

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRAFALON

20 mg/ml I.V. infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tavşanlardan elde edilen anti “insan T- lenfosit” immünoglobulini 20 mg/mL

Yardımcı madde(ler):

Her 1 mL’de;

Sodyum dihidrojenfosfat dihidrat 1,56 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Berrak ila hafif opak ve renksiz ila açık sarı infüzyon için konsantre çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İmmün cevabın supresyonu

GRAFALON, genellikle diğer immünosupresif tıbbi ürünlerle kombine olarak immün sistemi baskılamak ve böylece organ transplantasyonlarından sonraki akut rejeksiyonu veya Graft Versus Host Hastalığını önlemek için kullanılır.

Genellikle aşağıda belirtilen durumlarda uygulanır:

Allojenik solid organ transplantasyonu yapılmış hastalarda akut transplant rejeksiyonunun önlenmesi

GRAFALON, allojenik solid organ transplantasyonunu takiben immünosupresyonu arttırmak için diğer immünosupresif tıbbi ürünlerle (örneğin glukokortikosteroidler, purin antagonistleri, kalsinörin inhibitörleri veya mTOR inhibitörleri gibi) kombine olarak kullanılır.

Allojenik solid organ transplantasyonunu takiben kortikosteroide dirençli akut rejeksiyonun tedavisi

GRAFALON, allojenik solid organ transplantasyonunu takiben yapılan metilprednizolon tedavisinin terapötik etkisinin yetersiz kaldığı durumlarda kortikosteroid dirençli akut rejeksiyon krizinin tedavisinde kullanılır.

Allojenik kök hücre transplantasyonundan (SCT) sonra yetişkinlerde Graft-Versus-Host hastalığının (GVHD) önlenmesi

GRAFALON, hematolojik malignitesi olan yetişkinlerde uyumlu akraba dışı donörlerden yapılan kök hücre transplantasyonunu takiben, standart Siklosporin A/metotreksat profilaksisi ile kombine olarak Graft-Versus-Host hastalığının (GVHD) önlenmesinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

GRAFALON, sadece organ transplantasyonunu izleyen veya kök hücre transplantasyonlarından önce hazırlama amacıyla yapılan immünosupressif tedavi uygulamalarında deneyimi olan hekimler tarafından reçete edilmelidir. GRAFALON'un kalifiye tıbbi gözetim altında uygulanması gerekmektedir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

GRAFALON'un dozu endikasyona bağlıdır. Doz önerileri vücut ağırlığı temel alınarak belirlenir.

Allojenik solid organ transplantasyonu yapılmış hastalarda akut transplant rejeksiyonunun önlenmesi

Tavsiye edilen GRAFALON doz aralığı 2 ile 5 mg/kg/gün'dür. En yaygın kullanılan dozajlar 3 ile 4 mg/kg/gün arasındadır. Tedavi, transplantasyonun yapılacağı gün, ya ameliyat öncesinde, ya ameliyat sırasında ya da derhal ameliyat biter bitmez başlamalıdır. Tavsiye edilen tedavi süresi, hastanın durumuna, seçilen günlük doza ve eş zamanlı immünosupressif rejime bağlı olarak 5 ile 14 gün arasında değişir.

Allojenik solid organ transplantasyonunu takiben kortikosteroide dirençli akut rejeksiyonun tedavisi

Tavsiye edilen GRAFALON doz aralığı 3 ile 5 mg/kg/gün'dür. En yaygın kullanılan dozajlar 3 ile 4 mg/kg/gün arasındadır. Tedavi süresi, nakledilen organın durumuna ve vücudun verdiği klinik tepkiye bağlı olarak genelde 5 ile 14 gün arasında değişir.

Allojenik kök hücre transplantasyonundan (SCT) sonra yetişkinlerde Graft-Versus-Host hastalığının (GVHD) önlenmesi

Kök hücre transplantasyonuna yönelik miyeloablatif hazırlama rejimi kapsamında, tavsiye edilen GRAFALON dozu, genellikle kök hücre transplantasyonundan önceki 1-3 gün içinde başlanarak uygulanmak üzere 20 mg/kg/gün'dür.

Uygulama şekli:

GRAFALON, pH değeri $3,7 \pm 0,3$ olan, hipotonik bir infüzyon çözeltisi konsantresidir, doğrudan enjekte edilmez. Hastaya intravenöz uygulanmadan önce 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür çözeltisinde seyreltilmesi gerekmektedir. Gerekli osmolaliteyi sağlamak için 1:7 oranında bir seyreltme (Her 1 mL GRAFALON'a 6 mL sodyum klorür solüsyonu eklenir) tavsiye edilmektedir. Daha büyük oranlarda seyreltme ve buna bağlı olarak pH değerinin yükselmesi durumunda parçacık oluşumu baş gösterebilir. Gözle görülür şekilde partikül içeren çözeltiler kullanılamaz.

