

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Grafalon 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje immunoglobulinum antithymocytarum cuniculum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až slabě opalescentní bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Grafalon se používá v kombinaci s jinými imunosupresivními léčivými přípravky k potlačení příslušných imunitních buněk, které způsobují akutní rejekci nebo reakci štěpu proti hostiteli. Obvykle se podává v následujících situacích:

Prevence akutní rejekce transplantátů u pacientů po alogenní transplantaci solidních orgánů

Grafalon je indikován v kombinaci s jinými imunosupresivními léčivými přípravky (např. glukokortikosteroidy, purinovými antagonisty, inhibitory kalcineurinu nebo inhibitory mTOR) k posílení imunosuprese po alogenní transplantaci solidních orgánů.

Léčba akutní rejekce rezistentní na kortikosteroidy po alogenní transplantaci solidních orgánů

Grafalon je indikován k léčbě akutní rejekce rezistentní na kortikosteroidy po alogenní transplantaci solidních orgánů, jestliže se účinek léčby methylprednisolonem ukázal jako neuspokojivý.

Prevence reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease, GVHD) u dospělých po transplantaci alogenních kmenových buněk (stem cell transplantation, SCT)

Grafalon je indikován k prevenci reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) u dospělých s hematologickými malignitami po transplantaci kmenových buněk od nepříbuzných dárců v kombinaci se standardní profylaxí cyklosporinem A/methotrexátem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Grafalon smí předepisovat pouze lékaři mající zkušenosti s používáním imunosupresivních terapií nebo v souvislosti s přípravou před transplantací kmenových buněk. Grafalon musí být podáván pod kvalifikovaným lékařským dohledem.

Dávkování

Dávka přípravku Grafalon je závislá na indikaci. Doporučení k dávkování závisí na tělesné hmotnosti.

Prevence akutní rejekce transplantátů u pacientů po alogenní transplantaci solidních orgánů

Doporučené rozmezí dávek je 2 až 5 mg/kg/den přípravku Grafalon. Nejběžnější denní dávky jsou v rozmezí 3 až 4 mg/kg/den. Terapie by měla být zahájena v den transplantace pre-, intra-, nebo bezprostředně post-operativně. V závislosti na stavu pacienta by se léčba zvolenou denní dávkou s doprovodným imunosupresivním léčebným režimem měla pohybovat v délce trvání od 5 do 14 dnů.

Léčba akutní rejekce rezistentní na kortikosteroidy po alogenní transplantaci solidních orgánů

Doporučené rozmezí dávek je 3 až 5 mg/kg/den přípravku Grafalon. Nejběžnější denní dávky jsou v rozmezí 3 až 4 mg/kg/den. Trvání terapie se může lišit podle stavu štěpu a klinické odezvy. Obvyklá doba léčby je 5 až 14 dnů.

Prevence reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) u dospělých po transplantaci alogenních kmenových buněk (SCT)

V rámci režimů myeloablační přípravy na transplantaci kmenových buněk je doporučená dávka 20 mg/kg/den přípravku Grafalon, obvykle počínaje dnem D-3 do dne D-1 před SCT.

Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Z dostupných informací vyplývá, že pediatričtí pacienti nevyžadují jiné dávkování než dospělí pacienti.

Způsob podání

Intravenózní podání (po naředění)

Grafalon je hypotonický koncentrát pro infuzní roztok s $\text{pH } 3,7 \pm 0,3$ a není určen přímo k aplikování injekcí. Před intravenózním podáním pacientovi je třeba jej zředit roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). K udržení požadované úrovně osmolality je doporučen ředicí poměr 1:7 (na 1 ml Grafalon je třeba dodat 6 ml roztoku chloridu sodného). Vyšší poměry ředění s průvodními vyššími hodnotami pH mohou mít za následek tvorbu částic. Roztoky obsahující viditelné částice se nesmí používat.

