

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Grafalon 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 20 mg truša imūnglobulīna pret cilvēka T limfocītiem. (anti-human T-lymphocyte immunoglobulin from rabbits)

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs vai nedaudz opalescējošs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Grafalon kombinācijā ar citām imūnsupresīvām zālēm ir indicēts imūnkompetento šūnu nomākšanai, kas izraisa akūtu atgrūšanas reakciju vai transplantāta reakciju pret saimnieku. Parasti to lieto šādu indikāciju gadījumā:

Akūtas transplantāta atgrūšanas reakcijas profilaksei pacientiem, kuri saņem alogēnus parenhimatozo orgānu transplantātus

Grafalon kombinācijā ar citām imūnsupresīvām zālēm (piem., glikokortikosteroīdiem, purīna antagonistiem, kalcineirīna inhibitoriem vai mTOR inhibitoriem) ir indicēts imūnsupresijas pastiprināšanai pēc alogēnas parenhimatozā orgāna transplantācijas.

Akūtas, pret kortikosteroīdiem rezistentas atgrūšanas reakcijas ārstēšanai pēc alogēnas parenhimatozā orgāna transplantācijas

Grafalon ir indicēts akūtu, pret kortikosteroīdiem rezistentu atgrūšanas reakciju ārstēšanai pēc alogēnas parenhimatozā orgāna transplantācijas, ja ārstēšana ar metilprednizolonu ir izrādījusies neveiksmīga.

Transplantāta reakcijas pret saimnieku (*graft-versus-host disease* – GVHD) profilaksei pieaugušiem pacientiem pēc alogēnas cilmes šūnu transplantācijas (CŠT)

Grafalon ir paredzēts lietošanai transplantāta reakcijas pret saimnieku (GVHD) profilaksei pieaugušajiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem pēc cilmes šūnu transplantācijas no saderīgiem neradniecīgiem donoriem kombinācijā ar ciklosporīna A/metotreksāta standarta profilaksi.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Grafalon drīkst izrakstīt tikai ārsti ar pieredzi imūnsupresīvas terapijas lietošanā. Grafalon jāievada kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā.

Devas

Grafalon deva ir atkarīga no indikācijas. Ieteicamās devas aprēķina, pamatojoties uz ķermeņa svaru.

Akūtas transplantāta atgrūšanas reakcijas profilakse pacientiem, kuri saņem alogēnus parenhimatozo orgānu transplantātus

Ieteicamais Grafalon devas diapazons ir no 2 līdz 5 mg/kg/dienā. Visbiežāk izmantotais devas diapazons ir no 3 līdz 4 mg/kg/dienā. Ārstēšana jāuzsāk transplantācijas dienā – pirms operācijas, operācijas laikā vai tūlīt pēc operācijas. Atkarībā no pacienta stāvokļa, izvēlētās dienas devas un vienlaicīgi lietotās imūnsupresīvās terapijas shēmas ieteicamais ārstēšanas ilgums ir no 5 līdz 14 dienām.

Akūtas, pret kortikosteroīdiem rezistentas atgrūšanas reakcijas ārstēšana pēc alogēnas parenhimatozā orgāna transplantācijas

Ieteicamais Grafalon devas diapazons ir no 3 līdz 5 mg/kg/dienā. Visbiežāk izmantotais devas diapazons ir no 3 līdz 4 mg/kg/dienā. Ārstēšanas ilgums atšķirsies atkarībā no transplantētā orgāna stāvokļa un klīniskās atbildes reakcijas, parasti – 5 līdz 14 dienas.

Transplantāta reakcijas pret saimnieku (GVHD) profilaksei pieaugušiem pacientiem pēc alogēnas cilmes šūnu transplantācijas (CŠT)

Mieloablācijas shēmu ietvaros pirms cilmes šūnu transplantācijas ieteicamā Grafalon deva ir 20 mg/kg/dienā, ko parasti sāk ievadīt no -3. dienas līdz -1. dienai pirms CŠT.

