

## **I PRIEDAS**

### **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Grafalon 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg triušių imunoglobulino prieš žmogaus T limfocitus.

Viename flakone (5 ml) yra 100 mg triušių imunoglobulino prieš žmogaus T limfocitus.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 1 ml koncentrato yra 0,008–0,012 mmol natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus arba šiek tiek drumstas bespalvis arba šviesiai gelsvas tirpalas, pH  $3,7 \pm 0,3$ .

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Grafalon yra skiriamas kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais imunokompetentinėms ląstelėms, kurios sukelia ūminę atmetimo reakciją, ar transplantato prieš šeimininką ligą, slopinti. Šis vaistinis preparatas paprastai skiriamas esant tokioms indikacijoms:

Pacientų, kuriems atlikta alogeninė solidinio organo transplantacija, ūminės transplantanto atmetimo reakcijos profilaktika

Grafalon yra skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz., gliukokortikosteroidais, purino antagonistais, kalcineurino arba mTOR (žinduolių rapamicino taikinio) inhibitoriais) imunosupresijai po alogeninės solidinio organo transplantacijos sustiprinti.

Ūminės, kortikosteroidams atsparios atmetimo reakcijos po alogeninės solidinio organo transplantacijos gydymas

Grafalon yra skiriamas ūminės, kortikosteroidams atsparios atmetimo reakcijos epizodams po alogeninės organų transplantacijos gydyti, jeigu gydymo metilprednizolonu poveikis buvo nepakankamas.

Transplantato prieš šeimininką ligos po alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos profilaktika suaugusiesiems

Grafalon skiriamas transplantato prieš šeimininką ligos profilaktikai suaugusiesiems, sergantiems kraujo piktybiniais navikais, po tinkamų negiminingų donorų kamieninių ląstelių transplantacijos, kartu su standartine ciklosporino A / metotreksato profilaktika.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Grafalon gali skirti tik imunosupresinio gydymo po transplantacijos ar kondicionavimo prieš kamieninių ląstelių transplantaciją patirtį turintys gydytojai. Grafalon turi būti vartojamas prižiūrint kvalifikuotam medicinos specialistui.

#### Dozavimas

Grafalon dozė priklauso nuo indikacijos. Rekomenduojama dozė priklauso nuo kūno masės.

#### Pacientų, kuriems atlikta alogeninė solidinio organo transplantacija, ūminės transplantanto atmetimo reakcijos profilaktika

Rekomenduojama Grafalon dozė – 2–5 mg/kg per parą. Dažniausiai skiriamos 3–4 mg/kg per parą dozės. Gydytas turi būti pradėtas transplantacijos dieną, prieš ją, jos metu arba iškart po operacijos. Atsižvelgiant į paciento būklę, parenkama vaistinio preparato paros dozė ir kartu skiriami imunosupresinio poveikio preparatai, rekomenduojama gydymo trukmė – nuo 5 iki 14 parų.

#### Ūminei, kortikosteroidams atspariai transplantanto atmetimo reakcijai po alogeninės solidinio organo transplantacijos gydyti

Rekomenduojama Grafalon dozė – 3–5 mg/kg per parą. Dažniausiai skiriamos 3–4 mg/kg per parą dozės. Gydymo trukmė priklauso nuo persodinto organo būklės bei klinikinio atsako ir paprastai trunka 5–14 parų.

#### Transplantato prieš šeimininką ligos po alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos profilaktika suaugusiesiems

Rekomenduojama Grafalon dozė yra 20 mg/kg per parą, skiriama kaip mieloabliacinio kondicionavimo režimo dalis kamieninių ląstelių transplantacijai. Gydytas Grafalon paprastai pradedamas likus 3 paroms iki kamieninių ląstelių transplantacijos ir baigiamas likus 1 parai iki jos.

#### *Vaikų populiacija*

Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Remiantis turimais duomenimis, pacientams vaikams kitokių dozių nei suaugusiesiems skirti nereikia.

#### *Senyvi pacientai*

Vartojimo patirties senyviems ( $\geq 65$  metų) pacientams yra nedaug, tačiau įrodymų, kad šiems pacientams vaistinį preparatą reikėtų dozuoti kitaip nei kitų amžiaus grupių pacientams, nėra.

#### Vartojimo metodas

Leisti į veną (po praskiedimo)

Grafalon – tai hipotoninis koncentratas infuziniam tirpalui, kurio pH  $3,7 \pm 0,3$ . Vaistinis preparatas neskirtas tiesioginei injekcijai. Jis turi būti atskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpale prieš vartojant į veną.

Siekiant palaikyti reikiamą osmosiškumo lygį rekomenduojama taikyti skiedimo santykį 1:7 (į 1 ml Grafalon turi būti įpilta 6 ml natrio chlorido tirpalo). Skiedžiant didesniu santykiu padidėja pH ir gali imti formuotis dalelės. Tirpalų su matomomis dalelėmis naudoti negalima.

Standartinis infuzijos laikas parenchiminių organų transplantacijos atveju – 4 valandos, kol vyksta kamieninių ląstelių transplantacija, rekomenduojamas infuzijos laikas nuo 4 iki 12 valandų. Jei infuzija buvo atliekama operacijos metu, ji paprastai trunka nuo 0,5–2 valandas.

Skiriant vaistinio preparato, pacientas turi būti atidžiai stebimas, ar nepasireiškia padidėjusio jautrumo simptomai arba anafilaksija. Pirmoji Grafalon dozė turi būti leidžiama mažesniu greičiu per pirmąsias 30 minučių. Jeigu nepasireiškia jokie netoleravimo požymiai, infuzijos greitis galima padidinti. Pasireiškus anafilaksinei arba anafilaktoidinei reakcijai, atsakingas gydytojas turi būti pasiruošęs suteikti skubią pagalbą ir turi būti skirtas atitinkamas gydymas.

