

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Grafalon[®], 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: anti-humani T limfocitni imunoglobulin kunića

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata sadrži 20 mg anti-humanog T imfocitnog imunoglobulina kunića.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar do blago opalescentan i bezbojan do slabo žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Grafalon je indikovano u kombinaciji sa drugim imunosupresivima za supresiju imunokompetentnih ćelija, koje prouzrokuju akutno odbacivanje transplantata ili bolest „kalem protiv domaćina” (engl. *graft versus host disease*, GVHD). Lek se obično primenjuje za sledeće indikacije:

Prevenција akutnog odbacivanja transplantata kod primaoca alogenih transplantata solidnih organa

Grafalon je indikovano u kombinaciji sa drugim imunosupresivima (npr. glukokortikosteroidi, antagonisti purina, inhibitori kalcineurina ili inhibitori mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) za potenciranje imunosupresije posle alogene transplantacije solidnih organa.

Lečenje akutnog odbacivanja transplantata sa rezistencijom na steroide posle alogene transplantacije solidnih organa

Grafalon je indikovano za lečenje akutne krize odbacivanja transplantata sa rezistencijom na steroide posle alogene transplantacije solidnih organa, ukoliko se terapijsko dejstvo metilprednizolonom ispostavilo kao nezadovoljavajuće.

Prevenција bolesti „kalem protiv domaćina” (GVHD) kod odraslih posle alogene transplantacije matičnih ćelija (engl. *stem cell transplantation*, SCT)

Grafalon je indikovano za sprečavanje bolesti „kalem protiv domaćina” (GVHD) kod odraslih sa hematološkim malignitetima posle transplantacije matičnih ćelija podudarnih nesrodnih donora u kombinaciji sa standardnom profilaksom ciklosporin A /metotreksat.

4.2. Doziranje i način primene

Grafalon treba da propisuju isključivo lekari, koji imaju odgovarajuće iskustvo u primeni imunosupresiva. Grafalon se mora davati pod odgovarajućim lekarskim nadzorom.

Doziranje

Doza leka Grafalon zavisi od indikacije. Preporuke za doziranje zavise od telesne mase.

Sprečavanje akutnog odbacivanja transplantata kod pacijenata primalaca alogenih transplantata solidnih organa

Preporučena dnevna doza iznosi 2 do 5 mg leka Grafalon /kg telesne mase/dan. Najčešće se daju doze od 3 do 4 mg/kg telesne mase/dan. Treba da se počne sa terapijom na dan transplantacije pre, za vreme ili neposredno posle operacije. U zavisnosti od stanja pacijenta, odabrane dnevne doze i istovremeno primenjenih drugih imunosupresiva, preporučeno trajanje terapije je od 5 do 14 dana.

Lečenje akutnog odbacivanja transplantata sa rezistencijom na steroide posle alogene transplantacije solidnih organa

Preporučena dnevna doza iznosi 3 do 5 mg Grafalon/kg telesne mase/dan. Najčešće se daju doze od 3 do 4 mg/kg telesne mase/dan. Trajanje terapije varira u zavisnosti od stanja transplantiranog organa i kliničkog odgovora i obično iznosi od 5 do 14 dana.

Prevenција bolesti „kalem protiv domaćina”(GVHD) kod odraslih posle alogene transplantacije matičnih ćelija (SCT)

Kao deo mijeloablativnog režima pripreme za transplantaciju matičnih ćelija, preporučena doza iznosi 20 mg/kg/dan leka Grafalon, po pravilu počevši od dana -3 do dana -1 pre transplantacije matičnih ćelija.

Pedijatrijska populacija

Trenutno raspoloživi podaci opisani su u odeljcima 4.8 i 5.1, ali ne mogu se dati preporuke o doziranju. Raspoložive informacije ukazuju da doziranje kod pedijatrijskih pacijenata ne treba da se razlikuje od doziranja kod odraslih pacijenata.

