

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Grafalon, 20 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg králičieho imunoglobulínu proti ľudským T-lymfocytom.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry až mierne opaleskujúci a bezfarebný až bleďožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Grafalon je indikovaný v kombinácii s ďalšími imunosupresívnymi liekmi na potlačenie imunitnej pôsobiacich buniek, ktoré sú príčinou akútnej rejekcie alebo choroby z reakcie štetu proti hostiteľovi (graft versus host disease – GVHD). Obvykle sa podáva pri nasledujúcich indikáciách:

Prevenčia akútnej rejekcie transplantátu u pacientov, ktorí dostali alogénne transplantáty solídnych orgánov
Grafalon je indikovaný v kombinácii s ďalšími imunosupresívnymi liekmi (napr. glukokortikosteroidmi, purínovými antagonistami, inhibítormi kalcineurínu alebo inhibítormi mTOR) na posilnenie imunosupresie po alogénnej transplantácii solídnych orgánov.

Liečba akútnej rejekcie v dôsledku rezistencie voči kortikosteroidom po alogénnej transplantácii solídnych orgánov

Grafalon je indikovaný na liečbu rejekčných epizód spôsobených akútnou rezistenciou voči kortikosteroidom po alogénnej transplantácii solídnych orgánov, ak sa terapeutický účinok liečby metylprednizolónom preukáže ako neuspokojivý.

Prevenčia choroby z reakcie štetu proti hostiteľovi (GVHD) u dospelých po alogénnej transplantácii kmeňových buniek (SCT)

Liek Grafalon je indikovaný na prevenciu choroby z reakcie štetu proti hostiteľovi (GVHD) u dospelých s hematologickými malignitami, ktoré nasledujú po transplantácii kmeňových buniek od najvhodnejších nepríbuzných darcov v kombinácii so štandardnou profylaxiou cyklosporínom A/metotrexátom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Grafalon smie predpisovať len lekár so skúsenosťami s používaním imunosupresívnej liečby po orgánovej transplantácii alebo s ohľadom na kondicionovanie pred transplantáciou kmeňových buniek. Grafalon sa musí podávať pod kvalifikovanou lekárskou kontrolou.

Dávkovanie

Dávka lieku Grafalon závisí od indikácie. Odporúčané dávky sú založené na telesnej hmotnosti.

Prevenčia akútnej rejekcie transplantátu u pacientov, ktorí dostali alogénne transplantáty solídnych orgánov
Odporúčaný rozsah dávok je 2 až 5 mg/kg/deň lieku Grafalon. Najbežnejšie dávky sú v rozsahu 3 až 4 mg/kg/deň. Liečba by sa mala začať v deň transplantácie pred, počas alebo bezprostredne po operácii. V závislosti od stavu pacienta, zvolenej dennej dávky a sprievodného imunosupresívneho liečebného režimu je odporúčaná dĺžka liečby 5 až 14 dní.

Liečba akútnej rejekcie v dôsledku rezistencie voči kortikosteroidom po alogénnej transplantácii solídnych orgánov

Odporúčaný rozsah dávok je 3 až 5 mg/kg/deň lieku Grafalon. Najbežnejšie dávky sú v rozsahu 3 až 4 mg/kg/deň. Trvanie liečby sa bude meniť v závislosti od stavu transplantovaného orgánu a klinickej odpovede, obvykle medzi 5 až 14 dňami.

Prevenčia choroby z reakcie štepú proti hostiteľovi (GVHD) u dospelých po alogénnej transplantácii kmeňových buniek (SCT)

Ako súčasť myeloablatívneho kondicionačného režimu pre transplantáciu kmeňových buniek sa odporúča dávka 20 mg/kg/d prípravku Grafalon, pričom sa obvykle začína od -3 až do -1 dňa pred SCT.

Pediatrická populácia

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Dostupné informácie ukazujú, že u pediatrických pacientov sa nevyžaduje iné dávkovanie než u dospelých pacientov.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie (po riedení lieku)

Grafalon je hypotonický infúzny koncentrát s hodnotou pH $3,7 \pm 0,3$ a nie je určený pre priamu injekciu. Pred intravenóznym podaním pacientovi sa musí zriediť roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Na udržanie požadovanej úrovne osmolality je doporučený riediaci pomer 1:7 (na 1 ml Grafalon je potrebné dodať 6 ml roztoku chloridu sodného). Vyššie pomery riedenia so sprievodnými vyššími úrovňami pH môžu mať za následok tvorbu častíc. Roztoky obsahujúce viditeľné častice sa nesmú používať.

