

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRAFALON 20 mg/mL I.V. İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre 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 dihidrojen fosfat 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 immünsüpresif tıbbi ürünlerle kombine olarak immün sistemi baskılamak ve böylece organ transplantasyonlarından sonraki akut rejeksiyonu veya Graft-Versus-Host Hastalığını önlemek için kullanılır. Uygulama genellikle aşağıdaki durumlarda yapılır:

#### Allojenik solid organ transplantasyonu yapılmış hastalarda akut transplant rejeksiyonunun önlenmesi

GRAFALON, allojenik solid organ transplantasyonundan sonra immünosupresyonu arttırmak amacıyla diğer immünsüpresif tıbbi ürünlerle (örneğin glukokortikosteroidler, purin antagonistleri, kalsinörin inhibitörleri veya mTOR inhibitörleri gibi) birlikte kullanılır.

#### Allojenik solid organ transplantasyonunu takiben kortikosteroide dirençli akut rejeksiyonun tedavisi

GRAFALON, allojenik solid organ transplantasyonundan sonra 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 için

GRAFALON, hematolojik malignitesi olan yetişkin hastalarda uyumlu akraba dışı donörlerden yapılan kök hücre transplantasyonuna yönelik miyeloablative hazırlık rejimi kapsamında, genellikle kök hücre transplantasyonundan önceki 1 ila 3 gün içinde, standart Siklosporin



A/metotreksat profilaksisi ile birlikte, Graft-Versus-Host hastalığının (GVHD) önlenmesinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

GRAFALON, yalnızca organ transplantasyonunu izleyen ya da kök hücre transplantasyonlarından önce hazırlık amacıyla yapılan immünsüpresif tedavilerde deneyimi olan hekimler tarafından reçete edilmelidir. GRAFALON, kalifiye bir tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi**

GRAFALON'un dozu endikasyona bağlı olarak belirlenir. Doz önerileri, vücut ağırlığı temel alınarak hesaplanır.

##### Allojenik solid organ transplantasyonu yapılmış hastalarda akut transplant rejeksiyonunun önlenmesi

Tavsiye edilen GRAFALON doz aralığı 2 ila 5 mg/kg/gün'dür. En yaygın kullanılan dozlar 3 ila 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 eşzamanlı immünsüpresif rejime bağlı olarak 5 ila 14 gün arasında değişir.

##### Allojenik solid organ transplantasyonunu takiben kortikosteroide dirençli akut rejeksiyonun tedavisi

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

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

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

##### **Uygulama şekli**

İntravenöz kullanım (seyreltme sonrası)

GRAFALON, pH değeri  $3,7 \pm 0,3$  olan, hipotonik bir infüzyon çözeltisi konsantresidir, doğrudan enjekte edilmemelidir. 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 çözeltisi eklenir) tavsiye edilmektedir. Daha büyük oranlarda seyreltme ve buna bağlı olarak pH değerinin yükselmesi durumunda parçacık oluşumu gözlelenebilir. Gözle görülür şekilde partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

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 çaplı ve yüksek debili periferik bir damar da seçilebilir. Sistemik ve lokal toleransı artırmak amacıyla, infüzyondan önce metil prednisolon ve/veya antihistaminik uygulanması tavsiye edilir. Enjeksiyon yerinde standart hijyen kurallarına uyulması, infüzyon hızının azaltılması ve/veya venöz giriş noktasının değiştirilmesi gibi önlemler dikkate alınmalıdır.

GRAFALON'a sodyum heparin eklenmemeli ve aynı infüzyon yolundan uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek / karaciğer yetmezliği**

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

#### **Pediyatrik popülasyon**

Halihazırda mevcut bilgiler Bölüm 4.8 ve 5.1'de açıklanmakta olup, pozolojiye ilişkin net bir öneride bulunmak mümkün değildir. Ancak mevcut veriler, çocuk hastalarda erişkin hastalara kıyasla farklı dozlara gereksinim olmadığını göstermektedir.

#### **Geriatrik popülasyon**

Yaşlı hastalarda ( $\geq 65$  yaş) kullanım deneyimi sınırlıdır. Bununla birlikte, bu yaş grubunda diğer erişkin popülasyona kıyasla farklı bir doza ayarlamasına ihtiyaç olduğuna dair bir kanıt 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, mikotik veya paraziter enfeksiyonlu hastalarda,
- Ağır trombositopenili (örn. 50.000 trombosit/ $\mu$ L) solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda (GRAFALON trombositopeniyi ve dolayısıyla kanama riskini arttırabilir)
- Kök hücre transplantasyonlarının tedavinin bir parçası olarak gerçekleştirildiği durumlar haricinde malign tümörü olan hastalarda, kontrendikedir.