Način primene

Grafalon je hipotoničan rastvor za infuziju čija pH vrednost iznosi $3,7 \pm 0,3$, koji se ne može direktno upotrebiti. Pre nego što se lek intravenski primeni, koncentrat za rastvor za infuziju se mora razblažiti fiziološkim rastvorom (0,9 % rastvorom natrijum hlorida). Preporučuje se razblaženje 1:7 (na 1 mL leka Grafalon dodati 6 mL fiziološkog rastvora) da bi se održao željeni nivi osmolalnosti. Veća razblaženost dovodi do veće vrednosti pH i mogućeg stvaranja čvrstih čestica u rastvoru. Rastvori koji sadrže vidljive čestice ne mogu se upotrebljavati.

Kod transplantacije solidnih organa standardno trajanje infuzije je 4 sata dok se kod transplantacije matičnih ćelija preporučuje trajanje infuzije od 4 do 12 sati. Kod intraoperativnog davanja vreme infuzije je obično od 0,5 do 2 sata.

Za vreme primene leka, pacijenta treba neprekidno nadgledati i obratiti pažnju na simptome reakcija preosetljivosti ili anafilakse. Prvu dozu leka Grafalon treba dati sa smanjenom brzinom infuzije tokom prvih 30 minuta. Ako ne dođe do pojave reakcija intolerancije, brzina infuzije se može povećati. U slučaju anafilaktične ili anafilaktoidne reakcije, nadležni lekar mora biti u stanju da hitno reaguje na događaj i obavezno primeni odgovarajuću terapiju.

Kao alternativa infuziji preko centralnog venskog katetera, mogu se koristiti periferne vene velikog promera i velike protočnosti. Za poboljšanje sistemske i lokalne podnošljivosti preporučuje se davanje metilprednizolona i/ili antihistaminika pre infuzije. Pored uobičajene higijenske pripreme mesta injekcije, a treba razmotriti smanjenje brzine infuzije i/ili promenu mesta venskog pristupa.

Heparin-natrijum se ne sme mešati sa rastvorom infuzije leka Grafalon, niti se sme davati preko istog infuzionog seta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Grafalon je kontraindikovan kod pacijenata sa bakterijskim, virusnim, parazitskim ili gljivičnim infekcijama koje se ne mogu uspešno lečiti.

Grafalon je kontraindikovan kod primalaca transplantata solidnih organa sa teškom trombocitopenijom, manje od 50000 trombocita/ mikrolitru, jer može dalje da pojača trombocitopeniju i tako poveća rizik od krvarenja.

Grafalon je kontraindikovan kod pacijenata sa malignim tumorima, osim ako se u okviru lečenja sprovodi transplantacija matičnih ćelija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lečenje lekom Grafalon se sprovodi samo u ustanovama koje raspolažu odgovarajućim medicinskim resursima i adekvatno obučanim osobljem. Grafalon mora da se daje pod odgovarajućim kvalifikovanim lekarskim nadzorom.

Reakcije preosetljivosti

Tokom primene Grafalon registrovane su reakcije preosetljivosti.

Pre prvog davanja leka Grafalon preporučuje se da se proverí da li kod pacijenta u anamnezi postoji zabeležena alergijska reakcija, posebno na proteine kunića.

U slučaju ponovljene terapije lekom Grafalon ili lečenja lekovima drugih proizvođača koji sadrže imunoglobulin kunića, povećan je rizik od razvoja anafilaktičke reakcije zbog moguće senzibilizacije tokom prethodne terapije.

Teška trombocitopenija

Kod primalaca transplantata solidnih organa, kod kojih se razvila teška trombocitopenija (npr. manje od 50000 trombocita/ mikrolitru), treba privremeno ili trajno prekinuti lečenje lekom Grafalon, jer Grafalon dalje pojačava trombocitopeniju što povećava rizik od krvarenja. Medicinsko osoblje mora biti spremno da obezbedi odgovarajuću urgentnu terapiju.

Oboljenja jetre

Kod pacijenata sa oboljenjem jetre mora se biti posebno oprezan prilikom primene leka Grafalon. Postojeći poremećaji koagulacije mogu se pogoršati. Preporučuje se pažljivo praćenje broja trombocita i parametara koagulacije.

