

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Grafalon SCT 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 20 mg Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Kaninchen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Konzentrat enthält 0,008 – 0,012 mmol Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszierende und farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 3,4 – 4,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Grafalon SCT ist in Kombination mit anderen immunsuppressiven Arzneimitteln für die Suppression immunkompetenter Zellen indiziert, die eine Graft-versus-Host- Erkrankung nach Stammzelltransplantation verursachen.

Grafalon SCT wird angewendet bei Erwachsenen zur Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation (SCT)

Grafalon SCT ist indiziert zur Prävention der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) nach Stammzelltransplantation mit passenden, HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Spendern in erwachsenen Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen in Kombination mit der Standardbehandlung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grafalon SCT darf nur von Ärzten verordnet werden, die über Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie zur Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation verfügen. Grafalon SCT ist unter qualifizierter medizinischer Aufsicht zu verabreichen.

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen sind auf das Körpergewicht bezogen.

Konditionierung vor Stammzelltransplantation im Rahmen eines myeloablativen Konditionierungsschemas bei allogener SCT

Die Standarddosierung ist 20 mg/kg/d Grafalon SCT, üblicherweise von Tag -3 bis Tag -1 vor SCT.

Kinder und Jugendliche

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass für Kinder und Jugendliche die gleichen Dosierungen gewählt werden können wie für Erwachsene.

Ältere Patienten

Die Erfahrung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist begrenzt. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, dass diese Patienten eine andere Dosierung benötigen als andere Altersgruppen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung (nach Verdünnung)

Bei Grafalon SCT handelt es sich um ein hypotones Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einem pH-Wert von $3,7 \pm 0,3$, das nicht direkt injiziert werden kann. Bevor das Arzneimittel dem Patienten intravenös verabreicht werden kann, muss das Konzentrat in 9 mg/ml (0,9 %iger) Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Ein Verdünnungsverhältnis von 1:7 wird empfohlen (pro 1 ml Grafalon SCT sollten 6 ml Natriumchloridlösung zugegeben werden) um die erforderliche Osmolarität zu gewährleisten. Bei größeren Verdünnungsverhältnissen und dadurch höheren pH-Werten kann es zu Partikelbildung kommen. Lösungen, die sichtbare Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Die Standard-Infusionsdauer in Stammzelltransplantation liegt bei 4 – 12 Stunden.

Während der Verabreichung ist der Patient engmaschig auf Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie zu überwachen. Die erste Gabe von Grafalon SCT ist in den ersten 30 Minuten mit einer reduzierten Infusionsgeschwindigkeit zu verabreichen. Wenn es zu keinen Symptomen einer Unverträglichkeit kommt, kann die Infusionsrate erhöht werden. Für den Fall einer anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktion muss der zuständige Arzt umgehend auf das Ereignis reagieren können, und es muss eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Alternativ zur Infusion über einen zentralen Venenkatheter kann auch eine großkalibrige periphere Vene mit hoher Flussrate gewählt werden. Zur Verbesserung der systemischen und lokalen Verträglichkeit empfiehlt sich vor der Infusion die Gabe von Methylprednisolon und/oder Antihistaminika. Wenn Grafalon SCT in eine periphere Vene verabreicht wird, besteht das Risiko einer Thrombophlebitis. Neben Beachtung der üblichen hygienischen Kautelen an der Injektionsstelle ist auch eine Verminderung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder der Wechsel des venösen Gefäßzugangs in Erwägung zu ziehen.

