionen, Thrombozytopenie und Anämie erhöhen. Daher sind Patienten unter einer kombinierten immunsuppressiven Therapie sorgfältig zu überwachen; zudem empfiehlt sich eine entsprechende Anpassung des Therapieschemas.

Impfungen
Eine Impfung mit attenuierten Lebendviren ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert. Die Antikörperantwort auf andere Impfungen kann vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Es liegen keine Daten über die Anwendung von Grafalon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben unzureichende Daten im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Grafalon während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit
Physikalisch-chemische Daten legen nahe, dass eine Ausscheidung von Immunglobulin oder seinen Metaboliten in die Muttermilch erfolgt. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen unterbrochen werden sollte oder ob die Behandlung mit Grafalon unterbrochen oder abgesetzt werden sollte, wobei zwischen dem Nutzen des Stillens für das Kind und dem Nutzen der Therapie für die Frau abzuwägen ist.

Fertilität
Es sind keine Daten zur Wirkung auf die Fertilität verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Die Wirkungen von Grafalon auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht.

4.8 Nebenwirkungen
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Grafalon ist ein Immunglobulinpräparat mit immunsupprimierenden Eigenschaften. Zu den gut bekannten klassenbedingten Nebenwirkungen gehören auf die Zytokinfreisetzung zurückzuführende Symptome, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und weitere allergische Erscheinungen, erhöhte Infektionsanfälligkeit und das Auftreten von Malignomen.

Art und Häufigkeit der in diesem Abschnitt beschriebenen unerwünschten Wirkungen wurden in einer integrierten Sicherheitsanalyse zu 6 klinischen Studien mit insgesamt 242 Patienten in den Indikationen Prävention einer Abstoßung bei Nierentransplantatempfängern (136 Patienten) und Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation (106 Patienten) ausgewertet. Bei 94 % der ausgewerteten Patienten kam es mindestens zu einer unerwünschten Wirkung. Das Muster der berichteten unerwünschten Wirkungen spiegelt teilweise die typischerweise nach dem jeweiligen Eingriff – Nierentransplantation (Harnwegsinfektion, Nierenversagen) und allogene Stammzelltransplantation (Panzytopenie, Mukositis) – häufig auftretenden Komplikationen wider.

In der nachfolgenden Tabelle sind die unter Grafalon berichteten unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeit und Organsystemklasse aufgeführt und klassifiziert. Die Häufigkeitsangaben sind nach folgender Konvention definiert:
sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	CMV-Infektion*, Harnwegsinfektion*
Häufig	Bakterielle Sepsis**, Pneumonie**, Pyelonephritis*, Herpesinfektion, Grippe, orale Candidose, Bronchitis, Rhinitis, Sinusitis, Nasopharyngitis, Hautinfektion
Gelegentlich	Infektion an der Kathetereinführungsstelle, Epstein-Barr-Virus-Infektion, Infektion des Gastrointestinaltrakts, Erysipel, Wundinfektion
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig	Lymphoproliferative Erkrankung*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Panzytopenie**, Thrombozytopenie, Leukopenie
Gelegentlich	Polzythämie

Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Anaphylaktischer Schock**, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hyperlipidämie
Gelegentlich	Flüssigkeitsretention, Hypercholesterinämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Tremor
Häufig	Parästhesie
Augenerkrankungen	
Häufig	Photophobie
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Flush
Häufig	Blutdruckabfall*, Venenverschluss-krankheit, Blutdruckanstieg
Gelegentlich	Schock**, Lymphozele
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe
Häufig	Husten, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen
Häufig	Stomatitis
Gelegentlich	Refluxösophagitis, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Erythem, Pruritus, Rash
Gelegentlich	Arzneimittlexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelsteifheit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nierentubulusnekrose*, Hämaturie
Gelegentlich	Nierenversagen**, Nierennekrose*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber**, Schüttelfrost
Häufig	Asthenie, Schmerzen in der Brustgegend, Hyperthermie, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem
Gelegentlich	Ödem
Untersuchungen	
Häufig	Anstieg der Kreatininkonzentration im Blut*, positiver Cytomegalievirus-Antigennachweis, Anstieg des C-reaktiven Proteins
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme

* schwerwiegende Nebenwirkung
** schwerwiegende Nebenwirkung, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Mit der Zytokinfreisetzung zusammenhängende Symptome
Zu den auf die Freisetzung von Zytokinen zurückzuführenden Nebenwirkungen gehören Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Veränderungen der Kreislaufregulation. Diese Nebenwirkungen können klinisch unter dem Begriff CRS (cytokine release syndrome – Zytokinfreisetzungssyndrom) zusammengefasst werden. Sie werden während oder nach der Verabreichung von Grafalon häufig beobachtet. Die Symptome sind in der Regel gut behandelbar. Eventuell kann zur Linderung der Symptome eine vorbeugende Medikation verabreicht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Reaktionen wie Flush, Hautausschlag, Erythem, Ödem, Dyspnoe mit oder ohne Bronchospasmus und Husten werden während und nach der Verabreichung häufig beobachtet. Diese Reaktionen sprechen in der Regel gut auf eine Behandlung an. Durch Gabe einer entsprechenden prophylaktischen Medikation lassen sich diese Symptome abschwächen. Das Auftreten einer Anaphylaxie/eines anaphylaktischen Schocks erfordert den sofortigen Abbruch der Infusion. Die bei langer Behandlungsdauer und niedrigerer Dosierung von Grafalon zu beobachtende Serumkrankheit ist nur selten schwer und spricht in der Regel auf eine symptomatische Behandlung gut an.

Blutbildveränderungen
Vorübergehende Veränderungen der Thrombozyten- und Leukozytenzahl – auch als Thrombozytopenie bzw. Leukopenie bekannt – werden nach Grafalon Gabe häufig beobachtet. Eine Anämie wird nach Verabreichung von Grafalon sehr häufig beobachtet.

Infektionen
Bei den mit immunsupprimierenden Regimen behandelten Patienten besteht eine erhöhte Infektionsanfälligkeit. Im ersten Jahr nach einer soliden Organtransplantation kam es bei den meisten Patienten, die Grafalon erhielten, zu bakteriell, viral oder mykotisch bedingten Infektionen. Bakterielle Infektionen manifestieren sich sehr häufig als Harnwegsinfektionen; virale Infektionen werden sehr häufig vom Cytomegalievirus (CMV) verursacht. Zu den häufig berichteten Infektionen gehören bakterielle Sepsis, bakterielle Pneumonie, Pyelonephritis, Herpes-virus-Infektionen und orale Candidosen. EBV-Infektionen, CMV-Pneumonie und CMV-Gastroenteritis sind gelegentlich berichtete virale Infektionen. Bei der systemischen Candidose handelt es sich um eine gelegentlich beobachtete mykotische Infektion. Die meisten Infektionen lassen sich mit einer entsprechenden Behandlung in der Regel beherrschen. Es liegen Einzelfallmeldungen über lebensbedrohliche oder sogar tödlich verlaufene Infektionen vor. Durch eine entsprechende Überwachung und vorbeugende Behandlung kann die Infektionsrate gesenkt werden.

Malignome
Die Inzidenz der nach der Behandlung mit Grafalon aufgetretenen malignen Erkrankungen ist in allen Studien und Publikationen generell gering und mit der Häufigkeit vergleichbar, die unter anderer Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva beobachtet wird. Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation wurden ausschließlich bei Patienten beobachtet, die allogene stammzelltransplantiert worden waren (1,7 %).

Hämolyse
Selten (bei weniger als 1 von 1 000 Patienten) wurde im Zusammenhang mit der Grafalon-Gabe über eine Hämolyse berichtet, die in Einzelfällen zum Tode führte.

Kinder und Jugendliche
Die vorliegenden Daten sind begrenzt. Sie weisen darauf hin, dass sich das Sicherheitsprofil von Grafalon bei Kindern und Jugendlichen nicht grundsätzlich von dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über die Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte www.afmps.be Abteilung Vigilanz:

Website: www.notifierunettefendisable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Überdosierung
Bei einer Überdosierung empfiehlt sich die sofortige Gabe von Breitbandantibiotika, Antimykotika und Virostatika. Die Behandlung mit Grafalon muss unterbrochen werden, und die Dosierung aller übrigen gleichzeitig eingesetzten Immunsuppressiva ist entsprechend dem Blutbild (insbesondere der Leukozyten- und Lymphozytenzahl) anzupassen. Die Thrombozytenzahl muss engmaschig kontrolliert werden; ggf. ist eine Substitutionstherapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: spezifische Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA04