Štandardné trvanie infúzie u transplantácie solídnych orgánov je 4 hodiny, zatiaľ čo u transplantácie kmeňových buniek sa odporúčajú doby infúzie medzi 4 až 12 hodinami. V prípade podania počas operácie je obvyklé trvanie infúzie 0,5 až 2 hodiny.

Počas podávania sa musia u pacienta dôkladne sledovať príznaky precitlivenosti alebo anafylaxie. Prvá dávka lieku Grafalon sa má podávať počas prvých 30 minút so zníženou rýchlosťou infúzie. Ak sa neobjavia žiadne príznaky neznášanlivosti, môže sa rýchlosť infúzie zvýšiť. V prípade anafylaktických alebo anafylaktoidných reakcií musí byť zodpovedný lekár pripravený promptne reagovať na takúto príhodu a použiť primeranú liečbu.

Ako alternatíva k infúzii centrálnym venóznym katétrom sa môže zvoliť veľká periférna žila s vysokým prietokom. Na zlepšenie systémovej a lokálnej znášanlivosti sa odporúča podať pred infúziou metylprednizolón a/alebo antihistaminiká. Je potrebné zvážiť štandardné hygienické ošetrenie miesta podania injekcie, zníženie rýchlosti infúzie a/alebo zmenu venózneho prístupového miesta.

Sodná soľ heparínu sa nesmie pridávať do infúzneho roztoku lieku Grafalon, ani podávať tou istou cestou pozri časť 6.2.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Grafalon je kontraindikovaný u pacientov s bakteriálnymi, vírusovými alebo mykotickými a parazitárnymi infekciami, ktoré nie sú pod primeranou terapeutickou kontrolou.

Grafalon je kontraindikovaný u pacientov s transplantátom solídneho orgánu, ktorí majú závažnú trombocytopéniu, t. j. menej ako 50 000 krvných doštičiek/ μ l, pretože Grafalon môže zvýšiť trombocytopéniu, a teda zvýšiť riziko krvácania.

Grafalon je kontraindikovaný u pacientov s malígnymi nádormi s výnimkou prípadov, keď je súčasťou liečby transplantácia kmeňových buniek.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti, ktorí dostávajú Grafalon, musia byť liečení v zariadeniach, ktoré sú prístrojovo a personálne primerane vybavené laboratórnymi a podpornými liečebnými prostriedkami, aby boli schopné v prípade potreby poskytnúť záchrannú liečbu. Grafalon sa musí podávať a monitorovať pod kvalifikovanou lekárskou kontrolou.

Reakcie z precitlivenosti

Pri podávaní lieku Grafalon boli pozorované reakcie z precitlivenosti.

Pred prvým podaním lieku Grafalon sa odporúča zistiť, či má pacient podľa anamnézy alergickú predispozíciu, najmä na králičie proteíny.

V prípade opätovnej expozície vo forme opätovnej liečby liekom Grafalon alebo liečby prípravkami králičích imunoglobulínov od iných výrobcov sa zvyšuje riziko vzniku anafylaktickej reakcie v dôsledku možnej senzibilizácie počas predchádzajúcej liečby.

Závažná trombocytopenia

Liečba liekom Grafalon sa musí prerušiť alebo zastaviť u pacientov s transplantátom solídneho orgánu, u ktorých sa vyvíja závažná trombocytopenia (t. j. menej ako 50 000 krvných doštičiek/ μ l), pretože Grafalon môže zvýšiť trombocytopeniu, a teda zvýšiť riziko krvácania. Klinický personál by mal byť pripravený na vhodné núdzové opatrenia.

Hepatické poruchy

Grafalon sa má podávať obzvlášť opatrne pacientom s chorobami pečene. Skôr existujúce poruchy zrážanlivosti sa môžu zhoršiť. Odporúča sa starostlivé monitorovanie trombocytov a koagulačných parametrov.

Kardiovaskulárne poruchy

Grafalon sa má podávať obzvlášť opatrne pacientom so známymi alebo predpokladanými kardiovaskulárnymi poruchami. U pacientov s hypotenziou alebo dekompenzáciou srdca s ortostatickými príznakmi (napr. bezvedomie, slabosť, vracanie, nauzea) sa má zvážiť spomalenie/prerušenie infúzie.