Heparin-Natrium darf weder der Grafalon SCT -Infusionslösung zugemischt noch über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden, siehe Abschnitt 6.2.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Grafalon SCT ist kontraindiziert bei Patienten mit therapeutisch nicht ausreichend kontrollierten bakteriellen, viralen, mykotischen oder parasitären Infektionen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Patienten mit Grafalon SCT darf nur in Einrichtungen erfolgen, die über die apparative und personelle Ausstattung sowie die entsprechenden unterstützenden medizinischen Ressourcen für eine eventuell notwendige Notfallbehandlung verfügen. Grafalon SCT muss unter entsprechend qualifizierter ärztlicher Aufsicht verabreicht und überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Verabreichung von Grafalon SCT wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

Vor der Erstanwendung von Grafalon SCT empfiehlt es sich, abzuklären, ob bei dem Patienten eine anamnestisch bekannte allergische Disposition, insbesondere gegenüber Kaninchenproteinen, vorliegt. Bei erneuter Exposition in Form einer erneuten Therapie mit Grafalon SCT oder einer Behandlung mit Kaninchen-Immunglobulinpräparaten anderer Hersteller ist infolge einer möglichen Sensibilisierung während der früheren Therapie das Risiko der Entwicklung einer anaphylaktischen Reaktion erhöht.

Schwere Thrombozytopenie

Grafalon SCT kann eine Thrombozytopenie hervorrufen und so das Blutungsrisiko erhöhen. Notfallbereitschaft seitens der Klinikmitarbeiter muss gegeben sein. Es empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung der Thrombozytenzahl und Gerinnungsparameter.

Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist bei der Anwendung von Grafalon SCT besondere Vorsicht geboten. Vorbestehende Gerinnungsstörungen können sich verschlechtern. Es empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung der Thrombozytenzahl und Gerinnungsparameter.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Verdacht darauf ist bei der Anwendung von Grafalon SCT besondere Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Hypotonie oder kardialer Dekompensation mit orthostatischen Symptomen (z. B. Bewusstseinsverlust, Schwäche, Erbrechen, Übelkeit) ist eine Verlangsamung/Unterbrechung der Infusion in Erwägung zu ziehen.

Infektionen

Unter einer immunsuppressiven Therapie ist das Infektionsrisiko generell erhöht. Bei mit Grafalon SCT behandelten Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung bakterieller, viraler, mykotischer und/oder parasitärer Infektionen. Entsprechende Überwachungs- und Therapiemaßnahmen sind indiziert, da diese Infektionen zum Tode führen können. Eine Überwachung des CMV- und EBV-Status sowie eine entsprechende präemptive Therapie werden empfohlen.

Impfungen

Die Patienten sind darüber zu informieren, dass Impfungen mit Totvakzinen während der Behandlung mit Grafalon SCT unter Umständen weniger wirksam sind. Eine Impfung mit attenuierten Lebendviren ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert.

Warnhinweis zu übertragbaren Erregern

Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Anwendung von Arzneimitteln, bei deren Herstellung Komponenten vom Menschen eingesetzt werden, gehört neben einer sorgfältigen Spenderauswahl und der Untersuchung der einzelnen Spenden auf bestimmte Infektionsmarker auch eine Reihe effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung bzw. Abreicherung von Viren. Dennoch kann bei Verabreichung von Arzneimitteln, bei deren Herstellung Komponenten vom Menschen eingesetzt werden, die Möglichkeit einer Übertragung infektiöser Erreger nie völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang nicht bekannte oder gerade erst neu entdeckte Viren und andere Erreger.

Die bei Grafalon SCT durchgeführten Maßnahmen gelten gegen umhüllte Viren wie das Humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie gegen nicht umhüllte Viren wie das Hepatitis A-Virus und Parvovirus B19 als wirksam.

Grafalon SCT enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosisseinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Der Natrium-Gehalt der fertigen Infusionslösung ist in Abhängigkeit zu der zur Verdünnung verwendeten Menge an Natriumchloridlösung höher.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Ferner wird eine Eintragung der Behandlung mit tierischem Immunglobulin in den Notfall- oder Impfpass der Patienten empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Immunsuppressiva

Neben Grafalon SCT werden routinemäßig weitere Immunsuppressiva gleichzeitig verabreicht. Zwischen Grafalon SCT und Kortikosteroiden, Purinantagonisten, Calcineurin-Inhibitoren oder mTOR-Hemmern

wurden keine direkten Wechselwirkungen beobachtet. Allerdings kann die gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel das Risiko für Infektionen, Thrombozytopenie und Anämie erhöhen. Daher sind Patienten unter einer kombinierten immunsuppressiven Therapie sorgfältig zu überwachen; zudem empfiehlt sich eine entsprechende Anpassung des Therapieschemas.