Pediātriskā populācija

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Pieejamā informācija liecina, ka pediātriskiem pacientiem nav nepieciešamas citas devas kā pieaugušiem pacientiem.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai (pēc atšķaidīšanas)

Grafalon ir hipotonisks koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ar pH  $3,7 \pm 0,3$ , un tas nav paredzēts tūlītējai injekcijai. Tas pirms intravenozas ievadīšanas pacientam jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu. Ieteicamā atšķaidīšanas attiecība, lai saglabātu nepieciešamo osmolaritātes pakāpi, ir 1:7 (1 ml Grafalon jāpievieno 6 ml nātrija hlorīda šķīduma). Izmantojot augstāku atšķaidīšanas attiecību ar augstāku pH vērtību, iespējama daļiņu veidošanās. Šķīdumus, kas satur redzamas daļiņas, nedrīkst lietot. Standarta infūzijas laiks parenhimatoza orgāna transplantācijas gadījumā ir 4 stundas, bet cilmes šūnu transplantācijas gadījumā ieteicama 4 līdz 12 stundas ilga infūzija. Veicot infūziju operācijas laikā, parasti tiek izmantota 0,5 – 2 stundas ilga infūzija.

Ievadīšanas laikā pacients rūpīgi jānovēro, vai neattīstās paaugstinātas jutības vai anafilakses simptomi. Ievadot pirmo Grafalon devu, pirmās 30 infūzijas minūtes infūzijas ātrums jāsamazina. Ja nenovēro nepanesības simptomus, infūzijas ātrumu var palielināt. Anafilaktiskas vai anafilaksei līdzīgas reakcijas gadījumā ārstējošajam ārstam jābūt sagatavotam nekavējoties novērst šādu situāciju, un viņam jānodrošina atbilstoša ārstēšana.

Alternatīvs veids infūzijai caur centrālo venozo katetru ir infūzija lielā perifērā vēnā ar ātru asins plūsmu. Pirms infūzijas ieteicams ievadīt metilprednizolonu un/vai antihistamīna līdzekļus, lai uzlabotu sistēmisko un vietējo panesamību. Jāievēro standarta higiēnas prasības injekcijas vietai, infūzijas ātruma samazināšana un/vai venozās pieejas vietas maiņa.

Grafalon infūziju šķīdumam nedrīkst pievienot nātrija heparīnu vai arī nātrija heparīna ievadīšanai izmantot to pašu ievadīšanas ceļu skatīt 6.2. apakšpunktu.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grafalon ir kontrindicēts pacientiem ar bakteriālām, vīrusu vai sēnīšu infekcijām, kā arī parazitāru infekcijām, kas netiek atbilstoši ārstētas.

Grafalon ir kontrindicēts pacientiem ar parenhimatozo orgānu transplantātiem, kuriem ir smaga trombocitopēnija, t.i., trombocītu skaits ir mazāks nekā 50 000/ $\mu$ l, jo Grafalon var pastiprināt trombocitopēniju un tādējādi palielināt asiņošanas risku.

Grafalon ir kontrindicēts pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem, izņemot gadījumus, kad ārstēšanas ietvaros veikta cilmes šūnu transplantācija.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuri saņem Grafalon, jāuzturas telpās, kurās pieejams atbilstošs laboratorijas un medicīnisko palīgierīču aprīkojums un personāls, lai nepieciešamības gadījumā varētu sniegt neatliekamo palīdzību. Grafalon ievadīšana un pacienta uzraudzība jāveic kvalificētam medicīnas darbiniekam.

##### Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēc Grafalon ievadīšanas ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām.

Pirms Grafalon pirmās ievadīšanas ieteicams noskaidrot, vai pacientam anamnēzē nav nosliece uz alerģijām, īpaši alerģija pret truša olbaltumvielām.

Atkārtotas ekspozīcijas gadījumā – veicot atkārtotu ārstēšanu ar Grafalon vai ārstēšanu ar citu ražotāju truša imūnglobulīna preparātiem, anafilaktiskās reakcijas risks palielinās, jo iespējama sensibilizācija iepriekšējās terapijas laikā.