Solid organ transplantasyonlarında standart infüzyon süresi 4 saattir, kök hücre transplantasyonlarında ise 4 ila 12 saatlik infüzyon süreleri tavsiye edilmektedir. İntraoperatif uygulamalarda genellikle 0,5 ila 2 saat arasında infüzyon süreleri uygulanmaktadır.

Uygulama esnasında hastanın aşırı duyarlılık ve anafilaksiye dair herhangi bir semptom gösterip göstermediği yakın takibe alınmalıdır. GRAFALON'un ilk dozunun verilmesi sırasında, ilk 30 dakikada daha düşük bir infüzyon hızı uygulanmalıdır. Herhangi bir intolerans semptomu görülmezse infüzyon hızı artırılabilir. Hekim, anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyon durumlarında derhal müdahale etmeye hazır olmalı ve uygun tıbbi tedaviye başlamalıdır.

Santral venöz kateter ile yapılan infüzyona alternatif olarak; büyük, debisi yüksek periferik bir damar da seçilebilir. Sistemik ve lokal toleransı arttırmak açısından infüzyondan önce metil prednisolon ve/veya antihistaminik verilmesi tavsiye edilir. Enjeksiyon yerinde standart hijyen kurallarına uyulması, infüzyon hızının azaltılması ve/veya venöz giriş noktasının değiştirilmesi gibi hususlar göz önünde bulundurulmalıdır.

GRAFALON'a sodyum heparin katılamaz, aynı yoldan sodyum heparin verilemez.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer Yetmezliği

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Karaciğer yetmezliğinde, trombosit ve koagülasyon parametrelerinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

Halihazırda elde mevcut bilgiler Bölüm 4.8 ve 5.1'de açıklanmaktadır, ancak pozolojiye ilişkin bir öneride bulunmak mümkün değildir. Mevcut bilgiler, çocuk hastalarda erişkin hastalara kıyasla farklı dozlara gereksinim olmadığını göstermektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalardaki (≥ 65 yaş) deneyimler sınırlıdır, ancak bu hastalarda diğer yaş gruplarına kıyasla farklı bir dozaja gereksinimi olduğuna dair bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda (Bkz. Bölüm 6.1.),
- Yeterli terapötik kontrol altında olmayan bakteriyel, viral veya mikotik ve paraziter enfeksiyonlu hastalarda,
- Ağır trombositopenili (örn. 50,000 trombosit/ μ L) solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda (GRAFALON trombositopeniyi ve dolayısıyla kanama riskini artırabilir)
- Kök hücre transplantasyonlarının tedavinin bir parçası olarak gerçekleştirildiği durumlar haricinde maligün tümörü olan hastalarda, kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bulaşıcı ajanlara karşı uyarı

İnsan kanından ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımı nedeniyle oluşacak enfeksiyonların önlenmesi için alınacak standart önlemler, donörlerin seçimi, her bir bağış ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon işaretleri açısından kontrolü ve virüslerin inaktive edilmesi /uzaklaştırılması için etkili üretim adımlarının eklenmesidir. Buna rağmen, insan kanından yada plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulanacağı zaman, enfeksiyon ajanlarının bulaşmasıyla ortaya çıkabilecek bulaşıcı hastalık olasılığı

tam olarak önlenemez. Bu durum henüz bilinmeyen ya da yeni görülen virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

GRAFALON için alınan önlemlerin insan immün yetmezliği virüsü (HIV), Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüslere ve Hepatit A ve Parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı etkili olduğu kabul edilmektedir.

Bu ürün insan kanından elde edildiğinden, virüsler gibi enfeksiyöz ajanların ve teorik olarak Creutzfeldt-Jacob (CJD) hastalığı ajanlarının bulaşma riskini taşıyabilir. Hekim bu ürünlerin riskleri ve yararları hakkında hastaya bilgi vermelidir.

Gerektiğinde acil tedavinin sağlanabilmesi için GRAFALON uygulanan hastalar, donanım ve personel açısından yeterli laboratuvar ve tıbbi destek olanaklarına sahip kurumlarda bakılmalıdır. GRAFALON, kalifiye tıbbi gözetim altında uygulanmalı ve monitörlene edilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

GRAFALON kullanımı ile ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

İlk GRAFALON uygulamasından önce anamnez yoluyla hastada, özellikle tavşan proteinlerine karşı, alerjik yatkınlık olup olmadığının belirlenmesi tavsiye edilir.

