

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grafalon 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml del concentrado contiene 20 mg de inmunoglobulina anti-linfocitos T humanos de conejo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente a ligeramente opalescente, e incolora a amarillo pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Grafalon está indicado, en combinación con otros medicamentos inmunosupresores, para la supresión de las células inmunitarias competentes que son la causa del rechazo agudo en pacientes con trasplante renal o de la enfermedad de injerto contra huésped. Habitualmente se administra para las siguientes indicaciones:

##### Prevención del rechazo agudo en pacientes con trasplante renal

Grafalon está indicado, en combinación con otros medicamentos inmunosupresores (por ejemplo, glucocorticosteroides, antagonistas de la purina, inhibidores de la calcineurina o inhibidores de la mTOR), para reforzar la inmunosupresión en la fase preoperatoria, perioperatoria o posoperatoria inmediata tras el trasplante renal.

##### Tratamiento del rechazo agudo resistente a corticosteroides en pacientes con trasplante renal

Grafalon está indicado para el tratamiento de episodios de rechazo agudo resistentes a corticosteroides tras el trasplante renal si el tratamiento con metilprednisolona ha demostrado ser insatisfactorio.

##### Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en adultos tras un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas procedentes de sangre periférica o médula ósea

Grafalon está indicado para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en adultos con una pauta de acondicionamiento mieloablativo, previo al trasplante de células madre hematopoyéticas procedentes de sangre periférica o médula ósea de donantes compatibles no emparentados, en combinación con la profilaxis habitual mediante ciclosporina A / metotrexato.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Grafalon sólo será prescrito por médicos con experiencia en el uso de tratamientos inmunosupresores tras un trasplante renal o en relación con el acondicionamiento previo a un trasplante de células madre. Grafalon debe administrarse siempre bajo la supervisión médica cualificada.

##### Posología

La dosis de Grafalon depende de la indicación. Se utiliza conforme al peso corporal.

## Prevención del rechazo agudo en pacientes con trasplante renal

### *Tratamiento estándar*

El tratamiento estándar con Grafalon está indicado para pacientes con un riesgo inmunológico elevado y para pacientes a los que se pretenda tratar con regímenes inmunosupresores ahorradores de fármacos (por ejemplo corticosteroides o inhibidores de calcineurina). El riesgo inmunológico elevado se puede definir aquí como una sensibilización previa determinada por una reactividad frente al panel linfocitario positiva, en pacientes politransfundidos, retrasplantados, múltiparas, así como el tiempo de conservación de los órganos con isquemia fría prolongado. La dosis es de 100 a 250  $\mu$ l (2 a 5 mg) de Grafalon/kg/d. Las dosis más comunes están en el intervalo de 3 a 4 mg/kg/d. Dependiendo del estado del paciente, la dosis y los medicamentos concomitantes, la duración requerida del tratamiento estará en el intervalo de 5 a 14 días, comenzando el día del trasplante e inmediatamente después de la intervención.

### *Tratamiento único de dosis alta*

El tratamiento único de dosis alta de Grafalon está indicado para pacientes sin un riesgo inmunológico elevado. La dosis es 450  $\mu$ l (9 mg) de Grafalon/kg y la administración se inicia preoperatoriamente, durante la intervención o inmediatamente después de la intervención, antes de iniciar el tratamiento con los inhibidores de la calcineurina.

## Tratamiento del rechazo agudo resistente a corticosteroides en pacientes con trasplante renal

La dosis estándar es de 150 a 250  $\mu$ l (3 a 5 mg) de Grafalon/kg/d. Las dosis más comunes se encuentran en el intervalo de 3 a 4 mg/kg/d. La duración del tratamiento variará dependiendo del estado del órgano trasplantado y del plan terapéutico. Un ciclo habitual de tratamiento durará de 5 a 14 días dependiendo del retorno a la función del injerto, empezando el día del fracaso del tratamiento con esteroides.

## Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en adultos tras un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas procedente de sangre periférica o médula ósea.

En el marco de una pauta de acondicionamiento mieloablativo para el trasplante de células madre, la dosis recomendada es de 20 mg/kg diarios de Grafalon, empezando desde el día -3 hasta el día -1 antes del TCM.

### *Población pediátrica*

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. La información disponible indica que los pacientes pediátricos no requieren una posología diferente a la de los pacientes adultos.

### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) es limitada. No existen datos sobre la prevención de EICH en pacientes  $\geq 65$  años.

## Forma de administración

### Vía intravenosa (tras la dilución)

Grafalon es un concentrado hipotónico para solución para perfusión con un pH  $3,7 \pm 0,3$  y no está indicado para inyectar directamente. Tiene que ser diluido en una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de la administración intravenosa al paciente. Se recomienda el uso de una dilución con una proporción 1:7 (por cada ml de Grafalon deben añadirse 6 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %)) para garantizar el nivel adecuado de osmolaridad. Si se emplean diluciones mayores, junto con un pH más elevado de la solución para infusión, puede tener como consecuencia la formación de partículas.

No deben utilizarse las soluciones que contengan partículas visibles.

Debe perfundirse intravenosamente durante un período de 4 horas como mínimo (tratamiento estándar) o de 0,5 a 2 horas (tratamiento único de dosis alta), mientras que en el caso de los trasplantes de células madre (TCM) se recomiendan tiempos de perfusión de 4 a 12 horas. La primera administración de Grafalon debería perfundirse con velocidad reducida al menos durante 30 minutos después del inicio. La velocidad de perfusión inicial recomendada es, p. ej., de 20 ml por hora.

El paciente deberá ser controlado cuidadosamente durante la administración del producto para determinar la existencia de cualquier síntoma indicativo de hipersensibilidad o de reacción anafiláctica.

Si no se observan signos de reacciones anafilácticas, la tasa de perfusión puede aumentarse, de forma escalonada, para administrar el producto dentro de la ventana temporal establecida.

En caso de que se presenten reacciones anafilácticas o anafilactoides, el médico responsable deberá estar preparado para actuar inmediatamente y deberá administrarse el tratamiento estándar adecuado.

En el caso de administración periférica, deberá elegirse un vaso grande con un gran volumen de flujo sanguíneo. Se ha visto que la tolerancia sistémica y local mejoran si antes de la infusión se administran hidrocorticosteroides y/o antihistamínicos. La administración de Grafalon a través de una vena periférica puede causar tromboflebitis. Hay que tomar las medidas higiénicas adecuadas en el sitio de inyección, y considerar la posibilidad de reducir la velocidad de la infusión o cambiar el sitio de administración.

No se debe añadir heparina sódica a Grafalon solución para infusión ni tampoco se debe administrar por la misma vía (ver sección 6.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Grafalon está contraindicado en pacientes con infecciones bacterianas, virales o micóticas y parasitarias que no estén bajo un control terapéutico adecuado.

Grafalon está contraindicado en pacientes con trasplante renal con trombocitopenia grave, es decir, menos de 50.000 plaquetas/ $\mu$ l, ya que Grafalon podría agravar dicha trombocitopenia y aumentar el riesgo de hemorragia.

Grafalon está contraindicado en pacientes con tumores malignos salvo en los casos en los que el trasplante de médula ósea se realice como parte del tratamiento.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes que reciben Grafalon deben ser atendidos en centros con personal especializado y dotados con los recursos de laboratorio y médicos adecuados para ofrecer un tratamiento de urgencia en caso necesario. Grafalon debe administrarse y controlarse bajo supervisión médica cualificada.

#### Reacciones alérgicas

Se han comunicado reacciones alérgicas con la administración de Grafalon.

Antes de la primera administración de Grafalon, se recomienda determinar si el paciente tiene antecedentes de predisposición alérgica a las proteínas de conejo en especial o predisposición alérgica en general.