Standardní doba infuze při transplantaci orgánů je 4 hodiny, zatímco při transplantaci kmenových buněk se doporučují infuzní doby 4 až 12 hodin. V případě intra-operativního podání se obvykle používá doba infuze 0,5 až 2 hodiny.

Zvláštní pozornost je třeba během podání věnovat sledování pacientů pro případ výskytu jakýchkoli symptomů hypersenzitivity nebo anafylaktického šoku. První dávku přípravku Grafalon je třeba podávat při snížené rychlosti infuze po dobu 30 minut. Jestliže se neobjeví žádné příznaky nesnášenlivosti, může se rychlost infuze zvýšit. Pro případ nutného zásahu proti anafylaktickým nebo anafylaktoidním reakcím je třeba, aby byl připraven odpovědný lékař, který je schopen okamžitě takový případ řešit a realizovat vhodnou léčbu.

Jako alternativa k infuzi přes centrální žilní katétr je možné zvolit periferní velkou žílu s velkým průtokem. Doporučuje se před infuzí podat methylprednisolon a/ anebo antihistaminika, aby se zlepšila systémová a lokální tolerance. Je třeba zvážit standardní hygienické ošetření místa vpichu injekce, snížení rychlosti infuze a/nebo změnu místa přístupu do žíly.

Do infuzního roztoku Grafalon se nesmí přidávat sodná sůl heparinu, ani nesmí být podáván stejnou cestou viz bod 6.2.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Grafalon je kontraindikován u pacientů s bakteriálními, virovými nebo mykotickými a parazitárními infekcemi, které nejsou pod terapeutickou kontrolou.

Grafalon je kontraindikován u pacientů po transplantaci solidních orgánů se závažnou trombocytopenií, tj. počet krevních destiček/ μ l menší než 50 000, protože přípravek Grafalon může trombocytopenii zhoršovat a tím zvyšovat riziko krvácení.

Grafalon je kontraindikován u pacientů s maligními nádory, s výjimkou případů, kde byla provedena transplantace kmenových buněk jako součást léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti, kterým je podáván přípravek Grafalon, musí být léčeni v zařízení vybaveném příslušným laboratorním zařízením a lékařským personálem schopným v případě potřeby zajistit neodkladnou péči. Grafalon musí být podáván pod kvalifikovaným lékařským dohledem.

Hypersenzitivní reakce

Po podání přípravku Grafalon byly hlášeny hypersenzitivní reakce.

Před prvním podáním přípravku Grafalon by se mělo zjistit, zda pacient nemá v anamnéze alergickou predispozici, zejména na králičí proteiny.

V případě opakované expozice ve formě opakované terapie přípravkem Grafalon nebo v případě léčby přípravky z králičích imunoglobulinů jiných výrobců se zvyšuje riziko anafylaktických reakcí z důvodu možné senzibilizace během předchozí terapie.

Závažná trombocytopenie

Léčba přípravkem Grafalon se musí přerušit nebo ukončit u pacientů po transplantaci solidních orgánů, u kterých se vyvinula závažná trombocytopenie (tj. počet krevních destiček/ μ l menší než 50 000), protože přípravek Grafalon může trombocytopenii zhoršovat a tím zvyšovat riziko krvácení. Kliničtí pracovníci musí být připraveni přijmout příslušná opatření k neodkladné péči.

Onemocnění jater

Grafalon se musí podávat se zvláštní opatrností u pacientů s nemocnými játry. Preexistující poruchy srážlivosti se mohou zhoršit. Doporučuje se pečlivé sledování trombocytů a parametrů koagulace.

Kardiovaskulární onemocnění

Grafalon se musí podávat se zvláštní opatrností u pacientů se známým nebo předpokládaným kardiovaskulárním onemocněním. U pacientů s hypotenzí nebo srdeční dekompenzací s ortostatickými příznaky (např. mdloby, slabost, zvracení, nauzea) se má zvážit pomalejší rychlost/přerušování infuze.

