

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Grafalon 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 20 mg anti-humaan T-lymfocytenimmunoglobuline verkregen uit konijnen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot licht troebele en kleurloze tot lichtgele oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Prophylaxie en behandeling van afstotingscrises bij orgaan – en weefseltransplantaties, en meer bepaald bij niertransplantaties.

Preventie van graft-versus-hostreactie (GVHR) bij volwassenen na allogene stamceltransplantatie (SCT).  
Grafalon is geïndiceerd, als onderdeel van een myelo-ablatief conditioneringsregime, voor preventie van graft-versus-hostreactie (GVHR) bij volwassenen met hematologische maligniteiten na stamceltransplantatie van gematchte niet-verwante donors in combinatie met standaard cyclosporine A/methotrexaat-profylaxe.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Grafalon mag uitsluitend worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling met immunosuppressiva na orgaantransplantatie of met betrekking tot conditionering voorafgaande aan stamceltransplantatie. Grafalon mag uitsluitend onder gekwalificeerde medische supervisie worden toegediend.

#### Dosering

De dosering van Grafalon is afhankelijk van de indicatie. De dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op het lichaamsgewicht.

Profylaxie: 0,1 ml (2 mg) Grafalon per kg lichaamsgewicht

Behandeling: 0,15 ml (3 mg) Grafalon per kg lichaamsgewicht

In het geval van andere orgaan- en weefseltransplantaties zal de behandelende geneesheer voor elk afzonderlijk geval de dosering volgens noodzaak aanpassen.

Als duur van de behandeling wordt aanbevolen:

- profylaxie: 21 dagen, te beginnen de dag van de transplantatie
- therapie: 14 dagen, te beginnen de eerste dag van de afstotingscrises

Preventie van graft-versus-hostreactie (GVHR) bij volwassenen na allogene stamceltransplantatie (SCT)  
Als onderdeel van myeloablatieve conditioneringskuren voor stamceltransplantatie is de aanbevolen dosis 20 mg/kg/d Grafalon, meestal beginnende op dag -3 tot dag -1 voorafgaande aan SCT.

### *Pediatrische patiënten*

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan. De beschikbare informatie wijst erop dat voor pediatrische patiënten geen andere dosering nodig is dan voor volwassen patiënten.

### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik (na verdunning)

Grafalon is een hypotoon concentraat voor oplossing voor infusie met een pH van  $3,7 \pm 0,3$  en is niet bedoeld voor rechtstreekse injectie. Voorafgaand aan intraveneuze toediening moet het worden verdund in natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9 %). Om het benodigde osmolaliteitsniveau te handhaven wordt een verdunningsverhouding van 1:7 aanbevolen (per 1 ml Grafalon moet 6 ml natriumchlorideoplossing toegevoegd worden). Hogere verdunningsverhoudingen, met navenant hogere pH-niveaus, kunnen deeltjesvorming tot gevolg hebben. Oplossingen waarin deeltjes zichtbaar zijn, mogen niet gebruikt worden. De standaard infusietijd bij transplantatie van een vast orgaan is 4 uur terwijl bij stamceltransplantatie infusietijden van 4 tot 12 uur aanbevolen worden. In geval van intraoperatieve toediening worden gewoonlijk infusietijden van 0,5 tot 2 uur gebruikt.

Tijdens de toediening moet de patiënt nauwkeurig worden bewaakt op symptomen van overgevoeligheid of anafylaxie. De eerste dosis Grafalon moet gedurende de eerste 30 minuten met een verlaagde infusiesnelheid worden toegediend. Als geen symptomen van intolerantie optreden, kan de infusiesnelheid worden verhoogd. In geval van anafylactische of anafylactoïde reacties moet de verantwoordelijke arts erop voorbereid zijn om, indien nodig, hier onmiddellijk op te reageren en de juiste medische behandeling te geven.

Als alternatief voor infusie via een centraalveneuze katheter kan een perifere grote ader met hoge stroomsnelheid worden gekozen. Om de systemische en lokale tolerantie te verbeteren, verdient het aanbeveling voorafgaand aan infusie methylprednisolon en/of antihistamines toe te dienen. Standaard hygiënische behandelingen van de injectieplaats, verlaging van de infusiesnelheid en/of veranderingen van de veneuze toegangplaats moeten worden overwogen.

Natriumheparine mag niet aan de Grafalon-infusieoplossing worden toegevoegd of via dezelfde route worden toegediend zie rubriek 6.2.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Grafalon is gecontra-indiceerd bij patiënten met bacteriële, virale of mycotische en parasitische infecties, die niet afdoende therapeutisch worden behandeld.