Vaistinio preparato galima suleisti per centrinės venos kateterį arba pasirinkti stambią periferinę veną. Siekiant pagerinti sisteminį ir vietinį toleravimą, prieš infuziją rekomenduojama skirti metilprednizolono ir (arba) antihistamininių vaistinių preparatų. Būtina laikytis standartinių injekcijos vietos higienos reikalavimų, jei reikia, sumažinti infuzijos greitį ir (arba) pakeisti venos punkcijos vietą.

Į Grafalon infuzinį tirpalą negalima dėti heparino natrio druskos arba leisti į tą pačią veną.

Leisti į veną žr. skyrių 6.2.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Grafalon negalima skirti pacientams, sergantiems bakterine, virusine, grybeline arba parazitine infekcija, kurios gydymas nėra adekvačiai kontroliuojamas.

Grafalon negalima vartoti pacientams, kuriems atlikta solidinio organo transplantacija ir kurie serga sunkia trombocitopenijos forma, t.y. kai trombocitų skaičius yra mažesnis negu 50 000 trombocitų/ $\mu$ l, nes Grafalon gali apsunkinti trombocitopeniją ir taip padidinti nukraujavimo riziką.

Grafalon negalima skirti pacientams, sergantiems piktybiniais navikais, išskyrus tuos atvejus, kai gydymo tikslais atlikta kamieninių ląstelių transplantacija.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pacientai, gydomi Grafalon, turi būti stebimi tokiose įstaigose, kuriose yra įrengta atitinkama laboratorija su kvalifikuotu personalu ir kurioje yra palaikančiosios medicininės priemonės, kad prireikus galėtų suteikti skubią pagalbą. Grafalon reikia vartoti stebint kvalifikuotam medicinos specialistui.

##### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Yra duomenų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, susijusias su Grafalon vartojimu.

Prieš vartojant Grafalon pirmą kartą, rekomenduojama nustatyti, ar paciento anamnezėje nėra užfiksuotas polinkis alergijai, ypač triušių baltymams.

Pakartotinai skiriant Grafalon arba taikant pacientui gydymą kitų gamintojų triušių imunoglobulinų vaistiniais preparatais, dėl galimos sensibilizacijos ankstesnio gydymo metu padidėja anafilaksinės reakcijos išsivystymo rizika.

##### Sunki trombocitopenija

Pacientų, kuriems atlikta solidinio organo transplantacija, gydymas Grafalon turi būti nutrauktas arba sustabdytas tuo atveju, jeigu išsivysto sunki trombocitopenija, t.y. kai trombocitų skaičius yra mažesnis negu 50 000 trombocitų/ $\mu$ l, nes Grafalon gali apsunkinti trombocitopeniją ir taip padidinti nukraujavimo riziką. Medicinos personalas turi būti pasiruošęs suteikti atitinkamą skubią pagalbą.

##### Kepenų sutrikimai

Kepenų ligomis sergantiems pacientams Grafalon turi būti skiriamas atsargiai. Anksčiau buvę krešėjimo sutrikimai gali pasunkėti. Rekomenduojama atidžiai sekti trombocitų skaičių ir krešumo rodiklius.

##### Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis arba įtariant šias ligas, Grafalon turi būti skiriamas atsargiai. Esant hipotenzijai arba širdies dekomensacijai su ortostatiniais simptomais (pvz., sąmonės praradimas, silpnumas, vėmimas, pykinimas), reikia sumažinti infuzijos greitį arba nutraukti ją.

##### Infekcijos

Imunosupresinis gydymas padidina bendrąją infekcijų riziką. Grafalon preparatu gydomų pacientų rizika susirgti bakterinėmis, virusinėmis, grybelinėmis ir (arba) parazitinėmis infekcijomis padidėja. Rekomenduojamas atitinkamas stebėjimas ir gydymas. Pacientams, kuriems atliekama kamieninių ląstelių transplantacija, rekomenduojama stebėti ar pacientas neužsikrėtė citomegalo virusu (CMV) ir Epšteino-Baro virusu (EBV) ir taikyti tinkamą prevencinį gydymą.

##### Skiepai

Pacientai turi būti perspėti, kad gydymo Grafalon metu inaktyvuotos vakcinos gali būti ne tokios efektyvios. Gyvomis susilpnintomis vakcinomis imunosupresuotų pacientų skiepyti negalima.

##### Perspėjimas dėl užkrečiamųjų ligų

Kad pacientai, vartodami vaistinius preparatus, pagamintus iš žmogaus komponentų, neužsikrėstų infekcinėmis ligomis, naudojamos standartinės apsaugos priemonės: atidžiai parenkami donorai, tiriami infekcijos žymenys donoriniuose skysčiuose, vaistinių preparatų gamintojai taiko specialius kraujo arba plazmos apdorojimo procesus, kurių metu virusai inaktyvuojami arba pašalinami. Nepaisant to, infekcijos perdavimo tikimybės negalima visiškai atmesti, kai vartojami vaistiniai preparatai, pagaminti iš žmogaus komponentų. Tai taip pat taikoma ir bet kokiems nežinomiems arba atsiradusiems virusams bei kitiems patogenams.

Grafalon dozavimo vienetu yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Natrio kiekis gali būti didesnis paruoštame naudoti infuziniame tirpale, atsižvelgiant į skiedimui naudoto fiziologinio tirpalo tūrį.

Manoma, kad Grafalon taikomos priemonės yra veiksmingos prieš apvalkalėtuosius virusus, pvz., žmogaus imunodeficito (ŽIV), hepatito B (HBV) ir hepatito C virusus (HCV), ir prieš neapvalkalėtuosius hepatito A ir parvoviruso B19 virusus.

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

#### Imunosupresinio poveikio vaistiniai preparatai

Paprastai kartu su Grafalon skiriami ir kiti imunosupresinio poveikio vaistiniai preparatai. Tiesioginė Grafalon ir kortikosteroidų, purino antagonistų, kalcineurino inhibitorių ar mTOR sąveika nebuvo stebėta. Tačiau kartu skiriant šių vaistinių preparatų, gali padidėti infekcijos, trombocitopenijos ir anemijos rizika. Todėl pacientai, kuriems skiriamas kombinuotasis imunosupresinis gydymas, turi būti atidžiai stebimi ir rekomenduojama atitinkamai pritaikyti ir gydymo režimą.