Kardiovaskularna oboljenja

Kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem ili sumnjom na ovo oboljenje, mora se obratiti posebna pažnja prilikom primene leka Grafalon. Kod pacijenata sa hipotonijom ili srčanom dekompenzacijom sa ortostatskim simptomima (npr. gubitak svesti, slabost, povraćanje i mučnina) treba uzeti u obzir usporavanje/prekid infuzije.

Infekcije

U principu, imunosupresivna terapija povećava rizik od infekcije. Kod pacijenata, koji se leče lekom Grafalon postoji povećan rizik od razvoja bakterijskih, virusnih, parazitskih i/ili gljivičnih infekcija. Neophodne su odgovarajuće mere monitoringa i lečenja. Kod pacijenata koji se podvrgavaju transplantaciji matičnih ćelija preporučuje se praćenje serološkog statusa na CMV i EBV, kao i adekvatna preventivna terapija.

Vakcinacija

Pacijente treba informisati da primena vakcina sa mrtvim virusima za vreme lečenja lekom Grafalon može biti manje delotvorna. Vakcinacija sa atenuisanim živim virusima je kontraindikovana kod imunosuprimiranih pacijenata.

Upozorenja o prenosivim agensima

Standardne mere za prevenciju infekcija usled primene lekova dobijenih iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj (engl. *pool*) plazmi, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Bez obzira na to, kada se primenjuju lekovi pripremljeni od humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene. Preduzete mere se smatraju efektivnim za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i hepatitisa C (HCV) kao i za viruse bez omotača kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija.

Imunosupresivi

Pored leka Grafalon istovremeno se rutinski primenjuju i drugi imunosupresivi. Nisu uočene direktne interakcije između leka Grafalon i kortikosteroida, antagonista purina, inhibitora kalcineurina ili inhibitora mTOR. Bez obzira na to, istovremeno davanje ovih lekova može da poveća rizik od infekcije, trombocitopenije i anemije. Stoga, pacijente koji primaju kombinovanu imunosupresivnu terapiju treba pažljivo pratiti, a preporučuje se i odgovarajuće prilagođavanje doziranja.

Vakcinacija

Vakcinacija atenusanim živim vakcinama je kontraindikovana kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji. Odgovor antitela na druge vakcine može biti umanjen (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema raspoloživih kliničkih podataka iz studija na životinjama. Nema raspoloživih kliničkih podataka kod trudnica i dojilja.

Trudnoća

Mogući rizik za fetus nije poznat. Treba preduzeti mere predostrožnosti kada se ovaj lek propisuje trudnicama.

Dojenje

Humani imunoglobulin potencijalno prolazi kroz placentu i osim toga kod žena može da pređe u majčino mleko. Stoga, lekar treba da donese odluku o lečenju trudnica i dojilja na osnovu procene koristi i rizika.

Fertilitet

Nema podataka o uticaju leka na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Grafalon je imunoglobulinski preparat sa imunosupresivnim osobinama. U dobro poznata neželjena dejstva koja su povezana sa grupom kojoj pripada ovaj lek spadaju simptomi koji se odnose na oslobađanje citokina, reakcije preosetljivosti, kao što su anafilaksa i alergijske reakcije, povećana osetljivost na infekcije i pojava maligniteta.

Vrsta i učestalost opisanih neželjenih dejstava leka procenjeni su u integrisanoj analizi bezbednosti leka na osnovu 6 kliničkih studija kod ukupno 242 pacijenta, u indikacijama sprečavanje odbacivanja organa kod primalaca transplantata bubrega (136 pacijenata) i priprema pre alogene transplantacije matičnih ćelija (106

pacijenata). Kod približno 94% ispitanih pacijenata došlo je barem do jednog neželjenog dejstva leka. Vrsta neželjenih dejstava obuhvata uobičajene komplikacije nakon određenih procedura - transplantacije bubrega (infekcija mokraćnih puteva, otkazivanje bubrega) i alogene transplantacije matičnih ćelija (pancitopenija, zapaljenje sluzokože).