Grafalon is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige trombocytopenie bij transplantatie van een vast orgaan, dat wil zeggen minder dan 50.000 trombocyten/ $\mu$ l omdat Grafalon trombocytopenie kan verergeren, waardoor het risico van een bloeding kan toenemen.

Grafalon is gecontra-indiceerd bij patiënten met maligne tumoren behalve in gevallen waarbij stamceltransplantatie onderdeel van de behandeling uitmaakt.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten die Grafalon ontvangen, moeten worden behandeld in een instelling die is uitgerust met voldoende ondersteunende medische hulpbronnen en laboratoriummogelijkheden en die beschikt over voldoende gekwalificeerd personeel om zo nodig een noodbehandeling te kunnen geven. Grafalon mag alleen onder gekwalificeerde medische supervisie worden toegediend.

### Overgevoeligheidsreacties

Bij toediening van Grafalon zijn overgevoeligheidsreacties gemeld.

Voorafgaand aan de eerste toediening van Grafalon wordt geadviseerd anamnestic vast te stellen of de patiënt een allergische predispositie heeft, met name voor konijneneiwitten.

In geval van hernieuwde blootstelling in de vorm van opnieuw behandelen met Grafalon of behandeling met immunoglobulinepreparaten afkomstig van konijnen van andere fabrikanten neemt het risico van het ontwikkelen van een anafylactische reactie toe als gevolg van mogelijke sensibilisatie tijdens de vorige behandeling.

#### Ernstige trombocytopenie

Omdat Grafalon trombocytopenie kan verergeren en dus het risico van een bloeding kan vergroten moet behandeling met Grafalon worden onderbroken of gestaakt bij patiënten die transplantatie van een vast orgaan hebben ondergaan en bij wie zich ernstige trombocytopenie ontwikkelt (dat wil zeggen minder dan 50.000 trombocyten/ $\mu$ l). Het klinisch personeel moet zijn voorbereid op het nemen van de juiste noodmaatregelen.

#### Leverfunctiestoornissen

Grafalon moet bij patiënten met een leverziekte met de nodige voorzichtigheid worden toegediend. Reeds bestaande stollingsstoornissen kunnen verergeren. Een zorgvuldige bewaking van de trombocyten en de stollingsparameters wordt aanbevolen.

#### Cardiovasculaire aandoeningen

Grafalon moet bij patiënten die bekend zijn met of bij wie een verdenking bestaat op cardiovasculaire stoornissen met de nodige voorzichtigheid worden toegediend. Bij patiënten met hypotensie of met cardiale decompensatie met orthostatische symptomen (bv. bewusteloosheid, zwakte, braken, misselijkheid), moet het vertragen/onderbreken van de infusie worden overwogen.

#### Infecties

Door behandeling met immunosuppressiva neemt het risico van een infectie over het algemeen toe. Patiënten die met Grafalon worden behandeld, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een bacteriële, virale, mycotische en/of parasitaire infectie. Adequate maatregelen voor bewaking en behandeling zijn geïndiceerd. Bij patiënten die een stamceltransplantatie ondergaan, wordt controle van de CMV- en EBV-status en adequate preëemptieve therapie aanbevolen.

#### Vaccinatie

Tijdens de behandeling met Grafalon moeten patiënten worden geïnformeerd over het feit dat vaccinaties met niet-levende stof minder effectief kunnen zijn. Vaccinatie met levend, maar verzwakt virus is gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie het immuunsysteem is onderdrukt.

#### Waarschuwing voor overdraagbare agentia

Tot de standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties die het gevolg zijn van het gebruik van geneesmiddelen die uit humane bestanddelen zijn bereid, behoort ook de zorgvuldige selectie van donoren, de screening van individuele donaties op specifieke markers voor infectie en de inclusie van effectieve productiestappen voor inactivatie/verwijdering van virussen. Ondanks het bovenstaande kan bij toediening van uit menselijke bestanddelen bereide geneesmiddelen de mogelijkheid van overdracht van pathogenen niet geheel worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing op onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De maatregelen die voor Grafalon worden genomen, worden voor omhulde virussen als het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV), en voor de niet-omhulde hepatitis A- en parvo B19-virussen als effectief beschouwd.

#### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

#### Immunosuppressiva

Routinematig worden naast Grafalon andere gelijktijdig toegediende immunosuppressiva toegediend. Er is geen directe interactie waargenomen tussen Grafalon en corticosteroiden, purineantagonisten, calcineurineremmers of mTOR-remmers. De gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen kan echter het risico van een infectie, van trombocytopenie en van anemie vergroten. Dus moeten patiënten die een gecombineerde behandeling met immunosuppressiva ontvangen zorgvuldig worden bewaakt en wordt een adequate aanpassing van het regime aanbevolen.

#### Vaccinatie

Bij patiënten bij wie het immuunsysteem is onderdrukt, is vaccinatie met levend, maar verzwakt virus gecontra-indiceerd. De antistofreactie op andere vaccins kan verzwakt zijn (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Grafalon bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Grafalon wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

#### Borstvoeding

Fysisch-chemische gegevens duiden op uitscheiding van immunoglobuline of de metaboliëten in de moedermelk.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Grafalon moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Grafalon is een immunoglobulineproduct met immunosuppressieve eigenschappen. Bekende, klassegerelateerde bijwerkingen zijn onder meer symptomen die zijn gerelateerd aan het vrijkomen van cytokine, overgevoeligheidsreacties zoals anafylaxie en andere allergische fenomenen, grotere vatbaarheid voor infecties en het optreden van maligniteiten.

De aard en frequentie van bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, werden in een geïntegreerde veiligheidsanalyse geanalyseerd op basis van 6 klinische onderzoeken waaraan 242 patiënten deelnamen met de indicaties preventie van afstoting na een niertransplantatie (136 patiënten) en lichamelijk voorbereiden van de patiënt voorafgaand aan allogene stamceltransplantatie (106 patiënten). 94 % van de geanalyseerde patiënten ervoer ten minste één bijwerking. Het patroon van de gemelde bijwerkingen reflecteert gedeeltelijk normale complicaties die vaak voorkomen na de respectievelijke ingrepen, niertransplantatie (urinewegsinfectie, nierfalen) en allogene stamceltransplantatie (pancytopenie, ontsteking van de slijmvliezen).

In de tabel hieronder worden bijwerkingen weergegeven die zijn gemeld bij gebruik van Grafalon, ingedeeld naar frequentie en systeem/orgaanklassen. De frequentie-groeperingen worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

|                                                                                            |                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>                                               |                                                                                                                                                              |
| Zeer vaak                                                                                  | CMV-infectie*, urineweginfectie*                                                                                                                             |
| Vaak                                                                                       | bacteriële sepsis**, pneumonie**, pyelonefritis*, herpesinfectie, influenza, orale candidiasis, bronchitis, rinitis, sinusitis, nasofaryngitis, huidinfectie |
| Soms                                                                                       | infectie op de katheterplaats, epstein-barr-virusinfectie, maag-darminfectie, erysipelas, wondinfectie                                                       |
| <b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b> |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | lymfoproliferatieve stoornis*                                                                                                                                |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>                                                  |                                                                                                                                                              |
| Zeer vaak                                                                                  | anemie                                                                                                                                                       |
| Vaak                                                                                       | pancytopenie**, trombocytopenie, leukopenie                                                                                                                  |
| Soms                                                                                       | polycytemie                                                                                                                                                  |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                                                           |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | anafylactische shock**, anafylactische reactie, overgevoeligheid                                                                                             |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>                                              |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | hyperlipidemie                                                                                                                                               |
| Soms                                                                                       | vochtretentie, hypercholesterolemie                                                                                                                          |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                                                            |                                                                                                                                                              |
| Zeer vaak                                                                                  | hoofdpijn, tremor                                                                                                                                            |
| Vaak                                                                                       | paresthesie                                                                                                                                                  |
| <b>Oogaandoeningen</b>                                                                     |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | fotofobie                                                                                                                                                    |
| <b>Hartaandoeningen</b>                                                                    |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | tachycardie                                                                                                                                                  |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                                                |                                                                                                                                                              |
| Zeer vaak                                                                                  | roodheid in het gezicht                                                                                                                                      |
| Vaak                                                                                       | hypotensie*, veno-occlusieve ziekte, hypertensie                                                                                                             |
| Soms                                                                                       | shock**, lymfocèle                                                                                                                                           |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>                           |                                                                                                                                                              |
| Zeer vaak                                                                                  | dyspneu                                                                                                                                                      |
| Vaak                                                                                       | hoesten, epistaxis                                                                                                                                           |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>                                                        |                                                                                                                                                              |
| Zeer vaak                                                                                  | braken, misselijkheid, diarree, buikpijn                                                                                                                     |
| Vaak                                                                                       | stomatitis                                                                                                                                                   |
| Soms                                                                                       | refluxoesofagitis, dyspepsie                                                                                                                                 |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>                                                           |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | hyperbilirubinemie                                                                                                                                           |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                                                      |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | erytheem, pruritus, huiduitslag                                                                                                                              |
| Soms                                                                                       | geneesmiddelen-eruptie                                                                                                                                       |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>                                       |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | myalgie, artralgie, rugpijn, skeletspierstijfheid                                                                                                            |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>                                                       |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | renale tubulaire necrose*, hematurie                                                                                                                         |
| Soms                                                                                       | nierfalen**, niernecrose*                                                                                                                                    |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>                               |                                                                                                                                                              |
| Zeer vaak                                                                                  | pyrexie**, koude rillingen                                                                                                                                   |
| Vaak                                                                                       | asthenie, pijn op de borst, hyperthermie, slijmvliesontsteking, perifeer oedeem                                                                              |
| Soms                                                                                       | oedeem                                                                                                                                                       |
| <b>Onderzoeken</b>                                                                         |                                                                                                                                                              |
| Vaak                                                                                       | verhoogde creatiniewaarde in bloed*, positieve test voor cytomegalovirus-antigeen, C-reactief proteïne verhoogd                                              |
| Soms                                                                                       | leverenzymen verhoogd                                                                                                                                        |