Grafalon wird aus dem Serum von Kaninchen gewonnen, die mit humanen T-Lymphozyten immunisiert wurden. Dadurch zeigt diese Zubereitung eine spezifische Wirkung gegen humane T- Lymphozyten. Die Lösung aus hoch gereinigten Immunglobulinen in einem physiologischen Serum ist steril, pyrogenfrei und phosphatgepuffert. Grafalon ist ohne Stabilisatoren oder Konservierungsstoffe. Die optimale Standardisierung wird dadurch garantiert, dass die Zubereitung des Produkts aus dem Serum von verschiedenen Kaninchen gewonnen wird. Grafalon behindert die Wirkung von humanen T-Lymphozyten. Das Produkt aktiviert das Komplementsystem, wenn Lymphozyten anwesend sind, und verursacht dadurch die Lyse dieser Lymphozyten. Die Immunantwort der Lymphozyten also blockiert.

In-vitro hemmt Grafalon die Fähigkeit der Lymphozyten in Anwesenheit von Schaferythrozyten spontan Rosetten zu bilden.

Bei Rhesusaffen verlängert die Anwendung von Grafalon signifikant die Überlebenszeit von Hauttransplantaten.

Beim Menschen verlängert Grafalon die Immunsuppression. Eine präventive Anwendung während Organtransplantationen reduziert die Anzahl und die Schwere der Abstoßungskrisen und kann diese ggf. verzögern oder deren Entwicklung stoppen.

Bei einer refraktären Panmyelopathie führte in einigen Fällen die Anwendung von Grafalon zu einer partiellen oder kompletten Remission. Während dieser immunpathologischen Prozesse blockiert Grafalon ebenfalls die Immunreaktion. Ein günstiger Verlauf der Behandlung von Abstoßungsreaktionen des Transplantats wurde ebenfalls bei Knochenmarktransplantationen festgestellt.

Studie zur Stammzelltransplantation
Die Ergebnisse einer zweijährigen Follow-up-Studie nach Stammzelltransplantation mit Transplantaten von kompatiblen, nicht-verwandten Spendern zeigten, dass sich die Inzidenz der akuten Graft-versus-Host-Reaktion (aGvHD) und chronischen GvHD (cGvHD) sowie der GvHD-bedingten Mortalität bei Patienten verringerte, die Grafalon neben der Standard-GvHD-Prophylaxe erhielten.

Methoden:
Es handelte sich um eine prospektive, offene, multizentrische Studie, die in 10 Ländern und an 31 Zentren in ganz Europa durchgeführt wurde. Es wurden 202 erwachsene Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen zentral auf Behandlungsgruppen randomisiert, die Cyclosporin und Methotrexat mit oder ohne zusätzliche Grafalon-Gabe erhielten. Vor der SCT wurden 20 mg/kg KG Grafalon an Tag -3, Tag -2 und Tag -1 verabreicht. In das vollständige Analyseset wurden 201 Patienten aufgenommen, die sich einer Transplantation mit peripheren Blutstammzellen (n = 164, 82 %) bzw. einer Knochenmarktransplantation (n = 37, 18 %) von nicht-verwandten Spendern nach myeloablativer Konditionierung unterzogen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer zufällig zugewiesenen Behandlung (Grafalon n = 103, Kontrolle n = 98) ausgewertet. Der primäre Endpunkt war das frühzeitige Therapieversagen: Schwere aGvHD des Grades III-IV oder Tod innerhalb von 100 Tagen nach der Transplantation.

Ergebnisse:
Die Gabe von Grafalon zusätzlich zur Behandlung mit der Standard-GvHD-Prophylaxe führte zu einer Abnahme der Inzidenz aller Formen von GvHD: aGvHD (Schwergrade I-IV, II-IV und III-IV) und cGvHD (Schweregrade: begrenzt und ausgeprägt). Es gab keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Mortalität, rezidivbedingte Mortalität, nicht rezidivbedingte Mortalität und Gesamtüberleben. Die mittlere Zeit bis zur Wiederherstellung der Bildung von Blutzellen (absolute Neutrophilenzahl $\geq$ 1,0/nL und Thrombozyten $\geq$ 50/nL) war in der Grafalon-Gruppe länger als in der Kontrollgruppe.