##### Smaga trombocitopēnija

Ārstēšana ar Grafalon jāpārtrauc vai jābeidz pacientiem ar parenhimatozo orgānu transplantātiem, kuriem attīstās smaga trombocitopēnija (t.i., trombocītu skaits mazāks nekā 50 000/ $\mu$ l), jo Grafalon var pastiprināt trombocitopēniju un tādējādi palielināt asiņošanas risku. Klīnikas personālam jābūt sagatavotam atbilstošas neatliekamās palīdzības sniegšanai.

##### Aknu darbības traucējumi

Ievadot Grafalon pacientiem ar aknu slimībām, jāievēro īpaša piesardzība. Var saasināties esoši asins reces traucējumi. Ieteicams rūpīgi kontrolēt trombocītu skaitu un asinsreces rādītājus.

##### Sirds un asinsvadu funkcijas traucējumi

Ievadot Grafalon pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību vai aizdomām par šādu slimību, jāievēro īpaša piesardzība. Pacientiem ar hipotensiju vai sirds dekompensāciju un ortostatiskiem simptomiem (piem., bezsamaņu, vājumu, vemšanu, sliktu dūšu) jāapsver infūzijas ātruma samazināšana/pārtraukšana.

##### Infekcijas

Imūnsupresīva terapija palielina vispārējo infekciju risku. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēmuši Grafalon, pastāv paaugstināts bakteriālas, vīrusu, sēnīšu un/vai parazītu infekcijas attīstības risks. Nepieciešama atbilstoša uzraudzība un ārstēšana. Pacientiem, kuriem tiek veikta cilmes šūnu transplantācija, ieteicama citomegalovīrusa un Epšteina-Barra vīrusa statusa kontrole un atbilstoša profilaktiskā terapija.

##### Vakcinācija

Pacienti jāinformē, ka Grafalon terapijas laikā var nebūt pietiekami efektīva vakcinācija ar vakcīnām, kas nesatur dzīvus vīrusus. Vakcinācija ar dzīvu, novājinātu vīrusu vakcīnām pacientiem ar nomāktu imunitāti ir kontrindicēta.

##### Brīdinājums par infekciju ierosinātāju pārvešanu

Standarta profilakses pasākumi, lai novērstu inficēšanos, lietojot no cilvēka organisma sastāvdaļām izgatavotas zāles, ietver donoru izvēli, individuālo asins paraugu skrīningu uz specifiskiem infekciju marķieriem un efektīvu ražošanas pasākumu ieviešanu vīrusu inaktivācijai/iznīcināšanai. Neskatoties uz to, ievadot zāles, kas izgatavotas no cilvēka organisma sastāvdaļām, nevar pilnībā izslēgt infekciju izraisītāju pārvešanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jauniem vīrusiem un citiem patogēniem.

Grafalon ražošanā izmantotie pasākumi tiek uzskatīti par efektīviem vīrusiem ar apvalku, piemēram, cilvēka imūndeficīta vīrusam (HIV), B hepatīta vīrusam (HBV), C hepatīta vīrusam (HCV), A hepatīta vīrusam bez apvalka un parvovīrusam B19.

## Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

#### Imūnsupresīvas zāles

Papildus Grafalon bieži vienlaicīgi lieto citas imūnsupresīvas zāles. Nav novērota tieša mijiedarbība starp Grafalon un kortikosteroīdiem, purīna antagonistiem, kalcineirīna inhibitoriem vai mTOR inhibitoriem. Tomēr vienlaicīga šo zāļu lietošana var palielināt infekciju, trombocitopēnijas un anēmijas risku. Tādēļ pacienti, kuri saņem kombinētu imūnsupresīvu terapiju, rūpīgi jāuzrauga, un viņiem ieteicams atbilstoši pielāgot terapijas shēmu.