U sledećoj tabeli su navedena i klasifikovana poznata neželjena dejstva leka Grafalon prema učestalosti i klasama sistema i organa. Učestalosti je definisana prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

Neželjena dejstva leka Grafalon

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često	pancitopenija**, trombocitopenija, anemija, leukopenija
Povremeno	policitemija
Kardiološki poremećaji	
Često	tahikardija
Poremećaji oka	
Često	fotofobija
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	povraćanje, mučnina, dijareja, bol u truhu
Često	stomatitis
Povremeno	refluksni ezofagitis, dispepsija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često	povišena telesna temperatura**, jeza
Često	astenija, bol u grudnom košu, hipertermija, zapaljenje sluzokože, periferni edem
Povremeno	edem
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	hiperbilirubinemija
Poremećaji imunskog sistema	
Često	anafilaktični šok**, anafilaktična reakcija, preosetljivost
Infekcije i infestacije	
Veoma često	CMV infekcija*, infekcija mokraćnih puteva*
Često	bakterijska sepsa**, pneumonija**, pijelonefritis*, herpes infekcija, grip, oralna kandidijaza, bronhitis, rinitis, sinuzitis, nazofaringitis, infekcija kože
Povremeno	infekcija na mestu uvođenja katetera, Epstein-Barr virusna infekcija, infekcija gastrointestinalnog trakta, erizipel, infekcija rane
Ispitivanja	
Često	porast koncentracije kreatinina u krvi*, pozitivan nalaz na citomegalo virus-antigen, povišene vrednosti C-reaktivnog proteina
Povremeno	povišene vrednosti enzima jetre
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	hiperlipidemija
Povremeno	retencija tečnosti, hiperholesterolemija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	mialgija, artralgija, bol u leđima, ukočenost
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	

Često	limfoproliferativna oboljenja*
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	glavobolja, tremor
Često	parestezija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često	nekroza bubrežnih tubulusa*, hematurija
Povremeno	bubrežna insuficijencija**, nekroza bubrega*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često	dispnea
Često	kašalj, epistaksa
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	eritem, svrab, osip
Povremeno	medikamentozni egzantem
Vaskularni poremećaji	
Veoma često	naleti crvenila sa osećajem vrućine
Često	pad krvnog pritiska*, venookluzivna bolest, hipertenzija
Povremeno	šok**, limfokela

* ozbiljna reakcija

** ozbiljna reakcija, u pojedinačnim slučajevima sa smrtnim ishodom

Neželjena dejstva leka od posebnog značaja

Simptomi koji su u vezi sa oslobađanjem citokina

U reakcije koje su povezane sa oslobađanjem citokina spadaju povišena telesna temperatura, jeza, glavobolja, mučnina, povraćanje, tahikardija i cirkulatorne promene. Ove reakcije se mogu klinički obuhvatiti izrazom sindrom oslobađanja citokina. Često se pojavljuju prilikom ili posle davanja leka Grafalon. Simptomi se uglavnom dobro kontrolišu. Profilaktički lekovi se mogu primeniti kako bi se izbegli navedeni simptomi.

Reakcije preosetljivosti

Često za vreme ili posle davanja infuzije nastupaju reakcije kao što su crvenilo, osip, eritem, edem, dispnea, sa ili bez bronhospazma i kašalj. Ove reakcije obično dobro odgovaraju na lečenje. Davanjem odgovarajućeg profilaktičkog leka navedeni simptomi postaju blaži. Ako nastupi anafilaktični šok treba odmah prekinuti davanje infuzije. Serumna bolest se javlja ako se lek Grafalon daje tokom dužeg vremenskog perioda i u nižim dozama, retko je ozbiljna i obično dobro reaguje na simptomatsku terapiju.

Hematološke promene

Prolazne promene broja trombocita i leukocita, trombocitopenija i leukopenija su često uočavane posle davanja leka Grafalon, kao i anemija.