#### Skiepai

Gyvomis susilpnintomis vakcinomis imunosupresuotų pacientų skiepyti negalima. Antikūnų atsakas į kitas vakcinas gali susilpnėti (žr. 4.4 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Tyrimų su gyvūnais neatlikta. Klinikinių duomenų apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo ir žindymo metu nėra. Galimas pavojus vaisiui nežinomas. Nėščioms moterims skiriama atsargiai.

#### Žindymas

Žmogaus imunoglobulinas gali prasiskverbti pro placentos barjerą arba patekti į žindančios moters pieną. Todėl sprendimą, ar gydyti nėščią arba žindančią moterį, turi priimti gydytojas, įvertinęs galimos rizikos ir naudos santykį.

#### Vaisingumas

Duomenų apie poveikį vaisingumui nėra.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Duomenys neaktualūs.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Grafalon – tai imunoglobulino vaistinis preparatas, pasižymintis imunosupresinėmis savybėmis. Gerai žinomas su šia vaistinių preparatų grupe susijęs nepageidaujamas poveikis apima simptomus, susijusius su citokinų išskyrimu, tokias padidėjusio jautrumo reakcijas, kaip anafilaksija ir kiti alerginiai reiškiniai, padidėjusį imlumą infekcijoms ir piktybinių auglių atsiradimą.

Šiame skyriuje aprašytas nepageidaujamo poveikio pobūdis ir dažnis buvo vertinami atlikus integruoto saugumo analizę, remiantis 6 klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo 242 pacientai, kuriems vaistas buvo skirtas atmetimo reakcijos profilaktikai po inkstų transplantacijos (136 pacientai) ir paruošimui alogeninei kamieninių ląstelių transplantacijai (106 pacientai). 94 % analizuotų pacientų pasireiškė ne mažiau kaip vienas nepageidaujamas poveikis. Pasireiškusio nepageidaujamo poveikio pobūdis iš dalies atspindi įprastas komplikacijas, būnančias po atitinkamu procedūrų – inkstų transplantacijos (šlapimo takų infekcija, inkstų nepakankamumas) ir alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos (pancitopenija, gleivinės uždegimas).

Toliau esančioje lentelėje pateiktas su Grafalon vartojimu susijęs nepageidaujamas poveikis, kuris suskirstytas pagal dažnį ir organų sistemų klases. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>                                                   |                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Labai dažni                                                                         | CMV infekcija*, šlapimo takų infekcija*                                                                                                                                     |
| Dažni                                                                               | bakterinis sepsis**, plaučių uždegimas**, pielonefritas, herpes sukelta infekcija, gripas, burnos kandidozė, bronchitas, rinitas, sinusitas, nazofaringitas, odos infekcija |
| Nedažni                                                                             | infekcija kateterio stūmimo vietoje, Epstein Barr viruso infekcija, virškinimo trakto infekcija, rožė, žaizdos infekcija                                                    |
| <b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b> |                                                                                                                                                                             |
| Dažni                                                                               | limfoproliferaciniai sutrikimai*                                                                                                                                            |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>                                       |                                                                                                                                                                             |
| Labai dažni                                                                         | anemija                                                                                                                                                                     |
| Dažni                                                                               | pancitopenija**, trombocitopenija, leukopenija                                                                                                                              |
| Nedažni                                                                             | policitemija                                                                                                                                                                |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>                                                 |                                                                                                                                                                             |
| Dažni                                                                               | anafilaksinis šokas**, anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas                                                                                                           |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>                                            |                                                                                                                                                                             |
| Dažni                                                                               | hiperlipidemija                                                                                                                                                             |
| Nedažni                                                                             | skysčių susilaikymas, hipercholesterolemija                                                                                                                                 |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                                                    |                                                                                                                                                                             |
| Labai dažni                                                                         | galvos skausmas, tremoras                                                                                                                                                   |
| Dažni                                                                               | parestezija                                                                                                                                                                 |
| <b>Akių sutrikimai</b>                                                              |                                                                                                                                                                             |
| Dažni                                                                               | fotofobija                                                                                                                                                                  |
| <b>Širdies sutrikimai</b>                                                           |                                                                                                                                                                             |
| Dažni                                                                               | tachikardija                                                                                                                                                                |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b>                                                      |                                                                                                                                                                             |
| Labai dažni                                                                         | paraudimas                                                                                                                                                                  |
| Dažni                                                                               | hipotenzija*, okliuzinė venų liga, hipertenzija                                                                                                                             |
| Nedažni                                                                             | šokas**, limfocelė                                                                                                                                                          |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>               |                                                                                                                                                                             |
| Labai dažni                                                                         | dispnėja                                                                                                                                                                    |
| Dažni                                                                               | kosulys, kraujavimas iš nosies                                                                                                                                              |

|                                                            |                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                        |                                                                                                                                           |
| Labai dažni                                                | vėmimas, pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas                                                                                          |
| Dažni                                                      | stomatitas                                                                                                                                |
| Nedažni                                                    | kirkšnies išvarža*, refluksezofagitas, dispepsija                                                                                         |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>         |                                                                                                                                           |
| Dažni                                                      | hiperbilirubinemija                                                                                                                       |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                 |                                                                                                                                           |
| Dažni                                                      | eritema, niežėjimas, išbėrimas                                                                                                            |
| Nedažni                                                    | vaistinių preparatų sukeltas bėrimas                                                                                                      |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>   |                                                                                                                                           |
| Dažni                                                      | raumenų skausmas, sąnarių skausmas, nugaros skausmas, raumenų ir skeleto sustingimas                                                      |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>                   |                                                                                                                                           |
| Dažni                                                      | tubulinė inkstų nekorzė*, hematurija                                                                                                      |
| Nedažni                                                    | inkstų nepakankamumas**, inkstų nekrozė*                                                                                                  |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> |                                                                                                                                           |
| Labai dažni                                                | karščiavimas**, šaltkrėtis                                                                                                                |
| Dažni                                                      | astenija, krūtinės skausmas, hipertermija, gleivinės uždegimas, periferinė edema                                                          |
| Nedažni                                                    | edema                                                                                                                                     |
| <b>Tyrimai</b>                                             |                                                                                                                                           |
| Dažni                                                      | padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje*, teigiami antikūnai prieš citomegalo virusą, padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija |
| Nedažni                                                    | padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas                                                                                                       |