Tekrarlanan GRAFALON tedavileri ya da başka üreticilerin tavşan immünoglobulini preparatları ile yapılan tedaviler şeklindeki re-ekspozisyon durumlarında önceki GRAFALON tedavisinde hassasiyet meydana gelmiş olabileceğinden, anafilaktik reaksiyon geliştirme riski daha yüksektir.

Ağır trombositopeni

GRAFALON trombositopeniyi ve dolayısıyla kanama riskini arttırabileceğinden, ağır trombositopeni geliştiren (trombosit/ μ L oranı 50,000'den az olan) solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda, GRAFALON tedavisine ara verilmeli ya da tedavi durdurulmalıdır. Klinik personel gerekli acil önlemleri almak üzere hazırlıklı olmalıdır.

Karaciğer hastalıkları

GRAFALON'un, karaciğer hastalığı olan hastalara dikkatli uygulanması gerekmektedir. Önceki pıhtılaşma bozuklukları daha kötüye gidebilir. Trombosit ve koagülasyon parametrelerinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Kardiyovasküler hastalıklar

GRAFALON'un, kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen veya olmasından şüphe edilen hastalara dikkatli uygulanması gerekmektedir. Hipotansiyonu olan veya ortostatik semptomu (örn. bilinç kaybı, halsizlik, kusma, mide bulantısı gibi belirtiler) olan kardiyak dekompanseyonlu hastalarda infüzyonun yavaşlatılması/kesilmesi düşünülmelidir.

Enfeksiyonlar

İmmüno-suppressif tedavi genel olarak enfeksiyon riskini arttırır. GRAFALON uygulanan hastalarda artan bakteriyel, viral, mikotik ve/veya paraziter enfeksiyon riski söz konusudur. Takip ve tedavi ile ilgili uygun önlemlerinin alınması gerekir.

Kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda CMV (Sitomegalovirüs) ve EBV (Epstein-Barr Virüs) durumunun izlenmesi ve yeterli preemtif tedavi uygulanması tavsiye edilir.

Aşılama

Hastalar, GRAFALON ile tedavi sırasında uygulanan cansız aşılardan daha az etkin olabileceği hakkında bilgilendirilmelidir. Immün sistemi bastırılmış hastalarda zayıflatılmış canlı virüs aşılı kontrendikedir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez. Kullanıma hazır infüzyon çözeltisinin sodyum içeriği daha yüksektir ve bu durum seyreltme için kullanılan sodyum klorür çözeltisindeki miktardan kaynaklanmaktadır.

Hayvansal kaynaklı madde:

GRAFALON, etkin madde olarak tavşanlardan elde edilen anti "insan T- lenfosit" immünooglobulini içerir. Etkin maddenin üretim sürecinde kültür ortamı olarak sığır serumu kullanılır. Son üründen sığır serumu tamamen uzaklaştırılmıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Immünosupresif tıbbi ürünler

GRAFALON ile eş zamanlı olarak başka immünosupresif tıbbi ürünler rutin olarak uygulanmaktadır. GRAFALON ile kortikosteroidler, purin antagonistleri, kalsinörin inhibitörleri veya mTOR inhibitörleri arasında doğrudan bir etkileşim gözlenmemiştir. Ancak, bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı olarak verilmesi enfeksiyon, trombositopeni ve anemi risklerini arttırabilir. Bu yüzden, kombine immünosupresif tedavi alan hastaların dikkatle izlenmesi ve gereken adaptasyonun yapılması tavsiye edilir.

Aşılama

Immün sistemi baskılanmış hastalarda zayıflatılmış canlı virüs aşılı kontrendikedir. Diğer aşılara karşı antikor yanıtı zayıf gerçekleşebilir (bakınız Bölüm 4.4.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk hastalarda deneyim sınırlıdır, ek bilgi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalardaki (≥ 65 yaş) deneyimler sınırlıdır, ek bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve emzirme

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

GRAFALON'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal / fetal gelişim/ ve-veya /

doğum/ ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Tedavi için karar, hastanın durumu göz önünde bulundurularak ve ilacın yararları/ risklerini değerlendirilerek ilgili hekim tarafından verilmelidir.

Laktasyon dönemi

GRAFALON'un emziren kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsan IgG'sinin plasenta bariyerini geçebildiği veya anne sütüne geçebildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi için karar, hastanın durumu göz önünde bulundurularak ve ilacın yararları/risklerini değerlendirilerek ilgili hekim tarafından verilmelidir.

