

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Grafalon 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadržava 20 mg kuničjeg imunoglobulina protiv ljudskih T-limfocita.

Ukupan sadržaj djelatne tvari (koncentrata) iznosi 100 mg u 5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedo žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Grafalon je indiciran u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima za supresiju imunokompetentnih stanica koje uzrokuju akutno odbacivanje organa. Obično se koristi za sljedeće indikacije:

Prevenција akutnog odbacivanja transplantata u bolesnika koji primaju alogene transplantate čvrstih organa.

Grafalon je indiciran u kombinaciji sa drugim imunosupresivima (npr. glukokortikoidima, purinskim antagonistima, inhibitorima kalcineurina ili mTOR inhibitorima) da poveća imunosupresiju kod alogene transplantacije čvrstih organa.

Liječenje akutnog odbacivanja organa rezistentnog na kortikosteroide poslije alogene transplantacije čvrstih organa.

Grafalon je indiciran u liječenju akutnih epizoda odbacivanja rezistentnih na kortikosteroide poslije alogene transplantacije čvrstih organa, u kojima uporaba metilprednizolona nije dala zadovoljavajući rezultat.

4.2. Doziranje i način primjene

Grafalon smije propisati samo liječnik koji ima iskustva u uporabi imunosupresivne terapije.

Doziranje

Doziranje lijeka Grafalon ovisi o indikaciji. Preporuke za doziranje određene su prema tjelesnoj težini.

Prevenција akutnog odbacivanja kod bolesnika koji primaju alogene transplantate čvrstih organa

Preporučena doza iznosi od 2 do 5 mg/kg/dan. Najčešće upotrebljavane doze iznose od 3 do 4 mg/kg/dan.

Liječenje treba započeti na dan transplantacije, prije, tijekom, ili odmah poslije transplantacije. Ovisno o stanju bolesnika, odabranoj dnevnoj dozi i pratećem imunosupresivnom režimu, preporučeno trajanje liječenja iznosi od 5 do 14 dana.

Terapija akutnog odbacivanja organa rezistentnog na kortikosteroide nakon alogene transplantacije čvrstih organa

Preporučena doza lijeka Grafalon iznosi od 3 do 5 mg/kg/dan. Najčešće upotrebljavane doze iznose od 3 do 4 mg/kg/dan. Trajanje liječenja varira u ovisnosti o stanju presađenog organa i kliničkog odgovora, obično traje od 5 do 14 dana.

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1. međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Dostupni podaci pokazuju da u pedijatrijskih bolesnika nije potrebno drugačije doziranje nego u odraslih bolesnika.

Stariji bolesnici

Iskustvo u starijih bolesnika (u dobi ≥ 65 godina) je ograničeno i nema podataka da je potrebno doziranje različito od ostalih populacija

Način primjene

Intravenski (nakon razrjeđenja)

Grafalon se smije primjenjivati samo pod stručnim nadzorom liječnika. Bolesnici koji primaju Grafalon moraju biti zbrinuti u ustanovama posebno opremljenim adekvatnim laboratorijima i osobljem, kao i pratećim medicinskim sredstvima kako bi se omogućilo hitno liječenje u slučaju potrebe. Terapija lijekom Grafalon mora se primjenjivati i pratiti uz adekvatni medicinski nadzor.

Grafalon je hipotonični koncentrat za otopinu za infuziju sa pH $3,7 \pm 0,3$ i nije namijenjen za direktnu aplikaciju. Mora se razrijediti u otopini 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida prije primjene u venu. Za održavanje potrebne razine osmolalnosti preporuča se omjer razrjeđenja 1 : 7 (na 1 ml koncentrata lijeka Grafalon treba dodati 6 ml otopine natrijevog klorida). Viši omjeri razrjeđenja, praćeni višim pH vrijednostima infuzijske otopine, mogu rezultirati tvorbom čestica. Ne smiju se koristiti otopine koje sadrže vidljive čestice.

Standardno vrijeme trajanja infuzije kod transplantacije organa iznosi 4 h. U slučaju intraoperativne primjene trajanje infuzije iznosi najčešće od 0,5 do 2 h.

