

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grafalon 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg immunoglobuliny króliczej przeciwko ludzkim limfocytom T.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty do nieznacznie opalizującego i bezbarwny do jasnożółtego roztwór, pH = 3,4 – 4,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Grafalon jest wskazany w skojarzeniu z innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi do supresji komórek immunokompetentnych, będących przyczyną ostrego odrzucenia lub choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease* - GVHD). Zazwyczaj jest on podawany w następujących wskazaniach:

Zapobieganie ostremu odrzuceniu przeszczepu u biorców allogenicznego przeszczepu narządu mięszowego

Produkt Grafalon jest wskazany w skojarzeniu z innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi (np. glikokortykosteroidami, antagonistami puryn, inhibitorami kalcyneuryny lub inhibitorami mTOR) w celu nasilenia immunosupresji po allogenicznym przeszczepie narządu mięszowego.

Leczenie ostrego odrzucenia przeszczepu opornego na kortykosteroidy po allogenicznym przeszczepie narządu mięszowego

Grafalon jest wskazany do leczenia ostrych epizodów odrzucenia opornych na kortykosteroidy po allogenicznym przeszczepie narządu mięszowego, jeśli skutek leczenia metyloprednizolonem okazał się niesatysfakcjonujący.

Zapobieganie chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi u dorosłych po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. *stem cell transplantation* - SCT).

Produkt Grafalon jest wskazany do zapobiegania chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) u dorosłych z nowotworami złośliwymi krwi po przeszczepie komórek macierzystych od dopasowanych niespokrewnionych dawców w skojarzeniu ze standardową profilaktyką cyklosporyną A/ metotreksatem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Grafalon powinien być przepisywany tylko przez lekarzy z doświadczeniem w stosowaniu leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów lub w odniesieniu do leczenia kondycjonującego przed przeszczepem komórek macierzystych.

Produkt Grafalon musi być podawany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza.

Dawkowanie

Dawkowanie produktu Grafalon zależy od wskazania. Zalecenia odnośnie dawki są podane w oparciu o masę ciała.

Zapobieganie ostremu odrzuceniu przeszczepu u biorców allogenicznego przeszczepu narządu mięszonego

Zalecany zakres dawek to 2-5 mg/kg/dobę produktu Grafalon. Najczęściej stosowane dawki są w zakresie 3-4 mg/kg/dobę. Leczenie należy zacząć w dniu przeszczepu, przed, w czasie lub niezwłocznie po operacji. W zależności od stanu pacjenta, wybranego dawkowania na dobę i schematu równoczesnego leczenia immunosupresyjnego zalecany czas trwania leczenia wynosi 5-14 dni.

Leczenie ostrego odrzucenia przeszczepu opornego na kortykosteroidy po allogenicznym przeszczepie narządu mięszonego

Zalecany zakres dawek to 3-5 mg/kg/dobę produktu Grafalon. Najczęściej stosowane dawkowanie jest w zakresie 3-4 mg/kg/dobę. Czas trwania leczenia jest różny w zależności od stanu przeszczepionego narządu i odpowiedzi klinicznej, zazwyczaj wynosi 5-14 dni.

Zapobieganie chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) u dorosłych po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (SCT).

Jako część mieloablacyjnego leczenia kondycjonującego przed przeszczepem komórek macierzystych, zalecana dawka produktu Grafalon to 20 mg/kg/dobę, podawana od -3 do -1 dnia przed SCT.

Dzieci i młodzież

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Z dostępnych informacji wynika, że dzieci i młodzież nie wymagają innego dawkowania niż dorośli pacjenci.

Sposób podawania

Produkt Grafalon jest hipotonicznym koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji o pH $3,7 \pm 0,3$ i nie jest on przeznaczony do bezpośredniego wstrzykiwania. Przed podaniem dożylnym pacjentowi, konieczne jest rozcieńczenie koncentratu w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Zalecane są proporcje rozcieńczenia 1:7 (na 1 ml produktu Grafalon należy dodać 6 ml roztworu chlorku sodu) w celu zachowania wymaganego poziomu osmolalności. Większe proporcje rozcieńczenia z oczekiwanymi wyższymi poziomami pH mogą prowadzić do tworzenia się cząstek. Nie wolno używać roztworów zawierających widoczne cząstki stałe.