Üreme yeteneği / fertilitite

İnsanlardaki üreme yeteneği fertilititeyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

GRAFALON immüno-supressif özellikleri olan bir immünoglobulindir. Bu grup ürünlerle ilgili olarak iyi bilinen advers etkiler; sitokin salınımı ile ilişkili semptomlar, anafilaksi ve diğer alerjik vakalar şeklindeki aşırı duyarlılık reaksiyonları, enfeksiyon duyarlılığında artış ve malignansi oluşumlarını içermektedir.

Bu bölümde açıklanan advers reaksiyonlar ve sıklığı, rejeksiyon önleme endikasyonlu böbrek transplantasyonu yapılan (136 hasta) ve allojenik kök hücre transplantasyonu öncesi hazırlanan (106 hasta) toplam 242 hastanın katıldığı 6 klinik araştırmaya dayanan entegre güvenlik analizi ile incelenmiştir. İncelenen hastaların %94'ünde en az bir advers etki görülmüştür. Rapor edilen advers reaksiyonlar kısmen ilgili prosedürlerden, yani renal transplantasyonlardan (idrar yolları enfeksiyonu, böbrek yetmezliği) ve allojenik kök hücre transplantasyonlarından (pansitopeni, mukozal enflamasyon) sonra tipik olarak baş gösteren yaygın komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır.

Aşağıdaki tabloda GRAFALON ile bildirilen advers reaksiyonlar listelenmiş ve sıklık ve sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmıştır.

Sıklık gruplandırmaları aşağıdaki skalaya göre tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her sıklık gruplandırmasında istenmeyen etkiler azalan ciddiliğe göre sıraya koyulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın

CMV enfeksiyonu*, idrar yolu enfeksiyonu*

Yaygın

Bakteriyel sepsis**, zatürre**, piyelonefrit*, herpes enfeksiyonu,

influenza, oral kandidiaz, bronşit, rinit, sinüzit, nazofarınjit, cilt enfeksiyonu
Yaygın olmayan Kateter yeri enfeksiyonu, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, gastrointestinal enfeksiyon, erizipel, yara enfeksiyonu

İyi huylu,kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın Lenfoproliferatif bozukluk*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın Anemi
Yaygın Pansitopeni**, trombositopeni, lökopeni
Yaygın olmayan Polisitemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın Anafilaktik şok**/anafilaktik reaksiyon , aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın Hiperlipidemi
Yaygın olmayan Vücutta sıvı toplanması, hiperkolesterolemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın Baş ağrısı, titreme
Yaygın Parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın Fotofobi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın Yüzde ve boyunda kızarma
Yaygın Hipotansiyon*, venooklüzif hastalık, hipertansiyon
Yaygın olmayan Şok**, lenfösel

Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın Nefes darlığı
Yaygın Öksürük, epistaksi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın Kusma, mide bulantısı, ishal, karın ağrısı
Yaygın Stomatit
Yaygın olmayan Reflü özofajit, dispepsi

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın Hiperbilirubinemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın Eritem, şiddetli kaşıntı (prürit), döküntü
Yaygın olmayan İlaç erüpsiyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın Miyalji, artralji, sırt ağrısı, müskuloskeletal katılık

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın Renal tübüler nekroz*, hematüri

Yaygın olmayan Böbrek yetmezliği**, renal nekroz*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın Pireksi**, grip nöbeti

Yaygın Güçsüzlük, göğüs ağrısı, hipertermi, mukozal inflamasyon, periferik ödemler

Yaygın olmayan Ödem

Araştırmalar

Yaygın Kan kreatinininde artış*, pozitif sitomegalovirüs antijeni, C-reaktif proteinde artış

Yaygın olmayan Hepatik enzimlerde artış

* *ciddi reaksiyon*

** *bireysel hallerde fatal sonuç veren ciddi reaksiyon*

Diğer advers reaksiyonlar

Sitokin salımı ile ilişkili semptomlar

Bu reaksiyonlar sitokin salımına bağlı olarak baş gösterir ve ateş, grip nöbeti, baş ağrısı, bulantı, kusma, taşikardi ve kan dolaşımı değişimlerini içerir. Bu reaksiyonlar sitokin salımı sendromu olarak özetlenebilir. GRAFALON'un uygulanması sırasında veya sonrasında sık görülürler. Semptomlar genellikle kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Profilaktik ilaç tedavisi yoluyla bu semptomları hafifletmek mümkündür.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Cilt kızarması, döküntü, eritem, ödem, bronkospazmlı veya bronkospazmsız dispne ve öksürük, uygulama sırasında ve sonrasında yaygın olarak görülen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar genel olarak tedaviye iyi yanıt verir. Uygun profilaktik ilaç tedavisi uygulayarak bu semptomları iyileştirmek mümkündür. Anafilaksi/anafilaktik şok görülürse, infüzyona derhal son verilmesi gerekir. GRAFALON'un uzun süreli ve daha düşük dozajlı uygulandığı tedavi süreçlerinde görülen serum hastalığı nadiren ağır seyrederek ve genellikle semptomatik tedaviye iyi yanıt verir.