\* pavojinga reakcija

\*\* pavojinga, pavieniais atvejais mirtina reakcija

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### **Su citokinų išskyrimu susiję simptomai**

Šios reakcijos pasireiškia dėl citokinų išskyrimo ir pasireiškia kaip karščiavimas, šaltkrėtis, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, tachikardija bei kraujotakos pakitimai. Reakcijos gali būti apibendrinamos kaip klinikinė citokinų išskyrimo sindromo forma. Jos dažnai stebimos vartojant Grafalon arba jo pavartojus. Simptomai paprastai yra lengvai kontroliuojami. Šiems simptomams palengvinti galima vaistinio preparato skirti profilaktiškai.

#### **Padidėjusio jautrumo reakcijos**

Tokios reakcijos kaip paraudimas, išbėrimas, edema, dispnėja su bronchospazmu ar be jo ir kosulys dažnai stebimos vartojant preparatą arba jo pavartojus. Šios reakcijos paprastai lengvai išgydomos. Profilaktiškai paskirti atitinkami vaistiniai preparatai šiuos simptomus gali palengvinti. Pasireiškus anafilaksijai ar anafilaksiniam šokui, būtina nedelsiant nutraukti infuziją. Skiriant Grafalon ilgą laiką ir nedidelėmis dozėmis, gali pasireikšti seruminė liga, ji retai būna pavojinga ir paprastai gerai reaguoja į simptominių gydymą.

#### **Hematologiniai pakitimai**

Laikini trombocitų ir leukocitų kiekių pakitimai, vadinami trombocitopenija ir leukopenija, dažnai stebimi po gydymo Grafalon. Po gydymo Grafalon labai dažnai stebima mažakraujystė.

#### **Infekcijos**

Imunosupresinio poveikio vaistiniais preparatais gydomi pacientai yra imlesni infekcijoms. Pirmaisiais metais po solidinio organo transplantacijos didžioji dalis Grafalon gydomų pacientų suserga bakterinės, virusinės ar grybelinės kilmės infekcija. Šlapimo takų infekcija yra labai dažna bakterinės kilmės infekcija; virusinės kilmės infekcijas labai dažnai sukelia CMV. Dažnai registruojamos infekcijos yra bakterinis sepsis, bakterinis plaučių uždegimas, pielonefritas, virusinė herpetinė

infekcija ir burnos kandidozė. EBV infekcijos, CMV sukeltas plaučių uždegimas ir CMV gastroenteritas yra nedažnos virusinės infekcijos. Sisteminė kandidozė yra nedažna grybelinė infekcija. Didžioji dalis infekcijų kontroliuojamos skiriant gydymą. Užregistruoti pavieniai gyvybei pavojingų ar net mirtinų infekcijų atvejai Infekcijų dažnį gali sumažinti atitinkamas pacientų stebėjimas ir profilaktinis gydymas.

### **Piktybiniai navikai**

Piktybinių navikų, atsirandančių po gydymo Grafalon, dažnis yra iš esmės nedidelis, remiantis atliktais tyrimais ir publikacijomis, ir yra lyginamas su dažniu, stebėtu su gydymu kitais imunosupresinio poveikio vaistinių preparatų deriniais. Potransplantacinė limfoproliferacinė liga pasireiškė išimtinai pacientams, kuriems buvo atlikta alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija (1,7%).

### **Hemolizė**

Retais atvejais (mažiau nei 1 iš 1 000 pacientų) stebėta su Grafalon vartojimu susijusi hemolizė, kuri pavieniais atvejais buvo mirtina.

### Vaikų populiacija

Remiantis turimais duomenimis, Grafalon saugumo profilis pacientams vaikams iš esmės nesiskiria nuo nustatyto suaugusiesiems.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę ir pateikę pranešimo formą Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/> nurodytais būdais.

## **4.9 Perdozavimas**

Perdozavus rekomenduojama nedelsiant skirti plataus veikimo spektro antibiotikus, priešgrybelinį ir priešvirusinį gydymą. Grafalon turi būti nutrauktas ir atsižvelgiant į hemogramą (ypač į leukocitų ir limfocitų skaičių) turi būti paskirtas kitas imunosupresinis gydymas. Reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių ir pradėti atitinkamą pakaitinę terapiją.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė - selektyvus imunosupresantas, ATC kodas - L04AA04.

Grafalon yra didelio titro anti-T-limfocitų imuninis serumas, slopinantis imuninę sistemą. Grafalon yra gaunamas iš triušių, kurie buvo imunizuoti žmogaus T limfoblastais iš Jurkat ląstelių, serumo. Grafalon kaip polikloninis anti-T ląstelių antikūnų tirpalas pasižymi tiesioginiu poveikiu T ląstelėms, dėl ko mažėja T ląstelių kiekis.

### **Kamieninių ląstelių transplantacijos tyrimas**

Dvejus metus trukusio kamieninių ląstelių transplantacijos tyrimo, kuriame dalyvavo tinkami negiminingi transplantacijai donorai, rezultatai parodė, kad pacientams, kurie vartojo Grafalon papildomai su standartine transplantato prieš šeimininką ligos (ang. *Graft-versus-host disease*, GVHD) profilaktika, sumažėjo ūminės transplantato prieš šeimininką ligos (ang. *acute* GVHD, aGVHD), lėtinės GVHD (ang. *chronic* GVHD, cGVHD) dažnis ir mirtingumas dėl GVHD.

