RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Grafalon 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato contiene 20 mg di immunoglobulina di coniglio anti-linfociti T umani.

Eccipienti con effetti noti:
1 ml di concentrato contiene 0,008 – 0,012 mmol di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione
Soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a colore giallo pallido, pH = 3,4 – 4,0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Grafalon è indicato in combinazione con altri medicinali immunosoppressivi per la soppressione di cellule immunocompetenti, che sono la causa di malattia da trapianto contro l'ospite a seguito di trapianto di cellule staminali.

Grafalon è indicato in pazienti adulti nel trattamento di condizionamento precedente il trapianto di cellule staminali (SCT).
Grafalon è indicato per la prevenzione della malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD) a seguito di trapianto di cellule staminali da donatori non consanguinei, appaiati, HLA-compatibili, in pazienti adulti con malattie ematologiche maligne in abbinamento a terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Grafalon deve essere prescritto da medici con esperienza nella terapia immunosoppressiva per quanto riguarda il trattamento di condizionamento precedente il trapianto di cellule staminali. Grafalon deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato.

<u>Posologia</u>
Le raccomandazioni relative al dosaggio si basano sul peso corporeo.

Trattamento di condizionamento precedente il trapianto di cellule staminali quale parte di regimi di condizionamento mieloablativi per trapianto allogenenico di cellule staminali:
La dose standard è di 20 mg/kg/giorno di Grafalon, di solito a partire da 3 giorni prima al giorno precedente l'SCT.

Popolazione pediatrica
I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Le informazioni disponibili indicano che i pazienti pediatrici non necessitano di dosi diverse da quelle dei pazienti adulti.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti anziani
L'esperienza nei pazienti anziani (≥ 65 anni) è limitata, ma non vi è alcuna evidenza che tali pazienti richiedano un dosaggio diverso rispetto ad altri gruppi d'età.

Modo di somministrazione
Uso endovenoso (dopo diluizione)

Grafalon è un concentrato ipotonico per soluzione per infusione con pH 3,7 ± 0,3 e non è direttamente iniettabile. Deve essere diluito in soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) prima di essere somministrato al paziente per via endovenosa.

Per garantire la necessaria osmolarità, si raccomanda un rapporto di diluizione di 1:7 (aggiungere 6 ml di soluzione di cloruro di sodio per ogni 1 ml di Grafalon). Rapporti di diluizione più elevati, con livelli di pH superiori, possono determinare formazione di particelle. Le soluzioni contenenti particelle visibili non devono essere utilizzate.

La durata standard di infusione nel trapianto di cellule staminali è compresa tra 4 e 12 ore.

Durante la somministrazione, il paziente deve essere attentamente monitorato per riconoscere sintomi di ipersensibilità o anafilassi. La prima dose di Grafalon va somministrata a velocità di infusione ridotta per i primi 30 minuti. In assenza di sintomi di intolleranza, è possibile aumentare la velocità di infusione. In caso di reazioni anafilattiche o anafilattoidi, il medico responsabile deve essere pronto a intervenire rapidamente per affrontare tale evento e attivare il trattamento medico appropriato.

In alternativa all'infusione mediante catetere venoso centrale, è possibile scegliere una vena periferica di grosso calibro e a flusso elevato. Si raccomanda di somministrare metilprednisolone e/o antistaminici prima dell'infusione al fine di migliorare la tolleranza sistemica e locale. Se Grafalon viene somministrato in una vena periferica, esiste il rischio di tromboflebite. Occorre considerare misure di manipolazione in condizioni igieniche standard della sede dell'iniezione, la riduzione della velocità di infusione e/o la variazione della sede di accesso venoso.

Non aggiungere eparina sodica alla soluzione per infusione di Grafalon, né somministrarla per la stessa via. Vedere il paragrafo 6.2.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grafalon è controindicato in pazienti con infezioni batteriche, virali, micotiche o parassitarie, non sotto controllo terapeutico adeguato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti trattati con Grafalon devono essere gestiti in strutture provviste ed equipaggiate di adeguati laboratori e risorse mediche di supporto, in grado di assicurare un trattamento d'emergenza in caso di necessità. La somministrazione di Grafalon e il monitoraggio devono essere effettuati sotto la supervisione di personale medico appropriatamente qualificato.