Hematolojik değişimler

GRAFALON uygulamasının ardından, trombositopeni ve lökopeni olarak gözlemlenen trombosit ve lökosit sayımındaki geçici değişimler olmaktadır. GRAFALON uygulamalarının ardından anemi de çok yaygın olarak gözlemlenir.

Enfeksiyonlar

İmmüno-supressif tedavi uygulanan hastaların enfeksiyonlara karşı duyarlılığı daha yüksektir. GRAFALON uygulanan hastaların çoğu, solid organ transplantasyonunu izleyen ilk yıl içerisinde bakteriyel, viral veya mikotik kökenli enfeksiyonlar geliştirmiştir. İdrar yolu enfeksiyonları çok yaygın bakteriyel enfeksiyonlardır; çok yaygın viral enfeksiyonlar ise sitomegalovirüsünün (CMV) neden olduğu enfeksiyonlardır. Yaygın olarak bildirilen enfeksiyonlar arasında bakteriyel sepsis, bakteriyel zatürre, piyelonefrit, herpetik viral enfeksiyonlar ve oral kandidiaz vardır. EBV / Epstein-Barr enfeksiyonları, CMV zatürresi ve CMV gastroenterit yaygın olmayan viral enfeksiyonlar arasındadır. Sistemik kandidiaz yaygın olmayan bir fungal enfeksiyondur. Enfeksiyonların çoğunluğu tedaviyle iyileştirilebilmektedir. Yaşamı tehdit eden ve hatta ölüme neden olan enfeksiyonların varlığı da bildirilmiştir. Hastanın uygun şekilde moniterizasyonu ve profilaktik tedavisi, enfeksiyon oranını azaltabilir.

Malignite

Genel olarak araştırmalara ve yayınlara bakıldığında GRAFALON tedavilerini izleyen malignite vakaları genellikle düşük olup bu vakaların sayısı diğer immüno-supressif medikasyon kombinasyonlarında gözlenen vakaların sayısı ile hemen hemen aynıdır. Post-transplant lenfoproliferatif hastalık sadece allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda (%1,7) rapor edilmiştir.

Tıbbi açıdan önem taşıyan diğer reaksiyonlar

Seyrek (her 1000 hastada 1'den az): GRAFALON uygulamasıyla ilişkili olarak hemoliz olayları bildirilmiş ve izole vakalarda fatal seyir görülmüştür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Elde mevcut veri sınırlıdır. Mevcut bilgiler, çocuk hastalarda GRAFALON'un güvenlik profilinin yetişkin hastalardakine göre önemli bir fark göstermediğine işaret etmektedir.

Yaşlı hastalar:

Yaşlılar (≥ 65 yaş) geçirdikleri uzun süreli kronik hastalıklar ve buna bağlı tedaviler nedeniyle genel immüno-supresyona karşı daha duyarlı olabilirler. Ayrıca, immün sistem mekanizmalarındaki biyolojik düşüş nedeniyle de yaşlıların enfeksiyon geliştirme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu popülasyonda GRAFALON kullanımından kaynaklanan herhangi bir advers reaksiyon raporlanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Dozun aşılması durumunda, derhal geniş spektrumlu antibiyotik, antimikotik ve antiviral tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir. GRAFALON tedavisi durdurulmalı ve eş zamanlı başka immüno-supresif tedaviler ise hemograma (özellikle lökositlere ve lenfositlere) göre ayarlanmalıdır. Trombosit sayımı yakından izlenmeli ve uygun görüldüğü şekilde replasman tedavisi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar/ Selektif

İmmüno-supresanlar

ATC kodu: L04AA04

GRAFALON, bir lenfoblastoid hücre dizisi olan Jurkat hücreleriyle immünize edilmiş tavyanlardan elde edilen bir poliklonal anti-T-lenfosit immüno-globulinidir. T-hücre belirteçlerinin Jurkat hücreleri üzerindeki ekspresyonu GRAFALON'un lenfositler üzerindeki etkileriyle tutarlıdır. GRAFALON'un Jurkat hücrelerinin diğer yüzey antijenlerine karşı da antikor içerdiği belirlenmiştir.