Infekcie

Imunosupresívna liečba vo všeobecnosti zvyšuje riziko infekcií. Pacienti liečení liekom Grafalon sú vystavení zvýšenému riziku rozvoja bakteriálnych, vírusových, mykotických a/alebo parazitárnych infekcií. Indikované sú primerané liečebné opatrenia a monitorovanie.

Vakcinácia

Počas liečby liekom Grafalon musia byť pacienti informovaní o tom, že vakcinácia neživou vakcínou môže byť menej účinná. Vakcinácia živým oslabeným vírusom je u pacientov podstupujúcich imunosupresívnu liečbu kontraindikovaná.

Upozornenie na nakažlivé látky

Štandardné opatrenia zamerané na predchádzanie infekciám vznikajúcim ako dôsledok použitia liekov pripravených z ľudského materiálu zahŕňajú výber darcov, skríning jednotlivých darov na špecifické markery infekcie a začlenenie efektívnych výrobných postupov na inaktiváciu alebo odstránenie vírusov. Napriek tomu sa možnosť prenosu nakažlivých látok podávaním liekov, ktoré boli vyrobené z ľudských materiálov, nedá celkom vylúčiť. To platí aj o neznámych alebo novoobjavených vírusoch a iných patogénoch. Vykonané preventívne opatrenia pre liek Grafalon sa považujú za účinné proti obaleným vírusom, ako je napríklad vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy typu B (HBV) a vírus hepatitídy typu C (HCV) a proti neobaleným vírusom hepatitídy A a parvovírusu B19.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Imunosupresívne lieky

Okrem lieku Grafalon sa bežne podávajú ďalšie sprievodné imunosupresívne lieky. Nebola pozorovaná žiadna priama interakcia medzi liekom Grafalon a kortikosteroidmi, purínovými antagonistami, inhibítormi kalcineurínu alebo inhibítormi mTOR. Avšak súčasné podávanie týchto liekov môže zvýšiť riziko infekcie, trombocytopenie a anémie. Preto je nutné starostlivo monitorovať pacientov, ktorým sa podáva kombinovaná imunosupresívna liečba a odporúča sa primerané prispôsobenie liečebného režimu.

Vakcinácia

Vakcinácia živým oslabeným vírusom je u pacientov podstupujúcich imunosupresívnu liečbu kontraindikovaná. Odpoveď protilátok na iné vakcíny môže byť znížená (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje získané skúmaním u zvierat. Klinické údaje získané skúmaním u gravidných alebo dojčiacich žien nie sú k dispozícii.

Gravidita

Potenciálne riziko pre plod nie je známe. Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná obozretnosť.

Dojčenie

Prinajmenšom ľudský imunoglobulín môže potenciálne preniknúť cez placentárnu bariéru alebo sa vylúčiť do ľudského materského mlieka. Preto rozhodnutie o liečení gravidných alebo dojčiacich žien musí urobiť ošetrojúci lekár na základe vyhodnotenia pomeru rizík a prínosov.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Grafalon je imunoglobulínový liek s imunosupresívnymi vlastnosťami. Nežiaduce účinky všeobecne známych kategórií zahŕňajú symptómy súvisiace s uvoľňovaním cytokínu, reakcie z precitlivenosti, ako napríklad anafylaxia a iné alergické fenomény, zvýšenú náchylnosť k infekciám a výskyt malignít.

Charakter a frekvencia nežiaducich reakcií popísaných v tejto časti boli analyzované v integrovanej bezpečnostnej analýze na základe 6 klinických štúdií pozostávajúcich z 242 pacientov u indikácií prevencie rejekcie u pacientov, ktorí dostali obličkový transplantát (136 pacientov) a úpravy stavu pred autológnu transplantáciu kmeňových buniek (106 pacientov). U 94 % analyzovaných pacientov sa prejavil najmenej jeden nežiaduci účinok. Skladba hlásených nežiaducich účinkov reflektuje bežné komplikácie typicky sa objavujúce po patričných procedúrach; transplantácia obličiek (infekcia močových ciest, zlyhanie obličiek) a autológna transplantácia kmeňových buniek (pancytopénia, mukózne podráždenie).