#### Vakcinācija

Pacientiem ar nomāktu imunitāti ir kontraindicēta vakcinācija ar dzīvu, novājinātu vīrusu vakcīnām. Var būt pavājināta antivielu atbildes reakcijas veidošanās pēc vakcinācijas ar citām vakcīnām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Nav pieejami dati par dzīvniekiem. Nav pieejami klīniskie dati grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.

#### Grūtniecība

Iespējamais risks auglim nav zināms. Nozīmējot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

#### Barošana ar krūti

Cilvēka imūnglobulīns var šķērsot placentāro barjeru vai izdalīties mātes pienā. Tādēļ lēmumu par grūtnieces vai sievietes, kas baro bērnu ar krūti, ārstēšanu jāpieņem ārstējošajam ārstam, un tam jābūt balstītam uz riska/ieguvuma izvērtējumu.

#### Fertilitāte

Nav pieejami dati par auglību.

### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

#### Drošuma profila kopsavilkums

Grafalon ir imūnglobulīns ar imūnsupresīvām īpašībām. Ar šīs grupas zāļu lietošanu ir saistītas šādas, labi zināmas nevēlamās blakusparādības: simptomi, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanos, paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, anafilakse un citas alerģiskas reakcijas, paaugstināta jutība pret infekcijām un ļaundabīgo audzēju attīstība.

Šajā apakšpunktā aprakstīto blakņu raksturs un sastopamības biežums tika analizēts, veicot integrētu drošības analīzi, kam par pamatu tika izmantoti 6 klīniskie pētījumi, kuros piedalījās 242 pacienti ar šādām indikācijām: atgrūšanas reakcijas profilakse pacientiem pēc nieru transplantācijas (136 pacienti) un sagatavošana pirms cilmes šūnu transplantācijas (106 pacienti). 94% no analizētajiem pacientiem attīstījās vismaz viena blakusparādība. Blakusparādības, par kurām tika ziņots, daļēji atbilda parastajām komplikācijām, kas attīstās pēc attiecīgajām procedūrām, nieru transplantācijas (urīnceļu infekcija, nieru mazspēja) un alogēnas cilmes šūnu transplantācijas (pancitopēnija, gļotādu iekaisums).

Turpmākajā tabulā uzskaitītas blakusparādības, par kurām ziņots Grafalon lietošanas laikā: tās klasificētas atbilstoši sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežuma grupas ir definētas atbilstoši šādiem nosacījumiem:  
ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži	CMV infekcija*, urīnceļu infekcija*
Bieži	bakteriāla sepse**, pneimonija**, pielonefrīts*, herpes infekcija, gripa, mutes kandidoze, bronhīts, rinīts, sinusīts, nazofaringīts, ādas infekcija
Retāk	infekcija katetra ievietošanas vietā, Epšteina-Barra vīrusa infekcija, kuņģa-zarnu trakta infekcija, roze, brūču infekcija
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	
Bieži	limfoproliferatīvi traucējumi*
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	anēmija
Bieži	pancitopēnija**, trombocitopēnija, leukopēnija
Retāk	policitēmija
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	anafilaktiskais šoks**, anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Bieži	hiperlipidēmija
Retāk	šķidruma aizture, hiperholesterinēmija
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	galvassāpes, trīce
Bieži	parestēzija
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži	fotofobija
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži	tahikardija
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	piesarkums
Bieži	hipotensija*, aknu vēnu oklūzija, hipertensija
Retāk	šoks**, limfocēle
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Ļoti bieži	elpas trūkums
Bieži	klepus, deguna asiņošana
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži	vemšana, slikta dūša, caureja, sāpes vēderā
Bieži	stomatīts
Retāk	refluksa ezofagīts, dispepsija
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	hiperbilirubinēmija
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Bieži	eritēma, nieze, izsitumi
Retāk	zāļu izraisīti izsitumi
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Bieži	mialģija, artralģija, muguras sāpes, kaulu-muskuļu stīvums
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	tubulāra nieru nekroze*, hematūrija
Retāk	nieru mazspēja**, nieru nekroze*
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži	pireksija**, drebuļi
Bieži	astēnija, sāpes krūtīs, hipertermija, gļotādas iekaisums, perifēra tūska
Retāk	tūska
<b>Izmeklējumi</b>	

Bieži	paaugstināta kreatinīna līmenis asinīs*, pozitīvs citomegalovīrusa antigēns, paaugstināts C reaktīvā olbaltuma līmenis
Retāk	paaugstināta aknu enzīmu līmenis

\* nopietna reakcija.

