

UPUTSTVO ZA LEK

Grafalon[®], 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

anti-humani T limfocitni imunoglobulin kunića

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Grafalon i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Grafalon
3. Kako se primenjuje lek Grafalon
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Grafalon
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Grafalon i čemu je namenjen

Lek Grafalon, koncentrat za rastvor za infuziju, sadrži anti-humani T limfocitni imunoglobulin kunića i pripada grupi lekova koji se zovu imunosupresivi. Imunosupresivi se koriste za sprečavanje odbacivanja transplantiranih (presadenih) organa ili transplantiranih ćelija.

Lek Grafalon Vam može biti propisan ako ste imali ili ćete imati **transplantaciju organa**. Ovim lekom treba da se spreči da Vaš imunski sistem odbaci novi organ. Lek Grafalon pomaže da se spreči ili da se zaustavi takva reakcija odbacivanja, tako što blokira razvoj određenih ćelija, koje bi u normalnim okolnostima napale transplantirani organ.

Vi možete da dobijete Grafalon i pre **transplantacije matičnih ćelija** (npr. transplantacije koštane srži) da bi se sprečila takozvana bolest „kalem protiv domaćina” (engl. *graft versus host disease*, GVHD). To je česta ali ozbiljna komplikacija, koja može da se pojavi posle transplantacije matičnih ćelija kada dolazi do reakcije doniranih ćelija protiv vlastitog tkiva pacijenta.

Grafalon se koristi zajedno sa drugim imunosupresivima u okviru **imunosupresivne terapije**.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Grafalon

Lek Grafalon ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na aktivnu supstancu leka Grafalon (anti-humani T limfocitni imunoglobulin kunića) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6.)
- ako imate **infekciju** koja ne reaguje na lečenje
- ako imate problema sa zaustavljanjem **krvarenja**
- ako imate **tumor**, osim u slučaju transplantacije matičnih ćelija.

Upozorenja i mere opreza

Morate obavezno da obavestite Vašeg lekara ako se jedan od dole navedenih slučajeva odnosi na Vas. Uprkos tome, možda možete da počnete lečenje lekom Grafalon, ali pre toga morate obavezno razgovarati sa Vašim lekarom.

- Ako je kod Vas već ranije došlo do **alergijske reakcije** na ovu vrstu lekova (imunosupresivi) ili proteine kunića.
- Ako imate **oboljenje jetre**.
- Ako imate **probleme sa srcem**.

Infekcije kod lečenja lekom Grafalon

Lek Grafalon slabi odbrambeni sistem organizma. Stoga, Vaš organizam ne može da savlada infekcije tako dobro kao što je uobičajeno. Vaš lekar će lečiti infekcije na odgovarajući način.

Drugi lekovi i Grafalon

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Ovi lekovi mogu da utiču na dejstvo leka Grafalon.

- Grafalon se koristi zajedno sa drugim imunosupresivima, npr. sa **kortikosteroidima**. Istovremena primena leka Grafalon sa ovim imunosupresivima može da poveća rizik od infekcija, patoloških krvarenja i anemije (oboljenje krvi).
- Zbog Vaše imunosupresivne terapije ne smete biti vakcinisani sa **živim vakcinama**. Ukoliko ste dobili vakcinu koja sadrži **mrtvu vakcinu**, molimo Vas da obavestite Vašeg lekara. Kod istovremene primene sa lekom Grafalon, ove vakcine mogu biti manje delotvorne.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što uzmete ovaj lek. Ukoliko morate da upotrebljavate lek Grafalon, Vaš lekar će razgovarati sa Vama o rizicima i koristima takvog lečenja za vreme trudnoće.

Obavestite Vašeg lekara ukoliko dojite. Grafalon može da prede u majčino mleko.

Važne informacije o proizvodnji leka Grafalon

U proizvodnji leka Grafalon koriste se komponente krvi ljudi (npr. crvena krvna zrnca). Stoga se sprovode pouzdane mere kako bi se sprečio prenos infektivnih uzročnika na pacijente. Standardne mere za prevenciju infekcija usled primene lekova dobijenih iz humane krvi ili plazme uključuju odabir donora, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj (engl. *pool*) plazmi, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Bez obzira na to, kada se primenjuju lekovi dobijeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Protiv virusa sa omotačem kao što su virus HIV, hepatitisa B, kao i virus hepatitisa C i virusa bez omotača kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19 sprovedene mere važe kao delotvorne.