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené a klasifikované nežiaduce účinky pozorované u lieku Grafalon podľa frekvencií výskytu a tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované podľa nasledovnej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Infekcia CMV*, infekcia močových ciest*
Časté	bakteriálna sepsa**, pneumónia**, pyelonefritída*, herpesová infekcia, chrípka, orálna kandidóza, bronchitída, rinitída, sinusitída, nazofaryngitída, kožná infekcia
Menej časté	infekcia v mieste vpichu katétra, infekcia Epstein-Barrovým vírusom, gastrointestinálna infekcia, erysipelas, infekcia rany
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté	lymfoproliferatívna porucha*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	anémia
Časté	pancytopénia**, trombocytopenia, leukopénia
Menej časté	polycytémia
Poruchy imunitného systému	
Časté	anafylaktický šok**, anafylaktická reakcia, precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	hyperlipidémia
Menej časté	retencia tekutín, hypercholesterolémia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy, triaška
Časté	parestézia
Poruchy oka	
Časté	svetloplachosť
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	tachykardia
Poruchy ciev	
Veľmi časté	začervenanie
Časté	hypotenzia*, venookluzívna choroba, hypertenzia
Menej časté	šok**, lymfokéla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	dyspnoe
Časté	kašeľ, krvácanie z nosa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	vracanie, nauzea, hnačka, bolesť brucha
Časté	stomatitída
Menej časté	ingvinálna hernia*, refluxná ezofagitída, dyspepsia
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Časté	hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	erytém, pruritus, vyrážka
Menej časté	liekový exantém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	myalgia, artralgia, bolesť chrbta, muskuloskeletálna stuhnutosť
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	tubulárna nekróza obličiek*, hematúria
Menej časté	zlyhanie obličiek**, nekróza obličiek*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	pyrexia**, zimnica
Časté	asténia, bolesť v hrudníku, prehriatie, zápal sliznice, periférny edém
Menej časté	edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zvýšenie krvného kreatinínu*, pozitívny test na antigén cytomegalovírusu, zvýšenie C-reaktívneho proteínu
Menej časté	zvýšenie pečenečných enzýmov

* závažná reakcia

**** závažná reakcia, v ojedinelých prípadoch s fatálnym výsledkom**

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Symptómy súvisiace s uvoľňovaním cytokínov

Tieto reakcie sa vyskytujú v dôsledku uvoľňovania cytokínov a zahŕňajú horúčku, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, tachykardiu a zmeny krvného obehu. Tieto reakcie možno zhrnúť pod klinickú jednotku syndrómu uvoľňovania cytokínov. Často sa pozorujú počas podávania alebo po podaní lieku Grafalon. Tieto symptómy sa obvykle dajú dobre zvládnuť. Na zmiernenie symptómov možno podať profylaktickú medikáciu.

Reakcie z precitlivenosti

Reakcie ako začervenanie, vyrážka, erytém, edém, dyspnoe s bronchospazmom alebo bez neho a kašeľ sú často pozorované počas podávania a po jeho skončení. Tieto reakcie obvykle dobre reagujú na liečbu. Podanie vhodnej profylaktickej medikácie môže tieto symptómy zmierniť. Výskyt anafylaxie/anafylaktického šoku si vyžaduje okamžité ukončenie infúzie. Sérová choroba, ktorá býva pozorovaná pri podávaní lieku Grafalon počas dlhotrvajúcej liečby a v menších dávkach, je zriedkavo závažná a obvykle dobre reaguje na symptomatickú liečbu.

Hematologické zmeny

Po podaní lieku Grafalon sa často pozorujú prechodné zmeny počtu trombocytov a leukocytov, inak dokumentované ako trombocytopénia a leukopénia. Po podaní lieku Grafalon sa veľmi často pozoruje anémia.

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívnou liečbou majú zvýšenú náchylnosť k infekciám. V prvom roku po transplantácii solídneho orgánu u väčšiny pacientov, ktorí dostali liek Grafalon, sa rozvinula infekcia bakteriálneho, vírusového alebo mykotického pôvodu. Veľmi častou bakteriálnou infekciou je infekcia močových ciest; vírusové infekcie sú veľmi často zapríčinené CMV. Medzi často pozorované infekcie patrí bakteriálna sepsa, bakteriálna pneumónia, pyelonefritída, herpetické vírusové infekcie a orálna kandidóza. Infekcie EBV, pneumónia CMV a gastroenteritída CMV sú menej časté vírusové infekcie. Systémová kandidóza je menej častá plesňová infekcia. Väčšina infekcií sa dá obvykle dobre zvládnuť liečbou. Ojedinele boli pozorované aj infekcie ohrozujúce život alebo dokonca smrteľné infekcie. Primerané sledovanie a profylaktická liečba môžu znížiť výskyt infekcií.