### **Metodai**

Perspektyvinis, atviras, daugiacentris tyrimas buvo atliekamas 31 centre 10 Europos šalių. 202 suaugę pacientai, sergantys kraujo piktybiniais navikais, centralizuotai buvo randomizuoti į gydymo grupes, kuriose vartojo ciklosporiną ir metotreksatą su Grafalon arba be jo. 20 mg/kg Grafalon buvo skiriamas likus 3 paroms, 2 paroms ir 1 parai iki kamieninių ląstelių transplantacijos (ang. *stem cell transplantation*, SCT). 201 pacientas, kuriam buvo atlikta transplantacija su tinkamų negiminingų donorų periferinio kraujo (n = 164; 82 %) arba kaulų čiulpų (n = 37; 18 %) transplantatais po mieloabliacinio kondicionavimo, buvo įtrauktas į pilną analizę ir buvo analizuojami pagal atsitiktiniu būdu paskirtą gydymą (Grafalon n = 103, kontrolinis n = 98). Pirminė vertinamoji baigtis buvo ankstyvas gydymo neveiksmingumas: sunkus aGVHD III–IV laipsnio arba mirtis per 100 dienų po transplantacijos.

## Rezultatai

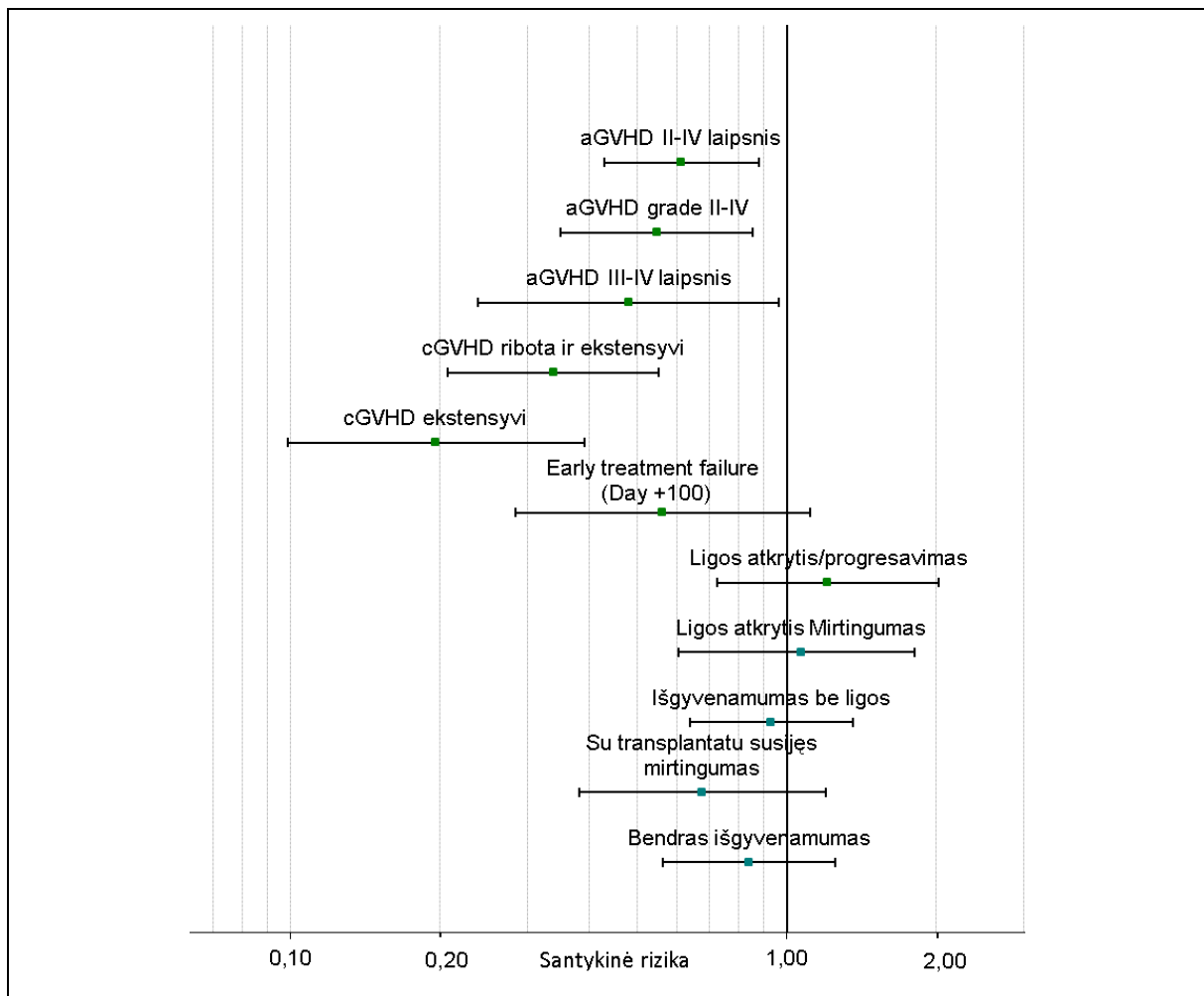
Standartinę GVHD profilaktiką su ciklosporinu A ir metotreksatu papildžius Grafalon, pasireiškė visų GVHD formų dažnio sumažėjimas: ūminė GVHD (I-IV, II-IV ir III-IV grupės pagal sunkumą) ir lėtinė GVHD (grupės pagal sunkumą, ribotos ir ekstensyvios). Pagal ligos atkrytį, mirtingumą ne dėl atkryčio ir bendrą išgyvenamumą skirtumų tarp gydymo grupių nebuvo.