Infekcije

Kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji postoji povećana sklonost ka infekcijama. Kod većine pacijenata kod kojih je primenjen Grafalon, u prvoj godini posle transplantacije solidnih organa došlo je do razvoja bakterijskih, virusnih ili gljivičnih infekcija. Infekcije mokraćnih puteva su veoma česte bakterijske infekcije; virusne infekcije veoma često prouzrokuje citomegalo virus (CMV). U često prijavljivane infekcije spadaju bakterijska sepsa, bakterijska pneumonija, pijelonefritis, infekcije virusom herpesa i oralne kandidijaze.

Infekcija EBV, CMV pneumonija i CMV gastroenteritis su virusne infekcije koje su povremeno prijavljivane. Sistemska kandidijaza može da se javi povremeno. Većinu infekcija je, po pravilu, moguće izlečiti odgovarajućom terapijom. Poznati su pojedinačni slučajevi infekcija koje su bile životno ugrožavajuće, pa i sa smrtnim ishodom. Stepem infekcije se može smanjiti odgovarajućim monitoringom i profilaktičnom terapijom.

Malignitet

Učestalost pojave maligniteta posle lečenja lekom Grafalon je u svim studijama i publikacijama mala i uporediva je sa drugim imunosupresivima. Posttransplantaciona limfoproliferativna bolest opisana je isključivo kod pacijenata nakon alogene transplantacije matičnih ćelija (1,7%).

Druge reakcije od medicinskog značaja

Retko (kod manje od 1 od 1000 pacijenata) registrovana je pojava hemolize, sa smrtnim ishodom u pojedinačnim slučajevima.

Pedijatrijska populacija

Trenutno raspoloživi podaci su ograničeni. Raspoložive informacije ukazuju da se bezbednosni profil leka Grafalon kod pedijatrijskih pacijenata u principu ne razlikuje od bezbednosnog profila uočenog kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se hitno davanje antibiotika širokog spektra, antimikotika i antivirusnih lekova. Lečenje lekom Grafalon mora da se prekine, a doziranje svih ostalih imunosupresiva koji se istovremeno primenjuju treba prilagoditi u zavisnosti od krvne slike (posebno prema broju leukocita i limfocita). Broj trombocita mora da se neprekidno kontroliše; odmah treba da se počne sa supstitucionom terapijom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi; selektivni imunosupresivi

ATC šifra: L04AA04

Grafalon je poliklonski anti-humani T limfocitni imunoglobulin poreklom od kunića imunizovanih Jukat ćelijama (humana limfoblastoidna ćelijska linija). Ekspresija markera T-ćelija na Jurkat ćelijama odgovara dejstvu leka Grafalon na limfocite. U leku Grafalon su dokazana antitela protiv drugih površinskih antigena Jurkat ćelija.

Kod analize subgrupa limfocita kod pacijenata koji su dobijali Grafalon, pokazalo se smanjenje onih subgrupa limfocita koje nose na površini proteine koji su ispoljeni nakon imunizacije Jurkat ćelijskom linijom.

Grafalon deluje citotoksično na ljudske limfocite. Prema raspoloživim podacima, aktivirani limfociti su na to više osetljivi.

Grafalon nije prouzrokovao aktiviranje T-ćelija (preko CD3) ili limfocita, već je blokirao aktiviranje T-ćelija anti-CD3 antitelima.

Grafalon je smanjio migraciju humanih melanomskih ćelija vezivanjem za adhezivne molekule.

Antiadhezivne osobine (anti-LFA-1 i anti-ICAM-1 aktivnost) bi mogle da objasne da se pri davanju leka Grafalon, renalni otpor krvnih sudova i retencija limfocita u bubregu smanjuju, ukoliko su svinjski bubrezi perfundirani sa humanim limfocitima, koji su sa, odnosno bez leka Grafalon bili inkubirani.

Kod rezus majmuna, Grafalon je produžio preživljavanje transplantata kože. U ovom modelu očigledno je postojala imunosupresija i nastupila je leukopenija i limfopenija. Kod cinomolgus majmuna, Grafalon je putem inhibicije adhezije limfocita i neutrofilnih granulocita povoljno delovao na oštećenje za vreme ishemije i reperfuzije.