Infekce

Imunosupresivní terapie zvyšuje obecně riziko infekce. Pacienti léčení přípravkem Grafalon jsou pod zvýšeným rizikem vzniku bakteriálních, virových, mykotických a/nebo parazitárních infekcí. Doporučuje se přiměřené sledování a přijetí léčebných opatření.

Vakcinace

Pacienti musí být upozorněni, že během léčby přípravkem Grafalon mohou být neživé vakcíny méně účinné. Živé vakcíny jsou u imunosupresivních pacientů kontraindikovány.

Upozornění na přenosná agens

Mezi standardní opatření k předcházení infekcím při používání léčivých přípravků z lidských komponent patří výběr dárců, testování darovaných produktů na specifické markery infekce a začleňování účinných výrobních kroků zaměřených na inaktivaci/odstranění virů. Bez ohledu na tato opatření, v případě podávání léčivých přípravků z lidských komponent nelze možnost přenosu infekcí zcela vyloučit. To platí také pro neznámé nebo nově objevené viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a hepatitidy C (HCV) a u neobalených virů hepatitidy A a parvoviru B19.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Imunosupresivní léčivé přípravky

S přípravkem Grafalon jsou běžně podávána další imunosupresiva. Přímé interakce mezi přípravkem Grafalon a kortikosteroidy, purinovými antagonisty, inhibitory kalcineurinu nebo inhibitory mTOR nebyly zjištěny. Současné podávání těchto léčivých přípravků však může zvyšovat riziko infekce, trombocytopenie a anémie. Z tohoto důvodu musí být pacienti užívající kombinované imunosupresivní terapie pečlivě sledováni. Doporučuje se přiměřená adaptace režimů.

Vakcinace

Živé vakcíny jsou u imunosupresivních pacientů kontraindikovány. Odpověď na protilátky jiných vakcín může být zeslabena (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Údaje na zvířatech nejsou k dispozici. Klinické údaje týkající se těhotných nebo kojících žen nejsou k dispozici.

Těhotenství

Potenciální riziko pro plod není známo. Při předepisování přípravku těhotným ženám je třeba postupovat opatrně.

Kojení

Lidský imunoglobulin může potencionálně proniknout do placenty nebo se může vylučovat do mateřského mléka. Rozhodnutí o léčbě těhotných nebo kojících žen je na ošetřujícím lékaři, který musí zvážit poměr rizika a přínosu této léčby.

Fertilita

Údaje o fertilitě nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Grafalon je imunoglobulinový přípravek s imunosupresivními vlastnostmi. Dobře zmapované nežádoucí účinky zahrnují příznaky související s uvolňováním cytokinů, hypersenzitivní reakce, jako je například anafylaxe a jiné alergické jevy, zvýšenou pravděpodobnost přenosu infekcí a výskyt maligních nádorů.

Povaha a frekvence výskytu nežádoucích účinků popsanych v této části jsou soustředěny do integrované analýzy bezpečnosti přípravku vycházející ze 6 klinických studií, kterých se zúčastnilo 242 pacientů s indikacemi prevence rejekce po transplantaci ledvin (136 pacientů) a přípravná fáze před alogenní transplantací kmenových buněk (106 pacientů). 94 % analyzovaných pacientů zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek. Charakter hlášených nežádoucích účinků odráží časté komplikace, které se obvykle objevují po příslušných procedurách, jednak po transplantaci ledvin (infekce močových cest, selhávání ledvin) a po alogenní transplantaci kmenových buněk (pancytopenie, zánět sliznic).

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky v souvislosti s přípravkem Grafalon, zatřídění bylo provedeno podle frekvencí výskytu a jednotlivých tříd orgánových systémů. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány za použití následujících ustanovení:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