GRAFALON uygulanan hastalarda gerçekleştirilen lenfosit alt küme analizleri, Jurkat hücre dizisi tarafından ekspresyonu yapılan yüzey proteinlerini taşıyan lenfosit alt kümelerinde azalma olduğunu göstermektedir.

GRAFALON, insan lenfositlerine karşı sitotoksik etkilidir. Veriler, aktifleştirilmiş lenfositlerin daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

GRAFALON, T-hücrelerini (CD3 vasıtasıyla) veya lenfositleri aktifleştirmemiştir, ancak T-hücrelerinin bir anti-CD3 antikoruna tarafından aktivasyonunu engellemiştir.

GRAFALON, adezyon moleküllerine bağlanarak insan melanoma hücrelerinin göçünü azaltmıştır.

Domuz böbrekleri GRAFALON ile veya GRAFALON olmadan inkübe edilmiş insan lenfositleriyle perfüze edildiğinde, GRAFALON'un ilavesi ile böbrek damarlarında vasküler direncin düşmesi ve böbrekte daha az lenfosit tutulması, anti-adeziv özelliklerle (anti-LFA-1 ve anti-ICAM-1 aktivitesi) açıklanabilir.

GRAFALON, rhesus maymunlarında deri grefti ömrünü uzatmaktadır. Bu modelde immüno-supresyon belirgin olup lökopeni ve lenfopeni gözlenmiştir. GRAFALON, cynomolgus maymunlarında iskemi / reperfüzyon hasarlarında lenfosit ve nötrofil adezyonunu engelleyerek faydalı bir etki göstermiştir.

GRAFALON ile standart tedavi uygulanan renal transplant hastalarında lökosit ve trombosit sayısı önce düşmüş, ancak transplantasyonu izleyen 10 gün içerisinde tekrar normal düzeye dönmüştür. Lenfosit ve lenfosit alt popülasyonlarının sayımlarında da anlamlı bir düşüş

görülmüştür. CD2, CD3, CD4 ve CD8 sayımlarında düşüş izlenmiştir. CD8 ilk 20 post-operatif gün içerisinde normal düzeye dönmüş, ancak CD2, CD3 ve CD4 için aynı durum geçerli olmamıştır.

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, uygulanan standart GRAFALON tedavisinin lenfosit alt popülasyonları üzerinde etkili olduğu ve CD4/CD8 oranında 66 aya kadar süren bir tersine dönüş gerçekleştiği bildirilmiştir.

9 mg/kg'lık tek bir yüksek GRAFALON dozunun ardından, TNF- α ve IL-10 yükselmiş, IL12p40 hafifçe düşmüş, IL-12p70 ise stimüle olmamıştır.

Kök hücre transplantasyonu çalışması

Uyumlu akraba dışı donör greftleriyle yapılan iki yıllık bir kök hücre transplantasyonu izleme çalışmasının sonuçları, standart GVHD profilaksisine ek olarak GRAFALON verilen hastalarda akut Graft-Versus-Host Hastalığı (aGVHD), kronik GVHD (kGVHD) ve GVHD ilişkili mortalite sıklığının azaldığını göstermiştir.

Metodlar:

Araştırma Avrupa çapında 10 ülke ve 31 merkezde prospektif, açık ve çok merkezli bir çalışma şeklinde yürütülmüştür. Hematolojik maligniteli 202 erişkin hasta, Siklosporin ve Metotreksata ilave olarak GRAFALON uygulanan veya uygulanmayan tedavi gruplarına göre randomize edilerek ayrılmıştır. Kök hücre transplantasyonundan önce Gün -3, Gün -2 ve Gün -1'de 20 mg/kg GRAFALON uygulanmıştır. Myeloablatif hazırlığın ardından akraba dışı donörlerden periferik kan (n=164; %82) veya kemik iliği (n=37; %18) grefti nakledilen 201 hasta tam analiz seti kapsamına dahil edilmiştir ve randomize olarak belirlenen tedavi şekillerine göre analiz edilmiştir (GRAFALON n=103, kontrol n=98). Primer son nokta erken tedavi başarısızlığıdır: III-IV dereceli, ağır aGVHD veya transplantasyonu izleyen 100 gün içerisinde ölüm gözlenmiştir.