Impfungen

Eine Impfung mit attenuierten Lebendviren ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert. Die Antikörperantwort auf andere Impfungen kann vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Daten sind nicht verfügbar. Klinische Daten bei schwangeren oder stillenden Frauen liegen ebenfalls nicht vor.

Schwangerschaft

Das potentielle Risiko für den Fötus ist nicht bekannt. Bei der Verschreibung von Grafalon SCT an Schwangere ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Zumindest Immunglobulin vom Menschen ist potentiell plazentagängig oder kann beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Daher ist die Entscheidung zur Behandlung schwangerer und stillender Frauen vom behandelnden Arzt auf der Grundlage einer Nutzen-Risiko-Beurteilung zu treffen.

Fertilität

Daten zur Fertilität sind nicht verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Grafalon SCT hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Grafalon SCT ist ein Immunglobulinpräparat mit immunsupprimierenden Eigenschaften. Zu den gut bekannten klassenbedingten Nebenwirkungen gehören auf die Zytokinfreisetzung zurückzuführende Symptome, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und weitere allergische Erscheinungen, erhöhte Infektionsanfälligkeit und das Auftreten von Malignomen.

Art und Häufigkeit der in diesem Abschnitt beschriebenen unerwünschten Wirkungen wurden in einer integrierten Sicherheitsanalyse zu 6 klinischen Studien mit insgesamt 242 Patienten in den Indikationen Prävention einer Abstoßung bei Nierentransplantatempfängern (136 Patienten) und Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation (106 Patienten) ausgewertet.

Bei ca. 94 % der ausgewerteten Patienten kam es zumindest zu einer Nebenwirkung. Das Muster berichteten Nebenwirkungen spiegelt in Teilen die typischerweise nach dem jeweiligen Eingriff – Nierentransplantation (Harnwegsinfekt, Nierenversagen) und allogene Stammzelltransplantation (Panzytopenie, Mukositis) – häufig auftretenden Komplikationen wider.

In der nachfolgenden Tabelle sind die unter Grafalon SCT berichteten Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Organsystemklasse aufgeführt und klassifiziert. Die Häufigkeitsangaben sind nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabellarische Aufzählung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	CMV-Infektion*, Harnwegsinfektion*
Häufig	Bakterielle Sepsis**, Pneumonie**, Pyelonephritis*, Herpesinfektion, Influenza, orale Candidose, Bronchitis, Rhinitis, Sinusitis, Nasopharyngitis, Hautinfektion
Gelegentlich	Infektion an der Kathetereinführungsstelle, Epstein-Barr-Virus-Infektion, Infektion des Gastrointestinaltrakts, Erysipel, Wundinfektion
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig	Lymphoproliferative Erkrankung*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Panzytopenie**, Thrombozytopenie, Leukopenie
Gelegentlich	Polyzythämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Anaphylaktischer Schock**, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hyperlipidämie
Gelegentlich	Flüssigkeitsretention, Hypercholesterinämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Tremor
Häufig	Parästhesien
Augenerkrankungen	
Häufig	Photophobie
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Flush
Häufig	Blutdruckabfall*, Venenverschlusskrankheit, Blutdruckanstieg
Gelegentlich	Schock**, Lymphozele
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe
Häufig	Husten, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen
Häufig	Stomatitis
Gelegentlich	Refluxösophagitis, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Erythem, Pruritus, Rash
Gelegentlich	Arzneimittlexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelsteifheit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nierentubulusnekrose*, Hämaturie
Gelegentlich	Nierenversagen**, Nierennekrose*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber**, Schüttelfrost
Häufig	Asthenie, Schmerzen in der Brustgegend, Hyperthermie, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem
Gelegentlich	Ödem
Untersuchungen	
Häufig	Anstieg der Kreatininkonzentration im Blut*, positiver Cytomegalievirus-Antigennachweis, Anstieg des C-reaktiven Proteins
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme

* schwerwiegende Reaktion

** schwerwiegende Reaktion, in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mit der Zytokinfreisetzung zusammenhängende Symptome

Zu den auf die Freisetzung von Zytokinen zurückzuführenden Reaktionen gehören Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Veränderungen der Kreislaufregulation. Diese Reaktionen können klinisch unter dem Begriff Zytokinfreisetzungssyndrom zusammengefasst werden. Sie werden unter oder nach der Verabreichung von Grafalon SCT häufig beobachtet. Die Symptome sind in der Regel gut handhabbar. Eventuell kann zur Linderung der Symptome eine prophylaktische Medikation verabreicht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Reaktionen wie Hitzegefühl, Hautausschlag, Erythem, Ödem, Dyspnoe mit oder ohne Bronchospasmus und Husten werden unter und nach der Verabreichung häufig beobachtet. Diese Reaktionen sprechen in der Regel gut auf eine Behandlung an. Durch Gabe einer entsprechenden prophylaktischen Medikation lassen sich diese Symptome abschwächen. Das Auftreten einer Anaphylaxie/eines anaphylaktischen Schocks erfordert den sofortigen Abbruch der Infusion. Die bei langer Behandlungsdauer und niedrigerer Dosierung von Grafalon SCT zu beobachtende Serumkrankheit ist nur selten schwer und spricht in der Regel auf eine symptomatische Behandlung gut an.

Blutbildveränderungen

Vorübergehende Veränderungen der Thrombozyten- und Leukozytenzahl, auch als Thrombozytopenie bzw. Leukopenie bekannt - werden nach Grafalon SCT-Gabe häufig beobachtet. Auch eine Anämie wird nach Verabreichung von Grafalon SCT sehr häufig beobachtet.

Infektionen

Bei den mit immunsupprimierenden Regimen behandelten Patienten besteht eine erhöhte Infektionsanfälligkeit. Im ersten Jahr nach einer Organtransplantation kam es bei den meisten Patienten, die Grafalon SCT erhielten, zu bakteriell, viral oder mykotisch bedingten Infektionen. Bakterielle Infektionen manifestieren sich sehr häufig als Harnwegsinfekte; virale Infektionen werden sehr häufig vom Cytomegalievirus (CMV) verursacht. Zu den häufig berichteten Infektionen gehören bakterielle Sepsis, bakterielle Pneumonie, Pyelonephritis, Herpesvirus-Infektionen und orale Candidosen. EBV-Infektionen, CMV-Pneumonie und CMV-Gastroenteritis sind gelegentlich berichtete virale Infektionen. Bei der systemischen Candidose handelt es sich um eine gelegentlich beobachtete mykotische Infektion. Die meisten Infektionen lassen sich mit einer entsprechenden Behandlung in der Regel beherrschen. Es liegen Einzelfallmeldungen über lebensbedrohliche oder sogar tödlich verlaufene Infektionen vor. Durch eine entsprechende Überwachung und prophylaktische Behandlung kann die Infektionsrate gesenkt werden.

Malignome

Die Inzidenz der nach der Behandlung mit Grafalon SCT aufgetretenen malignen Erkrankungen ist in allen Studien und Publikationen generell gering und mit der Häufigkeit vergleichbar, die unter anderer Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva beobachtet wird. Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation wurden ausschließlich bei Patienten beobachtet, die allogene Stammzelltransplantiert worden waren (1,7 %).

Hämolyse

Seltene Fälle (bei weniger als 1 von 1 000 Patienten) von Hämolyse wurden im Zusammenhang mit der Grafalon SCT-Gabe berichtet, die in Einzelfällen zum Tode führten.