Tijekom infuzije bolesnika treba strogo nadgledati u slučaju pojave reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičkih reakcija. Prvu dozu lijeka Grafalon treba primijeniti smanjenom brzinom infuzije u prvih 30 min. Ako se ne pojave nikakvi simptomi intolerancije, brzina infuzije se može povećati. U slučaju anafilaktičkih ili anafilaktoidnih reakcija, odgovorni liječnik mora biti spreman brzo reagirati na nastalu situaciju i primijeniti odgovarajući medicinski tretman.

Alternativno infuziji preko središnjeg venskog katetera može se izabrati i periferni venski put velikog protoka krvi i velikog dijametra. Preporuča se primjena metilprednizolona i/ili antihistaminika prije infuzije u cilju poboljšanja sistemske i lokalne tolerancije. Treba uzeti u obzir i standardno higijensko rukovanje na mjestu primjene, smanjenje brzine infuzije i/ili promjenu mjesta davanja infuzije.

Heparinnatrij se ne smije dodati u otopinu za infuziju lijeka Grafalon ili se primijeniti istim setom za infuziju, vidjeti dio 6.2.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Grafalon je kontraindiciran u bolesnika sa bakterijskim, virusnim, parazitskim ili gljivičnim infekcijama, koje nisu pod kontrolom adekvatne terapije.

Grafalon je kontraindiciran kod transplantacije čvrstih organa u bolesnika s teškom trombocitopenijom, tj. manje od 50000 trombocita/ μ l, jer Grafalon može povećati trombocitopeniju i tako povećati rizik od krvarenja.

Grafalon je kontraindiciran u bolesnika sa malignim tumorima.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti prijavljene su kod primjene lijeka Grafalon.

Prije prve primjene lijeka Grafalon treba utvrditi ima li bolesnik anamnestičku alergijsku predispoziciju, osobito na kuniće proteine.

U slučaju ponovne izloženosti lijeku Grafalon ili liječenja preparatima imunoglobulina kunićjeg podrijetla drugih proizvođača, postoji povećan rizik od razvoja anafilaktičke reakcije zbog moguće senzibilizacije tijekom prethodne terapije.

Teška trombocitopenija

Terapiju lijekom Grafalon treba prekinuti ili potpuno zaustaviti kod bolesnika sa izvršenom transplantacijom čvrstih organa, kod kojih se razvija teška trombocitopenija (tj. manje od 50 000 trombocita/ μ l), jer Grafalon može uvećati trombocitopeniju i time povećati rizik od krvarenja. Kliničko osoblje trebalo bi biti spremno za odgovarajuće hitne mjere.

Poremećaji jetre

Grafalon treba primjenjivati uz posebne mjere opreza u bolesnika sa bolestima jetre. Već postojeći poremećaji zgrušavanja mogu se pogoršati. Preporuča se pažljivo praćenje trombocita i parametara koagulacije.

Kardiovaskularni poremećaji

Grafalon treba primjenjivati uz posebne mjere opreza u bolesnika za koje se zna ili pretpostavlja da imaju kardiovaskularne poremećaje. U bolesnika sa hipotenzijom ili srčanom dekompenzacijom praćenom ortostatskim simptomima (npr. nesvjestica, slabost, povraćanje, mučnina) treba razmotriti usporavanje/prekid infuzije.

Infekcije

Imunosupresivna terapija općenito povećava rizik od infekcije. U bolesnika na terapiji lijekom Grafalon postoji povećan rizik razvoja bakterijskih, virusnih, gljivičnih i/ili parazitskih infekcija. Indicirano je odgovarajuće praćenje i mjere liječenja.

Cijepljenje

Tijekom terapije lijekom Grafalon, bolesnike treba obavijestiti da neživa cjepiva mogu biti manje učinkovita. Cijepljenje živim-atenuiranim virusima je kontraindicirano kod imunosuprimiranih bolesnika.