Sonuçlar:

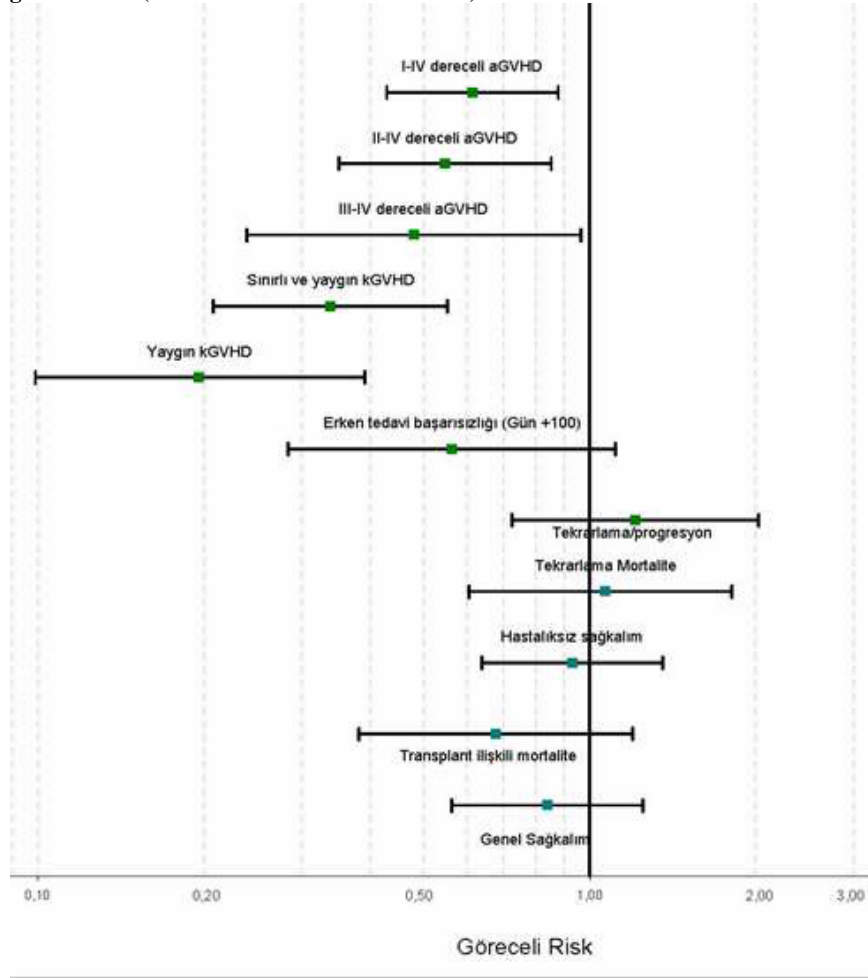
Siklosporin A ve Metotreksat ile uygulanan standart GVHD profilaksisine GRAFALON eklendiğinde tüm GVHD şekillerinin sıklığı gerilemiştir: Akut GVHD (ağırlık grupları I-IV, II-IV ve III-IV) ve kronik GVHD (ağırlık grupları sınırlı ve yaygın). Tedavi grupları arasında tekrarlama, tekrarlama-sız mortalite ve genel sağkalım bakımlarından fark görülmemiştir.

Primer son nokta: Erken tedavi başarısızlığı sıklığı, %34,7 olan kontrol grubuna kıyasla, %21,4 olarak gerçekleşmiştir (düzeltilmiş eşitsizlik oranı [odds ratio] 0,56, güven aralığı [GA] [0,28–1,11]; p=0,0983).

GRAFALON grubunda kümülatif III-IV dereceli aGVHD sıklığı %11,7 kontrol grubunda ise %25,5 olarak gerçekleşmiştir (düzeltilmiş tehlike oranı [TO] 0,48, GA [0,24-0,96]; p=0,0392). Kümülatif II-IV dereceli aGVHD sıklığı ise GRAFALON grubunda %33,0 kontrol grubunda %52,0 dir. (düzeltilmiş TO 0,55, GA [0,35-0,85]; p=0,0077).

2 yıllık kümülatif yaygın kronik GVHD sıklığı %12,2'ye karşı %45,0 olarak belirlenmiştir (düzeltilmiş TO 0,196, GA [0,10-0,39]; p<0,0001).

Şekil 1 GRAFALON grubunda kontrol grubuna kıyasla kök hücre kaynağına ve hastalığın durumuna göre düzeltilmiş primer ve sekonder etkinlik parametreleri için göreceli risk (noktasal kestirimci ve %95 GA)



Pediyatrik popülasyon

GRAFALON'un çocuklarda kullanımına ilişkin birçok bildiri yayınlanmıştır. Bu bildirimler, bu ürün ile çocuk hastalardaki geniş deneyimi yansıtmakta ve çocuk hastalardaki güvenlik ve etkinlik profilleri ile yetişkin hastalardakiler arasında önemli bir fark olmadığını ortaya koymaktadır.