Kod pacijenata sa transplantiranim bubrezima, koji su prema standardnoj terapijskoj šemi bili lečeni lekom Grafalon, broj leukocita i trombocita se smanjio, ali se u roku od 10 dana posle transplantacije opet normalizovao. I broj limfocita, kao i brojevi subpopulacija limfocita, su se značajno smanjili. Nastupilo je i smanjenje CD2, CD3, CD4 i CD8. Dok se CD8 u roku od prvih 20 postoperativnih dana normalizovao, to kod CD2, CD3 i CD4 nije bio slučaj.

Efekat standardne terapije sa lekom Grafalon na limfocitnu subpopulaciju i na dugotrajno smanjenje odnosa CD4/CD8, može da se registruje u periodu do 66 meseci.

Posle davanja visoke pojedinačne doze od 9 mg/kg telesne mase leka Grafalon, povišeni su TNF- i IL-10, dok se IL12p40 neznatno smanjio, a IL-12p70 nije bio stimulisan.

Studija o transplantaciji matičnih ćelija

Rezultati dvogodišnje studije o transplantaciji matičnih ćelija nesrodnih donora pokazali su da je incidenca akutne „kalem protiv domaćina” bolesti (aGVHD), hronične GVDH (cGVHD), i mortaliteta usled GVHD bila umanjena kod pacijenata koji su dodatno primili Grafalon uz standardnu profilaksu odnosu na one koji su primali samo GVHD standardnu profilaksu

Metoda:

Studija je bila studija faze 3, prospektivna, otvorena, randomizovana, multicentrična studija sprovedena u 10 zemalja i 31-om centru u Evropi. Dve stotine dva odrasla pacijenta sa hematološkim malignim oboljenjima su centralno randomizovana u dve grupe ispitanika. Jedna grupa (98 pacijenata) primala je standardnu profilaksu sa ciklosporinom i metotreksatom, dok je druga grupa (103 pacijenta) primala lek Grafalon uz standardnu profilaksu; 20 mg/kg leka Grafalon je davano dana -3, dana -2 i dana -1 pre transplantacije matičnih ćelija. Dve stotine jedan pacijent, kod kojih je urađena transplantacija putem periferne krvi (n=164; 82%) ili koštane srži (n=37; 18%) nesrodnih donora nakon mijeloablativnog kondicioniranja su bili uključeni u kompletnu alanizu, i analizirani su prema njihovom slučajno određenim lečenju (Grafalon n=103, kontrola n=98). Primarni parametar praćenja ishoda bio je rani neuspeh terapije: težina aGVHD stepena III - IV ili smrtni ishod u roku od 100 dana nakon transplantacije.

Rezultati:

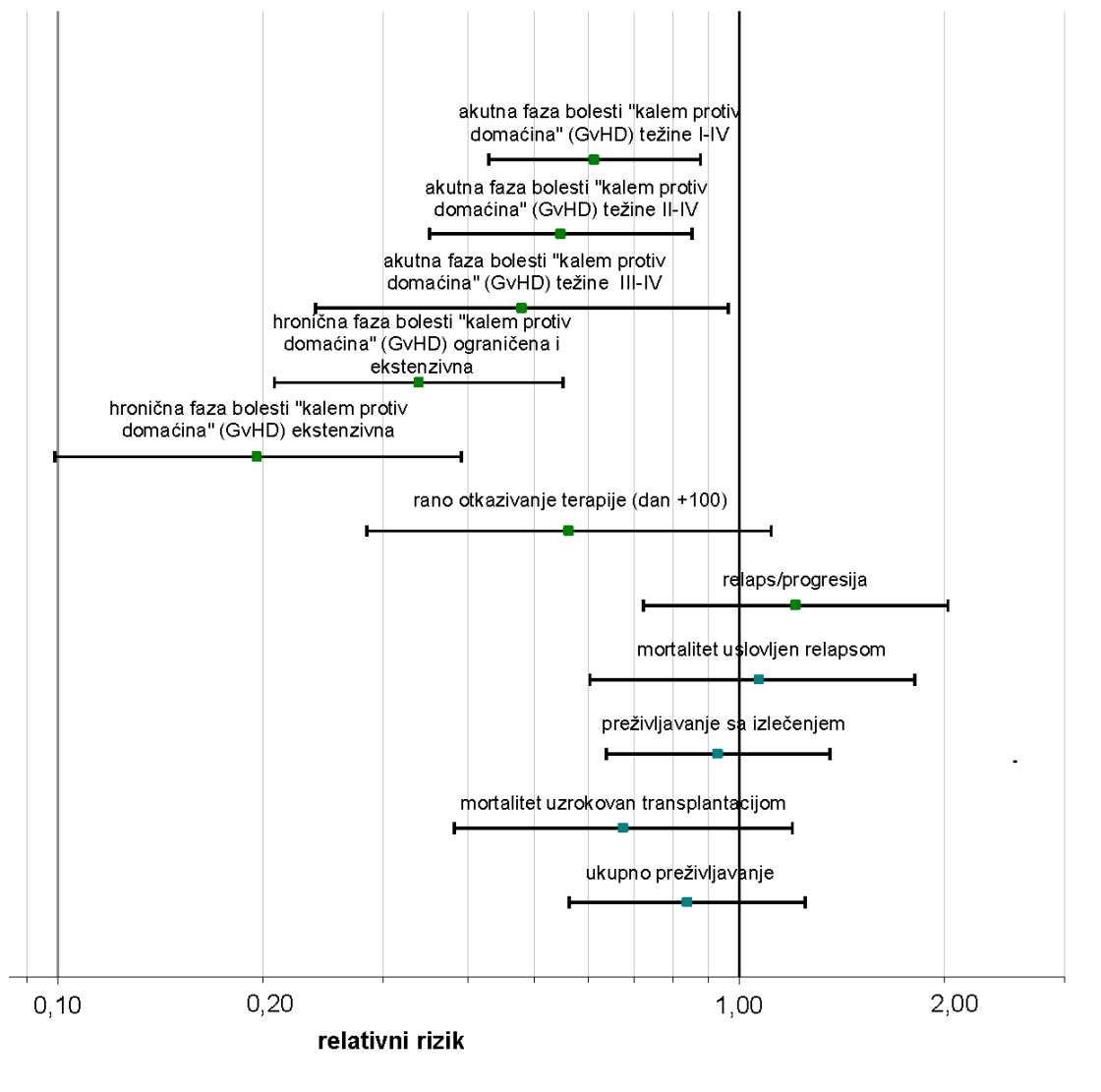
Dodavanjem leka Grafalon standardnoj profilaksi dovelo je do smanjenja aGVHD (težine , I-IV, II-IV i III-IV) i cGVHD (ograničena i ekstenzivna forma). Nije bilo razlike između lečenih grupa u pogledu relapsa, ne-relapsnog mortaliteta i ukupnog preživljavanja.

Primarni parametar praćenja ishoda: Incidenca ranog neuspeha terapije je iznosila 21,4%, u poređenju sa 34,7% u kontrolnoj grupi (prilagođeni odnos šansi (engl. *odds ratio*) 0,56, CI [0,28-1,11]; p=0,0983). Kumulativna incidenca aGVHD stepena III-IV iznosila je 11,7% u Grafalon grupi u odnosu na 25,5% u kontrolnoj grupi (prilagođeni *hazard ratio* [HR] 0,48, CI [0,24-0,96]; p=0,0392). Kumulativna incidenca

aGVHD tepena II-IV je iznosila 33,0% u Grafalon grupi u odnosu na 52,0% u kontrolnoj grupi (prilagođen HR 0,55, CI [0,35-0,85]; p=0,0077).

Dvogodišnje post-transplantaciono praćenje incidence ekstenzivne forme cGVHD kod primene Grafalona iznosila je 12,2% u odnosu na 45,0% (prilagođen HR 0,196, CI [0,10-0,39]; p<0,0001).