3. Kako se primenjuje lek Grafalon

Lečenje lekom Grafalon Vam je propisao lekar koji ima odgovarajuće kvalifikacije i iskustva sa primenom imunosupresiva.

Lek Grafalon ćete dobijati u bolnici, pod nadzorom stručnog medicinskog osoblja. Grafalon se daje u venu u obliku infuzije. Pre primene infuzije potrebno je da se lek razblaži sa fiziološkim rastvorom.

Odrasli i deca mogu da se leče u skladu sa nekim od sledećih režima doziranja, koji zavisi od telesne mase i oblasti primene:

Ako kod Vas **treba da se izvrši** transplantacija organa

Dnevna doza iznosi 2 do 5 mg/kg telesne mase. Na taj način ćete biti lečeni 5 do 14 dana.

Ako je kod Vas **izvršena** transplantacija organa

Uobičajena dnevna doza iznosi 3 do 5 mg/kg telesne mase. Na taj način ćete biti lečeni 5 do 14 dana.

Odrasli kod kojih će se izvršiti transplantacija matičnih ćelija. **Uobičajena dnevna doza je 20 mg/kg** telesne mase počevši od dana -3 do dana -1 pre transplantacije matičnih ćelija.

Upotreba kod dece i adolescenata

Raspoložive informacije ukazuju da doziranje za pedijatrijske pacijente ne treba da se razlikuje od doziranja za odrasle pacijente.

Ako ste primili više leka Grafalon nego što treba

Prekida se lečenje lekom Grafalon, a doziranje ostalih imunosupresiva se usklađuje. Ako ste lečeni prevelikom količinom leka Grafalon, imunski sistem može da oslabi. U tom slučaju možete, dobiti lek koji zaustavlja razvoj infekcije.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Hitno obavestite Vašeg lekara ako primetite neko od dole navedenih neželjenih dejstava, jer mogu da budu povezani sa alergijskim reakcijama, odnosno sa anafilaktičnim šokom:

Alergijske reakcije su česta neželjena dejstva posle lečenja lekom Grafalon. Kod manje od 1 od 10 pacijenata može doći do:

- bola u grudnom košu
- zviždanja prilikom disanja
- bola u mišićima
- crvenila kože

Kod 3 od više od 240 pacijenata alergijska reakcija se razvila u **anafilaktički šok**. Pri tome se radi o teškom i potencijalno po život opasnom događaju, kod kojeg mogu da nastupe sledeći simptomi:

- visoka telesna temperatura
- osip
- oticanje
- otežano disanje
- pad krvnog pritiska

Obavestite Vašeg lekara, ako primetite neko od dole navedenih neželjenih dejstava:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- povišena telesna temperatura
- drhtavica
- glavobolja
- tremor
- povraćanje
- mučnina
- proliv
- bol u trbuhu
- otežano disanje
- naglo crvenilo kože uz osećaj vrućine
- učestale infekcije

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- anemija, trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija (poremećaj krvne slike)
- zapaljenje sluzokože
- oticanje
- osećaj umora
- bol u grudnom košu
- bol u zglobovima i mišićima
- bol u leđima
- ukočenost mišića
- pad ili porast krvnog pritiska
- osećaj mravinjanja ili bockanja na koži, neosetljivost na dodir
- ubrzan rad srca
- preosetljivost na svetlost
- porast laboratorijskih vrednosti
- krv u mokraći
- kašalj
- krvarenje iz nosa
- crvenilo kože
- svrab
- osip
- tubularna nekroza bubrega (oslabljena funkcija bubrega)
- limfoproliferativni poremećaj (vrsta raka koja nastaje kod određenih belih krvnih ćelija)
- venookluzivna bolest (neprohodnost malih vena u jetri)

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- otežano varenje
- zapaljenje sluzokože zbog refluksa kiselog sadržaja želuca u jednjak
- povećanje vrednosti enzima jetre
- povećanje vrednosti holesterola
- šok
- porast broja crvenih krvnih zrnaca
- abnormalno nakupljanje limfne tečnosti
- zadržavanje vode

Retka, ali medicinski značajna neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- hemoliza (abnormalna razgradnja crvenih krvnih zrnaca)

U retkim slučajevima bi moglo, posebno kod duže primene leka, da dođe do pojave serumske bolesti. Pri tome se radi o vrsti alergijske reakcije na proteine stranog tela, koja se ispoljava na primer kao povišena telesna temperatura, bol u mišićima i zglobovima, kao i osip kože koji svrbi.