Reazioni di ipersensibilità
Sono state osservate reazioni di ipersensibilità nella somministrazione di Grafalon. Prima della prima somministrazione di Grafalon, si consiglia di determinare se il paziente presenti una predisposizione allergica in anamnesi, in particolare alle proteine del coniglio.
In caso di ri-esposizione sotto forma di ripetizione della terapia con Grafalon o trattamento con preparati a base di immunoglobuline di coniglio di altri produttori, il rischio di sviluppare una reazione anafilattica aumenta a causa della possibile sensibilizzazione durante la terapia precedente.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trombocitopenia grave
Grafalon può indurre la trombocitopenia, aumentando così il rischio di emorragia. Il personale clinico deve essere pronto ad adottare appropriate misure d'emergenza. Si raccomanda un attento monitoraggio delle piastrine e dei parametri della coagulazione.

Disordini epatici
Grafalon deve essere somministrato con particolare cautela in pazienti con malattie epatiche in quanto può aggravare pre-esistenti disturbi della coagulazione. Si raccomanda l'attento monitoraggio dei trombociti e dei parametri di coagulazione.

Disturbi cardiovascolari
Grafalon deve essere somministrato con particolare cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari noti o sospetti. Nei pazienti con ipotensione o scompenso cardiaco con sintomi ortostatici (ad es. incoscienza, debolezza, vomito, nausea), deve essere preso in considerazione il rallentamento/l'interruzione dell'infusione.

Infezioni
La terapia immunosoppressiva aumenta in generale il rischio di infezioni. I pazienti trattati con Grafalon hanno un rischio superiore di sviluppare infezioni batteriche, virali, micotiche e/o parassitarie. Sono indicate misure adeguate di monitoraggio e trattamento, perché queste infezioni possono essere fatali. Si raccomanda il monitoraggio dello stato CMV e dello stato EBV, nonché un'adeguata terapia preventiva.

Vaccinazione
Durante il trattamento con Grafalon, i pazienti devono essere informati che i vaccini non vivi possono risultare meno efficaci. La vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi attenuati è controindicata in pazienti immunosoppressi.

Avvertenza relativa agli agenti trasmissibili
Le misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati utilizzando componenti umane includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni per la ricerca dei marker specifici di infezione e l'inclusione di efficaci fasi produttive per l'inattivazione/rimozione dei virus. Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da componenti umane, le possibilità di trasmissione di un agente infettivo non possono essere completamente escluse. Questo vale anche per i virus ancora sconosciuti o emergenti e per altri agenti patogeni.
Le precauzioni adottate per Grafalon sono considerate efficaci per i virus capsulati, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e per virus non capsulati, quali il virus dell'epatite A e il parvovirus B19.

Grafalon contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità di dosaggio, quindi è sostanzialmente "privo di sodio". Il contenuto di sodio della soluzione per infusione pronta per l'uso è più elevato ed è in funzione della quantità di soluzione di cloruro di sodio utilizzata per la diluizione.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Si raccomanda inoltre di riportare sulla scheda per le emergenze o sulla tessera di identificazione vaccinale del paziente la menzione del trattamento con immunoglobuline di origine animale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Medicinali immunosoppressivi
Oltre a Grafalon, vengono somministrati di routine altri medicinali immunosoppressivi concomitanti. Non sono state osservate interazioni dirette tra Grafalon e corticosteroidi, antagonisti della purina, inibitori della calcineurina o inibitori mTOR. La contemporanea somministrazione di questi medicinali può tuttavia

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

aumentare il rischio di infezione, trombocitopenia e anemia. Per tale motivo, i pazienti trattati con terapie immunosoppressive combinate devono essere monitorati attentamente; si raccomanda inoltre un adeguato adattamento del regime terapeutico.

Vaccinazione
La vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi attenuati è controindicata in pazienti immunosoppressi. La risposta anticorpale ad altri vaccini può diminuire (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati sugli animali. Non sono disponibili dati clinici umani in donne in gravidanza o durante l'allattamento.

Gravidanza
Il rischio potenziale per il feto non è noto. È necessario essere prudenti nell'impiego di Grafalon in donne in gravidanza.

Allattamento
L'immunoglobulina umana può potenzialmente attraversare la barriera placentare o essere escreta nel latte materno umano. La decisione di trattare donne in gravidanza o durante l'allattamento deve pertanto essere presa dal medico curante e in base a un'attenta valutazione dei rischi/benefici.