Kinder und Jugendliche

Die vorliegenden Daten sind begrenzt. Sie weisen darauf hin, dass sich das Sicherheitsprofil von Grafalon bei Kindern und Jugendlichen nicht grundsätzlich von dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung - sie kann zu Leuko- und Thrombozytopenien führen - empfiehlt sich die sofortige Gabe von Breitbandantibiotika, Antimykotika und antiviralen Mitteln. Die Behandlung mit Grafalon SCT muss abgesetzt werden, und die Dosierung aller übrigen gleichzeitig eingesetzten Immunsuppressiva ist entsprechend dem Blutbild (insbesondere der Leukozyten- und Lymphozytenzahl) anzupassen. Die Thrombozytenzahl muss engmaschig kontrolliert werden und ggf. ist eine Substitutionstherapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithymozytäres Immunglobulin (Kaninchen), ATC-Code: L04AA04

Grafalon SCT ist ein anti-T-Lymphozyten Immunglobulin mit immunsuppressiver Aktivität. Grafalon SCT wird aus dem Serum von Kaninchen isoliert, die mit humanen T-Lymphoblasten der humanen Jurkat-Zelllinie immunisiert wurden. Grafalon SCT als polyklonale anti-T-Zell-Antikörper-Lösung hat einen direkten Effekt auf T-Zellen, was zur Inaktivierung der T-Zellen nach Verabreichung führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Stammzelltransplantation

Ergebnisse einer Studie zur Stammzelltransplantation konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der akuten GVHD, der chronischen GVHD und der Sterblichkeit aufgrund von GVHD in Patienten, die Grafalon SCT - Prophylaxe erhielten, niedriger war im Vergleich zu Patienten, die nur GVHD-Standardprophylaxe erhielten. Die vorliegenden Ergebnisse wurden in einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren nach Transplantation erhoben.

Methoden:

Die Studie war eine prospektive, offene, randomisierte, multizentrische Studie, die an 31 Zentren in 10 europäischen Ländern durchgeführt wurde und in die 202 erwachsene Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen wurden. Eine Gruppe (98 Patienten) erhielt Standardprophylaxe mit Cyclosporin A und Methotrexat, die andere Gruppe (103 Patienten) erhielt darüber hinaus an drei Tagen direkt vor der Stammzelltransplantation jeweils 20 mg/kg Grafalon SCT. Die Transplantation erfolgte nach myeloablativer Konditionierung der Patienten. Die Transplantate stammten von HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Spendern. Die Transplantate wurden in 18 % (37 Patienten) aus dem Knochenmark und in 82 % (164 Patienten) aus dem peripheren Blut der Spender gewonnen. Als primärer Endpunkt war „frühes Versagen der Behandlung“ gewählt worden, definiert als akute GVHD Grad III-IV oder Versterben des Patienten innerhalb von 100 Tage nach der Transplantation.