\*\* nopietna reakcija, atsevišķos gadījumos ar letālu iznākumu.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### **Simptomi, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanu**

Šīs reakcijas attīstās citokīnu atbrīvošanās dēļ un tās ietver drudzi, drebuļus, galvassāpes, sliktu dūšu, vemšanu, tahikardiju un izmaiņas asins cirkulācijā. Šīs reakcijas var apvienot zem klīniskā nosaukuma „citokīnu atbrīvošanās sindroms”. Tās bieži novēro Grafalon ievadīšanas laikā vai pēc tās. Simptomi parasti labi padodas ārstēšanai. Lai mazinātu simptomus, var profilaktiski ievadīt zāles.

#### **Paaugstinātas jutības reakcijas**

Ievadīšanas laikā un pēc tās bieži novēro šādas reakcijas: piesarkumu, izsitumus, eritēmu, tūsku, elpas trūkumu ar bronhospazmām vai bez tām, kā arī klepu. Šīs reakcijas parasti labi padodas ārstēšanai. Simptomus var mazināt profilaktiska atbilstošu zāļu ievadīšana. Anafilakses/anafilaktiskā šoka attīstības gadījumā infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Seruma slimība attīstās, ja Grafalon ievada ilgstoši un mazā devā, tā reti ir smagā formā un parasti labi padodas simptomātiskai ārstēšanai.

#### **Hematoloģiskas izmaiņas**

Pēc Grafalon ievadīšanas bieži novēro īslaicīgas trombocītu un leikocītu skaita izmaiņas, dokumentētas kā trombocitopēnijas un leikopēnijas. Pēc Grafalon ievadīšanas ļoti bieži novēro anēmiju.

#### **Infekcijas**

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņem imūnsupresīvas terapijas shēmas, ir paaugstināta uzņēmība pret infekcijām. Pirmajā gadā pēc parenhimatozā orgāna transplantācijas vairumam pacientu, kuri saņēma Grafalon, attīstījās bakteriālas, vīrusu vai sēnīšu infekcijas. Ļoti bieži sastopama bakteriāla infekcija ir urīnceļu infekcija; vīrusu infekcijas ļoti bieži izraisa CMV. Bieži ziņots par šādām infekcijām: bakteriālu sepsi, bakteriālu pneimoniju, pielonefrītu, herpes izraisītām vīrusu infekcijām un mutēs kandidozi. Retāk attīstās šādas vīrusu infekcijas: EBV infekcijas, CMV pneimonija un CMV gastroenterīts. Sistēmiska kandidoze ir retāk sastopama sēnīšu infekcija. Vairums infekciju parasti iespējams kontrolēt, veicot to ārstēšanu. Ir saņemti atsevišķi ziņojumi par dzīvībai bīstamām vai pat letālām infekcijām. Infekciju daudzumu var samazināt atbilstoša uzraudzība un profilaktiska ārstēšana.

#### **Ļaundabīgi audzēji**

Ļaundabīgu audzēju sastopamības biežums pēc ārstēšanas ar Grafalon, atbilstoši pētījumu un publikāciju datiem, kopumā ir zems, un tas ir līdzīgs sastopamības biežumam, lietojot citas imūnsupresīvu zāļu kombinācijas. Par pēctransplantācijas limfoproliferatīvām slimībām tika ziņots tikai tiem pacientiem, kuriem veikta alogēna cilmes šūnu transplantācija (1,7%).

#### **Hemolīze**

Saistībā ar Grafalon lietošanu retos gadījumos (mazāk nekā 1 pacientam no 1 000) ziņots par hemolīzi, kurai atsevišķos gadījumos bija letāls iznākums.