Ancak, çocuk hastalarda dozaja ilişkin tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Pozoloji, yetişkinlerde olduğu gibi, çocuk hastalarda da endikasyon, uygulama rejimi ve diğer immünesupresif ajanlarla kombinasyona bağlıdır. Hekim çocuk hastalarda uygun dozajı belirlerken bu faktörleri göz önünde bulundurmalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Farmakokinetik veriler toksikolojik çalışmaların toksikokinetik bölümlerinden elde edilmiştir. GRAFALON hızlı absorbe edilir ve eliminasyonu yavaştır. Sistemik maruz kalış, tüm doz düzeylerinde orantılı olmuş ve tekrarlanan dozlarda, cinsiyete göre değişmeksizin, artmıştır. Prednisolon ile arasında herhangi bir ilaç-ilac etkileşimi görülmemiştir.

Emilim:

GRAFALON, intravenöz uygulanır ve bu nedenle biyoyararlanımı %100'dür.

Dağılım:

GRAFALON'un yarıömrü yaklaşık 14 gün olup (7 gün süreyle 4 mg/kg/gün dozaj durumunda) doza ve uygulama süresine bağlı olarak bu süre 4 ile 45 gün arasında değişebilir.

Biyotransformasyon:

GRAFALON, diğer vücut proteinleri gibi protein metabolizmasına tabidir.

Eliminasyon:

Literatür araştırmaları, T-hücre spesifik antikorların total tavşan IgG'ine kıyasla daha hızlı elimine edildiğini göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Non-klinik toksikoloji çalışmaları kapsamında GRAFALON'un tek-doz çalışması tavşanlarda, cynomolgus maymunlarında ve rhesus maymunlarında; tekrarlanan-doz çalışması ise rhesus maymunlarında araştırılmıştır. GRAFALON'a karşı tolerans iyidir. Gözlemlenen bu etkilerin bazıları GRAFALON'un, immünosupresyon ve, başta T-lenfositler olmak üzere, lenfosit sayısında belirgin düşüş şeklinde kendini gösteren spesifik farmakodinamik etkisinden kaynaklanmaktadır. Yüksek dozlarda (250 ile 300 mg/kg), rhesus maymunlarında anafilaktik reaksiyonlar gözlenmiştir. Prednisolon ile birlikte uygulanması GRAFALON'un toksisitesini azaltmıştır. Serum hastalığı görülmemiş ve klinik belirtilerde GRAFALON'un tek başına uygulandığı duruma kıyasla belirgin bir düzelme olmuştur.

Kedilerde yapılan bir güvenlilik farmakolojisi çalışmasında MSS, kardiyovasküler veya solunum sistemleri üzerinde bir etki görülmemiştir.

Genotoksik aktivite, bölgesel tahrişler ve anti-glomerular bazal membran antikorları gözlemlenmemiştir. Karsinojenite veya reproduktif toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddeler listesi

Sodyum dihidrojenfosfat dihidrat
Fosforik asit (% 85) (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

GRAFALON infüzyon çözeltisi konsantresi glukoz, kan, kan türevleri, lipit içeren çözeltiler ve sodyum heparinle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 ay'dır.

Seyreltilmiş solüsyonların oda sıcaklığında 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel açıdan kullanılabilirliğini koruduğu kanıtlanmıştır. Ancak seyreltilen ürün, mikrobiyolojik açıdan derhal

kullanılmalıdır. Eđer derhal kullanılmazsa, kullanıma kadar geçen sreden ve saklama şartlarından uygulayıcı sorumludur.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş rnleri zp kullanmayınız.

Işıktan koruyunuz, bunun için flakonun kutusunda saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3.'e bakınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içeriği

5 mL zlti içeren 1 flakonluk veya 10 flakonluk ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi rnlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

FRESENIUS MEDİKAL HİZMETLER A.Ş.
Rüzgarlıbahçe Mah. Cumhuriyet Cad. Hasoęlu Plaza
No: 39 Kat: 7, 34805 Kavacık / İstanbul / TÜRKİYE
Tel: (0216) 680 29 86
Fax: (0216) 680 29 88
Web: www.freseniusmedicalcare.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI):

25

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16 Ocak 2008

Ruhsat yenileme tarihi: 31 Mart 2014

10. KB'N YENİLENME TARİHİ