Standardowy czas wlewu w przeszczepach narządów wynosi 4 godziny, a w przeszczepie komórek macierzystych zalecany czas wlewu wynosi 4-12 godzin.

W przypadku podawania podczas operacji zazwyczaj stosowano wlew w ciągu 0,5 – 2 godziny.

Należy dokładnie obserwować pacjenta podczas podawania pod kątem objawów nadwrażliwości lub anafilaksji. Pierwszą dawkę produktu Grafalon należy podawać ze zmniejszoną szybkością przez pierwsze 30 minut. Jeśli nie wystąpią objawy nietolerancji, można zwiększyć szybkość wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych, lekarz odpowiedzialny musi być przygotowany do szybkiego postępowania z takimi zdarzeniami i konieczne jest wprowadzenie odpowiedniego leczenia medycznego.

Jako alternatywę do wlewu przez cewnik umieszczony w żyłę głównej można wybrać obwodową dużą żyłę o dużym przepływie. Przed infuzją zalecane jest podanie metyloprednizolonu i (lub) leków przeciwhistaminowych w celu poprawy tolerancji układowej i miejscowej. Należy wziąć pod uwagę standardową higienę miejsca wstrzyknięcia, zmniejszenie szybkości wlewu i (lub) zmianę miejsca dostępu żylnego.

Do roztworu do infuzji Grafalon nie wolno dodawać heparyny sodowej ani podawać jej taką samą drogą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt Grafalon jest przeciwwskazany u pacjentów z infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi lub grzybiczymi i pasożytniczymi, które nie są pod odpowiednią kontrolą terapeutyczną.

Produkt Grafalon jest przeciwwskazany u biorców przeszczepów narządów mięszszowych z ciężką trombocytopenią, tzn. poniżej 50 000 płytek/ml, ponieważ produkt Grafalon może nasilać trombocytopenię i tym samym zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku.

Produkt Grafalon jest przeciwwskazany u pacjentów z nowotworami złośliwymi z wyjątkiem przypadków, w których przeszczep komórek macierzystych wykonywany jest jako część leczenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów otrzymujących produkt Grafalon należy leczyć w placówkach z odpowiednim personelem i wyposażeniem w odpowiednie laboratoryjne i wspomagające środki medyczne w celu zapewnienia leczenia doraźnego w nagłym przypadku, jeśli jest to konieczne. Produkt Grafalon musi być podawany i kontrolowany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza.

Reakcje nadwrażliwości

Podczas podawania produktu Grafalon zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości.

Przed pierwszym podaniem produktu Grafalon zalecane jest ustalenie podczas wywiadu, czy pacjent ma predyspozycje do alergii, szczególnie na białka królicze.

W przypadku ponownej ekspozycji, przy następnym leczeniu produktem Grafalon lub leczenia produktami immunoglobulin króliczych innych wytwórców ryzyko rozwoju reakcji anafilaktycznej jest zwiększone z powodu możliwej sensybilizacji podczas poprzedniej terapii.

Ciężka trombocytopenia

Leczenie produktem Grafalon należy przerwać lub zaprzestać u biorców przeszczepów narządów mięszszowych, u których rozwija się ciężka trombocytopenia (tzn. poniżej 50 000 płytek/ml), ponieważ produkt Grafalon może nasilać trombocytopenię i tym samym zwiększać ryzyko krwotoku. Personel kliniczny powinien być przygotowany na odpowiednie działania w nagłych przypadkach.

Zaburzenia wątroby

Produkt Grafalon należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z zaburzeniami wątroby. Mogą się nasilić uprzednio występujące zaburzenia krzepnięcia. Zalecane jest ściśle kontrolowanie trombocytów i parametrów krzepnięcia.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Produkt Grafalon należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. U pacjentów z niedociśnieniem lub dekompensacją serca z objawami ortostatycznymi (np. utrata przytomności, osłabienie, wymioty, nudności) należy rozważyć spowolnienie/przerwanie wlewu.

Infekcje

Terapia immunosupresyjna ogólnie zwiększa ryzyko infekcji. U pacjentów leczonych produktem Grafalon występuje zwiększone ryzyko rozwoju infekcji bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i (lub) pasożytniczych. Wskazane są odpowiednie działania kontrolne i terapeutyczne.