Upozorenje na infektivne agense

Standardne mjere za sprječavanje infekcija nastalih uporabom lijekova pripremljenih korištenjem ljudskih komponenti, uključuju izbor davatelja, ispitivanje pojedinačnih donacija na specifične pokazatelje infekcije i uključivanje učinkovitih proizvodnih koraka za inaktivaciju / uklanjanje virusa. Usprkos tome, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni korištenjem ljudskih komponenti, ne može se potpuno isključiti mogućnost prenošenja zaraznih agensa. Ovo je primjenjivo i za nepoznate ili nove viruse i ostale patogene.

Poduzete mjere za Grafalon smatraju se efikasnim za viruse sa ovojnicom kao što su virus HIV-a, virus hepatitisa B i virus hepatitisa C te za viruse bez ovojnice, kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 g) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Potrebno je uzeti u obzir sadržaj natrija u infuzijskoj otopini spremnoj za primjenu koji je veći, jer se lijek razrjeđuje u fiziološkoj otopini 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Imunosupresivni lijekovi

Uz Grafalon, istodobno se primjenjuju ostali imunosupresivni lijekovi. Nije primijećena izravna interakcija između lijeka Grafalon i kortikosteroida, purinskih antagonista, inhibitora kalcineurina ili mTOR inhibitora. Međutim, istodobna primjena ovih lijekova može povećati rizik od infekcija, trombocitopenije i anemije. Stoga treba pažljivo nadzirati bolesnike koji primaju kombiniranu imunosupresivnu terapiju te se preporuča odgovarajuća prilagodba režima doziranja.

Cijepljenje

Uporaba cjepiva koja sadrže žive atenuirane viruse u bolesnika na imunosupresivnoj terapiji je kontraindicirana. Odgovor antitijela na druga cjepiva može biti smanjen (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema dostupnih podataka o ispitivanju lijeka na životinjama. Nisu dostupni klinički podaci o ispitivanju ovog lijeka na trudnicama i dojiljama.

Trudnoća

Potencijalni rizik za fetus nije poznat. Treba poduzeti mjere predostrožnosti kada se ovaj lijek propisuje trudnicama.

Dojenje

Humani imunoglobulin potencijalno može proći barijere posteljice ili se izlučiti u majčino mlijeko. Zbog toga, odluku o liječenju trudnice ili dojilje trebao bi donijeti liječnik i to temeljem procjene rizika/koristi.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lijeka na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Grafalon je imunoglobulinski proizvod sa imunosupresivnim svojstvima. Dobro poznate nuspojave ove skupine lijekova uključuju simptome koji se odnose na oslobađanje citokina, reakcije preosjetljivosti, kao što su anafilaksa i druge alergijske pojave, pojačanu osjetljivost na infekcije i pojavu malignih bolesti.

Priroda i učestalost nuspojava opisanih u ovom dijelu analizirani su u integriranoj analizi sigurnosti primjene temeljem 6 kliničkih studija na 242 bolesnika sa indikacijama sprječavanja odbacivanja organa u bolesnika koji su primili transplantirani bubreg (136 bolesnika) i pripreme prije alogene

transplantacije matičnih stanica (106 bolesnika). 94% ispitanika iskusilo je barem jednu nuspojavu. U opisane nuspojave ubrajaju se uobičajene komplikacije koje se javljaju nakon određenih postupaka, transplantacije bubrega (infekcija mokraćnih kanala, zatajenje bubrega) i alogene transplantacije matičnih stanica (pancitopenija, upala sluznice).

U niže prikazanoj tablici, navedene su nuspojave nakon uporabe lijeka Grafalon razvrstane po učestalosti i organskim sustavima. Učestalost je definirana sukladno sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupacije po učestalosti, nuspojave su predstavljene po smanjenju stupnja ozbiljnosti.