#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Başkalarına geçebilecek ajanlara dair uyarı**

GRAFALON'un üretim sürecinde insan kan veya plazma bileşenleri (kırmızı kan hücreleri) ve Jurkat hücreleri kullanılmaktadır. İnsan kan veya plazma bileşenleri kullanılarak üretilen ilaçların kullanımı nedeniyle oluşacak enfeksiyonların önlenmesine dair standart önlemlere donörlerin seçimi, her bir bağışın spesifik enfeksiyon işaretleri açısından kontrolü ve virüslerin inaktive edilmesi /uzaklaştırılması için etkili üretim adımlarının eklenmesi dahildir. Buna rağmen, insan kan veya plazma bileşenleri kullanılarak üretilen tıbbi ürünler uygulanacağı zaman, enfeksiyon ajanlarının bulaşmasına dair olasılık tam olarak önlenemez. Bu durum, 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 zarfı virüslere ve Hepatit A ve Parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı etkili olduğu kabul edilmektedir.

Bu ürünün üretim sürecinde insan kan veya plazma bileşenleri kullanıldığından, ürün virüsler gibi bulaşıcı ajanların başkalarına geçmesi ve teorik olarak Creutzfeldt-Jacob (CJD) hastalığı ajanlarının bulaşması riskini taşıyabilir.

Hekim bu ürünlerin riskleri ve yararları hakkında hastaya bilgi vermelidir.

GRAFALON uygulanan hastalar, gerektiğinde acil tedavinin sağlanabilmesi amacıyla;gerekli donanım ve deneyimli sağlık personeline sahip, yeterli laboratuvar ve tıbbi destek olanakları bulunan sağlık kurumlarında izlenmelidir. GRAFALON, yalnızca kalifiye tıbbi gözetim altında uygulanmalı ve hastalar bu süreçte uygun şekilde monitörize edilmelidir.

##### **Aşırı duyarlılık reaksiyonları**

GRAFALON kullanımı ile ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

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

Tekrarlanan GRAFALON tedavileri ya da farklı üreticilere ait tavşan immünoglobulini preparatları ile yapılan tedaviler şeklindeki yre-ekspozisyon durumlarında, önceki GRAFALON tedavisine bağlı hassasiyet meydana gelmiş olabileceğinden, anafilaktik reaksiyon riski artabilir.

##### **Ağır trombositopeni**

GRAFALON trombositopeniyi ve dolayısıyla kanama riskini arttırabileceğinden, ağır trombositopeni geliştiren (trombosit/ $\mu$ 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, karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Önceden mevcut pıhtılaşma bozuklukları kötüleşebilir. Bu nedenle, trombosit ve koagülasyon parametrelerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

##### **Kardiyovasküler hastalıklar**

GRAFALON, kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen veya bu yönde şüphe bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hipotansiyonu olan veya ortostatik semptomlar (örn. bilinç kaybı, halsizlik, kusma, mide bulantısı) gösteren kardiyak dekompanseasyonlu hastalarda, infüzyon hızının azaltılması veya infüzyonun durdurulması göz önünde bulundurulmalıdır.



#### Enfeksiyonlar

İmmünsüpresif tedaviler, genel olarak enfeksiyon riskini arttırır. GRAFALON uygulanan hastalarda bakteriyel, viral, mikotik ve/veya paraziter enfeksiyon riskinde artış söz konusudur. Bu nedenler, takip ve tedavi ile ilgili uygun önlemlerinin alınması gerekir.

Kök hücre transplantasyonu yapılan 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. İmmün 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" immünoglobulini içerir. Etkin maddenin üretim sürecinde kültür ortamı olarak sığır serumu kullanılır. Son üründen sığır serumu tamamen uzaklaştırılmıştır.

#### İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini iyileştirmek üzere, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

#### İmmünsüpresif tıbbi ürünler

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

#### Aşılama

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Pediyatrik popülasyon**

Çocuk hastalarda deneyim sınırlıdır, ek bilgi bulunmamaktadır.

#### **Geriatrik popülasyon**

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



#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### 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/riskleri 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/riskleri değerlendirilerek ilgili hekim tarafından verilmelidir.

##### Üreme yeteneği (fertilite)

İnsanlardaki üreme yeteneğini (fertiliteyi) etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profili özeti

GRAFALON immünsüpresif 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 kategorisi içinde advers etkiler, azalan ciddiye derecesine göre sıralanmıştır.