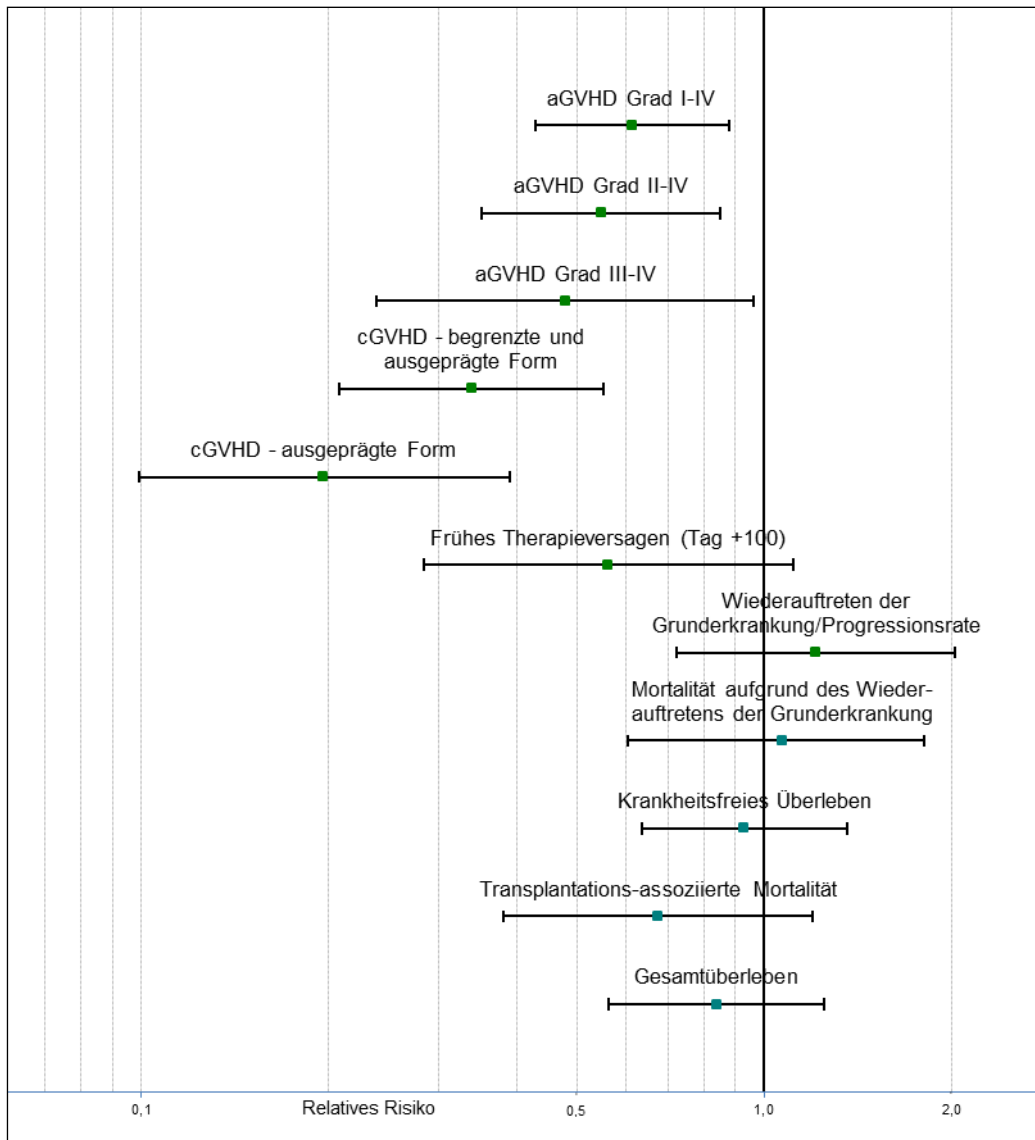
Ergebnisse:

Primärer Endpunkt: Die Inzidenz für das frühe Therapieversagen war 21,4 % im Vergleich zu 34,7 % in der Kontrollgruppe (adjusted odds ratio 0,56, CI [0,28-1,11]; p = 0,0983). Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Die zusätzliche Gabe von Grafalon SCT zur Standardprophylaxe mit CsA und MTX führte zu einer erniedrigten Inzidenz aller Formen der GVHD: Akute GVHD (Grad I-IV, II-IV und III-IV) sowie chronische GVHD (begrenzte und ausgeprägte Form).

Keine Unterschiede ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, transplantationsassoziiierter Mortalität, Wiederauftreten der Grunderkrankung und Mortalität aufgrund des Wiederauftretens der Grunderkrankung. Die mediane Zeit bis zum Engraftment (absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0/\text{nl}$ und Thrombozyten $\geq 50/\text{nl}$) war in der Grafalon SCT-Gruppe länger als in der Kontrollgruppe.

Bild 1 Darstellung des relativen Risikos der Grafalon SCT - Prophylaxe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Grafalon SCT bzgl. der primären und sekundären Wirksamkeitsparameter (Punktschätzer und 95 % CI)



Kinder und Jugendliche

Es wurden mehrere Berichte zur Anwendung von Grafalon bei Kindern veröffentlicht. Diese Berichte spiegeln die breite klinische Erfahrung mit dem Präparat bei Kindern und Jugendlichen wider und weisen darauf hin, dass sich das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil bei Kindern und Jugendlichen nicht grundlegend vom Sicherheits- bzw. Wirksamkeitsprofil bei Erwachsenen unterscheidet.