U jednotlivých skupin vyjadřujících frekvence jsou nežádoucí účinky uváděny v pořadí snižující se závažnosti.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Infekce a infestace	
Velmi časté	CMV infekce*, infekce močových cest*
Časté	bakteriální seps ^{**} , pneumonie ^{**} , pyelonefritida*, herpes infekce, chřipka, moučnivka v ústech, bronchitida, rinitida, sinusitida, nazofaryngitida, kožní infekce
Méně časté	infekce v místě přístupu katétru, infekce virem EBV, gastrointestinální infekce, erysipel, infekce rány
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté	lymfoproliferativní onemocnění*
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	anemie
Časté	pancytopenie ^{**} , trombocytopenie, leukopenie
Méně časté	polycytemie
Poruchy imunitního systému	
Časté	anafylaktický šok ^{**} , anafylaktické reakce, hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	hyperlipidemie
Méně časté	retence tekutin, hypercholesterolemie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	bolest hlavy, tremor
Časté	parestezie
Poruchy oka	
Časté	fotofobie
Srdeční poruchy	
Časté	tachykardie
Cévní poruchy	
Velmi časté	zčervenání
Časté	hypotenze*, venookluzivní onemocnění, hypertenze
Méně časté	šok ^{**} , lymfokéla
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	dyspnoe
Časté	kašel, epistaxe
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	zvracení, nauzea, průjem, bolest břicha
Časté	stomatitida
Méně časté	tříselná kýla*, refluxní choroba jícnu, dyspepsie
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	erytém, vyrážka, svědění
Méně časté	léková erupce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	myalgie, artralgie, bolest v zádech, muskuloskeletální ztuhlost

Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	renální tubulární nekróza*, hematurie
Méně časté	selhání ledvin**, renální nekróza*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	pyrexie**, zimnice
Časté	astenie, bolest na hrudi, hypertermie, zánět sliznic, periferní edém
Méně časté	edém
Vyšetření	
Časté	zvýšení kreatininu v krvi*, cytomegalovirus antigen pozitivní, zvýšený C-reaktivní protein
Méně časté	zvýšení hladiny jaterních enzymů

* závažné reakce

** závažné reakce, v jednom případě s fatálním průběhem

Popis vybraných nežádoucích účinků

Příznaky související s uvolňováním cytokinů

Tyto reakce se objevují v důsledku uvolňování cytokinů a zahrnují horečku, zimnici, bolest hlavy, nauzeu, zvracení, tachykardii a oběhové změny. Tyto reakce je možné shrnout pod klinický výraz syndrom z uvolnění cytokinů. Často je lze pozorovat po podání přípravku Grafalon. Příznaky se většinou dobře léčí. K zmírnění těchto příznaků se podává profylaktická medikace.

Hypersenzitivní reakce

Během podání a po podání přípravku je možné často pozorovat reakce, jako například zčervenání, vyrážka, erytém, edém, dyspnoe s nebo bez bronchospazmu a kašel. Tyto reakce se obvykle dobře léčí. K zmírnění těchto příznaků se podává vhodná profylaktická medikace. Výskyt anafylaxe/anafylaktického šoku vyžaduje okamžité ukončení podávání infuze. Sérová nemoc, pozorovaná po dlouhodobém podávání přípravku Grafalon v malých dávkách, je vzácně závažná a obvykle má dobrou odezvu na symptomatickou léčbu.

Hematologické změny

Přechodné změny v počtech trombocytů a leukocytů, tedy trombocytopenie a leukopenie, jsou po podání přípravku Grafalon často pozorovaným nežádoucím účinkem. Po podání přípravku Grafalon se velmi často vyskytuje anémie.

Infekce

Pacienti léčení imunosupresivními režimy mají zvýšenou pravděpodobnost infekce. V prvním roce po transplantaci solidních orgánů se u většiny pacientů, léčených přípravkem Grafalon, rozvinula infekce bakteriálního, virového nebo mykotického původu. Infekce močových cest je velmi častou bakteriální infekcí; velmi časté jsou virové infekce způsobené CMV. Často hlášené infekce zahrnují bakteriální sepsi, bakteriální pneumonii, pyelonefritidu, herpetickou virovou infekci a orální moučnivku. Méně častými virovými infekcemi jsou EBV infekce, CMV pneumonie a CMV gastroenteritida. Systémová kandidóza je méně častá fungální infekce. Většinu infekcí je možné odstranit léčbou. Existují velmi ojedinělá hlášení o život ohrožujících infekcích nebo o infekci vedoucí dokonce k úmrtí. Míru infekce je možné snížit vhodným monitorováním a profylaktickou léčbou.