#### **Pediatriskā populācija**

Pašlaik pieejamie dati ir ierobežoti. Pieejamā informācija liecina, ka Grafalon drošuma profils pediatrikajiem pacientiem būtiski neatšķiras no drošuma profila pieaugušajiem.

#### **Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām**

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003, Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### 4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams nekavējoties lietot plaša spektra antibakteriālos līdzekļus, pretsēnīšu un pretvīrusu terapiju. Grafalon terapija jāpārtrauc, un jākorģē citu vienlaicīgi lietoto imūnsupresīvo zāļu terapija atbilstoši asins analīzēm (īpaši, leikocītu un limfocītu skaitam). Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk aizstājterapija.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: specifisks imūnsupresants, ATĶ kods: L04AA04

Grafalon izdalīts no truša seruma, kurš imunizēts ar cilvēka "Jurkat" šūnu kultūras T-limfoblastiem. Grafalon kā poliklonālo anti-T-šūnu antivielu šķīdums tieši iedarbojas uz T- šūnām, samazinot šo šūnu skaitu.

#### Cilmes šūnu transplantācijas pētījums

Cilmes šūnu transplantācijas pētījumā ar saderīgu neradniecīgu donoru transplantātu un divu gadu novērošanas periodu konstatēts, ka akūtas transplantāta reakcijas pret saimnieku (aGVHD), hroniskas GVHD (cGVHD) un GVHD izraisītas mirstības sastopamības biežums samazinājās pacientiem, kuri papildus standarta GVHD profilaksei saņēma Grafalon.

#### Metodes

Pētījums bija prospektīvs, atklāts, daudzcentru pētījums, kas tika veikts 10 valstīs un 31 centrā Eiropā. 202 pieauguši pacienti ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem tika centrāli randomizēti terapijas grupās, kuras lietoja ciklosporīnu un metotreksātu vai šo zāļu kombināciju ar Grafalon. -3. dienā, -2. dienā un -1. dienā pirms CŠT tika ievadīts Grafalon 20 mg/kg. 201 pacients, kuram tika veikta perifēro asiņu (n=164; 82%) vai kaulu smadzeņu (n=37; 18%) transplantācija no neradniecīgiem donoriem, pēc mieloablācijas tika iekļauts pilnas analīzes komplektā, un viņiem tika veikta analīze atbilstoši nejausināti iedalītai terapijai (Grafalon n=103, kontrole n=98). Primārais mērķa kritērijs bija agrīna neveiksmīga terapija: smaga III-IV pakāpes aGVHD vai nāve 100 dienu laikā pēc transplantācijas.