Pirminė vertinamoji baigtis: ankstyvasis gydymo neveiksmingumas Grafalon grupėje buvo 21,4 %, lyginant su 34,7 % kontrolinėje grupėje (priderintas šansų santykis 0,56, PI [0,28–1,11]; p = 0,0983).

aGVHD III–IV laipsnio naujų atvejų rizika buvo 11,7 % (PI [6,8–19,8]) Grafalon grupėje lyginant su 25,5 % (PI [18,2–35,8]) kontrolinėje grupėje (priderintas rizikos santykis [HR] 0,48, PI [0,24–0,96]; p = 0,0392). aGVHD II–IV laipsnio naujų atvejų rizika buvo 33,0 % (n = 34; PI [25,1–43,5]) Grafalon grupėje lyginant su 52,0 % (n = 51; PI [43,0–62,9]) kontrolinėje grupėje (priderintas HR 0,55, PI [0,35–0,85]; p = 0,0077).

Ekstensyvios lėtinės GvHD naujų atvejų rizika per 2 metus Grafalon grupėje buvo 12,2 % (n = 11; PI [7,0–21,3]) lyginant su 45,0 % kontrolinėje grupėje (priderintas HR 0,196, PI [0,10–0,39]; p < 0,0001).

**1 schema** Santykinė rizika Grafalon lyginant su kontroline grupe pagal pagrindinius ir antrinius veiksmingumo rodiklius, pritaikytus kamieninių ląstelių šaltiniui ir ligos būklei (baigties įvertinimas ir 95% PI)



### Vaikų populiacija

Paskelbta daug pranešimų apie Grafalon skyrimą vaikams. Remiantis šiais pranešimais, turima įvairios klinikinės šio vaistinio preparato skyrimo pacientams vaikams patirties ir atrodo, kad vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo duomenys iš esmės nesiskiria nuo nustatytų suaugusiesiems, tačiau aiškaus sutarimo dėl dozavimo vaikams nėra. Vaikams, kaip ir suaugusiesiems, vaistinis preparatas dozuojamas atsižvelgiant į indikaciją, vartojimo režimą ir derinimą su kitomis imunitetą slopinančiomis medžiagomis. Į tai turi atsižvelgti gydytojai, prieš skirdami atitinkamą dozę vaikams.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Grafalon yra leidžiamas į veną, todėl jo biologinis pasisavinimas yra 100 %.

Grafalon, kaip ir kiti baltymai, yra veikiamas baltymų metabolizmo. Nefizologinių metabolitų nenustatyta.

Grafalon skilimo pusperiodis yra 14 parų (skiriant 4 mg/kg kūno svorio dozę per parą 7 paras).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Triušiams ir Rezus beždžionėms buvo atlikti ūmaus toksinio poveikio tyrimai. Suleidus triušiams net 900 mg/kg kūno svorio dozę, nebuvo stebėta jokių pataloginių klinikinių ar hematologinių pokyčių. Suleidus Rezus beždžionėms 100 mg/kg kūno svorio dozę, tik pirmąsias 3 paras buvo stebimas neryškus motorinis slopinimas, neutrofilinių granulocitų kiekio padidėjimas ir laikinas retikulocitų bei trombocitų kiekio sumažėjimas.

Rezus beždžionėms buvo atliktas poūmio (lėtinio) toksinio poveikio mėginys. Leidžiant per dieną po 300 ir 500 mg/kg kūno svorio vaisto, gyvūnai nugaišo 7-tą dieną (300 mg) ir 5-tą dieną (500 mg). Pagal toksinio poveikio simptomus nustatyta, kad mirties priežastis buvo anafilaksinis šokas ir kraujotakos kolapsas.

Palyginus su kontroline grupe, limfocitų skaičius mažėjo visose skirtingų dozių grupėse. Histologinių ir kitų hematologinių tyrimų duomenys buvo normalūs. Nebuvo stebėta gyvūnų limfinių organų aktyvavimo.

Grafalon poveikis CNS gali būti atmestas tiriant būdraujančias kates. Tiriant kates, kurioms atlikta anestezija, šalutinio poveikio širdies kraujagyslių sistemai nestebėta. Be to, Grafalon neturėjo mutageninio poveikio atliekant 3 skirtingais in vitro tyrimus: tiek su metaboliniu aktyvavimu, tiek be jo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas  
Koncentruota fosfato rūgštis (pH koreguoti)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Grafalon koncentrato infuziniam tirpalui negalima maišyti su gliukoze, krauju, kraujo produktais, skysčiais, kurių sudėtyje yra lipidų, ir heparino natrio druska.

Negalima naudoti silikoninių švirkštų grafalonui iš praduriamų flakonų išsiurbti ir infuziniam tirpalui gaminti.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

Nustatyta, kad cheminis ir fizinis naudojimui parengto praskiesto tirpalo stabilumas išlieka 24 valandas, laikant kambario temperatūroje. Tačiau mikrobiologiniu požiūriu praskiestas vaistinis preparatas turi būti sunaudotas iš karto. Nesunaudojus iš karto už tinkamo naudoti tirpalo saugojimo laiką ir sąlygas iki panaudojimo atsako naudotojas.

Nenumatyta išsiurbti kelis kartus.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Viename flakone yra 5 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Pakuotėje yra 1 arba 10 flakonų (II tipo stiklo) su kamščiu (chlorobutilo gumos).

### **6.6 Specialus reikalavimas atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Siekiant palaikyti reikiamą osmosiškumo lygį rekomenduojama taikyti skiedimo santykį 1:7 (į 1 ml Grafalon turi būti įpilta 6 ml natrio chlorido tirpalo). Skiedžiant didesniu santykiu padidėja pH ir gali imti formotis dalelės. Tirpalų su matomomis dalelėmis naudoti negalima.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6 + 7  
82166 Gräfelfing  
Vokietija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

N1 - LT/1/98/2648/001  
N10 - LT/1/98/2648/002

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1998 m. balandžio 30 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2011 m. spalio 20 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2024 m. lapkričio 21 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/>.