Szczepienie

W czasie leczenia produktem Grafalon należy poinformować pacjentów, że szczepionki nieżywe mogą być mniej skuteczne. Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy są przeciwwskazane u pacjentów poddanych immunosupresji.

Ostrzeżenie dotyczące czynników zakaźnych

Standardowe działania w celu zapobiegnięcia infekcjom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych ze składników pochodzenia ludzkiego obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo to w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych ze składników pochodzenia ludzkiego nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub pojawiających się od niedawna wirusów i innych patogenów.

Środki podjęte w przypadku produktu Grafalon są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), jak i bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A i parwowirusa B19.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

Oprócz produktu Grafalon na ogół podawane są równocześnie inne produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym. Nie obserwowano bezpośrednich interakcji między produktem Grafalon i kortykosteroidami, antagonistami puryn, inhibitorami kalcyneuryny lub inhibitorami mTOR. Jednak równoczesne podawanie tych produktów leczniczych może zwiększać ryzyko infekcji, trombocytopenii i niedokrwistości. Z tego względu należy dokładnie obserwować pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie immunosupresyjne i zalecane jest odpowiednie dostosowanie schematu leczenia.

Szczepienie

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy są przeciwwskazane u pacjentów poddanych immunosupresji. Odpowiedź przeciwciał na inne szczepionki może być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie są dostępne dane dotyczące zwierząt. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Ciąża

Potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Ludzka immunoglobulina może potencjalnie przenikać barierę łożyskową lub być wydzielana do mleka kobiecego. Z tego względu decyzję o leczeniu kobiet w ciąży lub karmiących piersią powinien podjąć lekarz prowadzący w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Grafalon jest produktem zawierającym immunoglobuliny o właściwościach immunosupresyjnych. Powszechnie znane, związane z klasą produktu działania niepożądane obejmują objawy związane z uwalnianiem cytokin, reakcje nadwrażliwości takie jak anafilaksja i inne zjawiska alergiczne, zwiększoną podatność na infekcje i występowanie nowotworów złośliwych.

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych opisanych w niniejszym punkcie analizowano w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa na podstawie 6 badań klinicznych z udziałem 242 pacjentów, w takich wskazaniach jak zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców przeszczepu nerki (136 pacjentów) i leczenie kondycjonujące przed przeszczepem komórek macierzystych (106 pacjentów). U 94% analizowanych pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Rodzaj zgłaszanych działań niepożądanych odzwierciedla częściowo częste powikłania typowo występujące po poszczególnych zabiegach, przeszczepie nerki (zakażenia dróg moczowych, niewydolność nerek) i allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (pancytopenia, zapalenie błon śluzowych).

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Grafalon wymienione w tabeli poniżej, są pogrupowane według częstości występowania i klasyfikacji układów narządowych. Częstość występowania jest określona według następującej konwencji:
bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane produktu Grafalon

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie wirusem cytomegalii*, infekcja dróg moczowych*
Często	posocznica bakteryjna**, zapalenie płuc**, odmiedniczkowe zapalenie nerek*, zakażenie wirusem Herpes, grypa, kandydoza jamy ustnej, zapalenie oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie nosogardzieli, zakażenie skóry
Niezbyt często	infekcja w miejscu założenia cewnika, zakażenie wirusem Epsteina-Barr, infekcja żołądkowo-jelitowa, róża, zakażenie rany
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	choroba limfoproliferacyjna*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość
Często	pancytopenia**, trombocytopenia, leukopenia
Niezbyt często	policytemia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	wstrząs anafilaktyczny**, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	hiperlipidemia
Niezbyt często	zatrzymanie płynów, hipercholesterolemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy, drżenie
Często	parestezje
Zaburzenia oka	
Często	światłowstręt
Zaburzenia serca	
Często	tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nagłe zacieśnienie tętnicy
Często	niedociśnienie*, choroba zarostowa żył, nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	wstrząs**, torbiel limfatyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność
Często	kaszel, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	wymioty, nudności, biegunka, bóle brzucha
Często	zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	przepuklina pachwinowa*, refluksowe zapalenie przełyku, dyspepsja
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	

