

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grafalon 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține 20 mg imunoglobulină de iepure anti-limfocite T umane.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben deschis, inodor, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Grafalon este indicat, în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, pentru supresia celulelor imunocompetente care constituie cauza rejecției acute sau a bolii grefă-contra-gază. De obicei, este administrat pentru următoarele indicații:

Prevenirea rejecției acute de transplant la pacienți supuși unor transplanturi alogenice de organe solide.

Grafalon este indicat, în asociere cu alte medicamente imunosupresoare (de exemplu glucocorticosteroizi, antagoniști ai purinei, inhibitori ai calcineurinei sau inhibitori ai mTOR), pentru intensificarea imunosupresiei apărute în urma transplantului alogenic de organe solide.

Tratamentul rejecției acute rezistente la corticosteroizi, apărută în urma transplantului alogenic de organe solide

Grafalon este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de rejecție rezistentă la corticosteroizi, după transplantul alogenic de organe solide, dacă efectul terapeutic al metilprednisolonului s-a dovedit a fi nesatisfăcător.

Prevenirea bolii grefă-contra-gază (BGCG) la adulți, după transplantul de celule stem (TCS) alogene

Grafalon este indicat pentru prevenirea bolii grefă-contra-gază (BGCG) la adulți cu afecțiuni maligne hematologice, în urma transplantului de celule stem de la donatori neînrușiți, compatibili, în asociere cu profilaxia standard cu ciclosporină A/metotrexat.

4.2 Doze și mod de administrare

Grafalon trebuie prescris numai de către medici cu experiență în utilizarea tratamentelor imunosupresoare. Grafalon trebuie administrat sub control medical calificat.

Doza recomandată

Doza de Grafalon depinde de indicație. Recomandările privind dozele depind de greutate.

Prevenirea rejecției acute de transplant la pacienți supuși unor transplanturi alogene de organe solide

Intervalul de dozaj recomandat pentru Grafalon este de 2 – 5 mg/kg și zi. Dozele cele mai frecvente aparțin intervalului 3 – 4 mg/kg și zi. Tratamentul trebuie început în ziua efectuării transplantului, pre-, intra- sau imediat postoperator. În funcție de starea pacientului, doza zilnică selectată și regimul imunosupresor concomitent, durata recomandată a tratamentului este cuprinsă în intervalul 5 – 14 zile.

Tratamentul rejecției acute rezistente la corticosteroizi, apărută în urma transplantului alogenic de organe solide

Intervalul de dozaj recomandat pentru Grafalon este de 3 – 5 mg/kg și zi. Dozajele cele mai frecvente sunt cuprinse în intervalul 3 – 4 mg/kg și zi. Durata tratamentului variază în funcție de organul transplantat și de răspunsul clinic, de obicei fiind cuprinsă între 5 și 14 zile.

Prevenirea bolii grefă-contra-gază (BGCG) la adulți, după transplantul de celule stem (TCS) alogene

Ca parte a regimurilor de condiționare mieloablative pentru transplantul de celule stem, doza de Grafalon recomandată este de 20 mg/kg și zi, administrată de obicei cu 3 zile înainte până la cu o zi înaintea TCS.

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Informațiile disponibile indică faptul că pacienții copii și adolescenți nu necesită scheme de dozare diferite de cele pentru pacienții adulți.

Mod de administrare

Grafalon este un concentrat hipotonic de soluție perfuzabilă cu pH de $3,7 \pm 0,3$ și nu este destinat injectării directe. Produsul trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înaintea administrării pe cale intravenoasă la pacient. Este recomandat un raport de diluție de 1:7 (pentru 1 ml de Grafalon se adaugă 6 ml de soluție de clorură de sodiu) pentru a asigura nivelul necesar de osmolalitate. În caz de diluții mai mari și astfel valori pH mai ridicate ale soluției de perfuzie, se pot forma particule. Nu este permisă utilizarea soluțiilor care conțin particule vizibile.

Timpul standard de perfuzie în transplantul de organe solide este de 4 ore, în timp ce în transplantul de celule stem se recomandă o durată de perfuzie de 4 până la 12 ore. În cazul administrării intraoperatorii, de obicei s-a utilizat un timp de perfuzie de 0,5 – 2 ore.