## **II PRIEDAS**

### **REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)  
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ  
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios(-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6+7  
82166 Gräfelfing  
Vokietija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6+7  
82166 Gräfelfing  
Vokietija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

### **III PRIEDAS**

#### **ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Grafalon 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

triušių imunoglobulinas prieš žmogaus T limfocitus

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg triušių imunoglobulino prieš žmogaus T limfocitus

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbines medžiagas: natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, koncentruota fosfato rūgštis, injekcinis vanduo

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas (5 ml)

10 flakonų (po 5 ml)

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš infuzuojant į veną, koncentratą praskiesti 0,9 % natrio chlorido tirpalu.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {mm-MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Neovii Biotech GmbH, Am Haag 6+7, 82166 Graefelfing, Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

N1 - LT/1/98/2648/001  
N10 - LT/1/98/2648/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}  
SN: {numeris}  
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Grafalon 20 mg/ml sterilus koncentratas

triušių imunoglobulinas prieš žmogaus T limfocitus.

Leisti į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš infuzuojant į veną, koncentratą praskiesti 0,9 % natrio chlorido tirpalu.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {mm-MMMM}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

Neovii Biotech GmbH, Am Haag 6+7, D-82166 Graefelfing, Vokietija

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Grafalon 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui triušių imunoglobulinas prieš žmogaus T limfocitus

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Grafalon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Grafalon
3. Kaip vartoti Grafalon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Grafalon
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Grafalon ir kam jis vartojamas

Grafalon priklauso vaistų, vadinamų imunosupresantais, grupei. Imunosupresantai vartojami, kad nepasireikštų transplantuotų organų ar transplantuotų ląstelių atmetimo reakcija..

Jums gali būti skirtas Grafalon, jeigu Jums atlikta arba numatyta atlikti **organų transplantacija**. To reikia, kad jūsų organizmo imuninė sistema neatmestų naujo organo. Grafalon padeda išvengti šio atmetimo atsako arba sustabdo jį blokuodamas specialių ląstelių, kurios normaliomis sąlygomis atakuotų transplantuotą organą, vystymąsi.

Grafalon vartojamas kaip **imunosupresinio gydymo** dalis kartu su kitais imunosupresinio poveikio vaistais.

Jums taip pat gali būti skiriamas Grafalon prieš **kamieninių ląstelių transplantaciją** (t. y. kaulų čiulpų transplantaciją), siekiant išvengti būklės, vadinamos „transplantato prieš šeimininką liga“. Tai yra dažna, tačiau sunki komplikacija, kuri gali pasireikšti donoro ląstelių reakcija prieš paciento audinius po kamieninių ląstelių transplantacijos.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Grafalon

##### Grafalon vartoti draudžiama:

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) veikliajai Grafalon (triušių imunoglobulinui prieš žmogaus T-limfocitus) arba bet kuriai pagalbinei Grafalon medžiagai;
- jeigu sergate **infekcija**, kurios neveikia gydymas;
- jeigu turite polinkį sunkiai sustabdomam **kraujavimui**;
- jeigu sergate **vėžiu**, nebent Jums atlikta kamieninių ląstelių transplantacija.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu Jums pasireiškia toliau išvardintos būklės, **tai svarbu pasakyti gydytojui**. Jums gali tiktį gydymas Grafalon, tačiau prieš tai būtina pasitarti su gydytoju:

- jeigu anksčiau Jums buvo pasireiškusi **alerginė reakcija** šiems vaistams (imunosupresantams) arba triušio baltymams;

- jeigu yra **sunki trombocitopenija** ( polinkis kraujuoti)
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **širdies ir kraujagyslių ligomis**.

### Su Grafalon susijusios infekcijos

Grafalon slopina Jūsų organizmo gynybinę sistemą. Todėl Jūsų organizmas negali taip gerai kaip įprastomis sąlygomis kovoti su **infekcijomis**. Gydytojas atitinkamai gydys šias infekcijas.

### Kiti vaistai ir Grafalon

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui. Šie vaistai gali turėti įtakos Grafalon poveikiui.

- Grafalon vartojamas kartu su tokiais kitais imunosupresinio poveikio vaistais kaip **kortikosteroidai**. Vartojant Grafalon kartu su kitais imunosupresantais gali padidėti infekcijos, neįprasto kraujavimo ir mažakraujystės (kraujo sutrikimo) rizika.
- Dėl imunosupresinio gydymo Jums gali būti neskiriamos **gyvos vakcinos**. Jeigu Jums skirta **inaktyvuota vakcina**, informuokite savo gydytoją. Šių vakcinų poveikis gali būti nepakankamas, jeigu jos vartojamos kartu su Grafalon.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

### Svarbi informacija apie Grafalon gamybą

Gaminant Grafalon naudojami žmogaus komponentai (pvz., raudonieji kraujo kūneliai (eritrocitai)). Kad pacientams nebūtų perduodamos infekcijos, yra taikomos tam tikros priemonės. Atidžiai parenkami donorai, kad nebūtų įtraukiami tie, kurie gali būti užsikrėtę infekcija, tiriami virusų / infekcijos žymenys visuose donoriniuose skysčiuose. Šių vaistų gamintojai taip pat taiko specialius kraujo arba plazmos apdorojimo procesus, kurių metu virusai inaktyvuojami arba pašalinami. Nepaisant šių priemonių, infekcijos perdavimo tikimybės negalima visiškai atmesti, kai vartojami vaistai, pagaminti iš žmogaus kraujo arba plazmos. Tai taip pat taikoma ir bet kokiems nežinomiems arba atsiradusiems virusams ir kitiems patogenams.

Manoma, kad Grafalon taikomos priemonės yra veiksmingos prieš apvalkalėtuosius virusus, pvz., žmogaus imunodeficito (ŽIV), hepatito B (HBV) ir hepatito C virusus (HCV), ir prieš neapvalkalėtuosius hepatito A ir parvoviruso B19 virusus.

Grafalon dozavimo vienetu yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip vartoti Grafalon

Gydymą Grafalon Jums paskyrė kvalifikuotas, imunosupresinio gydymo patirtį turintis gydytojas.