Często	hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	rumień, świąd, wysypka
Niezbyt często	wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	mialgia, artralgia, ból pleców, sztywność mięśniowo-szkieletowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	martwica kanalików nerkowych*, krwiomocz
Niezbyt często	niewydolność nerek**, martwica nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	gorączka**, dreszcze
Często	astenia, ból w klatce piersiowej, hipertermia, zapalenie błon śluzowych, obrzęk obwodowy
Niezbyt często	obrzęk
Badania diagnostyczne	
Często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi*, antygen wirusa cytomegalii dodatni, zwiększone białko C-reaktywne
Niezbyt często	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

* ciężka reakcja

** ciężka reakcja, w pojedynczych przypadkach zakończona zgonem

Działania niepożądane ważne pod względem medycznym

Objawy związane z uwalnianiem cytokin

Takie reakcje występują z powodu uwalniania cytokin i obejmują gorączkę, dreszcze, ból głowy, nudności, wymioty, tachykardię i zmiany krążeniowe. Reakcje takie można podsumować pod jednostką kliniczną zespołu uwalniania cytokin. Są one często obserwowane w czasie i po podaniu produktu Grafalon. Objawy zazwyczaj dobrze poddają się leczeniu. Możliwe jest podanie leków profilaktycznych w celu złagodzenia takich objawów.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje takie jak nagłe zaczerwienienie twarzy, wysypka, rumień, obrzęk, bezdech ze skurczem oskrzeli lub bez skurczu oskrzeli i kaszel są często obserwowane w czasie podawania i po podaniu. Reakcje te zazwyczaj dobrze reagują na leczenie. Podanie odpowiednich leków profilaktycznych może złagodzić takie objawy. Wystąpienie anafilaksji/wstrząsu anafilaktycznego wymaga niezwłocznego zakończenia wlewu. Choroba posurowicza, obserwowana w przypadku podawania produktu Grafalon przez długi czas leczenia i w mniejszych dawkach, ma rzadko ciężką postać i zazwyczaj dobrze reaguje na leczenie objawowe.

Zmiany hematologiczne

Przemijające zmiany liczby trombocytów i leukocytów, inaczej trombocytopenia i leukopenia, są często obserwowane po podaniu produktu Grafalon. Po podaniu produktu Grafalon bardzo często obserwowana jest niedokrwistość.

Infekcje

Pacjenci poddawani leczeniu immunosupresyjnemu mają zwiększoną podatność na infekcje. W pierwszym roku po przeszczepie narządu miąższowego u większości pacjentów, którzy otrzymali produkt Grafalon, rozwinęły się infekcje pochodzenia bakteryjnego, wirusowego lub grzybiczego. Infekcja dróg moczowych jest bardzo częstą infekcją bakteryjną, a bardzo często występujące infekcje wirusowe są wywołane wirusem cytomegalii (CMV). Często zgłaszane infekcje obejmują posocznicę bakteryjną, bakteryjne zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenia wirusem Herpes i kandydozę jamy ustnej. Zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV), zapalenie płuc wywołane CMV i zapalenie żołądka i jelit wywołane CMV są niezbyt często występującymi infekcjami wirusowymi. Kandydoza ogólnoustrojowa jest niezbyt częstą infekcją grzybiczą. Większość infekcji zazwyczaj reaguje na leczenie. Zgłaszano pojedyncze przypadki infekcji

zagrożających życiu lub nawet zakończonych zgonem. Odpowiednia obserwacja i leczenie profilaktyczne mogą zmniejszyć częstość występowania infekcji.

Nowotwory złośliwe

Częstość występowania nowotworów złośliwych po leczeniu produktem Grafalon jest ogólnie mała w badaniach i publikacjach i jest porównywalna z częstością występowania obserwowaną w przypadku stosowania innych skojarzonych leków immunosupresyjnych. Potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną zgłaszano wyłącznie u pacjentów poddanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych (1,7%).

Inne reakcje o znaczeniu medycznym

W powiązaniu z podawaniem produktu Grafalon rzadko zgłaszano przypadki (mniej niż u 1 na 1 000 pacjentów) hemolizy. W pojedynczych przypadkach hemolizy dochodziło do zgonu pacjenta.