\* ernstige bijwerking

\*\* ernstige reactie, met in zeldzame gevallen een fatale afloop

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### **Aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde symptomen**

Deze bijwerkingen treden op als gevolg van het vrijkomen van cytokinen en bestaan onder meer uit koorts, koude rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, braken, tachycardie en veranderingen in de circulatie. Deze bijwerkingen kunnen worden samengevat onder de klinische entiteit CRS (cytokine release syndrome). Ze worden tijdens of na toediening van Grafalon frequent waargenomen. De symptomen zijn gewoonlijk goed te behandelen. Om deze symptomen te verlichten, kan profylactisch medicatie worden toegediend.

### **Overgevoelighedsreacties**

Reacties zoals blozen, huiduitslag, erytheem, oedeem, dyspneu met of zonder bronchospasme en hoesten worden tijdens en na toediening vaak waargenomen. Deze reacties reageren gewoonlijk goed op behandeling. De toediening van de juiste profylactische medicatie kan deze symptomen verlichten. Bij optreden van een anafylaxie/anafylactische shock moet de infusie onmiddellijk worden beëindigd. Serumziekte, die is waargenomen bij toediening van Grafalon in een lagere dosering voor langdurige behandeling, wordt zelden ernstig en reageert gewoonlijk goed op symptomatische behandeling.

### **Hematologische veranderingen**

Na toediening van Grafalon worden vaak tijdelijke veranderingen in de tellingen van trombocyten en leukocyten, ook wel gedocumenteerd als trombocytopenie en leukopenie, waargenomen. Na toediening van Grafalon wordt zeer vaak anemie waargenomen.

### **Infecties**

Patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld, zijn vatbaarder voor infecties. In het eerste jaar na transplantatie van een vast orgaan ontwikkelde de meerderheid van de patiënten die Grafalon ontvingen een infectie van bacteriële, virale of mycotische origine. Een urineweginfectie is een zeer vaak voorkomende bacteriële infectie; zeer vaak voorkomende virale infecties worden veroorzaakt door CMV. Vaak gemelde infecties zijn onder meer bacteriële sepsis, bacteriële pneumonie, pyelonefritis, herpetische virale infecties en orale candidiasis. EBV-infecties, CMV-pneumonie en CMV-gastro-enteritis zijn soms voorkomende virale infecties. Systemische candidiasis is een soms voorkomende schimmelinfectie. De meerderheid van de infecties zijn gewoonlijk goed te behandelen. Er zijn geïsoleerde meldingen gedaan van levensbedreigende of zelfs fatale infecties. Door goede bewaking en profylactische behandeling kan het aantal infecties worden beperkt.

### **Maligniteiten**

De incidentie van maligniteiten die optreden na behandeling met Grafalon is in onderzoeken en publicaties gewoonlijk laag en is vergelijkbaar met de incidentie die bij andere combinaties van immunosuppressiva werd waargenomen. Lymfoproliferatieve ziekte na transplantatie is uitsluitend gemeld bij patiënten die allogene stamceltransplantatie hadden ondergaan (1,7 %).