Malignita

Výskyt malignity objavujúcej sa po liečbe liekom Grafalon je v rámci štúdií a publikácií vo všeobecnosti nízky a porovnateľný s výskytom pozorovaným u iných kombinácií imunosupresívnych medikácií. Posttransplantačné lymfoproliferatívne choroby boli hlásené výhradne u pacientov, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek (1,7 %).

Hemolýzy

V súvislosti s podávaním prípravku Grafalon boli hlásené zriedkavé prípady hemolýzy (menej ako u 1 z 1 000 pacientov), v ojedinelých prípadoch fatálne.

Pediatrická populácia

V súčasnosti sú dostupné iba obmedzené údaje. Dostupné údaje ukazujú, že profil bezpečnosti Grafalonu sa u pediatrických pacientov v podstate neodlišuje od údajov pozorovaných u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča okamžité nasadenie širokospektrálnych antibiotík, antimykotickej a antivírusovej liečby. Liečba liekom Grafalon sa musí prerušiť a každá iná súbežná imunosupresívna liečba sa musí upraviť podľa hemogramu (najmä v prípade leukocytov a lymfocytov). Pozorne sa musí sledovať počet krvných doštičiek a podľa vhodnosti nasadiť substitučná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunopreparáty, selektívne imunosupresívum, ATC kód: L04AA04

Grafalon je izolovaný zo séra králikov imunizovaných ľudskými T-lymfoblastmi z ľudskej Jurkatovej bunkovej línie.

Grafalon ako roztok polyklonálnych protilátok proti T-bunkám má priamy efekt na T-bunky, ktorý vedie k ich deplécii.

Hlavným mechanizmom deplécie T-buniek je opsonizácia a lýza aktiváciou komplementového systému.

Publikované výsledky *in vivo* aj *in vitro* testov ukazujú, že účinok je popri ostatných účinkoch vyvolaný viazaním na receptory CD2+, CD3+, CD4+/CD28+, CD5+, CD7+, LFA-1+ a ICAM-1+ lymfocyty, ktorými súvisia najmä T-lymfocyty. CD5 je tiež exprimovaný na povrch proliferujúcich B-lymfocytov. Spontánnej tvorbe roziet ľudských T-lymfocytov sa liekom Grafalon zabráni. Transplantačné prežitie alogenických kožných transplantátov pri opici druhu Rhesus sa predĺži následným použitím lieku.

Štúdia o transplantácii kmeňových buniek

Štúdia dvojročného sledovania výsledkov transplantácie kmeňových buniek so spárovanými nepříbuznými darcami štepov ukázala, že výskyt akútnej choroby z reakcie štepu proti hostiteľovi (aGVHD), chronickej GVHD (cGVHD) a mortality v dôsledku GVHD sa znížil u pacientov, ktorí dostávali Grafalon ako dodatok k štandardnej profylaxii GVHD.

Metódy:

Táto prospektívna, otvorená, multicentrická štúdia sa uskutočnila v 10 krajinách a 31 centrách naprieč Európou. 202 dospelých pacientov s hematologickými malignitami bolo centrálné randomizovaných do terapeutických skupín, ktoré dostávali cyklosporín a metotrexát spolu s alebo bez dodatočnej dávky prípravku Grafalon. Pacientom bolo podávaných 20 mg/kg telesnej hmotnosti prípravku Grafalon v deň -3, -2 a -1 pred SCT. 201 pacientov, ktorí sa podrobili transplantácii štepov periférnej krvi (n = 164; 82 %) alebo kostnej drene (n = 37; 18 %) od nepříbuzných darcov po myeloablatívnom kondicionovaní bolo začlenených do kompletnej analytickej súpravy a analyzovaných podľa ich náhodne pridelennej liečby (Grafalon n = 103, kontrolná skupina n = 98). Primárnym koncovým bodom štúdie bolo včasné zlyhanie liečby: ťažká aGVHD III-IV stupňa alebo smrť v priebehu 100 dní po transplantácii.