Allerdings gibt es keinen klaren Konsens bezüglich der Dosierung bei Kindern und Jugendlichen. Die Dosierung ist bei Kindern und Jugendlichen ebenso wie bei Erwachsenen von Indikation, Verabreichungsschema und einer eventuellen Kombination mit anderen Immunsuppressiva abhängig. Dies ist vor der Wahl der geeigneten Dosierung bei Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Grafalon SCT wird intravenös verabreicht und erreicht somit eine Bioverfügbarkeit von 100 %.

Es unterliegt dem Proteinmetabolismus wie andere körpereigene Proteine auch. Es sind keine unphysiologischen Metaboliten bekannt.

In einer Studie mit 33 Patienten, die 7 Tage lang eine Grafalon SCT Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht verabreicht bekamen, war die Halbwertszeit annähernd 14 Tage, schwankt jedoch je nach Dosis und Dauer der Anwendung zwischen 4 und 45 Tagen. In veröffentlichten Studien wurde gezeigt, dass T-Zell-spezifische Antikörper rascher als die Kaninchen-Gesamt-IgG-Fraktion eliminiert wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Rahmen vorklinischer toxikologischer Untersuchungen wurde Grafalon SCT in Einzeldosisstudien bei Kaninchen, Cynomolgus- und Rhesusaffen sowie in Studien mit wiederholter Verabreichung bei Rhesusaffen geprüft. Grafalon SCT wurde gut vertragen. Einige der beobachteten Wirkungen sind auf die spezifische pharmakodynamische Aktivität von Grafalon SCT zurückzuführen; diese bewirkt eine Immunsuppression und eine ausgeprägte Abnahme der Lymphozytenzahl, vor allem der T Lymphozyten. In hohen Dosen (250 bis 300 mg/kg KG) wurden bei Rhesusaffen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Bei gleichzeitiger Prednisolon-Gabe verminderte sich die Toxizität von Grafalon SCT. So wurde keine Serumkrankheit beobachtet, und es kam im Vergleich zur alleinigen Gabe von Grafalon SCT zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Zeichen.

In einer sicherheitspharmakologischen Untersuchung an Katzen wurden keine Wirkungen auf das ZNS, Herz-Kreislauf- oder Atmungssystem beobachtet.

Es wurden weder eine genotoxische Aktivität noch lokale Reizungen noch gegen die glomeruläre Basalmembran gerichtete Antikörper beobachtet. Kanzerogenitäts- oder reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Phosphorsäure (85 %) (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Grafalon SCT Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Glucose, Blut, Blutderivaten, lipidhaltigen Lösungen oder Heparin-Natrium gemischt werden.

Die Entnahme von Grafalon aus den Durchstechflaschen und die Herstellung der Infusionslösung darf nicht mit silikonisierten Spritzen erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die gebrauchsfertige Lösung unmittelbar nach dem Öffnen der Durchstechflasche herstellen.

Bei Raumtemperatur konnte eine chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der verdünnten Lösung von 24 Stunden nachgewiesen werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Produkt jedoch unverzüglich verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.

Eine Mehrfachentnahme ist nicht vorgesehen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Anleitung zur Herstellung und Verabreichung des Arzneimittels siehe Abschnitt 4.2.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Durchstechflaschen (Typ II Glas) mit Stopfen (Chlorbutyl-Gummi) mit jeweils 5 ml Lösung

Packung mit 10 Durchstechflaschen (Typ II Glas) mit Stopfen (Chlorbutyl-Gummi) mit jeweils 10 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6 + 7
82166 Gräfelfing
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 235079

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.08.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.06.2018

10. STAND DER INFORMATION

2024/09

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.