En caso de reexposición en forma de tratamiento repetido con Grafalon o tratamiento con preparaciones de inmunoglobulina de conejo de otros fabricantes, aumenta el riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica debido a una posible sensibilización durante el tratamiento anterior.

### Trombocitopenia grave

Grafalon podría favorecer la trombocitopenia y, por lo tanto, aumentar el riesgo de hemorragia. El tratamiento con Grafalon deberá interrumpirse o suspenderse en los pacientes en los que se desarrolla trombocitopenia grave. El personal clínico deberá estar preparado para las medidas de emergencia apropiadas.

### Trastornos hepáticos

Grafalon debe administrarse con precaución especial en pacientes con trastornos hepáticos dado que podrían agravarse los trastornos de la coagulación. Por consiguiente, deberán controlarse cuidadosamente los trombocitos y los parámetros de la coagulación.

### Trastornos cardiovasculares

Grafalon debe administrarse con precaución especial en pacientes con trastornos cardiovasculares conocidos o si se sospecha su existencia. En pacientes con hipotensión o descompensación cardiaca con síntomas ortostáticos (p.ej., inconsciencia, debilidad, vómito, náuseas), se debe considerar la ralentización/interrupción de la perfusión.

### Infecciones

Al igual que sucede con otros regímenes inmunosupresores, los pacientes tratados tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, víricas, micóticas y parasitarias, por lo que deberá hacerse un seguimiento cuidadoso de estos pacientes. En los pacientes tratados para la prevención de EICH las infecciones pueden ser mortales.

En pacientes que se van a someter a un trasplante de células madre se recomienda vigilar el estado de citomegalovirus (CMV) y de virus de Epstein-Barr (VEB) y administrar tratamiento preventivo adecuado.

### Vacunación

Deberá advertirse a los pacientes que durante el tratamiento con Grafalon las vacunas con microorganismos no vivos podrían ser menos eficaces. La vacunación con virus vivo atenuado está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos.

### Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) tras el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas procedentes de cordón umbilical

No hay datos sobre el uso de Grafalon en la prevención EICH tras el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas procedentes de cordón umbilical.

### Advertencia sobre agentes transmisibles

Las medidas habituales para evitar las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de componentes humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de las donaciones individuales según los marcadores específicos de infección y la inclusión de las etapas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de componentes humanos no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a virus desconocidos o de nueva aparición y a otros patógenos.

Las medidas tomadas para Grafalon se consideran eficaces para virus con cubierta tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), así como para los virus sin cubierta de la hepatitis A y el parvovirus B19.

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

### Medicamentos inmunosupresores

Además de Grafalon, se administran concomitantemente de forma rutinaria otra serie de medicamentos (p. ej., corticosteroides, antagonistas de la purina, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la mTOR y metotrexato). No se ha observado interacción directa entre Grafalon y corticosteroides, antagonistas de la purina, inhibidores de la calcineurina, o inhibidores de la mTOR. Sin embargo, la coadministración de estos medicamentos aumenta el riesgo de infección, trombocitopenia y anemia. Por consiguiente, deberá hacerse un seguimiento cuidadoso de los pacientes que reciben este tipo de tratamiento inmunosupresor combinado y se recomienda hacer un ajuste de los medicamentos inmunosupresores concomitantes.

### Vacunación

La vacunación con virus vivos atenuados está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos. La respuesta de los anticuerpos a otras vacunas podría ser menor (ver sección 4.4).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se dispone de datos clínicos ni de estudios en animales expuestos a embarazos ni sobre madres en período de lactancia.

### Embarazo

Se desconoce el riesgo potencial para el feto. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

### Lactancia

La inmunoglobulina humana podría potencialmente atravesar la barrera placentaria o excretarse en la leche materna. Por consiguiente, el médico responsable deberá tomar la decisión de administrar el tratamiento a mujeres embarazadas o en período de lactancia sopesando los riesgos y los beneficios.

### Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

### **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Grafalon es un producto de inmunoglobulina con propiedades inmunosupresoras. Entre otros efectos adversos muy conocidos asociados con esta clase de medicamentos se incluyen síntomas relacionados con la liberación de citoquinas, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia y otros fenómenos alérgicos, el aumento de la susceptibilidad a infecciones, y la aparición de malignidades.

La naturaleza y la frecuencia de reacciones adversas descritas en esta sección fueron evaluadas en un análisis integrado de seguridad sobre la base de 6 estudios clínicos compuestos por 242 pacientes en las indicaciones prevención de rechazo en pacientes que reciben trasplantes renales (136 pacientes) y acondicionamiento antes del trasplante alogénico de células madre (106 pacientes). El 94% de los pacientes analizados experimentó al menos una reacción adversa. El patrón de reacciones adversas comunicadas refleja en parte complicaciones frecuentes que suceden típicamente después de las intervenciones respectivas, trasplante renal (infección del tracto urinario, insuficiencia renal) y trasplante alogénico de células madre (pancitopenia, inflamación de las mucosas).

En la tabla a continuación, se indican y clasifican las reacciones adversas comunicadas con Grafalon según su frecuencia y la clasificación de órganos del sistema. Las agrupaciones de la frecuencia se definen según la convención siguiente:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Tabla de reacciones adversas

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infección por CMV*, infección del tracto urinario*
Frecuentes	sepsis bacteriana**, neumonía**, pielonefritis*, infección por herpes, influenza, candidiasis oral, bronquitis, rinitis, sinusitis, nasofaringitis, infección cutánea
Poco frecuentes	infección en el sitio del catéter, infección por virus de Epstein-Barr, infección gastrointestinal, erisipela, infección de herida
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	
Frecuentes	trastorno linfoproliferativo*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	anemia
Frecuentes	pancitopenia**, trombocitopenia, leucopenia
Poco frecuentes	policitemia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	choque anafiláctico**, reacción anafiláctica, hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	hiperlipidemia
Poco frecuentes	retención de líquidos, hipercolesterolemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	cefalea, temblor
Frecuentes	parestesia
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	fotofobia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes	taquicardia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	sofoco
Frecuentes	hipotensión*, veno-oclusiva, hipertensión

Poco frecuentes	shock (vascular)**, linfocele
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	disnea
Frecuentes	tos, epistaxis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	vómito, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Frecuentes	estomatitis
Poco frecuentes	esofagitis péptica, dispepsia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	eritema, prurito, erupción
Poco frecuentes	dermatitis medicamentosa
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	mialgia, artralgia, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	necrosis tubular renal*, hematuria
Poco frecuentes	insuficiencia renal**, necrosis renal*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	pirexia**, escalofríos
Frecuentes	astenia, dolor torácico, hipertermia, inflamación de las mucosas, edema periférico
Poco frecuentes	edema
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	aumento de creatinina en sangre *, positivo para antígeno de citomegalovirus, aumento de proteína C reactiva
Poco frecuentes	aumento de las enzimas hepáticas

\* reacción grave

\*\* reacción grave, en casos aislados con desenlace fatal

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### **Síntomas relacionados con la liberación de citoquinas**

Estas reacciones ocurren debido a la liberación de citoquinas e incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, vómito, taquicardia, y cambios circulatorios. Estas reacciones se pueden englobar bajo la entidad clínica de síndrome de liberación de citoquinas. Se observan con frecuencia durante o después de la administración de Grafalon. Los síntomas son generalmente bien manejables. Se puede administrar medicación profiláctica para aliviar estos síntomas.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se observan frecuentemente reacciones como sofocos, erupción, eritema, disnea con o sin broncoespasmo, y tos durante y después de la administración. Estas reacciones responden generalmente bien al tratamiento. La administración de una medicación profiláctica apropiada puede mejorar estos síntomas. La ocurrencia de anafilaxia/choque anafiláctico requiere la finalización inmediata de la perfusión. La enfermedad del suero, observada cuando Grafalon se administra durante largos tratamientos y a dosis bajas, es raramente grave y responde generalmente bien al tratamiento sintomático.