În timpul administrării, pacientul trebuie monitorizat strict în vederea identificării simptomelor de hipersensibilitate sau anafilaxie. Prima doză de Grafalon trebuie administrată cu o viteză redusă de perfuzie în primele 30 minute. Dacă nu apar simptome de intoleranță, viteza perfuziei poate fi crescută. În cazul reacțiilor anafilactice sau anafilactice, medicul responsabil trebuie să fie pregătit pentru a acționa cu promptitudine în cazul unui asemenea eveniment, și se impune aplicarea tratamentului medical corespunzător.

În alternativă la perfuzia printr-un cateter venos central, se poate alege o venă periferică mare, cu flux crescut. Pentru a ameliora toleranța sistemică și locală se recomandă administrarea metilprednisolonului și/sau a antihistaminicelor. Trebuie luate în considerare aplicarea măsurilor igienice standard la locul injectării, reducerea vitezei de perfuzie și/sau modificarea locului de acces venos.

Heparina sodică nu trebuie adăugată la soluția perfuzabilă de Grafalon sau administrată pe aceeași cale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).

Grafalon este contraindicat la pacienții cu infecții bacteriene, virale sau micotice și parazitare, care nu sunt sub control terapeutic adecvat.

Grafalon este contraindicat la pacienții cu transplant de organe solide care prezintă trombocitopenie severă, sub 50000 trombocite/ μ l, deoarece Grafalon poate accentua trombocitopenia și prin urmare poate crește riscul de hemoragie.

Grafalon este contraindicat la pacienți cu tumori maligne, cu excepția cazurilor în care transplantul de celule stem este efectuat ca parte a tratamentului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cărora li se administrează Grafalon trebuie tratați în unități prevăzute cu personal și care dispun de laborator adecvat și resurse medicale de suport pentru a asigura tratamentul de urgență, dacă este necesar. Tratamentul cu Grafalon trebuie administrat și monitorizat sub control medical calificat.

Reacții de hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate în cazul administrării Grafalon.

Înainte de prima administrare a Grafalon, se recomandă să se determine dacă pacientul are în antecedente o predispoziție la alergii, în special la proteine de iepure.

În cazul repetării expunerii sub forma tratamentului repetat cu Grafalon sau cu produse care conțin imunoglobuline de iepure de la alți producători, există un risc crescut de apariție a unei reacții anafilactice datorită sensibilizării posibile în timpul tratamentului precedent.

Trombocitopenie severă

Tratamentul cu Grafalon trebuie întrerupt sau oprit la pacienții cu transplant de organe solide care prezintă trombocitopenie severă (sub 50000 trombocite/ μ l), deoarece Grafalon poate accentua trombocitopenia și prin urmare poate crește riscul de hemoragie. Personalul clinicii trebuie să fie pregătit în vederea aplicării măsurilor de urgență corespunzătoare.

Tulburări hepatice

Grafalon trebuie administrat cu atenție specială la pacienții cu hepatopatii. Coagulopatiile preexistente pot constitui factori agravanți. Se recomandă monitorizarea atentă a trombocitelor și a parametrilor de coagulare.

Tulburări cardiovasculare

Grafalon trebuie administrat cu atenție specială la pacienții cu tulburări cardiovasculare cunoscute sau suspectate. La pacienții cu hipotensiune arterială sau decompensare cardiacă cu simptome ortostatice (de exemplu pierderea conștienței, stare de slăbiciune, vărsături, greață) trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei.

Infecții

În general, terapia imunosupresoare crește riscul de infecții. Pacienții cărora li se administrează Grafalon prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor bacteriene, virale, micotice și/sau parazitare. Sunt indicate monitorizarea și măsurile de tratament adecvate.

Vaccinare

În timpul tratamentului cu Grafalon, pacienții trebuie atenționați cu privire la faptul că vaccinările cu virusuri inactivate pot fi mai puțin eficiente. Vaccinările cu virusuri vii atenuate sunt contraindicate la pacienții cu imunosupresie.

Atenționare cu privire la agenții infecțioși

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din componente umane includ selecția donatorilor, screening-ul donărilor individuale în vederea identificării markerilor specifici de infecție și includerea etapelor eficace de fabricare pentru inactivarea sau eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, când se administrează medicamente preparate din componente umane, nu se poate exclude complet posibilitatea transmiterii agenților infecțioși. Acest aspect este, de asemenea, valabil în cazul virusurilor sau al altor agenți patogeni necunoscuți sau nou-apăruți.