Fertilità
Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Grafalon altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Grafalon è un prodotto contenente immunoglobuline con proprietà immunosoppressive. Tra gli effetti indesiderati ben noti relativi alla classe figurano sintomi correlati al rilascio di citochine, reazioni di ipersensibilità quali anafilassi e altri fenomeni allergici, maggiore suscettibilità alle infezioni e comparsa di patologie maligne.

La natura e la frequenza delle reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state analizzate in un'analisi integrata della sicurezza sulla base di 6 studi clinici a cui hanno partecipato 242 pazienti nelle indicazioni: prevenzione del rigetto in pazienti sottoposti a trapianto renale (136 pazienti) e trattamento di condizionamento precedente il trapianto di cellule staminali allogeniche (106 pazienti).
Il 94% dei pazienti analizzati ha manifestato almeno un effetto indesiderato. Il modello degli effetti indesiderati osservati riflette in parte le comuni complicanze che si manifestano tipicamente dopo le corrispondenti procedure, trapianto renale (infezione del tratto urinario, insufficienza renale) e trapianto di cellule staminali allogeniche (pancitopenia, infiammazione mucosale).

Nella seguente tabella sono elencate le reazioni avverse osservate con Grafalon, classificate secondo la frequenza e per classi di sistemi e organi. Le classi di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione:
molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a <1/10), non comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella delle reazioni avverse

Infezioni e infestazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comune	infezione da CMV*, infezione del tratto urinario*
Comune	sepsi batterica**, polmonite**, pielonefrite*, infezione da herpes, influenza, candidosi orale, bronchite, rinite, sinusite, nasofaringite, infezione cutanea
Non comune	infezione della sede del catetere, infezione da virus di Epstein-Barr, infezione gastrointestinale, erisipela, infezione della ferita
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune	disturbo linfoproliferativo*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	anemia
Comune	pancitopenia**, trombocitopenia, leucopenia
Non comune	policitemia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	shock anafilattico**, reazione anafilattica, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	iperlipidemia
Non comune	ritenzione idrica, ipercolesterolemia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	cefalea, tremore
Comune	parestesia
Patologie dell'occhio	
Comune	fotofobia
Patologie cardiache	
Comune	tachicardia
Patologie vascolari	
Molto comune	vampate di calore
Comune	ipotensione*, patologia venocclusiva, ipertensione
Non comune	shock**, linfocele
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	dispnea
Comune	tosse, epistassi
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	vomito, nausea, diarrea, dolore addominale
Comune	stomatite
Non comune	Esofagite da reflusso, dispepsia
Patologie epatobiliari	
Comune	iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	eritema, prurito, rash
Non comune	eruzione causata dal farmaco
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	mialgia, artralgia, dolore lombare, rigidità muscolo-scheletrica
Patologie renali e urinarie	
Comune	necrosi tubulare renale*, ematuria
Non comune	insufficienza renale**, necrosi renale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	piressia**, brividi
Comune	astenia, dolore toracico, ipertermia, infiammazione mucosale, edema periferico
Non comune	edema
Esami diagnostici	
Comune	aumento della concentrazione ematica di creatinina*, positività dell'antigene del Citomegalovirus, aumento della proteina C-reattiva
Non comune	aumento degli enzimi epatici

* reazione grave
** reazione grave, in singoli casi con esito letale

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sintomi correlati al rilascio di citochine

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Queste reazioni, che si manifestano a causa del rilascio di citochine, includono febbre, brividi, cefalea, nausea, vomito, tachicardia e alterazioni circolatorie. Tali reazioni, riassumibili nell'entità clinica di sindrome da rilascio di citochine, sono state frequentemente osservate durante o dopo la somministrazione di Grafalon. I sintomi sono di solito ben gestibili. Per alleviare questi sintomi si può somministrare una terapia farmacologica di profilassi.

Reazioni di ipersensibilità
Durante e dopo la somministrazione sono state comunemente osservate reazioni quali vampate di calore, rash, eritema, edema, dispnea con o senza broncospasmo e tosse. Tali reazioni di solito rispondono bene al trattamento. La somministrazione di un'appropriata terapia farmacologica di profilassi può migliorare tali sintomi. La comparsa di shock anafilattico/anafilattoide impone l'interruzione immediata dell'infusione. La malattia da siero, osservata in caso di trattamento con Grafalon per un periodo prolungato e a basso dosaggio, è raramente grave e di solito risponde bene al trattamento sintomatico.