Maligní nádory

Výskyt malignit objevujících se po léčbě přípravkem Grafalon je obecně nízký ve všech studiích i literatuře a je srovnatelný s výskytem malignit po léčbě jinými kombinacemi imunosupresiv. Potransplantační lymfoproliferativní onemocnění bylo hlášeno výlučně u pacientů, kteří prodělali alogenní transplantaci kmenových buněk (1,7 %).

Hemolýzy

Ve spojení s podáním přípravku Grafalon byly hlášeny vzácné případy (méně než 1 na každých 1 000 pacientů) hemolýzy a byly v ojedinělých případech fatální.

Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou omezené. Z dostupných informací vyplývá, že bezpečnostní profil přípravku Grafalon u pediatrických pacientů není zásadně odlišný od bezpečnostního profilu u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje okamžitá léčba širokospektrými antibiotiky, antimykotiky a antivirotiky. Léčba přípravkem Grafalon musí být přerušena a případná souběžná léčba jinými imunosupresivy musí být vhodně upravena podle vyšetření krevního obrazu (zejména podle stavu leukocytů a lymfocytů). Je třeba pozorně sledovat počet trombocytů a v případě potřeby má být zahájena substituční léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, ATC kód: L04AA04

Grafalon je imunoglobulinový přípravek proti lidským T-lymfocytům s imunosupresivní aktivitou.

Grafalon je izolován ze séra králíků imunizovaných lidskými T-lymfoblasty z lidské buněčné linie Jurkat. Grafalon jako roztok polyklonálních protilátek proti T- buňkám má přímý vliv na T- buňky, což vede k úbytku T- buněk. Hlavní mechanismus deplece T- buněk jsou opsonizace a lýza aktivací komplementového systému.

Publikované výsledky testů in vivo a in vitro naznačují, že efekt přípravku Grafalon je mimo jiné vyvolán díky vazbám na lymfocyty CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺/CD28⁺, CD5⁺, CD7⁺, LFA-1⁺ a ICAM-1⁺. Tyto receptory se vyskytují především na T-lymfocytech. CD5 je také exprimován na povrchu prolifерujících B-lymfocytů.

Přípravkem Grafalon je potlačena tvorba spontánních rozet lidských T-lymfocytů v přítomnosti ovčích erytrocytů.

Po podání přípravku Grafalon dochází ke zvýšení přežití alogenních kožních štěpů u opic druhu makak rhesus.

Grafalon je prakticky prostý možných zkříženě reagujících protilátek reagujících s erytrocyty, lidskými plazmatickými proteiny a glomerulárními bazálními membránami.

Studie transplantace kmenových buněk

Výsledky dvouleté follow-up studie transplantace kmenových buněk se štěpy od nepříbuzných dárců ukázaly, že incidence akutní reakce štěpu proti hostiteli (aGVHD), chronická GVHD (cGVHD) a úmrtnost způsobená GVHD poklesla u pacientů, jimž byl podáván přípravek Grafalon navíc ke standardní profylaxi GVHD.

Metody:

Šlo o prospektivní, otevřenou, multicentrickou studii prováděnou v 10 zemích a 31 centrech v celé Evropě. Do léčebných skupin užívajících cyklosporin a methotrexát s přidavkem přípravku Grafalon nebo bez něj bylo centrálně randomizováno 202 dospělých pacientů s hematologickými malignitami. V den D-3, D-2 a D-1 před SCT bylo podáno 20 mg/kg přípravku Grafalon. 201 pacientů, kteří podstoupili transplantaci se štěpy od nepříbuzných dárců po myeloablační přípravě z periferní krve (n=164, 82 %) nebo kostní dřeně (n=37,

18 %), bylo zahrnuto do množiny pro úplnou analýzu a bylo analyzováno podle jejich náhodně přiřazené léčby (Grafalon n=103, kontrola n=98). Primárním cílovým parametrem bylo předčasné selhání léčby: závažná aGVHD, III.-IV. třída nebo úmrtí do 100 dnů od transplantace.