Tablični prikaz nuspojava

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Citomegalovirusna infekcija*, infekcija urinarnog trakta*
Često	Bakterijska sepsa**, pneumonija**, pijelonefritis*, herpes infekcija, gripa, oralna kandidijaza, bronhitis, rinitis, sinusitis, nazofaringitis, infekcija kože
Manje često	Infekcije na mjestu katetera, Epstein-Barr virusna infekcija, gastrointestinalna infekcija, erizipel, infekcija rane
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Često	Limfoproliferativni poremećaj*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Anemija
Često	Pancitopenija**, trombocitopenija, leukopenija
Manje često	Policitemija
Rijetko	Hemoliza**
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	Anafilaktički šok**, anafilaktička reakcija, preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Hiperlipidemija
Manje često	Zadržavanje tekućine, hiperkolesterolemija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja, tremor
Često	Parestezija
Poremećaji oka	
Često	Fotofobija
Srčani poremećaji	
Često	Tahikardija
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Crvenilo
Često	Hipotenzija*, venookluzivno oboljenje, hipertenzija
Manje često	Šok**, limfocela
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Dispneja
Često	Kašalj, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Povraćanje, mučnina, dijareja, bolovi u trbuhu
Često	Upala usne šupljine
Manje često	Refluksni ezofagitis, dispepsija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	

Često	Eritem, svrbež, osip
Manje često	Osip na lijek
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Mijalgija, artralgiya, bol u leđima, ukočenost mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Nekroza bubrežnih tubula*, hematurija
Manje često	Zatajivanje bubrega**, bubrežna nekroza*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Vrućica**, zimica
Često	Astenija, bol u prsima, hipertermija, upala sluznica, periferni edem
Manje često	Edem
Pretrage	
Često	Povećan kreatinin u krvi*, pozitivan antigen citomegalovirusa, povećan C-reaktivni protein
Manje često	Povećane jetrene laboratorijske vrijednosti

* ozbiljna nuspojava

** teška reakcija, u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom

Opis odabranih nuspojava

Simptomi povezani s oslobađanjem citokina

Ove reakcije javljaju se zbog oslobađanja citokina i uključuju groznicu, zimicu, glavobolju, mučninu, povraćanje, tahikardiju i cirkulatorne promjene. Ove reakcije mogle bi se svrstati u kliničku cjelinu sindroma oslobađanja citokina. One su često primijećene tijekom ili nakon primjene lijeka Grafalon. Simptomi se obično mogu dobro tretirati. Za ublažavanje ovih simptoma može se primijeniti profilaktičko liječenje.

Reakcije preosjetljivosti

Tijekom ili nakon primjene često su uočene reakcije kao što su crvenilo, osip, eritem, edem, dispneja, sa ili bez bronhospazma i kašalj. Ove reakcije obično dobro odgovaraju na liječenje. Primjena odgovarajućeg profilaktičkog liječenja može ublažiti ove simptome. Pojava anafilakse/anafilaktičkog šoka zahtijeva trenutčan prekid primjene lijeka. Ako se Grafalon primjenjuje tijekom duljeg vremenskog perioda i u manjim dozama, uočena serumska bolest rijetko je ozbiljna i uglavnom dobro odgovara na simptomatsko liječenje.

Hematološke promjene

Prolazne promjene u broju trombocita i leukocita, opisane kao trombocitopenija i leukopenija, učestalo su primijećene nakon primjene lijeka Grafalon. Nakon primjene lijeka Grafalon vrlo često je uočena anemija.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivnim režimom imaju povećanu osjetljivost na infekcije. U prvoj godini nakon transplantacije organa, većina bolesnika koji su primili Grafalon dobili su infekcije bakterijskog, virusnog ili gljivičnog podrijetla. Infekcija urinarnog trakta veoma je česta bakterijska infekcija; veoma su česte virusne infekcije izazvane citomegalovirusom. Često prijavljene infekcije uključuju bakterijsku sepsu, bakterijsku pneumoniju, pijelonefritis, herpes virusnu infekciju i oralnu kandidijazu. EBV infekcije, CMV upala pluća i CMV gastroenteritis su manje česte virusne infekcije. Sistemska kandidijaza je manje česta gljivična infekcija. Većinu infekcija je obično moguće riješiti liječenjem. Bilo je izoliranih slučajeva infekcija koje su bile prijeteće po život ili čak sa smrtnim ishodom. Odgovarajuće praćenje i profilaktičko liječenje mogu smanjiti stopu infekcije.