#### **Advers reaksiyonların listesi**

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

|                |                                                                                                                                                        |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Çok yaygın     | CMV enfeksiyonu*, idrar yolu enfeksiyonu*                                                                                                              |
| Yaygın         | Bakteriyel sepsis**, zatürre**, piyelonefrit*, herpes enfeksiyonu, influenza, oral kandidiyaz, bronşit, rinit, sinüzit, nazofarınjit, cilt enfeksiyonu |
| Yaygın olmayan | Kateter yeri enfeksiyonu, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, gastrointestinal enfeksiyon, erizipel, yara enfeksiyonu                                      |

##### **(Kistler ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar**

|        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 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     | Parestesi           |

##### **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, müsküloskeletal 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*

**Seçili advers reaksiyonların tanımı****Sitokin salımı ile ilişkili semptomlar**

Bu reaksiyonlar, sitokin salınımına bağlı olarak ortaya çıkar 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 dozlu uygulandığı tedavi süreçlerinde görülen serum hastalığı nadiren ağır seyreder ve genellikle semptomatik tedaviye iyi yanıt verir.





### **Hematolojik deęişimler**

GRAFALON uygulamasının ardından, trombositopeni ve lökopeni şeklinde kendini gösteren trombosit ve lökosit sayımlarında geçici değişiklikler gözlemlenebilir. Ayrıca, GRAFALON uygulamasını takiben anemi de çok yaygın olarak görülmektedir.

### **Enfeksiyonlar**

İmmünsüpresif 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 kandidiyaz vardır. EBV / Epstein-Barr enfeksiyonları, CMV zatürresi ve CMV gastroenterit yaygın olmayan viral enfeksiyonlar arasındadır. Sistemik kandidiyaz yaygın olmayan bir fungal enfeksiyondur. Enfeksiyonların çoğunluğu tedaviyle iyileştirilebilmektedir. Yaşamı tehdit eden ve hatta ölüme neden olan enfeksiyon vakaları 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 immünsüpresif medikasyon kombinasyonlarında gözlenen vakaların sayısı ile hemen hemen aynıdır. Post-transplant lenfoproliferatif hastalık sadece allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda (%1,7) rapor edilmiştir.

### **Hemoliz**

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**

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

### **Yaşlı hastalar**

Yaşlı bireyler (≥65 yaş), uzun süreli kronik hastalıklar ve bunlara bağlı tedaviler nedeniyle genel immünosupresyona karşı daha duyarlı olabilirler. Ayrıca, immün sistem mekanizmalarındaki biyolojik gerileme nedeniyle enfeksiyon geliştirme risklerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu popülasyonda GRAFALON kullanımına bağlı herhangi bir advers reaksiyon bildirilmemiştir.

### **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

Doz aşımı durumunda, derhal geniş spektrumlu antibiyotik, antimikotik ve antiviral tedavi başlanması tavsiye edilmektedir. GRAFALON tedavisi kesilmeli; eşzamanlı yürütülen diğer immünsüpresif tedaviler ise hemogram sonuçlarına (özellikle lökositlere ve lenfositlere) göre ayarlanmalıdır. Trombosit sayımı yakından izlenmeli ve gerekli görüldüğü durumlarda uygun replasman tedavisine başlanmalıdır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar/ Selektif

İmmünosupresanlar

ATC kodu: L04AA04

GRAFALON, bir lenfoblastoid hücre dizisi olan Jurkat hücreleriyle immünize edilmiş tavşanlardan elde edilen bir poliklonal anti-T-lenfosit immünoglobulinidir. 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 antikoru 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-adezif özelliklerle (anti-LFA-1 ve anti-ICAM-1 aktivitesi) açıklanabilir.

GRAFALON, rhesus maymunlarında deri grefti ömrünü uzatmaktadır. Bu modelde immünosupresyon 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-operatifgün 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- $\alpha$  ve IL-10 yükselmiş, IL-12p40 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 Faz 3, prospektif, açık ve çok merkezli bir çalışma şeklindedir. Hematolojik maligniteli 202 erişkin hasta, Siklosporin ve Metotreksata ilave olarak GRAFALON uygulanan ya da 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, transplantasyonla ilişkili mortalite ve genel sağkalım bakımlarından fark görülmemiştir.