Dodatna neželjena dejstva kod dece i adolescenata

Dostupne informacije ukazuju da se neželjena dejstva leka Grafalon kod dece i adolescenata u principu ne razlikuju od neželjenih dejstava zabeleženih kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Grafalon

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Rok upotrebe

Ne smete koristiti lek Grafalon posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju ili na bočici nakon važi do „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca. Posle razblaživanja, Grafalon treba odmah upotrebiti.

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Bočice čuvati u pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Rok upotrebe nakon razblaženja

Potvrđena je hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora za upotrebu 24 sata na sobnoj temperaturi. Sa mikrobiološkog aspekta razblaženi rastvor se mora odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i način čuvanja su odgovornost korisnika.

Grafalon se ne sme koristiti ako je rastvor mutan.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Grafalon

- Aktivna supstanca je anti-humani T limfocitni imunoglobulin kunića.
Jedan mL koncentrata sadrži 20 mg anti-humanog T limfocitnog imunoglobulina kunića.
- Pomoćne supstance su: natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat; fosforna kiselina (85%); voda za injekcije.

Kako izgleda lek Grafalon i sadržaj pakovanja

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar do blago opalescentan i bezbojan do slabo žut rastvor.

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (tip II) sa gumenim zatvaračem obloženim teflonom (osnovni polimer hlorbutil/butil) fiksiranim aluminijumskim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 ili 10 bočica sa po 5 mL rastvora i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

AMICUS SRB D.O.O.

Milorada Jovanovića 9, Beograd

Proizvođač

NEOVII BIOTECH GMBH

Am Haag, Gräfelfing, Nemačka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Oktobar, 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Grafalon, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 5 mL, (20mg/mL)

Broj dozvole: 515-01-05409-17-001 od 17.10.2018.

Grafalon, koncentrat za rastvor za infuziju, 10 x 5mL, (20mg/mL)

Broj dozvole: 515-01-05411-17-001 od 17.10.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Grafalon je indikovano u kombinaciji sa drugim imunosupresivima za supresiju imunokompetentnih ćelija, koje prouzrokuju akutno odbacivanje transplantata ili bolest „kalem protiv domaćina” (engl. *graft versus host disease*, GVHD). Lek se obično primenjuje za sledeće indikacije:

Prevenција akutnog odbacivanja transplantata kod primaoca alogenih transplantata solidnih organa

Grafalon je indikovano u kombinaciji sa drugim imunosupresivima (npr. glukokortikosteroidi, antagonisti purina, inhibitori kalcineurina ili inhibitori mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) za potenciranje imunosupresije posle alogene transplantacije solidnih organa.

Lečenje akutnog odbacivanja transplantata sa rezistencijom na steroide posle alogene transplantacije solidnih organa

Grafalon je indikovano za lečenje akutne krize odbacivanja transplantata sa rezistencijom na steroide posle alogene transplantacije solidnih organa, ukoliko se terapijsko dejstvo metilprednizolonom ispostavilo kao nezadovoljavajuće.

Prevenција bolesti „kalem protiv domaćina” (GVHD) kod odraslih posle alogene transplantacije matičnih ćelija (engl. *stem cell transplantation*, SCT)

Grafalon je indikovano za sprečavanje bolesti „kalem protiv domaćina” (GVHD) kod odraslih sa hematološkim malignitetima posle transplantacije matičnih ćelija podudarnih nesrodnih donora u kombinaciji sa standardnom profilaksom ciklosporin A /metotreksat.