#### **Cambios hematológicos**

Se observan comúnmente cambios transitorios de los recuentos de trombocitos y leucocitos, documentados generalmente como trombocitopenia y leucopenia, después de la administración de Grafalon. Muy frecuentemente se observa anemia después de la administración de Grafalon.

#### **Infecciones**

Los pacientes tratados con regímenes inmunosupresores tienen una susceptibilidad aumentada a las infecciones. En el primer año después de un trasplante renal o alogénico de células madre hematopoyéticas, la mayoría de pacientes que recibieron Grafalon desarrollaron infecciones bacterianas, víricas o de origen micótico. La infección del tracto urinario es una infección bacteriana muy común; el CMV es una causa de infecciones víricas muy común. Entre las infecciones comunicadas frecuentemente se incluyen la sepsis bacteriana, la neumonía bacteriana, en algunos casos causadas por patógenos oportunistas, pielonefritis, las infecciones víricas por herpes, y la candidiasis oral. Las infecciones por VEB, neumonía por CMV y gastroenteritis por CMV son infecciones víricas poco frecuentes. La candidiasis sistémica es una infección micótica poco frecuente. La mayoría de las infecciones son generalmente manejables con tratamiento. En la prevención de EICH las infecciones pueden ser mortales. Una vigilancia apropiada y el tratamiento profiláctico pueden reducir la tasa de infección.

### **Malignidad**

La prevalencia de malignidad después del tratamiento con Grafalon ha sido generalmente baja en todos los estudios y publicaciones y es comparable con la prevalencia observada con otras combinaciones de medicamentos inmunosupresores. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante fue comunicada en la prevención del EICH.

### **Hemólisis**

Se han comunicado casos raros (menos de 1 de cada 1000 pacientes) de hemólisis, mortal en casos aislados, en relación con la administración de Grafalon.

### Población pediátrica

Los datos actualmente disponibles son escasos. La información disponible indica que el perfil de seguridad de Grafalon en pacientes pediátricos no es fundamentalmente diferente del observado en adultos.

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes ancianos ( $\geq 65$ ) podrían ser en general más sensibles a la inmunosupresión debido a la probabilidad que tienen de padecer enfermedades crónicas de larga duración y a los tratamientos asociados. Además, debido a la disminución de los mecanismos de defensa inmunitarios, se cree que los ancianos tendrían más riesgo de desarrollar infecciones. Sin embargo, no existen datos que indiquen ningún problema especial asociado al uso de Grafalon en este grupo de edad en el trasplante renal.

No existen datos en la prevención de EICH en pacientes  $> 65$  años.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosificación se recomienda el uso inmediato de antibióticos de amplio espectro y tratamiento antivírico. El tratamiento con Grafalon deberá interrumpirse y ajustarse de acuerdo con el hemograma (en particular, en cuanto a leucocitos y linfocitos). El recuento de plaquetas deberá controlarse cuidadosamente e iniciar un tratamiento reconstitutivo.

Se han notificado dos casos de sobredosificación con Grafalon. Un paciente requirió tratamiento de apoyo, pero ambos se recuperaron sin secuelas. Un paciente que había recibido un trasplante renal recibió por error 30 mg en lugar de 3 mg/kg pc el día 5, observándose pocos efectos secundarios. El otro paciente recibió



erróneamente 9 mg/kg pc de Grafalon durante 10 días (dosis acumulativa 90 mg/kg pc) para la prevención del rechazo tras trasplante renal sin experimentar efectos secundarios importantes.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresor específico, código ATC: L04AA04

Grafalon es una inmunoglobulina policlonal anti-linfocitos T obtenida de conejos inmunizados con células Jurkat, una línea celular linfoblastoide. La expresión de los marcadores de las células T en las células Jurkat es acorde a los efectos de Grafalon en los linfocitos. Se ha visto que Grafalon contiene anticuerpos contra los antígenos de superficie de las células Jurkat.