Malignost

Učestalost pojave malignosti nakon liječenja lijekom Grafalon je općenito niska, promatrajući provedene studije i publikacije i može se usporediti s učestalošću u slučajevima sa drugim

kombinacijama imunosupresivnih lijekova. Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest je opisana isključivo kod bolesnika podvrgnutih alogenoj transplantaciji matičnih stanica (1,7%).

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci su ograničeni. Dostupni podaci pokazuju da profil sigurnosti primjene Grafalona u pedijatrijskih bolesnika nije temeljno različit od onog opaženog u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja koje može uzrokovati leukopeniju i trombocitopeniju, preporuča se hitna uporaba antibiotika širokoga spektra, antimikotika i antivirusna terapija. Terapija lijekom Grafalon mora se prekinuti i bilo koja paralelna imunosupresivna terapija mora se prilagoditi u skladu s hemogramom (osobito leukocitima i limfocitima). Broj trombocita mora se pažljivo pratiti i započeti odgovarajuća zamjenska terapija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresiv, selektivni imunosupresiv, ATK oznaka: L04AA04

Grafalon je poliklonalni imunoglobulin protiv T-limfocita dobiven iz seruma kunića, imuniziranih sa ljudskim T-limfoblastima iz Jurkatove stanične linije. Ekspresija T-staničnih markera na Jurkatovim stanicama je dosljedna učincima lijeka Grafalon na limfocite. Dokazano je da Grafalon sadržava antitijela protiv drugih površinskih antigena na Jurkatovim stanicama.

Analiza limfocitnih subpopulacija u bolesnika koji primaju Grafalon pokazuje smanjenje subpopulacije limfocita s površinskim proteinima koji su izraženi na kulturi Jurkatovih stanica. Grafalon je citotoksičan za humane limfocite. Podaci pokazuju da su aktivirani limfociti osjetljiviji.

Grafalon nije aktivirao T-stanice (putem CD3) ili limfocite, ali je inhibirao aktivaciju T-stanica preko jednog anti-CD3 antitijela.

Grafalon smanjuje migriranje humanih melanomskih stanica vezujući se za adhezivne molekule.

Antiadhezivnim se svojstvima (anti-LFA-1 i anti-ICAM-1 aktivnost) može objasniti zašto dodavanje lijeka Grafalon umanjuje vaskularnu rezistenciju krvožilja bubrega i smanjuje retenciju limfocita u bubregu, kada se svinjski bubrezi perfudiraju sa humanim limfocitima inkubiranim sa ili bez lijeka Grafalon.

Grafalon produžava preživljavanje kožnog presađka kod rhesus majmuna. Imunosupresija je bila evidentna kod ovog modela, a primjećene su leukopenija i limfopenija. Kod Cynomolgus (u laboratorijske svrhe korišteni majmuni Macaca fascicularis) majmuna Grafalon je pokazao povoljan učinak na ishemijsko/reperfuzijsko oštećenje, inhibirajući adheziju limfocita i neutrofila.

U bolesnika s renalnom transplantacijom, koji su pod standardnom terapijom lijeka Grafalon, broj leukocita i trombocita se smanjuje, ali se vraća na normalne vrijednosti unutar 10 dana nakon transplantacije. Također broj limfocita i limfocitnih subpopulacija se značajno smanjuje. Primijećeno

je smanjenje broja CD2, CD3, CD4 i CD8. Povratak na razinu unutar normalnog raspona zabilježen je za CD8, ali ne za CD2, CD3 i CD4 tijekom prvih 20 postoperativnih dana.

Tijekom 66 mjeseci nakon transplantacije bubrega zabilježen je učinak standardne terapije lijekom Grafalon na subpopulaciju limfocita i perzistentnu promjenu omjera CD4/CD8.

Nakon jednokratne visoke doze od 9 mg/kg lijeka Grafalon, povišeni su TNF α i IL-10, dok se IL12p40 blago smanjuje, a IL-12p70 nije stimuliran.

Pedijatrijska populacija

Objavljen je veći broj radova o primjeni Grafalona u djece. Ti radovi pokazuju širinu kliničkog iskustva s ovim lijekom u pedijatrijskih bolesnika i ukazuju na to da profili sigurnosti i djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika nisu temeljno različiti od onih opaženih u odraslih.