Dzieci i młodzież

Aktualne dane są ograniczone. Dostępne dane wskazują, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Grafalon u dzieci i młodzieży zasadniczo nie różni się od profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zalecane jest natychmiastowe zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, leczenia przeciwgrzybiczego i antywirusowego. Należy przerwać leczenie produktem Grafalon i dostosować równoczesne leczenie immunosupresyjne zgodnie z hemogramem (zwłaszcza leukocyty i limfocyty). Należy ściśle kontrolować liczbę płytek i w razie konieczności rozpocząć terapię substytucyjną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek immunosupresyjny, immunoglobulina przeciw ludzkim limfocytom T (królicza). Kod ATC: L04AA04

Grafalon jest immunoglobuliną o działaniu immunosupresyjnym, zawierającą w wysokim mianie przeciwciała przeciw ludzkim limfocytom T.

Produkt uzyskuje się z surowicy królików immunizowanych ludzkimi limfoblastami T linii komórkowej Jurkat.

Poliklonalne przeciwciała obecne w Grafalon wiążą się z antygenami na powierzchni ludzkich limfocytów T

powodując spadek ich liczby. Głównymi mechanizmami niszczenia limfocytów T są: opsonizacja i rozpad pod wpływem aktywacji dopełniacza.

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że efekt działania Grafalon oparty jest m.in. na wiązaniu z receptorami CD2+, CD3+, CD4+/CD 28+, CD5+, CD7+, LFA-1+ i ICAM-1+ limfocytów. Receptory te charakteryzują zwłaszcza limfocyty T, chociaż CD5 obecny jest także na powierzchni proliferujących limfocytów B.

Poza tym, Grafalon hamuje samoistne tworzenie się rozetek ludzkich limfocytów T w obecności krwinek czerwonych barana.

Stosowanie Grafalon pozwala na przedłużenie allogenicznych przeszczepów skóry u małp *Rhesus*.

Produkt Grafalon jest w zasadzie pozbawiony przeciwciał powodujących reakcje krzyżowe z krwinkami czerwonymi, białkami osocza ludzkiego i błonami podstawnymi kłębuszków nerkowych.

Badanie dotyczące przeszczepu komórek macierzystych

Wyniki dwuletniego badania obserwacyjnego dotyczącego przeszczepu komórek macierzystych od dopasowanych niespokrewnionych dawców wykazały, że częstość występowania ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (aGVHD), przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (cGVHD) i śmiertelności z powodu GVHD była zmniejszona u pacjentów otrzymujących produkt Grafalon dodatkowo do standardowej profilaktyki GVHD.

Metody

Badanie, przeprowadzone w 10 krajach i 31 ośrodkach w Europie, było prospektywne, wieloośrodkowe i prowadzone metodą otwartej próby. 202 dorosłych pacjentów z nowotworami złośliwymi krwi było centralnie randomizowanych do grup terapeutycznych, otrzymujących cyklosporynę i metotreksat lub cyklosporynę, metotreksat i dodatkowo produkt Grafalon.

20 mg/kg produktu Grafalon podawano w dniu -3, dniu -2 i dniu -1 przed przeszczepem komórek macierzystych.

Pełną analizą, zgodnie z przyporządkowanym losowo leczeniem, objęto 201 pacjentów poddanych przeszczepowi komórek macierzystych z krwi obwodowej (n=164; 82%) lub ze szpiku kostnego (n=37, 18%) od niespokrewnionych dawców, po mieloablacyjnym leczeniu kondycjonującym (Grafalon n=103, kontrola n=98). Pierwszorzędowym punktem końcowym było wczesne niepowodzenie leczenia: ciężka aGVHD stopnia III-IV lub zgon w ciągu 100 dni od przeszczepu.