### **Hemolyse**

Zeldzame gevallen (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten) van hemolyse werden gemeld in verband met toediening van Grafalon en dit was in geïsoleerde gevallen fataal.

### Pediatrische patiënten

De momenteel beschikbare gegevens zijn beperkt. De beschikbare informatie wijst erop dat het veiligheidsprofiel van Grafalon bij pediatrie patiënten niet fundamenteel verschilt van dat bij volwassenen.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering wordt onmiddellijk gebruik van breed spectrumantibiotica, antimyotica en antivirale therapie aanbevolen. De behandeling met Grafalon moet worden gestaakt en een eventuele andere gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva moet overeenkomstig het hemogram worden aangepast (met name leukocyten en lymfocyten). De trombocytentelling moet zorgvuldig worden bewaakt en indien nodig moet substitutietherapie worden geïnitieerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: specifiek immunosuppressivum, ATC-code: L04AA04.

Grafalon wordt bereid op basis van serum van konijnen die geïmmuniseerd werden door humane T-lymfoblasten. Hierdoor vertoont deze bereiding een specifieke werking tegen humane T-lymfocyten. De oplossing van sterk gezuiverde immunoglobulines in fysiologisch serum, is steriel, pyrogeenvrij en gebufferd met fosfaten. Grafalon bevat geen stabilisator of bewaarmiddel. Optimale standardisatie is gegarandeerd doordat de bereiding van het product gebeurt op basis van het serum van verschillende konijnen. Grafalon verstoort de werking van humane T-lymfocyten. In de aanwezigheid van lymfocyten, activeert het product het complement, en veroorzaakt hierdoor de lysis van de lymfocyten. De immuunrespons van de lymfocyten wordt dus geblokkeerd.

In-vitro inhibeert Grafalon het vermogen van T-lymfocyten om spontaan rozettes te vormen in de aanwezigheid van erythrocyten van het schaap.

Bij rhesus-aper werd de overlevingsduur van huidenten significant verlengd door het gebruik van Grafalon. Bij de mens veroorzaakt Grafalon een verlengde immunosuppressie. Het profylactisch gebruik tijdens orgaantransplantaties, vermindert het aantal en de ernst van de afstotingscrises en kan, bij het optreden van een crisis, deze vertragen of de evolutie ervan stoppen.

In geval van een refractaire panmyelopathie, heeft men in sommige gevallen een partiële of totale remissie kunnen bekomen door het gebruik van Grafalon. Tijdens deze immunopathologische processen, blokkeert Grafalon eveneens de immunologische reactie. Een gunstige evolutie van de behandeling van de afstotingsreactie van de ent werd eveneens opgemerkt bij beenmergtransplantaties.

### **Stamceltransplantatie-onderzoek**

Resultaten uit een twee jaar durend follow-uponderzoek na stamceltransplantatie met gematchte niet-verwante donortransplantaten toonden aan dat de incidentie van acute graft-versus-hostreactie (aGVHR), chronische GVHR (cGVHR) en sterftcijfer vanwege GVHR verminderden bij patiënten die Grafalon kregen naast de standaard GVHR-profylaxe.

### **Methoden:**

Het onderzoek was een prospectieve, open-label, multicentrumonderzoek dat uitgevoerd werd in 10 landen en 31 centra in heel Europa. Er werden 202 volwassen patiënten met hematologische maligniteiten centraal gerandomiseerd voor behandelgroepen die cyclosporine en methotrexaat met of zonder aanvullende Grafalon kregen. Er werd 20 mg/kg Grafalon toegediend op Dag -3, Dag -2 en Dag -1 voorafgaande aan SCT. Er werden 201 patiënten die transplantatie ondergingen met perifeerblood (n = 164; 82 %) of

beenmergtransplantaten (n = 37; 18 %) van niet-verwante donors na myeloablatieve conditionering, opgenomen in de volledige analyseset, en deze werden volgens hun willekeurig toegewezen behandeling (Grafalon n = 103, controle n = 98) geanalyseerd. Het primaire eindpunt was vroeg falen van de behandeling: Ernstige aGVHR graad III–IV of overlijden binnen 100 dagen na transplantatie.