El análisis de los subgrupos de linfocitos en pacientes que han recibido Grafalon, ha mostrado una disminución de los subgrupos de linfocitos portadores de proteínas de superficie que se expresan en la línea celular Jurkat.

Grafalon es citotóxico para los linfocitos humanos. Los datos muestran que los linfocitos activados son más susceptibles.

Grafalon no activaba las células Ts (vía CD3) ni los linfocitos, pero sí inhibía la activación de las células T por un anticuerpo anti-CD3.

Grafalon redujo la migración de las células de melanoma humano mediante la unión a moléculas de adhesión.

Las propiedades anti-adhesivas (actividad anti-LFA-1 y anti-ICAM-1) podrían explicar por qué la adición de Grafalon disminuía la resistencia vascular de los vasos renales y reducía la retención de linfocitos en el riñón cuando los riñones porcinos se perfundían con linfocitos humanos incubados con o sin Grafalon.

Grafalon prolongaba la supervivencia del injerto cutáneo en monos rhesus. La inmunosupresión era clara en este modelo, observándose leucopenia y linfopenia. En monos cinomolgos, Grafalon tenía un efecto beneficioso sobre la isquemia/lesión por reperusión debido a la inhibición de la adhesión de los linfocitos y neutrófilos.

En pacientes sometidos a trasplante renal y con tratamiento estándar, los recuentos de leucocitos y de plaquetas disminuyeron pero volvieron a los valores normales. Los recuentos de linfocitos disminuyeron inicialmente y posteriormente aumentaron lentamente. También se observó una disminución en el recuento de CD2, CD3, CD4 y CD8. Se observó una vuelta a los valores normales para CD8 pero no para CD2, CD3 ni CD4 en los primeros 20 días tras la intervención.

Se ha descrito un efecto del tratamiento estándar con Grafalon sobre las subpoblaciones de linfocitos y una inversión continua del cociente CD4/CD8 de hasta 66 meses en pacientes sometidos a trasplante renal.

Tras una única dosis de 9 mg/kg de Grafalon, el FNT- $\alpha$  y la IL-10 aumentaron, mientras que la IL12p40 disminuyó ligeramente y la IL-12p70 no se estimuló.

Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en adultos tras un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas procedentes de sangre periférica o médula ósea

En un estudio prospectivo multicéntrico abierto de seguimiento a dos años, un total de 202 pacientes adultos con neoplasias hematológicas malignas fueron evaluados para la prevención de EICH. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento. En ambos grupos, los pacientes recibieron ciclosporina y metotrexato, y en uno de ellos recibieron además Grafalon. 20 mg/kg de Grafalon los días -3, -2 y -1 antes del trasplante fueron sometidos a trasplante de sangre periférica (n=164; 82%) o de médula ósea (n=37; 18%) de donantes no emparentados después de un acondicionamiento mieloablativo. El criterio primario de valoración fue el fracaso temprano del tratamiento: EICHa de grados III-IV o fallecimiento en los 100 días posteriores al trasplante.

Los resultados del estudio mostraron:

La incidencia del fracaso temprano del tratamiento fue del 21,4% en el grupo de Grafalon frente al 34,7% en el grupo de control (odds ratio ajustada 0,56, IC [0,28–1,11]; p=0,0983). Esta diferencia no fue significativa.

La incidencia acumulada de EICHa de grados III–IV fue del 11,7% en el grupo de Grafalon frente al 25,5% en el grupo de control (hazard ratio, HR ajustado 0,48; IC [0,24-0,96]; p=0,0392).