Wyniki

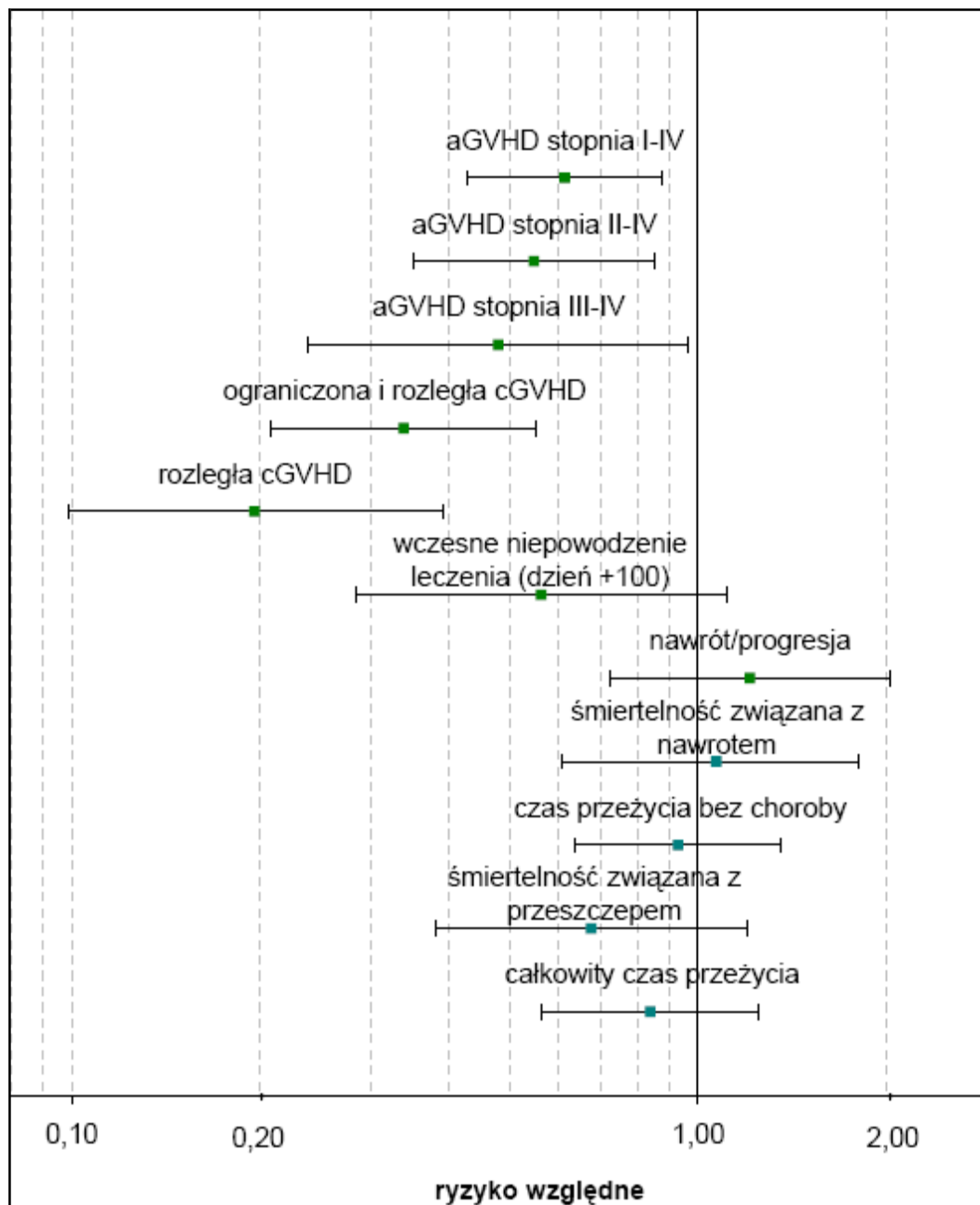
Dodanie produktu Grafalon do standardowej profilaktyki GVHD z zastosowaniem CsA i MTX prowadziło do zmniejszenia częstości występowania wszystkich postaci GVHD: aGVHD (grupy ciężkości, I-IV, II-IV i III-IV) i cGVHD (grupy ciężkości, ograniczona i rozległa). Nie zaobserwowano różnic między grupami terapeutycznymi odnośnie nawrotu, umieralności niezwiązanej z nawrotem i całkowitego przeżycia.

Pierwszorzędowy punkt końcowy: Częstość występowania wczesnego niepowodzenia leczeniem wynosiła 21,4% wobec 34,7% w grupie kontrolnej (skorygowany iloraz szans 0,56; CI [0,28-1,11]: p=0,0983).