#### Resultaten:

Het toevoegen van Grafalon aan standaard GVHR-profylaxebehandeling resulteerde in een verminderde incidentie van alle vormen van GVHR: aGVHR (ernstgroepen I-IV, II-IV en III-IV) en cGVHR (ernstgroepen beperkt en uitgebreid). Er waren geen verschillen tussen de behandelgroepen met betrekking tot het sterftecijfer, sterftecijfer recidief, het sterftecijfer niet-recidief en de totale overleving. De gemiddelde tijd tot de aanmaak van bloedcellen was hersteld (absolute neutrofielentelling  $\geq 1,0/nL$  en bloedplaatjes  $\geq 50/nL$ ) was langer bij de Grafalon-groep dan bij de controlegroep.

Primair eindpunt: De incidentie van vroeg falen van de behandeling was 21,4 % vergeleken met 34,7 % in de controlegroep (aangepaste odds-ratio 0,56, CI [0,28–1,11]; p = 0,0983).

De cumulatieve incidentie van aGVHR graad III–IV was 11,7 % in de Grafalon-groep versus 25,5 % in de controlegroep (aangepaste risicoratio [HR] 0,48, CI 0,24-0,96; p = 0,0392). De cumulatieve incidentie van aGVHR graad II–IV was 33,0 % in de Grafalon-groep versus 52,0 % in de controlegroep (aangepaste HR 0,55, CI [0,35-0,85]; p = 0,0077).

De cumulatieve incidentie in twee jaar van uitgebreide chronische GVHR was 12,2 % versus 45,0 % (aangepaste HR 0,196, CI [0,10-0,39]; p < 0,0001).

#### Pediatrische patiënten

Er zijn meerdere rapporten gepubliceerd over het gebruik van Grafalon bij kinderen. Die gaan over de brede klinische ervaring met dit product bij pediatrie patiënten en geven aan dat het veiligheids- en doeltreffendheidsprofiel bij pediatrie patiënten niet fundamenteel verschilt van dat bij volwassenen.

Toch is er geen duidelijke consensus over de dosering bij pediatrie patiënten. Zoals bij volwassenen hangt de dosering bij pediatrie patiënten af van de indicatie, het toedieningsschema en de combinatie met andere immunosuppressiva. Artsen moeten daarmee rekening houden voordat ze beslissen over de gepaste dosering voor pediatrie patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Geen gegevens bezorgd

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In het kader van niet-klinisch toxicologisch onderzoek werd Grafalon onderzocht door middel van eenmalige toediening bij konijnen, java-ape en resusape, en herhaalde toediening bij resusape. Grafalon bleek goed te worden verdragen. Sommige van de waargenomen effecten zijn ontstaan door de specifieke farmacodynamische activiteit van Grafalon, die resulteert in immunosuppressie en een sterkere afname van het aantal lymfocyten, met name T-lymfocyten. Bij hoge doseringen (250 tot 300 mg/kg l.g.) werden bij resusape anafylactische reacties waargenomen. Gelijktijdige toediening van prednisolon verminderde de toxiciteit van Grafalon. Er werd geen serumziekte waargenomen en er was een duidelijke verbetering van de klinische symptomen te zien, vergeleken met de situatie na alleen toediening van Grafalon.

In een farmacologisch veiligheidsonderzoek bij katten werden geen effecten waargenomen van het centraal zenuwstelsel, de circulatie of de luchtwegen.

Er werden geen genotoxisch effect, lokale irritatie of antistoffen tegen de basale membraan van de glomeruli waargenomen. Er is geen carcinogeniteitsonderzoek of onderzoek naar de reproductieve toxiciteit uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumdihydrogeenfosfaat dihydraat  
Fosforzuur (85 %) (voor aanpassing van de pH)  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Grafalon concentraat voor oplossing voor infusie mag niet worden gemengd met glucose, bloed, bloedderivaten, oplossingen die lipiden bevatten en natriumheparine.  
Gesiliconiseerde spuitnaden mogen niet worden gebruikt voor de afname van Grafalon uit de doorsteekflessen of voor het prepareren van de infusieoplossing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens het gebruik van de verdunde oplossing is op kamertemperatuur aangetoond gedurende 24 uur. Vanuit een microbiologisch standpunt dient het verdunde product echter onmiddellijk gebruikt te worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de opslagtijd en omstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Niet bedoeld voor meervoudige afname.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2– 8 °C). Bewaar de injectieflacon in de buitenste kartonnen doos om de flacon tegen licht te beschermen. Niet invriezen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

Voor instructies over bereiding en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 4.2.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking met 1 injectieflacon bevat 5 ml oplossing

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6 + 7  
82166 Gräfelfing  
Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE 137873

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 april 1987  
Datum van laatste hernieuwing: 12 november 2013

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

Goedkeuringsdatum: 09/2024