Međutim, nema jasnog konsenzusa u pogledu doziranja u pedijatrijskih bolesnika. Kao i u odraslih, doziranje u pedijatrijskih bolesnika ovisi o indikaciji, režimu primjene i kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima. Liječnici to moraju uzeti u obzir prije nego što odluče o odgovarajućem doziranju u pedijatrijskih bolesnika.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Grafalon se primjenjuje u venu, stoga mu je biološka raspoloživost 100%.

Grafalon podliježe metabolizmu proteina kao i drugi tjelesni proteini.

Poluživot lijeka Grafalon je približno 14 dana (ukoliko je doza 4 mg/kg/dan tijekom 7 dana) i varira od 4 do 45 dana, ovisno o dozi i trajanju primjene.

Literaturni podaci ukazuju na bržu eliminaciju specifičnih protutijela na T-stanice nego ukupnih kunićjih IgG.

Farmakokinetički podaci dobiveni su iz toksikokinetičkog dijela toksikoloških ispitivanja. Grafalon se brzo apsorbira i sporo eliminira. Sistemska ekspozicija je proporcionalna na svim razinama doza, povećana kod ponovljenog doziranja, bez razlike na spol. Nije uočena interakcija lijeka s prednizolonom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim toksikološkim studijama Grafalon je ispitivan na toksičnost pojedinačne doze na kunićima, cynomolgus majmunima i rhesus majmunima, a toksičnost ponovljenih doza na rhesus majmunima. Podnošljivost lijeka Grafalon bila je dobra. Neki od promatranih učinaka, kao što su imunosupresija i izraženiji pad broja limfocita, osobito T-limfocita, uzrokovani su specifičnom farmakodinamskom aktivnošću lijeka Grafalon. Kod rhesus majmuna kojima su primijenjene visoke doze (250 do 300 mg/kg) uočene su anafilaktičke reakcije. Istodobna primjena s prednizolonom smanjila je toksičnost lijeka Grafalon. Nije zabilježena pojava serumske bolesti, a evidentirano je značajno poboljšanje kliničke slike u usporedbi s primjenom samog lijeka Grafalon.

U sigurnosnim farmakološkim studijama na mačkama nije zapažen učinak na CNS, kardiovaskularni i respiratorni sustav.

Nije zapažena genotoksičnost, lokalna iritacija, ni protutijela na glomerularnu bazalnu membranu. Ispitivanje kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti nije provedeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
Fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Koncentrat lijeka Grafalon za otopinu za infuziju ne smije se miješati s glukozom, krvlju, krvnim derivatima, otopinama koje sadrže lipide i heparinnatrijem.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Kemijska i fizička stabilnost u uporabi razrijeđene otopine dokazana je tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi. Međutim s mikrobiološke točke gledišta razrijeđeni proizvod treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja u uporabi i uvjeti prije uporabe odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na hladnom na 2°C-8°C. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon razrjeđenja lijeka vidjeti dio 6.3.

Za uputu o pripremi i primjeni razrijeđene otopine za infuziju vidjeti dio 4.2.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica s 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.
Pakiranje s 1 bočicom s 5 ml koncentrata u kutiji
Pakiranje s 10 bočica s 5 ml koncentrata u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Grafalon je hipotonični koncentrat za otopinu za infuziju sa pH $3,7 \pm 0,3$ i nije namijenjen za direktnu aplikaciju. Mora se razrijediti u otopini 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida prije primjene u venu. Za održavanje potrebne razine osmolalnosti preporuča se omjer razrjeđenja 1 : 7 (na 1 ml koncentrata lijeka Grafalon treba dodati 6 ml otopine natrijevog klorida). Viši omjeri razrjeđenja, praćeni višim pH vrijednostima infuzijske otopine, mogu rezultirati tvorbom čestica. Ne smiju se koristiti otopine koje sadrže vidljive čestice (vidjeti dio 4.2.)

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6+7
82166 Gräfelfing
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-421675779

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08 travanj 2002 (1x5ml), 23 travanj 2004 (10x5ml)

Datum posljednje obnove odobrenja: 27 srpanj 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14. ožujka 2022.