#### Rezultāti

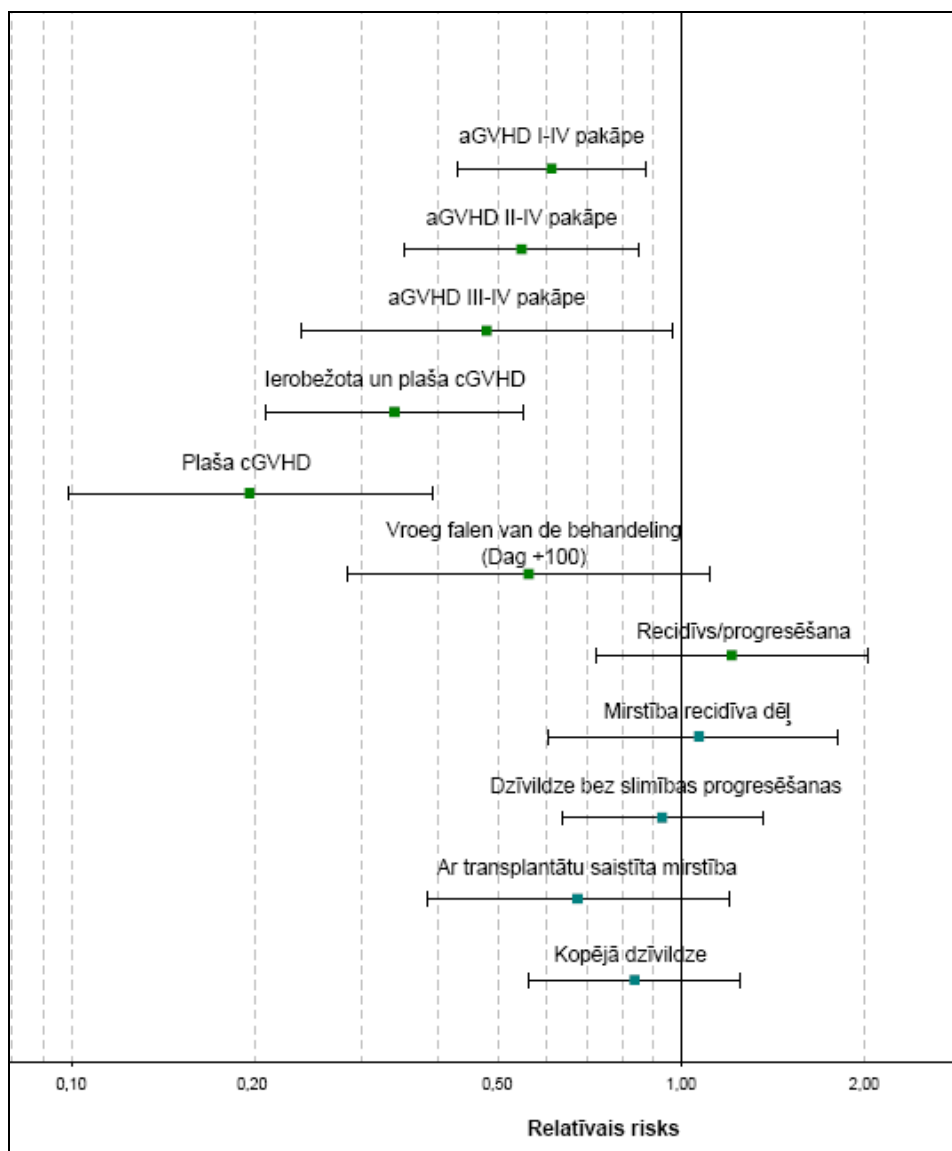
Grafalon pievienošana standarta GVHD profilakses shēmai samazināja visu veidu GVHD – aGVHD (smaguma pakāpju grupas: I-IV, II-IV un III-IV) un cGVHD (smaguma pakāpju grupas, ierobežota un plaša), sastopamības biežumu. Starp terapijas grupām nenovēroja atšķirības attiecībā uz recidīvu skaitu, mirstību bez recidīva un kopējo dzīvildzi.

Primārais mērķa kritērijs: agrīnas neveiksmīgas terapijas sastopamības biežums bija 21,4% salīdzinājumā ar 34,7% kontroles grupā (koriģētā varbūtību attiecība 0,56 TI [0,28-1,11]; p=0,0983).

Kopējais III-IV pakāpes aGVHD sastopamības biežums bija 11,7% Grafalon grupā salīdzinājumā ar 25,5% kontroles grupā (koriģētā riska attiecība [hazard ratio – HR] 0,48, TI [0,24-0,96]; p=0,0392). Kopējais II-IV pakāpes aGVHD sastopamības biežums bija 33,0% Grafalon grupā salīdzinājumā ar 52,0% kontroles grupā (koriģētā HR 0,55, TI [0,35-0,85]; p=0,0077).

2 gadu kopīgais plašas hroniskas GVHD sastopamības biežums bija 12,2% salīdzinājumā ar 45,0% (koriģētā HR 0,196, TI [0,10-0,39]; p<0,0001).