Výsledky:

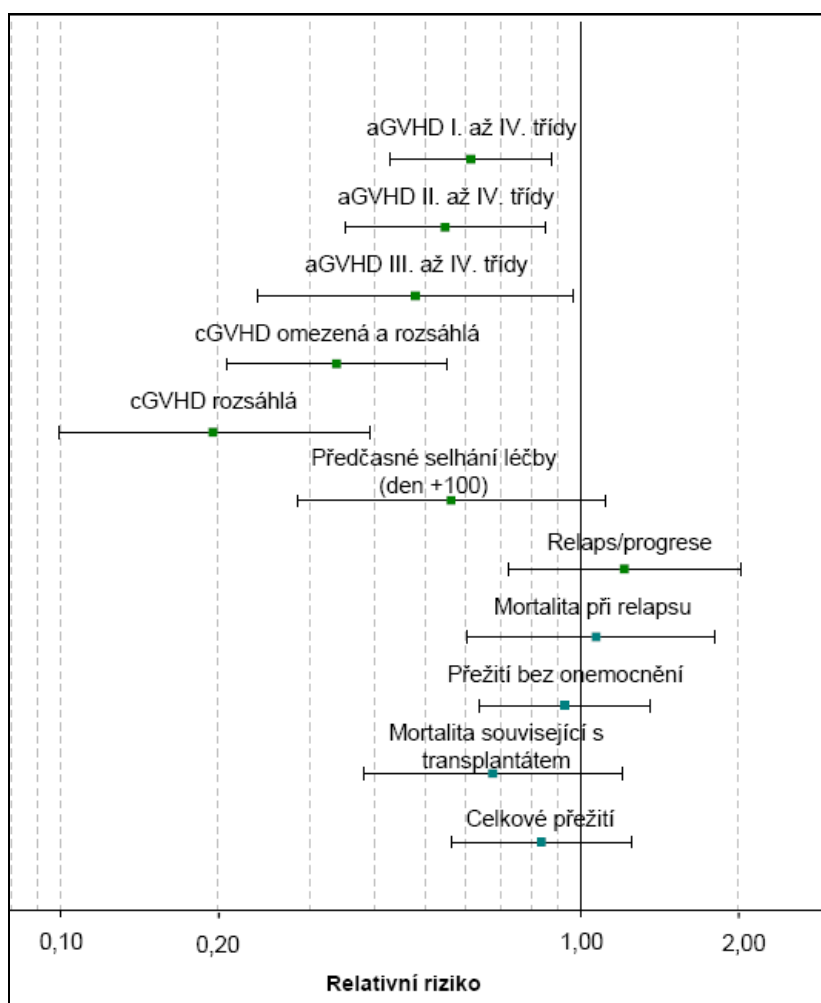
Přidavek přípravku Grafalon ke standardní profylaxi GVHD vedl ke snížené incidenci všech forem GVHD: aGVHD (závažnost I.-IV. třídy, II.-IV. třídy a III.-IV. třídy) a cGVHD (skupiny závažnosti omezené a rozsáhlé). Pokud jde o mortalitu při relapsu nezpůsobenou relapsem a celkové přežití, mezi léčebnými skupinami neexistovaly rozdíly.

Primární cílový parametr: Incidence časného selhání léčby byla 21,4 % v porovnání s 34,7 % v kontrolní skupině (upravený poměr pravděpodobnosti 0,56, CI [0,28 - 1,11], p=0,0983).

Kumulativní incidence aGVHD III.-IV. třídy byla 11,7 % ve skupině s přípravkem Grafalon oproti 25,5 % v kontrolní skupině (upravený poměr rizika [HR] 0,48, CI [0,24 - 0,96], p=0,0392). Kumulativní incidence aGVHD II. - IV. třídy byla 33,0 % ve skupině Grafalon proti 52,0 % v kontrolní skupině (upravený HR 0,55, CI [0,35 - 0,85], p=0,0077).