Doziranje i način primene

Grafalon treba da propisuju isključivo lekari, koji imaju odgovarajuće iskustvo u primeni imunosupresiva. Grafalon se mora davati pod odgovarajućim lekarskim nadzorom.

Doziranje

Doza leka Grafalon zavisi od indikacije. Preporuke za doziranje zavise od telesne mase.

Sprečavanje akutnog odbacivanja transplantata kod pacijenata primalaca alogenih transplantata solidnih organa

Preporučena dnevna doza iznosi 2 do 5 mg leka Grafalon /kg telesne mase/dan. Najčešće se daju doze od 3 do 4 mg/kg telesne mase/dan. Treba da se počne sa terapijom na dan transplantacije pre, za vreme ili neposredno posle operacije. U zavisnosti od stanja pacijenta, odabrane dnevne doze i istovremeno primenjenih drugih imunosupresiva, preporučeno trajanje terapije je od 5 do 14 dana.

Lečenje akutnog odbacivanja transplantata sa rezistencijom na steroide posle alogene transplantacije solidnih organa

Preporučena dnevna doza iznosi 3 do 5 mg Grafalon/kg telesne mase/dan. Najčešće se daju doze od 3 do 4 mg/kg telesne mase/dan. Trajanje terapije varira u zavisnosti od stanja transplantiranog organa i kliničkog odgovora i obično iznosi od 5 do 14 dana.

Prevenција bolesti „kalem protiv domaćina”(GVHD) kod odraslih posle alogene transplantacije matičnih ćelija (SCT)

Kao deo mijeloablativnog režima pripreme za transplantaciju matičnih ćelija, preporučena doza iznosi 20 mg/kg/dan leka Grafalon, po pravilu počevši od dana -3 do dana -1 pre transplantacije matičnih ćelija.

Pedijatrijska populacija

Trenutno raspoloživi podaci opisani su u odeljcima *Neželjena dejstva* i *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*, ali ne mogu se dati preporuke o doziranju. Raspoložive informacije ukazuju da doziranje kod pedijatrijskih pacijenata ne treba da se razlikuje od doziranja kod odraslih pacijenata.

Način primene

Grafalon je hipotoničan rastvor za infuziju čija pH vrednost iznosi $3,7 \pm 0,3$, koji se ne može direktno upotrebiti. Pre nego što se lek intravenski primeni, koncentrat za rastvor za infuziju se mora razblažiti fiziološkim rastvorom (0,9 % rastvorom natrijum hlorida). Preporučuje se razblaženje 1:7 (na 1 mL leka Grafalon dodati 6 mL fiziološkog rastvora) da bi se održao željeni nivo osmolalnosti. Veća razblaženost dovodi do veće vrednosti pH i mogućeg stvaranja čvrstih čestica u rastvoru. Rastvori koji sadrže vidljive čestice ne mogu se upotrebljavati.

Kod transplantacije solidnih organa standardno trajanje infuzije je 4 sata dok se kod transplantacije matičnih ćelija preporučuje trajanje infuzije od 4 do 12 sati. Kod intraoperativnog davanja vreme infuzije je obično od 0,5 do 2 sata.

Za vreme primene leka, pacijenta treba neprekidno nadgledati i obratiti pažnju na simptome reakcija preosetljivosti ili anafilakse. Prvu dozu leka Grafalon treba dati sa smanjenom brzinom infuzije tokom prvih 30 minuta. Ako ne dođe do pojave reakcija intolerancije, brzina infuzije se može povećati. U slučaju anafilaktične ili anafilaktoidne reakcije, nadležni lekar mora biti u stanju da hitno reaguje na događaj i obavezno primeni odgovarajuću terapiju.

Kao alternativa infuziji preko centralnog venskog katetera, mogu se koristiti periferne vene velikog promera i velike protočnosti. Za poboljšanje sistemske i lokalne podnošljivosti preporučuje se davanje metilprednizolona i/ili antihistaminika pre infuzije. Pored uobičajene higijenske pripreme mesta injekcije, a treba razmotriti smanjenje brzine infuzije i/ili promenu mesta venskog pristupa.