Slika 1 Relativni rizik profilakse sa lekom Grafalon u odnosu na kontrolnu grupu bez profilakse lekom Grafalon za parametre primarne i sekundarne efikasnosti (estimator tačke i 95% CI)



Pedijatrijska populacija

Objavljeni su višestruki izveštaji vezani za upotrebu leka Grafalon kod dece. Ti izveštaji odražavaju široko kliničko iskustvo sa ovim lekom kod pedijatrijskih pacijenata i dovode do zaključka da se profil bezbednosti i efikasnosti kod pedijatrijskih pacijenata u principu ne razlikuje od profila zabeleženog kod odraslih. Međutim, ne postoji jasan konsenzus vezan za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata. Kao što je to slučaj kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata doziranje zavisi od indikacije, režima davanja i kombinacije sa drugim imunosupresivnim sredstvima. Lekari treba da uzmu to u obzir pre donošenja odluke o odgovarajućem doziranju kod pedijatrijskih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Grafalon se primenjuje intravenskim putem, tako da ima bioraspoloživost 100%.

Grafalon podleže istom metabolizmu kao i svi endogeni proteini.

Poluvreme eliminacije Grafalon iznosi približno 14 dana, (kod doziranja od 4 mg/kg telesne mase/dan preko 7 dana) i varira između 4 i 45 dana, zavisno od doze i trajanja primene.

Prema istraživanjima poznatim iz literature, specifična antitela T-ćelija bivaju brže eliminisana nego ukupna IgG frakcija kunića.

Podaci o farmakokinetici su poznati iz toksikoloških istraživanja. Grafalon se brzo resorbuje a polako eliminiše. Sistemtska izloženost je bila proporcionalna dozi kod svih primenjenih doza, pri ponovljenom davanju se povećala i nije pokazala razlike među polovima. Sa prednizolonom nisu uočene interakcije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U okviru pretkliničkih toksikoloških ispitivanja Grafalon je bio ispitivan u studijama pojedinačnih doza na kunićima, makaki i rezus majmunima, kao i u studijama sa ponovljenim davanjem doza kod rezus majmuna. Grafalon se dobro podnosio. Neka od uočenih dejstava se odnose na specifičnu farmakodinamsku aktivnost leka Grafalon; prouzrokuje imunosupresiju i izraženi pad broja limfocita, pogotovo T-limfocita. U visokim dozama (250 do 300 mg/kg telesne mase) kod rezus majmuna uočene su anafilaktičke reakcije. Kod istovremenog davanja prednizolona smanjila se toksičnost leka Grafalon. Nije uočena serumska bolest, a u odnosu na primenu Grafalon monoterapije uočeno je vidno poboljšanje kliničkih znakova.

U farmakološkom istraživanju bezbednosti leka na mačkama, nije primećeno delovanje na centralni nervni sistem, kardiovaskularni ili respiratorni sistem.

Nije primećena genotoksična aktivnost, lokalna iritacija, niti antitela na bazalnu membranu glomerula.

Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat

Fosforna kiselina (85%)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Grafalon koncentrat za rastvor za injekciju ne sme da se meša sa glukozom, krvlju, derivatima krvi, rastvorima koji sadrže lipide ili heparin-natrijumom.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon razblaženja

Potvrđena je hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora za upotrebu 24 sata na sobnoj temperaturi.

Sa mikrobiološkog aspekta razblaženi rastvor se mora odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i način čuvanja su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Bočice čuvati u pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Za uslove čuvanja nakon razblaženja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (tip II) sa gumenim zatvaračem obloženim teflonom (osnovni polimer hlorbutil/butil) fiksiranim aluminijumskim poklopcem.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 ili 10 bočica sa po 5 mL rastvora i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za pripremu i davanje razblaženog infuzionog rastvora videti u odeljku 4.2.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.
Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Grafalon, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 5 mL, (20mg/mL)
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-05409-17-001

Grafalon, koncentrat za rastvor za infuziju, 10 x 5mL, (20mg/mL)
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-05411-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.01.2008.
Datum poslednje obnove dozvole: 17.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2018.