2letá kumulativní incidence extenzivní chronické GVHD byla 12,2 % versus 45,0 % (upravený HR 0,196, CI [0,10 - 0,39], p< 0,0001).

Obrázek 1 Relativní riziko Grafalon versus kontrolní skupina pro parametry primární a sekundární účinnosti upravené pro zdroj kmenových buněk a stav onemocnění (bodový odhad s 95% CI)



Byly publikovány četné zprávy o používání přípravku Grafalon u dětí. Tyto zprávy odrážejí rozsáhlé klinické zkušenosti s tímto produktem u pediatrických pacientů a naznačují, že profily bezpečnosti a účinnosti u pediatrických pacientů nejsou zásadně odlišné od profilů pozorovaných u dospělých.

Nicméně v pediatrii neexistuje žádná jasná shoda, pokud jde o dávkování. Stejně jako u dospělých, dávkování v pediatrii závisí na indikaci, režimu podávání a na kombinaci s jinými imunosupresivy. To by mělo být zvažováno lékaři, než učiní rozhodnutí o přiměřené dávce v pediatrii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Grafalon se podává intravenózně, a proto je biologická dostupnost 100%.

Grafalon podléhá metabolismu bílkovin stejně jako ostatní tělesné bílkoviny. Nebyly zjištěny žádné nefyziologické metabolity.

Poločas přípravku Grafalon je přibližně 14 dnů (v případě dávkování 4 mg/kg tělesné hmotnosti déle než než 7 dnů).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Testy akutní toxicity byly provedeny na králících a opicích druhu Rhesus.

I při intravenózním podávání 900 mg/kg tělesné hmotnosti nevykazovali králíci žádné patologické projevy v klinickém stavu a ve výsledcích hematologických testů.

Při dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti u opic makak rhesus byl pouze v prvních třech dnech pozorován mírný motorický útlum, posun u neutrofilních granulocytů v krevním obraze a přechodný pokles retikulocytů a trombocytů.

Určení subakutní (chronické) toxicity bylo provedeno u opic makak rhesus. Intravenózní podání 300 a 500 mg/kg tělesné hmotnosti/den vedlo 7. den (300 mg) a 5. den (500 mg) ke smrti pokusných zvířat. Toxické symptomy naznačují anafylaktický šok s cirkulačním kolapsem jako příčinu smrti.

V porovnání s kontrolní skupinou došlo k poklesu počtu lymfocytů ve všech léčených skupinách. Histologická vyšetření a jiné hematologické nálezy spadají do normálního rozsahu. Aktivace lymfatických orgánů nebyla potvrzena u žádného z pokusných zvířat.

Vliv Grafalon na centrální nervovou soustavu byl vyloučen na základě výsledků studií prováděných na kočkách bez podání anestetik. Výsledky studie na kočkách v anestézii neprokázaly nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém.

Grafalon nemá žádný mutagenní vliv, jak bylo prokázáno ve třech různých in vitro testech, jak s metabolickou aktivací, tak bez ní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
kyselina fosforečná (85 %) (na úpravu pH),
voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Grafalon se nesmí mísit s glukózou, krví, krevními deriváty a roztoky obsahujícími lipidy a heparin sodný.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě. Nicméně z mikrobiologického hlediska má být naředěný produkt použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2° C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

Pokyny k přípravě a podání léčivého přípravku naleznete v bodě 4.2.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněná injekční lahvička se zátkou z materiálu FluoroTec 05 chlorbutyl/butyl, kovový uzávěr, krabička.

Balení s 1 nebo 10 injekčními lahvičkami s obsahem 5 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neovii Biotech GmbH, Am Haag 6+7, 82166 Gräfelfing, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/256/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26.03.1997

Datum posledního prodloužení registrace: 26.3.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.02.2022