Măsurile întreprinse pentru Grafalon sunt considerate eficace pentru virusurile încapsulate, cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC), precum și în cazul virusurilor neîncapsulate, pentru virusul hepatitei A și parvovirusul B19.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Medicamente imunosupresoare

Pe lângă Grafalon, se administrează concomitent, de rutină, alte medicamente imunosupresoare. Nu s-au observat interacțiuni directe între Grafalon și corticosteroizi, antagoniști ai purinei, inhibitori ai calcineurinei sau inhibitori ai mTOR. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește riscul de infecție, trombocitopenie și anemie. Prin urmare, pacienții cărora li se administrează tratamente imunosupresoare asociate trebuie monitorizați atent și se recomandă adaptarea adecvată a regimului terapeutic.

Vaccinare

Vaccinările cu virusuri vii atenuate sunt contraindicate la pacienții cu imunosupresie. Răspunsul anticorpilor la alte vaccinuri poate fi diminuat (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu sunt disponibile date cu privire la animale. Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea la femei gravide sau care alăptează.

Sarcina

Riscul potențial pentru făt este necunoscut. Medicamentul trebuie prescris cu prudență la femeile gravide.

Alăptarea

Cu toate acestea, este posibil ca imunoglobulinele umane să străbată bariera placentară sau să fie excretate prin laptele matern. Prin urmare, decizia de administrare la femeile gravide sau care alăptează trebuie făcută de către medicul curant și trebuie să se bazeze pe evaluarea raportului beneficiu/risc.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Grafalon este un produs pe bază de imunoglobuline, cu proprietăți imunosupresoare. Reacțiile adverse binecunoscute, specifice clasei, includ simptome legate de eliberarea de citokine, reacții de hipersensibilitate cum sunt anafilaxia și alte reacții alergice, sensibilitate crescută la infecții și apariția tumorilor maligne.

Natura și frecvența reacțiilor adverse descrise la acest punct au fost analizate într-o analiză integrată privind siguranța, pe baza a 6 studii clinice în care au fost incluși 242 pacienți cu indicații privind prevenirea rejecției la pacienții cu transplant renal (136 pacienți) și pregătirea înaintea transplantului alogen de celule stem (106 pacienți). 94% dintre pacienții analizați au prezentat cel puțin o reacție adversă. Modelul reacțiilor adverse raportate reflectă în parte complicațiile frecvente care apar în mod obișnuit după procedurile respective, după transplant renal (infecție la nivelul tractului urinar, insuficiență renală) și după transplantul alogen de celule stem (pancitopenie, inflamație la nivelul mucoasei).

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse raportate în cazul Grafalon sunt enumerate și clasificate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență sunt definite conform convenției următoare:

foarte frecvente ($\geq 1/10$),

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse în cazul Grafalon

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecție cu CMV (citomegalvirus)*, infecții ale tractului urinar*
Frecvente	sepsis bacterian**, pneumonie**, pielonefrită*, infecție herpetică, gripă, candidoză orală, bronșită, rinită, sinuzită, rinofaringită, infecții ale pielii
Mai puțin frecvente	infecție la locul introducerii cateterului, infecție cu virusul Epstein-Barr, infecție gastro-intestinală, erizipel, infecții ale plăgii
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente	tulburări limfoproliferative*
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	anemie
Frecvente	pancitopenie**, trombocitopenie, leucopenie
Mai puțin frecvente	policitemie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	șoc anafilactic**, reacție anafilactică, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	hiperlipidemie
Mai puțin frecvente	retenție de lichide, hipercolesterolemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee, tremor
Frecvente	parestezie
Tulburări oculare	
Frecvente	fotofobie
Tulburări cardiace	
Frecvente	tahicardie
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hiperemie facială
Frecvente	hipotensiune arterială*, boală veno-ocluzivă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente	șoc**, limfocel
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	dispnee
Frecvente	tuse, epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	vărsături, greață, diaree, dureri abdominale
Frecvente	stomatită
Mai puțin frecvente	hernie inghinală*, esofagită de reflux, dispepsie

Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	eritem, prurit, erupții cutanate
Mai puțin frecvente	erupții provocate de medicament
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	mialgie, artralgie, durere lombară, rigiditate musculo-scheletică
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	necroză tubulară renală*, hematurie
Mai puțin frecvente	insuficiență renală**, necroză renală*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	pirexie**, frisoane
Frecvente	astenie, durere toracică, hipertermie, inflamația mucoaselor, edem periferic
Mai puțin frecvente	edem
Investigații diagnostice	
Frecvente	creșterea concentrațiilor serice ale creatininei, prezența antigenului virusului citomegalic, creșterea valorilor proteinei C-reactive
Mai puțin frecvente	creșterea concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice

* reacție gravă

** reacție gravă, în cazuri individuale cu evoluție letală

Reacții adverse de interes special

Simptome legate de eliberarea de citokine

Aceste reacții apar datorită eliberării de citokine și includ febră, frisoane, cefalee, greață, vărsături, tahicardie și modificări circulatorii. Aceste reacții pot fi rezumate sub forma nosologică de sindrom de eliberare de citokine. Aceste reacții se observă frecvent în timpul sau după administrarea Grafalon.