Grafalon bus leidžiamas lignoninėje. Grafalon bus infuzuojamas į veną. Prieš atliekant infuziją, jis bus atskiestas natrio chlorido tirpalu santykiu 1:7.

Suaugusiesiems ir vaikams bus skiriama viena iš toliau pateiktų dozių, atsižvelgiant į jų svorį ir būklę.

Jeigu Jums **numatyta atlikti** organo transplantaciją

Paros dozė yra 2–5mg/kg kūno masės. Gydymo trukmė – 5–14 dienų.

Jeigu Jums **atlikta** organo transplantacija

Įprastinė paros dozė yra 3–5mg/kg kūno masės. Gydymo trukmė – 5–14 dienų.

Suaugusieji, **kuriems numatyta** kamieninių ląstelių transplantacija

Įprasta paros dozė yra 20 mg/kg kūno svorio, kuri dažniausiai pradedama vartoti likus 3 paroms iki kamieninių ląstelių transplantacijos ir baigiamas likus 1 parai iki jos.

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Remiantis turimais duomenimis, pacientams vaikams kitokių dozių nei suaugusiesiems skirti nereikia.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Grafalon dozę?**

Grafalon vartojimas bus nutrauktas ir bus parinktas kitas imunosupresinis gydymas. Dėl per didelės Grafalon dozės Jūsų imuninė sistema gali būti nusilpus, todėl gali būti skirti vaistai, stabdantys infekcijos vystymąsi.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, kreipkitės į gydytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Grafalon, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardintų alerginės reakcijos ar anafilaksinio šoko simptomų, nedelsiant pasakykite gydytojui:**

**Alerginės reakcijos** – dažni šalutinio poveikio reiškiniai, susiję su gydymu Grafalon. Rečiau kaip 1 iš 10 asmenų gali pasireikšti:

- krūtinės skausmas;
- švokštimas;
- raumenų skausmas;
- odos paraudimas.

3 iš daugiau nei 240 pacientų alerginė reakcija progresavo iki **anafilaksinio šoko**. Tai rimta ir potencialiai gyvybei pavojų kelianti būklė, kuriai esant pacientams gali pasireikšti tokie simptomai:

- aukšta temperatūra;
- odos bėrimas;
- patinimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- žemas kraujo spaudimas.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardintų šalutinių poveikių, **pasakykite gydytojui**.

#### **Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- galvos skausmas;
- drebulys;
- vėmimas;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- paraudimas;
- padidėjęs infekcijų dažnis;
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų) kiekis (mažakraujystė).

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- mažakraujystė, visų kraujo ląstelių (trombocitų, eritrocitų, leukocitų) sumažėjimas (kraujo sutrikimai);
- gleivinės uždegimas, įskaitant ir burnos;
- patinimas;
- nuovargio jausmas;
- krūtinės skausmas;
- sąnarių ir raumenų skausmas;
- nugaros skausmas;
- raumenų sustingimas;
- žemas arba aukštas kraujo spaudimas;
- dilgčiojimo, bėdymo ar odos nejautrumo jausmas;
- dažnas širdies plakimas;
- jautrumas šviesai;
- laboratorinių rodiklių padidėjimas;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje;
- kraujas šlapime;
- kosulys;
- kraujavimas iš nosies;
- odos paraudimas;
- niežulys;
- išbėrimas;
- tubulinė inkstų nekrozė (inkstų funkcijos nepakankamumas);
- limfoproliferacinis sutrikimas (vėžio, atsirandančio iš tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (leukocitų), rūšis);
- okliuzinė venų liga (blokuotos venos).

**Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):**

- nevirškinimas;
- gleivinės uždegimas, kurį sukelia skrandžio turinio refluksas į stemplę;
- laboratorinių kepenų rodiklių padidėjimas;
- cholesterolio kiekio padidėjimas;
- išvarža (audinio ar organo išsikišimas);
- šokas;
- raudonųjų kraujo kūnelių (eritrocitų) skaičiaus padidėjimas;
- sutrikęs limfos surinkimas;
- vandens susilaikymas;
- tubulinė inkstų nekrozė (inkstų funkcijos nepakankamumas).

**Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):**

- hemolizė (neįprastas raudonųjų kraujo kūnelių (eritrocitų) irimas).

Retais atvejais, ypač jei vaistas buvo skiriamas ilgą laiką, gali išsivystyti seruminė liga. Tai yra alerginės reakcijos rūšis, kai reakcija į svetimą baltymą pasireiškia tokiais simptomais, kaip karščiavimas, raumenų ir sąnarių skausmas, niežintis odos išbėrimas.

**Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams**

Remiantis turimais duomenimis, Grafalon šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams iš esmės nesiskiria nuo šalutinio poveikio, nustatyto suaugusiems.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Pranešimą apie šalutinį poveikį galite užpildyti ir pateikti Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/> nurodytais

būdais arba paskambinti nemokamu telefonu 8 800 73 568. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Grafalon**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 – 8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ arba flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Grafalon nevartokite, jei tirpalas yra drumstas.

Nesuvartoto vaisto atliekų tvarkymu pasirūpins gydytojas.

Negalima naudoti silikoninių švirkštų grafalonui iš praduriamų flakonų išsiurbti ir infuziniam tirpalui gaminti.

Nenumatyta išsiurbti kelis kartus.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Grafalon sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra 20 mg/ml triušių imunoglobulino prieš žmogaus T limfocitus.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, koncentruota fosfato rūgštis ir injekcinis vanduo.

### **Grafalon išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Grafalon yra skaidrus arba šiek tiek drumstas bespalvis arba šviesiai gelsvas tirpalas perduriamuose II tipo stiklo flakonuose, ir uždarytuose chlorobutilo kamščiu.

Grafalon tiekiamas dėžutėje, kurioje yra 1 flakonas arba 10 flakonų.

### **Registruotojas ir gamintojas**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6+7  
82166 Gräfelfing  
Vokietija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2024-11-21.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/>.