Výsledky:

Pridanie prípravku Grafalon k štandardnej profylaxii GVHD malo za následok zníženie výskytu všetkých foriem GVHD: akútna GVHD (skupiny závažnosti: I-IV, II-IV a III-IV) a chronická GVHD (skupiny závažnosti: limitovaná a extenzívna). Pokiaľ ide o relaps, nerelapsovú mortalitu a celkové prežitie neboli medzi liečebnými skupinami žiadne rozdiely.

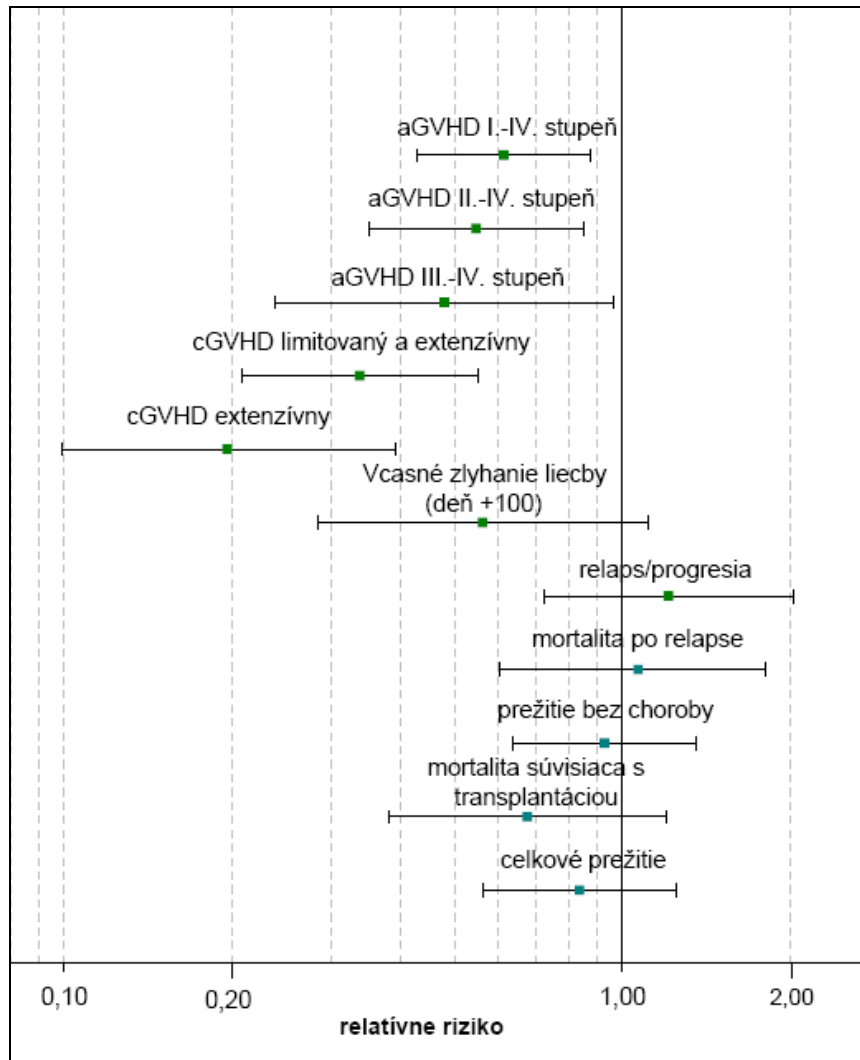
Primárny koncový bod: výskyt včasného zlyhania liečby bol 21,4 % oproti 34,7 % v kontrolnej skupine (upravený pomer pravdepodobnosti 0,56, CI [0,28–1,11]; p = 0,0983).

Kumulatívny výskyt aGVHD III–IV stupňa bol v skupine Grafalon 1,7 % oproti 25,5 % v kontrolnej skupine (upravený pomer rizika [hazard ratio – HR] 0,48, CI [0,24–0,96]; p = 0,0392). Kumulatívny výskyt reakcie aGVHD II–IV stupňa bol v skupine Grafalon 33,0 % oproti 52,0 % v kontrolnej skupine (prispôbené HR 0,55, CI [0,35–0,85]; p = 0,0077).