Variazioni ematologiche
Variazioni transitorie della conta dei trombociti e dei leucociti, altrimenti documentate come trombocitopenia e leucopenia, sono state comunemente osservate a seguito di somministrazione di Grafalon. Dopo la somministrazione di Grafalon è molto comunemente osservata anemia.

Infezioni
I pazienti trattati con regimi immunosoppressivi presentano una maggiore suscettibilità alle infezioni. Nel corso del primo anno successivo al trapianto, la maggior parte dei pazienti trattati con Grafalon ha sviluppato infezioni di origine batterica, virale o micotica. L'infezione del tratto urinario è un'infezione batterica molto comune; infezioni virali molto comuni sono causate da CMV. Tra le infezioni comunemente osservate figurano sepsi batterica, polmonite batterica, pielonefrite, infezioni virali erpetiche e candidosi orale. Le infezioni da EBV, la polmonite da CMV e la gastroenterite da CMV sono infezioni virali non comuni. La candidosi sistemica è un'infezione fungina non comune. La maggior parte delle infezioni sono di solito gestibili mediante terapia. Sono stati riferiti casi isolati di infezioni con pericolo di vita o anche con esito letale. L'appropriato monitoraggio e il trattamento profilattico possono ridurre il tasso di infezioni.

Patologie maligne
Negli studi e nelle pubblicazioni, l'incidenza di patologie maligne manifestatesi a seguito di trattamento con Grafalon è generalmente bassa ed è paragonabile a quella osservata per altre combinazioni di farmaci immunosoppressivi. Si è osservato disturbo linfoproliferativo post-trapianto esclusivamente in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche (1,7%).

Emolisi
Sono stati osservati rari casi (inferiori a 1 paziente su 1000) di emolisi in relazione alla somministrazione di Grafalon, raramente con esito letale.

Popolazione pediatrica
I dati al momento disponibili sono limitati. Le informazioni disponibili indicano che il profilo di sicurezza di Grafalon nei pazienti pediatrici non è sostanzialmente diverso da quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio (che può causare leucopenia e trombocitopenia), si raccomanda l'uso immediato di antibiotici ad ampio spettro, e di una terapia antimicotica e antivirale. La terapia con Grafalon deve essere interrotta, adattando qualsiasi altro trattamento immunosoppressivo concomitante secondo l'emocromo (in

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

particolare, leucociti e linfociti). Occorre monitorare attentamente la conta piastrinica e avviare una terapia sostitutiva, se indicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica : Immunoglobulina antitimocitaria (coniglio), codice ATC: L04AA04

Grafalon è un'immunoglobulina anti-linfociti T con proprietà immunosoppressive. Grafalon è isolato dal siero di conigli immunizzati con linfoblasti T umani della linea cellulare umana Jurkat. Trattandosi di una soluzione di anticorpi policlonali anti-cellule T, Grafalon ha un effetto diretto sulle cellule T e ne determina l'inattivazione in seguito alla sua somministrazione.

Efficacia e sicurezza clinica nel trapianto di cellule staminali

I risultati di uno studio condotto sul trapianto di cellule staminali ha evidenziato che l'incidenza di GvHD acuta e cronica e la mortalità dovuta a GvHD erano inferiori nei pazienti precedentemente trattati con Grafalon rispetto ai pazienti sottoposti alla sola terapia standard preventiva della GvHD. I risultati disponibili sono stati ottenuti durante un periodo di osservazione di due anni dopo il trapianto.

Metodi:

Si è trattato di uno studio multicentrico prospettico in aperto, condotto in 10 paesi e 31 centri in tutta Europa. 202 pazienti adulti con patologie ematologiche maligne sono stati randomizzati centralmente a gruppi di trattamento trattati con ciclosporina A e metotrexato con o senza l'aggiunta di Grafalon. 20 mg/kg di Grafalon sono stati somministrati nei giorni 3, 2 e 1 precedenti il trapianto di cellule staminali. 201 pazienti sottoposti a trapianto con sangue periferico (n=164; 82%) o trapianto di midollo osseo (n=37; 18%) da donatori non consanguinei dopo trattamento di condizionamento mieloablativo sono stati inclusi nell'analisi completa e analizzati secondo il trattamento assegnato in modo casuale (Grafalon n=103, controllo n=98). L'endpoint primario era il precoce fallimento della terapia: grave aGvHD di grado III–IV o decesso entro 100 giorni dal trapianto.