De obicei, simptomele sunt ușor de tratat. Se pot administra medicamente profilactice pentru ameliorarea acestor simptome.

Reacții de hipersensibilitate

Înainte și după administrarea medicamentului se observă frecvent reacții cum sunt hiperemie facială, erupții cutanate, eritem, edem, dispnee cu sau fără bronhospasm și tuse. De obicei, aceste reacții răspund bine la tratament. Administrarea medicației profilactice corespunzătoare poate ameliora aceste simptome. Apariția anafilaxiei/șocului anafilactic impune oprirea imediată a perfuziei. Boala serului, observată când Grafalon este administrat pentru tratament de lungă durată și la un dozaj mai mic, este rareori severă și de obicei răspunde bine la tratamentul simptomatic.

Modificări hematologice

După administrarea Grafalon se observă frecvent modificări tranzitorii ale numărului trombocitelor și leucocitelor, în alte circumstanțe documentate ca trombocitopenie și leucopenie. Anemia se observă foarte frecvent după administrarea Grafalon.

Infecții

Pacienții cărora li se administrează tratamente imunosupresoare au o sensibilitate crescută la infecții. În primul an după transplantul de organe solide, majoritatea pacienților cărora li s-a administrat Grafalon au dezvoltat infecții de origine bacteriană, virală sau micotică. Infecția de tract urinar este o infecție bacteriană foarte frecventă; infecțiile virale foarte frecvente sunt provocate de virusul citomegalic (CMV). Infecțiile raportate frecvent includ sepsis bacterian, pneumonie bacteriană, pielonefrită, infecții virale herpetice și candidoză orală. Infecțiile cu virus Epstein-Barr (VEB), pneumonia cu CMV și gastroenterita cu CMV sunt infecții virale mai puțin frecvente. Candidoza sistemică este o infecție fungică mai puțin frecventă. Majoritatea infecțiilor răspund de obicei la tratament. Au existat raportări izolate privind infecții cu risc vital sau chiar letale. Monitorizarea adecvată și tratamentul profilactic pot reduce frecvența infecțiilor.

Tumori maligne

Incidența tumorilor maligne apărute după tratamentul cu Grafalon este în general scăzută conform studiilor și publicațiilor și este comparabilă cu incidența observată în cazul altor asocieri de medicamente imunosupresoare. Boala limfoproliferativă post-transplant a fost raportată exclusiv la pacienții cărora li s-a efectuat transplant alogen de celule stem (1,7%).

Alte reacții importante din punct de vedere medical

S-au raportat cazuri rare (mai puțin de 1 la 1000 pacienți) de hemoliză în legătură cu administrarea Grafalon, iar în cazuri izolate s-a raportat deces.

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent sunt limitate. Informațiile disponibile indică faptul că profilul de siguranță al Grafalon la pacienții copii și adolescenți nu este fundamental diferit de cel observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitive-lor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj se recomandă utilizarea imediată a antibioticelor cu spectru larg, antimicoticele și tratamentul antiviral. Tratamentul cu Grafalon trebuie întrerupt și orice alt tratament imunosupresor concomitent trebuie adaptat în funcție de hemogramă (în particular, leucocite și limfocite). Se impune monitorizarea strictă a numărului trombocitelor și inițierea unui tratament substitutiv dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA04.

Grafalon este o globulină de iepure anti-limfocite T umane cu activitate imunosupresoare. Grafalon este izolat din serul de iepure imunizat cu limfoblaști T umani, aparținând liniei celulare umane Jurkat.

Grafalon este descris ca fiind o soluție de anticorpi policlonali anti-limfocite T, acționează direct pe celulele T, rezultatul fiind o depleție a acestora.

Studiu privind transplantul de celule stem

Rezultatele unui studiu de urmărire privind transplantul de celule stem, cu durata de doi ani, cu grefe de la donatori neînrușiți, compatibili, au arătat că frecvența bolii grefă-contra-gază acute (BGCGa), cronice (BGCGc) și a mortalității datorate BGCG a fost scăzută la pacienții cărora li s-a administrat Grafalon, pe lângă profilaxia standard pentru BGCG.