Heparin-natrijum se ne sme mešati sa rastvorom infuzije leka Grafalon, niti se sme davati preko istog infuzionog seta.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Grafalon je kontraindikovan kod pacijenata sa bakterijskim, virusnim, parazitskim ili gljivičnim infekcijama koje se ne mogu uspešno lečiti.

Grafalon je kontraindikovan kod primalaca transplantata solidnih organa sa teškom trombocitopenijom, manje od 50000 trombocita/ mikrolitru, jer može dalje da pojača trombocitopeniju i tako poveća rizik od krvarenja.

Grafalon je kontraindikovan kod pacijenata sa malignim tumorima, osim ako se u okviru lečenja sprovodi transplantacija matičnih ćelija.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lečenje lekom Grafalon se sprovodi samo u ustanovama koje raspolažu odgovarajućim medicinskim resursima i adekvatno obučanim osobljem. Grafalon mora da se daje pod odgovarajućim kvalifikovanim lekarskim nadzorom.

Reakcije preosetljivosti

Tokom primene Grafalon registrovane su reakcije preosetljivosti.

Pre prvog davanja leka Grafalon preporučuje se da se proveri da li kod pacijenta u anamnezi postoji zabeležena alergijska reakcija, posebno na proteine kunića.

U slučaju ponovljene terapije lekom Grafalon ili lečenja lekovima drugih proizvođača koji sadrže imunoglobulin kunića, povećan je rizik od razvoja anafilaktičke reakcije zbog moguće senzibilizacije tokom prethodne terapije.

Teška trombocitopenija

Kod primalaca transplantata solidnih organa, kod kojih se razvila teška trombocitopenija (npr. manje od 50000 trombocita/ mikrolitru), treba privremeno ili trajno prekinuti lečenje lekom Grafalon, jer Grafalon dalje pojačava trombocitopeniju što povećava rizik od krvarenja. Medicinsko osoblje mora biti spremno da obezbedi odgovarajuću urgentnu terapiju.

Oboljenja jetre

Kod pacijenata sa oboljenjem jetre mora se biti posebno oprezan prilikom primene leka Grafalon. Postojeći poremećaji koagulacije mogu se pogoršati. Preporučuje se pažljivo praćenje broja trombocita i parametara koagulacije.

Kardiovaskularna oboljenja

Kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem ili sumnjom na ovo oboljenje, mora se obratiti posebna pažnja prilikom primene leka Grafalon. Kod pacijenata sa hipotonijom ili srčanom dekompenzacijom sa ortostatskim simptomima (npr. gubitak svesti, slabost, povraćanje i mučnina) treba uzeti u obzir usporavanje/prekid infuzije.

Infekcije

U principu, imunosupresivna terapija povećava rizik od infekcije. Kod pacijenata, koji se leče lekom Grafalon postoji povećan rizik od razvoja bakterijskih, virusnih, parazitskih i/ili gljivičnih infekcija. Neophodne su odgovarajuće mere monitoringa i lečenja. Kod pacijenata koji se podvrgavaju transplantaciji matičnih ćelija preporučuje se praćenje serološkog statusa na CMV i EBV, kao i adekvatna preventivna terapija.

Vakcinacija

Pacijente treba informisati da primena vakcina sa mrtvim virusima za vreme lečenja lekom Grafalon može biti manje delotvorna. Vakcinacija sa atenuisanim živim virusima je kontraindikovana kod imunosuprimiranih pacijenata.

Upozorenja o prenosivim agensima

Standardne mere za prevenciju infekcija usled primene lekova dobijenih iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj (engl. *pool*) plazmi, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Bez obzira na to, kada se primenjuju lekovi pripremljeni od humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene. Preduzete mere se smatraju efektivnim za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i hepatitisa C (HCV) kao i za viruse bez omotača kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija.

Imunosupresivi

Pored leka Grafalon istovremeno se rutinski primenjuju i drugi imunosupresivi. Nisu uočene direktne interakcije između leka Grafalon i kortikosteroida, antagonista purina, inhibitora kalcineurina ili inhibitora mTOR. Bez obzira na to, istovremeno davanje ovih lekova može da poveća rizik od infekcije, trombocitopenije i anemije. Stoga, pacijente koji primaju kombinovanu imunosupresivnu terapiju treba pažljivo pratiti, a preporučuje se i odgovarajuće prilagođavanje doziranja.