Risultati:

Endpoint primario: L'incidenza del fallimento precoce della terapia è stata del 21,4%, rispetto al 34,7% nel gruppo di controllo (odds ratio aggiustato 0,56, CI [0,28–1,11]; p=0,0983). La differenza non è stata significativa.

L'aggiunta di Grafalon alla profilassi standard anti-GvHD con CsA e MTX ha determinato una minore incidenza di tutte le forme di GvHD: GvHD acuta (gruppi di gravità, I-IV, II-IV e III-IV) e GvHD cronica (gruppi di gravità limitati ed estesi).

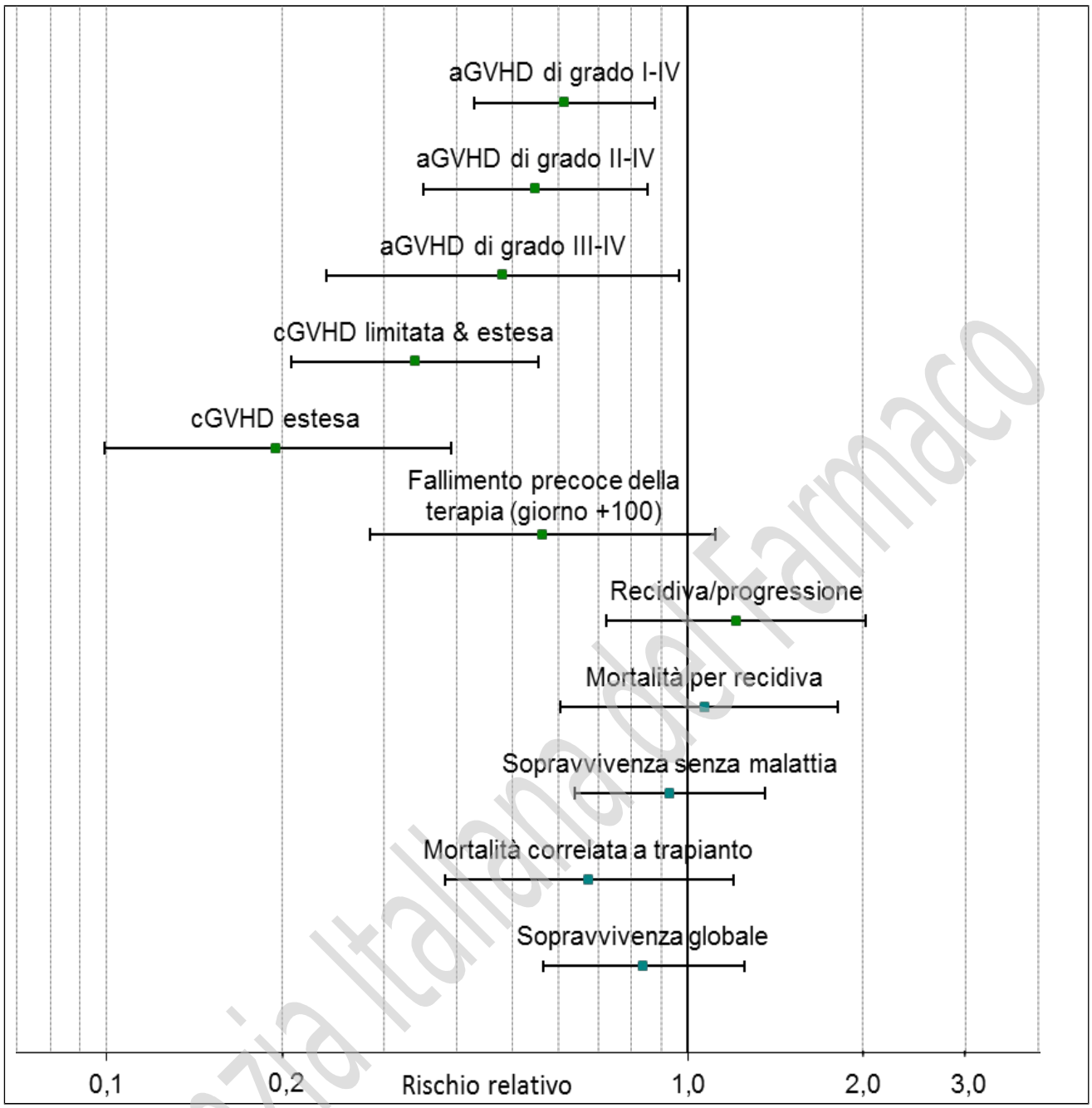
Non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda sopravvivenza globale, sopravvivenza senza malattia, mortalità senza recidiva, recidive e mortalità per recidiva. Il tempo medio all'attecchimento (conta assoluta dei neutrofili ≥ 1.0/nL e delle piastrine ≥50/nL) è risultato maggiore per il gruppo Grafalon rispetto al gruppo di controllo.