**1. attēls. Grafalon relatīvais risks salīdzinājumā ar kontroles grupu primārajiem un sekundārajiem efektivitātes rādītājiem, koriģēts attiecībā uz cilmes šūnu avotu un slimības statusu (punkta aprēķins un 95% TI)**



### Pediātriskā populācija

Publicēti daudzi ziņojumi par Grafalon lietošanu bērniem. Šajos ziņojumos atspoguļota plašā klīniskā pieredze, kas iegūta, lietojot šīs zāles pediātriskajiem pacientiem, un tie liecina, ka pediātriskajiem pacientiem novērotais drošuma profils un nevēlamās blakusparādības būtiski neatšķiras no drošuma profila un nevēlamajām blakusparādībām pieaugušajiem.

Tomēr nav skaidra vienota viedokļa par devām pediātriskajiem pacientiem. Tāpat kā pieaugušajiem, devas lielums pediātriskajiem pacientiem ir atkarīgs no indikācijas, lietošanas shēmas un kombinācijas ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem. Tas jāņem vērā ārstiem pirms atbilstošas devas izvēles pediātriskajiem pacientiem.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Grafalon ievada intravenozi, tādēļ tā biopieejamība ir 100%.

Grafalon, kā visas ķermeņa olbaltumvielas, piedalās olbaltumvielu metabolismā. Nefizioloģiski metabolīti preparātam nav atrasti.



Preparāta eliminācijas pusperiods ir aptuveni 14 dienas (gadījumā, ja deva 4mg/kg/ĶM tiek nozīmēta ilgāk kā 7 dienas).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preparāta akūtas toksicitātes testi tika veikti ar trušiem un rēzus pērtiķiem.

Ievadot trušiem intravenozi devā 900mg/kg ĶM, ne klīniskajā ainā, ne asins analīzēs netika konstatētas patoloģiskas izmaiņas.

Rēzus pērtiķiem pie devas 100 mg/kg ĶM pirmajās trīs dienās tika novērotas viegls kustību nomākums, neitrofilo granulocītu novirze pa labi vai pa kreisi, retikulocītu un trombocītu skaita īslaicīga samazināšanās asins analīzēs.

Subakūtās (hroniskās) toksicitātes pārbaude tika veikta ar rēzus pērtiķiem. Intravenoza preparāta ievadīšana devā 300 un 500 mg/kg ĶM dienā izsauca eksperimentālo dzīvnieku nāvi – 7. dienā (300 mg deva) un 5. dienā (500 mg). Kā nāves iemesls konstatēts anafilaktiskais šoks ar sekojošu cirkulatoro kolapsu.

Salīdzinājumā ar kontroles grupu, tiem dzīvniekiem, kam tika ievadīts preparāts neatkarīgi no devas, konstatēta limfocītu skaita samazināšanās. Pārējās hematoloģiskās analīzes, kā arī histoloģiskie izmeklējumi neuzrādīja novirzes no normas. Nevienam no eksperimentāliem dzīvniekiem netika konstatēta limfātisko orgānu aktivēšana.

Veicot pētījumus ar nomodā esošiem kaķiem, neapstiprinājās Grafalon iespējamā iedarbība uz CNS. Pētījumos ar kaķiem anestēzijas miegā kardiovaskulāras blakusparādības netika novērotas.

3 dažādos pētījumos in vitro gan ar, gan bez metabolās aktivācijas, Grafalon neuzrādīja mutagēno efektu.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts  
Fosforskābe (85%) (pH korekcijai)  
Injekciju ūdens

### 6.2. Nesaderība

Grafalon koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar glikozi, asinīm, asins preparātiem, lipīdus saturošiem šķīdumiem un nātrijs heparīnu.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Atšķaidītu zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir demonstrēta 24 stundas 20° C – 25° C temperatūrā. Tomēr no mikrobioloģijas viedokļa atšķaidītās zāles jālieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par glabāšanu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

Lai iegūtu norādījumus par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu, skatīt apakšpunktu 4.2.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Iepakojums ar 1 vai 10 flakoniem, kas satur 5 ml šķīduma  
Iepakojums ar 1 vai 10 flakoniem, kas satur 10 ml šķīduma

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6+7  
82166 Gräfelfing  
Vācija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

03-0091

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

14.04.2003 / 18.03.2008

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

02/2022