2-ročný kumulatívny výskyt extenzívnej chronickej GVHD bol 12,2 % oproti 45,0 % (upravený HR 0,196, CI [0,10-0,39]; $p < 0,0001$).

Obrázok 1

Relatívne riziko Grafalon v porovnaní s kontrolnou skupinou u primárnych a sekundárnych parametrov účinnosti upravené podľa zdroja kmeňových buniek a stavu ochorenia (bodový odhad a interval spoľahlivosti CI 95 %)



Pediatrická populácia

O používaní Grafalonu u detí boli publikované viaceré správy. Tieto správy odzrkadľujú širokú klinickú skúsenosť s týmto liekom u pediatrických pacientov a naznačujú, že profily bezpečnosti a účinnosti u pediatrických pacientov sa v podstate neodlišujú od tých, pozorovaných u dospelých.

Avšak neexistuje jasný konsenzus ohľadne dávkovania u pediatrických pacientov. Podobne ako u dospelých závisí dávkovanie u pediatrických pacientov od indikácie, režimu dávkovania a kombinácie s inými imunosupresívnymi látkami. Lekár to má vziať do úvahy pred rozhodnutím o vhodnom dávkovaní u pediatrických pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Grafalon sa podáva intravenózne a tým má 100 % biodostupnosť.

Grafalon je v organizme metabolizovaný rovnako ako iné telesné bielkoviny. Žiadne nefyziologické metabolity neboli zistené. Polčas Grafalonu je asi 14 dní (pri dávkovaní 4 mg/kg telesnej hmotnosti viac ako 7 dní).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Testy na akútnu toxicitu sa uskutočnili na králikoch a na opiciach druhu Rhesus.

Ani pri vnútrožilovom podávaní 900 mg/kg telesnej hmotnosti neboli preukázané patologické zmeny klinického stavu na králikoch alebo vo výsledku hematologického testu.

Pri dávkovaní 100 mg/kg telesnej hmotnosti sa pri opiciach druhu Rhesus pozorovalo len prvé 3 dni ľahké obmedzenie motoriky, zmena v neutrofilných granulocytoch v hemograme a časovo obmedzené zníženie retikulocytov a trombocytov.

Subakútna (chronická) toxicita sa uskutočnila na opici Rhesus. Intravenózna aplikácia 300 a 500 mg/kg telesnej hmotnosti/deň viedla na 7. deň (300 mg) a na 5. deň (500 mg) k uhynutiu experimentálnych zvierat. Toxické symptómy indikovali anafylaktický šok s kolapsom obehového systému ako príčinu uhynutia experimentálnych zvierat.

V porovnaní s kontrolnou skupinou bol zistený znížený počet lymfocytov vo všetkých dávkových skupinách. Histologické nálezy a ostatné hematologické nálezy boli v normálnom rozsahu. Aktivácia lymfatických orgánov sa nemohla určiť pri žiadnych experimentálnych zvieratách.

Vplyv na CNS použitím lieku Grafalon možno vylúčiť podľa výsledkov testov uskutočnených na mačke pri vedomí. Pokusy neukázali žiadne nežiaduce kardiovaskulárne účinky.

Ďalej, liek Grafalon nemá žiadny mutagénny účinok na základe výsledkov vykonaných v troch rozličných *in vitro* testoch, s metabolickou aktiváciou aj bez nej.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného

Kyselina fosforečná (85 %) (na úpravu pH)

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Infúzny koncentrát Grafalon sa nesmie miešať s glukózou, krvou, krvnými derivátmi, roztokmi obsahujúcimi lipidy ani so sodnou soľou heparínu.

Na odber Grafalonu z injekčných liekoviek a prípravu infúzneho roztoku sa nesmú používať injekčné striekačky s obsahom silikónu.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita nariedeného roztoku bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote miestnosti. Avšak z mikrobiologického hľadiska sa má nariedený produkt použiť okamžite. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania pred použitím sú na zodpovednosť používateľa.

Nie je určené na viacnásobné odbery.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

Pokyny pre prípravu a podávanie tohto lieku, pozri časť 4.2.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie s 1 alebo 10 injekčnými liekovkami obsahujúcimi 5 ml roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6 + 7
82166 Gräfelfing
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0229/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júla 2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. augusta 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

November 2024