Vakcinacija

Vakcinacija atenuisanim živim vakcinama je kontraindikovana kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji. Odgovor antitela na druge vakcine može biti umanjen (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema raspoloživih kliničkih podataka iz studija na životinjama. Nema raspoloživih kliničkih podataka kod trudnica i dojilja.

Trudnoća

Mogući rizik za fetus nije poznat. Treba preduzeti mere predostrožnosti kada se ovaj lek propisuje trudnicama.

Dojenje

Humani imunoglobulin potencijalno prolazi kroz placentu i osim toga kod žena može da pređe u majčino mleko. Stoga, lekar treba da donese odluku o lečenju trudnica i dojilja na osnovu procene koristi i rizika.

Fertilitet

Nema podataka o uticaju leka na plodnost.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

Neželjena dejstva

Grafalon je imunoglobulinski preparat sa imunosupresivnim osobinama. U dobro poznata neželjena dejstva koja su povezana sa grupom kojoj pripada ovaj lek spadaju simptomi koji se odnose na oslobađanje citokina, reakcije preosetljivosti, kao što su anafilaksa i alergijske reakcije, povećana osetljivost na infekcije i pojava maligniteta.

Vrsta i učestalost opisanih neželjenih dejstava leka procenjeni su u integrisanoj analizi bezbednosti leka na osnovu 6 kliničkih studija kod ukupno 242 pacijenta, u indikacijama sprečavanje odbacivanja organa kod primalaca transplantata bubrega (136 pacijenata) i priprema pre alogene transplantacije matičnih ćelija (106 pacijenata). Kod približno 94% ispitanih pacijenata došlo je barem do jednog neželjenog dejstva leka. Vrsta neželjenih dejstava obuhvata uobičajene komplikacije nakon određenih procedura - transplantacije bubrega (infekcija mokraćnih puteva, otkazivanje bubrega) i alogene transplantacije matičnih ćelija (pancitopenija, zapaljenje sluzokože).

U sledećoj tabeli su navedena i klasifikovana poznata neželjena dejstva leka Grafalon prema učestalosti i klasama sistema i organa. Učestalosti je definisana prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

Neželjena dejstva leka Grafalon

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često	pancitopenija**, trombocitopenija, anemija, leukopenija
Povremeno	policitemija
Kardiološki poremećaji	
Često	tahikardija
Poremećaji oka	
Često	fotofobija
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	povraćanje, mučnina, dijareja, bol u truhu
Često	stomatitis
Povremeno	refluksni ezofagitis, dispepsija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često	povišena telesna temperatura**, jeza
Često	astenija, bol u grudnom košu, hipertermija, zapaljenje sluzokože, periferni edem
Povremeno	edem
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	hiperbilirubinemija

Poremećaji imunskog sistema	
Često	anafilaktični šok**, anafilaktična reakcija, preosetljivost
Infekcije i infestacije	
Veoma često	CMV infekcija*, infekcija mokraćnih puteva*
Često	bakterijska sepsa**, pneumonija**, pijelonefritis*, herpes infekcija, grip, oralna kandidijaza, bronhitis, rinitis, sinuzitis, nazofaringitis, infekcija kože
Povremeno	infekcija na mestu uvođenja katetera, Epstein-Barr virusna infekcija, infekcija gastrointestinalnog trakta, erizipel, infekcija rane
Ispitivanja	
Često	porast koncentracije kreatinina u krvi*, pozitivan nalaz na citomegalo virus-antigen, povišene vrednosti C-reaktivnog proteina
Povremeno	povišene vrednosti enzima jetre
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	hiperlipidemija
Povremeno	retencija tečnosti, hiperholesterolemija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	mialgija, artralgija, bol u leđima, ukočenost
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Često	limfoproliferativna oboljenja*
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	glavobolja, tremor
Često	parestezija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često	nekroza bubrežnih tubulusa*, hematurija
Povremeno	bubrežna insuficijencija**, nekroza bubrega*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često	dispnea
Često	kašalj, epistaksa
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	eritem, svrab, osip
Povremeno	medikamentozni egzantem
Vaskularni poremećaji	
Veoma često	naleti crvenila sa osećajem vrućine
Često	pad krvnog pritiska*, venookluzivna bolest, hipertenzija
Povremeno	šok**, limfokela