Figura 1: Rischio relativo di Grafalon vs. gruppo di controllo per parametri di efficacia primaria e secondaria adattati secondo la provenienza delle cellule staminali e lo stato della malattia (stimatore del punto e CI del 95%)

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco



Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
Sono stati pubblicati vari rapporti sull'uso di Grafalon nei bambini. Tali rapporti rispecchiano la vasta esperienza clinica nell'uso del prodotto nei pazienti pediatrici e suggeriscono che i profili di sicurezza ed efficacia nei pazienti pediatrici non sono sostanzialmente diversi da quelli osservati negli adulti.
Tuttavia, non c'è un chiaro consenso sulla dose da utilizzare nei pazienti pediatrici. Come negli adulti, la posologia nei pazienti pediatrici dipende dall'indicazione, dal regime di somministrazione e dalla combinazione con altri immunosoppressori. Questi aspetti devono essere valutati dai medici prima di stabilire la dose idonea nei pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Grafalon è somministrato per via endovenosa raggiungendo così una biodisponibilità del 100%.

Grafalon è soggetto al metabolismo proteico come altre proteine nell'organismo. Non sono noti metaboliti non fisiologici.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nel corso di uno studio condotto su 33 pazienti trattati con Grafalon ad una dose di 4 mg/kg di peso corporeo per 7 giorni, l'emivita è stata di circa 14 giorni; tale valore può tuttavia variare da 4 a 45 giorni a seconda della dose e della durata di somministrazione. Studi di letteratura hanno mostrato che gli anticorpi specifici anti cellule T erano eliminati più rapidamente rispetto alle IgG totali di coniglio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici non clinici, Grafalon è stato esaminato in studi con dose singola su conigli, scimmie cinomolghe e scimmie Rhesus, nonché in studi con dose ripetuta in scimmie Rhesus. Grafalon è risultato ben tollerato. Alcuni degli effetti osservati sono dovuti alla specifica attività farmacodinamica di Grafalon, che determina immunosoppressione e marcata riduzione della conta dei linfociti, in particolare i linfociti T. A dosaggi elevati (compresi tra 250 e 300 mg/kg), sono state osservate reazioni anafilattiche nelle scimmie Rhesus. La somministrazione concomitante di prednisolone ha ridotto la tossicità di Grafalon. Non è stata osservata malattia da siero e vi è stato un netto miglioramento dei segni clinici rispetto al solo Grafalon.

In uno studio farmacologico di sicurezza condotto su gatti non sono stati osservati effetti sul SNC, né sui sistemi cardiovascolare o respiratorio.

Non sono state osservate attività genotossiche, irritazioni locali e anticorpi anti-membrana basale glomerulare. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi o di tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato monosodico diidrogeno biidrato
Acido fosforico (85%) (per aggiustare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Grafalon concentrato per soluzione per infusione non deve essere miscelato con glucosio, sangue, emoderivati, soluzioni contenenti lipidi e eparina sodica.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Preparare la soluzione pronta per l'uso subito dopo l'apertura del flaconcino.

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente. Tuttavia, dal punto di vista microbiologico si raccomanda di utilizzare immediatamente il prodotto diluito. Se non utilizzato immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione della soluzione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere il paragrafo 6.3.

Per le istruzioni relative alla preparazione e alla somministrazione del medicinale, vedere il paragrafo 4.2.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Confezione da 10 flaconcini (in vetro tipo II) con tappo (in gomma clorobutilica), ciascuno contenente 5 ml di soluzione
Confezione da 10 flaconcini (in vetro tipo II) con tappo (in gomma clorobutilica), ciascuno contenente 10 ml di soluzione

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6+7
82166 Gräfelfing
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042421014 - "20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 5 ml
042421026 - "20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 dicembre 2013
Data del rinnovo più recente: 29 agosto 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).