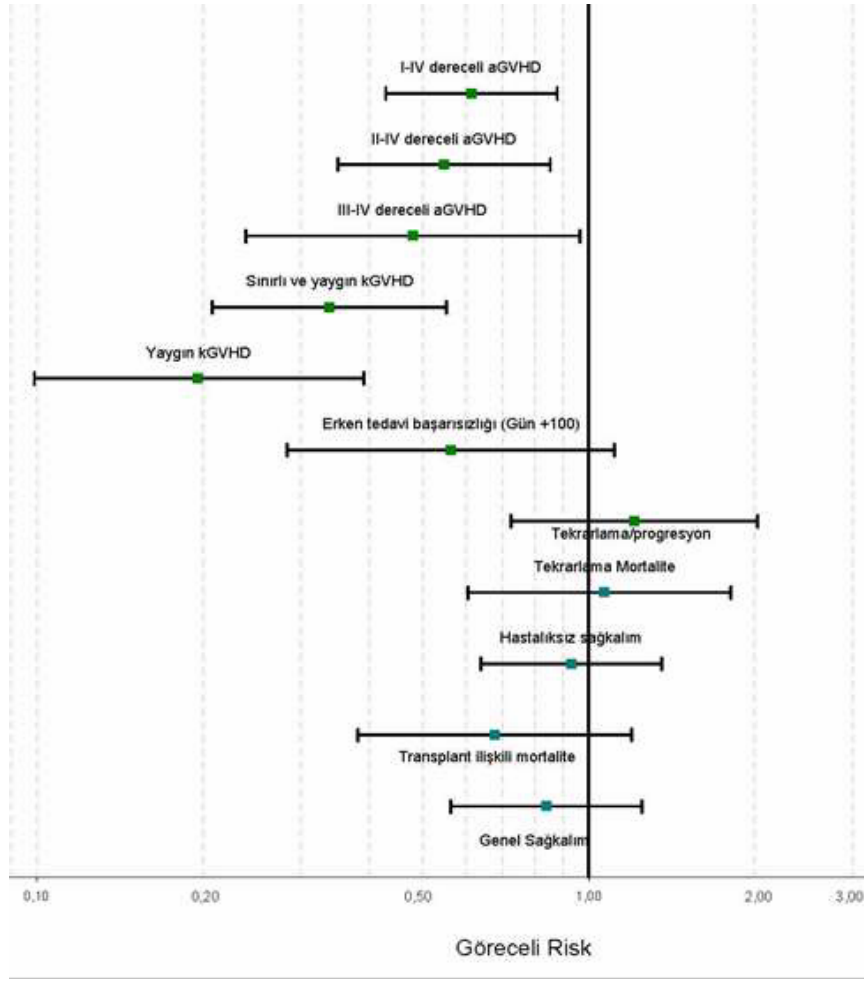
Primer son nokta: Erken tedavi başarısızlığı sıklığı, %34,7 olan kontrol grubuna kıyasla, %21,4 olarak gerçekleşmiştir (düzeltilmiş eşitsizlik oranı [odds ratio] 0,56, güven aralığı [GA] [0,28–1,11]; p=0,0983).

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 çok sayıda bildiri yayınlanmıştır. Bu bildiriler, 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 immünsüpresif 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 hızla absorpsiyona uğrar ve eliminasyonu yavaştır. Sistemik maruz kalma, tüm doz seviyelerinde orantılı olup, tekrarlanan dozlarda, cinsiyete farkı gözetmeksizin artış göstermektedir. Prednisolon ile herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimi gözlemlenmemiştir.

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

GRAFALON'un yarı ömrü 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 güvenlik 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 iyi düzeydedir. Gözlemlenen bu etkilerin bazıları, GRAFALON'un immünoşüpresyon etkisi ve özellikle T-lenfositleri de içeren lenfosit sayısında belirgin bir azalma gibi spesifik farmakodinamik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yüksek dozlarda (250 ile 300 mg/kg) rhesus maymunlarında anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Prednisolon ile birlikte uygulanması, GRAFALON'un toksisitesini azaltmıştır. Serum hastalığı gözlemlenmemiş olup, klinik belirtilerde GRAFALON'un tek başına uygulandığı duruma kıyasla belirgin bir iyileşme olmuştur.

Kedilerde yapılan bir güvenlik farmakolojisi çalışmasında MSS, kardiyovasküler sistem veya solunum sistemleri üzerinde herhangi bir etki gözlemlenmemiştir.

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddeler listesi**

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

### **6.2. Geçimsizlikler**

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

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 36 aydır.

Seyreltilmiş solüsyonların oda sıcaklığında 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel açıdan kullanılabilirliğini koruduğu kanıtlanmıştır. Ancak seyreltilen ürün, mikrobiyolojik açıdan derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmazsa, kullanıma kadar geçen süreden ve saklama şartlarından uygulayıcı sorumludur.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.



Işıktan koruyunuz, bunun için flakonu kutusunda saklayınız. Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3.'e bakınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

5 mL çözelti içeren 1 flakonluk veya 10 flakonluk ambalaj.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

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

### **8. RUHSAT NUMARASI (LARI):**

2025/436

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