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a recaída, mortalidad sin recaída y supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad.

El tiempo necesario para el implante con neutrófilos ( $RAN \geq 1,0/nL$ ) y plaquetas  $\geq 50/nL$  fue más largo en el grupo de Grafalon que en el grupo sin Grafalon, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

#### Población pediátrica

Se han publicado diversos informes sobre el uso de Grafalon en niños. Estos informes reflejan la amplia experiencia clínica con este producto en pacientes pediátricos y sugieren que los perfiles de seguridad y eficacia en los pacientes pediátricos no son fundamentalmente diferentes de los observados en adultos. No obstante, no existe un consenso claro en relación con la posología en pacientes pediátricos. Al igual que en los adultos, la posología en los pacientes pediátricos depende de la indicación, de la pauta de administración y de la combinación con otros fármacos inmunodepresores. Los médicos deben tener en cuenta esta circunstancia antes de decidir la posología apropiada en pacientes pediátricos.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Grafalon se administra por vía intravenosa y, por consiguiente, la biodisponibilidad es del 100%.

Al igual que otras proteínas del organismo, Grafalon está sometido al metabolismo proteico.

La semivida de Grafalon es de aproximadamente 14 días (en caso de una dosis de 4 mg/kg/d durante 7 días) y varía de 4 a 45 días dependiendo de la dosis y de la duración de la administración.

Los datos farmacocinéticos se han obtenido a partir de la parte de toxicocinética de los estudios de toxicología. Grafalon se absorbe rápidamente y se elimina lentamente. La exposición sistémica fue adecuada en todos los niveles de dosis, aumentó con la dosificación continuada sin observarse diferencias de sexo. No se han observado interacciones farmacológicas con prednisolona.

Según los estudios publicados los anticuerpos específicos de las células T se eliminan más rápidamente que la IgG total de conejo.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Dentro de los estudios de toxicología no clínica, Grafalon se analizó en los estudios de dosis única en conejos, monos cinomolgos y monos rhesus y en los estudios de dosis continuada, en monos rhesus. Grafalon se toleró bien. Algunos de los efectos observados son debidos a la actividad farmacodinámica específica de Grafalon y que tiene como consecuencia la inmunosupresión y unos descensos pronunciados en el número y destrucción de los linfocitos, especialmente de los linfocitos T. En altas dosis (250 a 300 mg/kg) se han observado reacciones anafilácticas en monos rhesus. La coadministración de prednisolona redujo la toxicidad de Grafalon. No se observó enfermedad del suero, observándose una notable mejoría de los signos clínicos en estos estudios en comparación con Grafalon solo.

En un estudio sobre farmacología de seguridad en gatos no se observaron efectos sobre el SNC, el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio.

No se observó actividad genotóxica, irritación local ni anticuerpos anti-membrana basal glomerular. No se han realizado estudios de potencial carcinogénico ni de toxicidad para la reproducción.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Dihidrógeno fosfato sódico dihidratado  
Ácido fosfórico (85%) (para ajustar el pH)  
Agua para inyección

### **6.2 Incompatibilidades**

Grafalon concentrado para solución para infusión no debe mezclarse con glucosa, sangre, hemoderivados, soluciones que contienen lípidos y heparina sódica.

### **6.3 Periodo de validez**

Concentrado para solución para perfusión: 3 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida por un período de 24 horas a temperatura ambiente. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido deberá utilizarse inmediatamente. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3. Para las instrucciones sobre la preparación y administración del medicamento, ver sección 4.2.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envase con 1 ó 10 viales que contienen 5 ml de solución

Envase con 1 ó 10 viales que contienen 10 ml de solución

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para las instrucciones sobre la dilución del producto antes de la administración, ver sección 4.2.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Neovii Biotech GmbH

Am Haag 6+7

82166 Gräfelfing

Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

62759

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21 Octubre 1999

Fecha de la última renovación: Octubre 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02/2022