Skumulowana częstość występowania aGVHD stopnia III-IV wynosiła 11,7% w grupie otrzymującej produkt Grafalon wobec 25,5% w grupie kontrolnej (skorygowany współczynnik ryzyka [HR] 0,48; CI [0,24-0,96]: p=0,0392). Skumulowana częstość występowania aGVHD stopnia II-IV wynosiła 33,0% w grupie otrzymującej produkt Grafalon wobec 52,0% w grupie kontrolnej (skorygowany HR 0,55; CI [0,35-0,85]: p=0,0077).

2-letnia skumulowana częstość występowania rozległej przewlekłej GVHD wynosiła 12,2% wobec 45,0% (skorygowany HR 0,196; CI [0,10-0,39]: p<0,0001).

Ryc. 1. Ryzyko względne produktu Grafalon w porównaniu z grupą kontrolną dla pierwszorzędowych i drugorzędowych parametrów skuteczności, skorygowane dla źródła komórek macierzystych i stanu choroby (estymator punktowy i 95% CI)



Dzieci i młodzież

Opublikowano wiele raportów dotyczących stosowania produktu leczniczego Grafalon u dzieci. Te raporty odzwierciedlają duże doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży oraz sugerują, że profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży nie różnią się zasadniczo od profili bezpieczeństwa stosowania i skuteczności obserwowanych u dorosłych.

Niemniej nie ma wyraźnej zgody w zakresie dawkowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży. Podobnie jak u pacjentów dorosłych, dawkowanie u dzieci i młodzieży zależy od wskazania, schematu podawania oraz stosowania w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Te informacje powinny być brane pod uwagę przez lekarza przed podejmowaniem decyzji o dawkowaniu u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Grafalon podaje się drogą dożylną i dlatego jego biodostępność wynosi 100%.

Grafalon podlega przemianie metabolicznej takiej, jak białka ustroju.
Nie są znane żadne nefizjologiczne metabolity.

Okres półtrwania Grafalon wynosi około 14 dni (w przypadku dawki 4mg/kg masy ciała przez okres ponad 7 dni).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania ostrej toksyczności zostały przeprowadzone na królikach i małpach *Rhesus*.

Nawet po dożylnym podaniu królikom dawki 900 mg/kg masy ciała nie obserwowano patologicznych zmian w obrazie klinicznym ani w badaniach hematologicznych.

Stosując dawkę 100 mg/kg masy ciała u małp *Rhesus*, tylko w pierwszych trzech dniach obserwowano lekkie zaburzenie ruchowe, przesunięcie w rozmazie granulocytów obojętnochłonnych oraz przejściowy spadek liczby retikulocytów i płytek krwi.

Badania toksyczności podostrej (przewlekłej) przeprowadzono na małpach *Rhesus*. Podawanie dożylne 300 i 500 mg/kg masy ciała/dobę, doprowadziło po 7 dniach (po dawce 300 mg) lub 5 dniach (po dawce 500 mg) do śmierci zwierząt. Objawy wskazywały na wstrząs anafilaktyczny z zapaścią krążeniową jako przyczynę śmierci.

W porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano wstrząs anafilaktyczny z zapaścią krążeniową.

W porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano spadek liczby limfocytów we wszystkich grupach otrzymujących różne dawki. Badania histologiczne oraz pozostałe badania hematologiczne były prawidłowe. Nie obserwowano aktywacji układu chłonnego u żadnego z doświadczalnych zwierząt.

W doświadczeniach na kotach w stanie czuwania wykluczono wpływ produktu Grafalon na ośrodkowy układ nerwowy.

Badania na kotach poddanych narkozie nie wykazały niepożądanych działań na układ krążenia.

Poza tym, Grafalon nie wykazał żadnego działania mutagennego w przypadku 3 różnych badań *in vitro*, zarówno z aktywacją metaboliczną jak i bez niej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Kwas fosforowy (85%) (do dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Grafalon koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie wolno mieszać z glukozą, krwią, produktami krwiopochodnymi, roztworami zawierającymi lipidy ani heparyną sodową.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Jednak pod względem mikrobiologicznym rozcieńczony produkt powinien być podany bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, podający lek odpowiada za czas i warunki przechowywania przed użyciem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 4.2.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie z 1 fiolką lub 10 fiolkami	zawierające 5 ml roztworu
Opakowanie z 1 fiolką lub 10 fiolkami	zawierające 10 ml roztworu

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6+7
82 166 Gräfelfing
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr 7331

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.10.1997r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.06.2013r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2021