Primärer Endpunkt: Die Inzidenz des frühzeitigen Therapieversagens betrug 21,4 %, verglichen mit 34,7 % in der Kontrollgruppe (adjustierte Odds-Ratio 0,56, KI [0,28-1,11], p = 0,0983).

Die kumulative Inzidenz von aGvHD des Grades III-IV betrug 11,7 % in der Grafalon-Gruppe gegenüber 25,5 % in der Kontrollgruppe (adjustierte Hazard-Ratio [HR] 0,48, KI [0,24-0,96], p = 0,0392). Die kumulative Inzidenz von aGvHD des Grades II-IV betrug 33,0 % in der Grafalon-Gruppe gegenüber 52,0 % in der Kontrollgruppe (adjustierte HR 0,55, KI [0,35-0,85], p = 0,0077).

Die kumulative Inzidenz nach zwei Jahren einer ausgeprägten chronischen GvHD betrug 12,2 % gegenüber 45,0 % (adjustierte HR 0,196, KI [0,10-0,39], p < 0,0001).

Kinder und Jugendliche
Es wurden mehrere Berichte zur Anwendung von Grafalon bei Kindern veröffentlicht. Diese Berichte spiegeln die breite klinische Erfahrung mit dem Präparat bei Kindern und Jugendlichen wider und weisen darauf hin, dass sich das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil bei Kindern und Jugendlichen nicht grundlegend vom Sicherheits- bzw. Wirksamkeitsprofil bei Erwachsenen unterscheidet.

Allerdings gibt es keinen klaren Konsens bezüglich der Dosierung bei Kindern und Jugendlichen. Die Dosierung ist bei Kindern und Jugendlichen ebenso wie bei Erwachsenen von Indikation, Verabreichungsschema und einer eventuellen Kombination mit anderen Immunsuppressiva abhängig. Dies ist vor der Wahl der geeigneten Dosierung bei Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Keine Daten angegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Im Rahmen von nicht-klinischen toxikologischen Studien wurde Grafalon mittels einmaliger Verabreichung an Kaninchen, Javaneraffen und Rhesusaffen und wiederholter Verabreichung an Rhesusaffen untersucht. Es zeigte sich, dass Grafalon gut vertragen wurde. Einige der beobachteten Wirkungen sind das Ergebnis der spezifischen pharmakodynamischen Aktivität von Grafalon, die zur Immunsuppression und einer stärkeren Abnahme der Lymphozytenzahl, insbesondere von T-Lymphozyten, führt. Bei hohen Dosierungen (250 bis 300 mg/ kg KG) wurden bei Rhesusaffen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Durch gleichzeitige Gabe von Prednisolon wurde die Toxizität von Grafalon vermindert. Es wurde keine Serumkrankheit beobachtet, und es kam zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome im Vergleich zur Situation nach alleiniger Gabe von Grafalon.

In einer Studie zur Sicherheitspharmakologie an Katzen wurden keine Wirkungen auf Zentralnervensystem, Kreislauf oder Atemwege beobachtet.

Genotoxische Effekte, lokale Reizungen oder Antikörper gegen die Basalmembran der Glomeruli wurden nicht beobachtet. Studien zur Karzinogenität oder Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure (85 %) (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten
Grafalon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Glukose, Blut, Blutderivaten, lipidhaltigen Lösungen oder Heparin-Natrium gemischt werden. Die Entnahme von Grafalon aus den Durchstechflaschen und die Herstellung der Infusionslösung darf nicht mit silikonisierten Spritzen erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre
Bei Raumtemperatur konnte eine chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der verdünnten Lösung von 24 Stunden nachgewiesen werden. Aus mikrobiologischer Sicht jedoch sollte das verdünnte Produkt unverzüglich verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung bis hin zur Anwendung verantwortlich. Eine Mehrfachentnahme ist nicht vorgesehen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Im Kühlschrank lagern (2-8 °C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.
Anleitung zur Herstellung und Verabreichung der gebrauchsfertig verdünnten Infusionslösung siehe Abschnitt 4.2.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Packung mit 1 Durchstechflasche enthält 5 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG
Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6 + 7
82166 Gräfelfing
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)
BE 137873

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
Datum der ersten Zulassung:
06. April 1987
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12. November 2013

10. STAND DER INFORMATION
Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.

Das Zulassungsdatum: 09/2024