Metode

S-a efectuat un studiu prospectiv, deschis, multicentric, în 10 țări și 31 de centre din Europa.

202 pacienți adulți cu afecțiuni maligne hematologice au fost repartizați randomizat, central, în grupe de tratament cărora li s-au administrat ciclosporină și metotrexat, cu sau fără adăugarea suplimentară

de Grafalon. Grafalon în doză de 20 mg/kg a fost administrat cu 3 zile, cu 2 zile și cu o zi înaintea TCS. La 201 pacienți cărora li s-a efectuat transplant cu sânge periferic (n=164; 82%) sau cu grefe de măduvă osoasă (n=37; 18%) de la donatori neînruțiți, după condiționare mieloablativă, s-a efectuat un set complet de analize, aceștia fiind analizați în funcție de tratamentul repartizat în mod randomizat (Grafalon n=103, control n=98). Criteriul final principal de evaluare a fost insuccesul tratamentului precoce: BGCGa severă de grad III-IV sau deces în decurs de 100 de zile de la efectuarea transplantului.

Rezultate

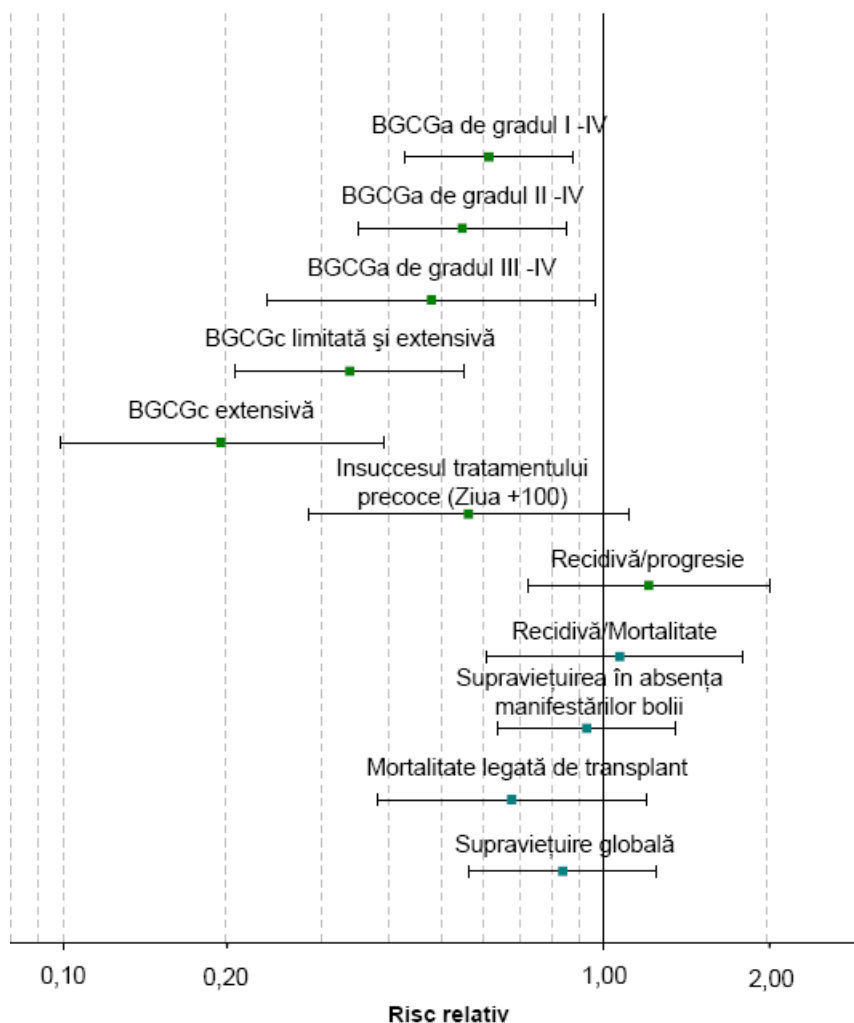
Adăugarea Grafalon la profilaxia standard pentru BGCG a determinat o scădere a frecvenței tuturor formelor de BGCG: BGCGa (grupe de severitate I-IV, II-IV și III-IV) și BGCGc (grupe de severitate, limitată și extensivă). Nu au existat diferențe între grupele de tratament cu privire la recidive, mortalitatea în absența recidivelor și supraviețuirea globală.

Criteriul final principal de evaluare: Frecvența insuccesului tratamentului precoce a fost de 21,4%, în comparație cu 34,7% în grupul de control (raportul probabilităților ajustat 0,56, ÎÎ [0,28–1,11]; p=0,0983).

Frecvența cumulativă a BGCGa de gradul III–IV a fost de 11,7% în grupul cu Grafalon față de 25,5% în grupul de control (riscul relativ ajustat [RR] 0,48, ÎÎ [0,24-0,96]; p=0,0392). Frecvența cumulativă a BGCGa de gradul II–IV a fost de 33,0% în grupul cu Grafalon față de 52,0% în grupul de control (RR ajustat 0,55, ÎÎ [0,35-0,85]; p=0,0077).

Frecvența cumulativă pe durata de 2 ani a BGCG cronice a fost de 12,2% față de 45,0% (RR ajustat 0,196, ÎÎ [0,10-0,39]; p<0,0001).

Figura 1 Riscul relativ în cazul administrării Grafalon în comparație cu grupul de control pentru parametrii de eficacitate primară și secundară ajustați în funcție de sursa de celule stem și de statusul bolii (valoare de referință și 95%ÎÎ)



Copii și adolescenți

S-au publicat multiple rapoarte cu privire la utilizarea Grafalon la copii. Aceste rapoarte reflectă experiența clinică vastă privind utilizarea acestui produs la pacienții copii și adolescenți și sugerează că profilurile de siguranță și eficacitate la pacienții copii și adolescenți nu sunt fundamental diferite de cele observate la adulți.

Cu toate acestea, nu există un consens clar cu privire la schema de dozare la copii și adolescenți. La fel ca la adulți, dozele pentru copii și adolescenți depind de indicație, de schema de administrare, de asocierea cu alte medicamente imunosupresoare. Acest lucru trebuie luat în considerare de către medici înainte de a decide schema adecvată de dozare la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Grafalon, administrat intravenos, are o biodisponibilitate de 100%.

Grafalon, ca și celelalte proteine, este supus metabolismului proteic, fără produși de metabolism nefiziologici. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al Grafalon este de aproximativ 14 zile (în cazul administrării de 4 mg/kg timp de 7 zile).

5.3 Date preclinice de siguranță

Testele de toxicitate acută au fost efectuate pe iepure și pe maimuța Rhesus.

La iepure, chiar după administrarea intravenoasă a câte 900 mg/kg, nu s-au demonstrat modificări patologice în testele clinice sau hematologice.

La maimuța Rhesus, după o administrare a câte 100 mg/kg, numai în primele trei zile s-a constatat o ușoară inhibiție motorie, o modificare în hemograma granulocitelor neutrofile și o scădere temporară a reticulocitelor și trombocitelor.

Testele de toxicitate sub-acute (cronică) au fost efectuate pe maimuța Rhesus. Administrarea intravenoasă a 300 și 500 mg/kg /zi a condus la moartea animalelor în ziua a 7-a (300 mg) și în ziua a 5-a (500 mg). Simptomatologia toxică a indicat un șoc anafilactic cu colaps circulator, ca principală cauză a morții. Comparativ cu lotul martor, în lotul la care s-a administrat Grafalon, s-a constatat o scădere a numărului limfocitelor. Din punct de vedere histologic și hematologic nu au apărut modificări. La nici unul dintre animalele supuse experimentului, nu s-a constatat activarea organelor limfatice. În studiile efectuate pe pisici (cărora li s-a administrat Grafalon) nu s-au constatat modificări la nivelul sistemului nervos central. În cazul pisicilor anesteziate, care au primit Grafalon, nu au apărut efecte secundare cardio-vasculare. În plus, Grafalon nu are efect mutagen, lucru demonstrat în trei teste in-vitro diferite, cu și fără activare metabolică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat
Acid fosforic (85%) (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Grafalon concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu glucoză, sânge, derivate de sânge, soluții care conțin lipide și heparină sodică.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul în ambalajul intact: 3 ani

Stabilitatea chimică și fizică de utilizare a soluției diluate a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperatura ambiantă. Totuși, din punct de vedere microbiologic, produsul diluat trebuie utilizat imediat. În cazul în care acesta nu este utilizat imediat, utilizatorul este responsabil pentru durata și condițiile de păstrare până în momentul utilizării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

Pentru instrucțiunile privind prepararea și administrarea medicamentului, vezi pct. 4.2.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră a 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră a 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6+7
82166 Gräfelfing
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7711/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.