* ozbiljna reakcija

** ozbiljna reakcija, u pojedinačnim slučajevima sa smrtnim ishodom

Neželjena dejstva leka od posebnog značaja

Simptomi koji su u vezi sa oslobađanjem citokina

U reakcije koje su povezane sa oslobađanjem citokina spadaju povišena telesna temperatura, jeza, glavobolja, mučnina, povraćanje, tahikardija i cirkulatorne promene. Ove reakcije se mogu klinički obuhvatiti izrazom sindrom oslobađanja citokina. Često se pojavljuju prilikom ili posle davanja leka Grafalon. Simptomi se uglavnom dobro kontrolišu. Profilaktički lekovi se mogu primeniti kako bi se izbegli navedeni simptomi.

Reakcije preosetljivosti

Često za vreme ili posle davanja infuzije nastupaju reakcije kao što su crvenilo, osip, eritem, edem, dispnea, sa ili bez bronhospazma i kašalj. Ove reakcije obično dobro odgovaraju na lečenje. Davanjem odgovarajućeg

profilaktičkog leka navedeni simptomi postaju blaži. Ako nastupi anafilaktični šok treba odmah prekinuti davanje infuzije. Serumska bolest se javlja ako se lek Grafalon daje tokom dužeg vremenskog perioda i u nižim dozama, retko je ozbiljna i obično dobro reaguje na simptomatsku terapiju.

Hematološke promene

Prolazne promene broja trombocita i leukocita, trombocitopenija i leukopenija su često uočavane posle davanja leka Grafalon, kao i anemija.

Infekcije

Kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji postoji povećana sklonost ka infekcijama. Kod većine pacijenata kod kojih je primenjen Grafalon, u prvoj godini posle transplantacije solidnih organa došlo je do razvoja bakterijskih, virusnih ili gljivičnih infekcija. Infekcije mokraćnih puteva su veoma česte bakterijske infekcije; virusne infekcije veoma često prouzrokuje citomegalo virus (CMV). U često prijavljivane infekcije spadaju bakterijska sepsa, bakterijska pneumonija, pijelonefritis, infekcije virusom herpesa i oralne kandidijaze.

Infekcija EBV, CMV pneumonija i CMV gastroenteritis su virusne infekcije koje su povremeno prjavljivane. Sistemska kandidijaza može da se javi povremeno. Većinu infekcija je, po pravilu, moguće izlečiti odgovarajućom terapijom. Poznati su pojedinačni slučajevi infekcija koje su bile životno ugrožavajuće, pa i sa smrtnim ishodom. Stepem infekcije se može smanjiti odgovarajućim monitoringom i profilaktičnom terapijom.

Malignitet

Učestalost pojave maligniteta posle lečenja lekom Grafalon je u svim studijama i publikacijama mala i uporediva je sa drugim imunosupresivima. Posttransplantaciona limfoproliferativna bolest opisana je isključivo kod pacijenata nakon alogene transplantacije matičnih ćelija (1,7%).

Druge reakcije od medicinskog značaja

Retko (kod manje od 1 od 1000 pacijenata) registrovana je pojava hemolize, sa smrtnim ishodom u pojedinačnim slučajevima.

Pedijatrijska populacija

Trenutno raspoloživi podaci su ograničeni. Raspoložive informacije ukazuju da se bezbednosni profil leka Grafalon kod pedijatrijskih pacijenata u principu ne razlikuje od bezbednosnog profila uočenog kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

U slučaju preoziranja preporučuje se hitno davanje antibiotika širokog spektra, antimikotika i antivirusnih lekova. Lečenje lekom Grafalon mora da se prekine, a doziranje svih ostalih imunosupresiva koji se istovremeno primenjuju treba prilagoditi u zavisnosti od krvne slike (posebno prema broju leukocita i limfocita). Broj trombocita mora da se neprekidno kontroliše; odmah treba da se počne sa supstitucionom terapijom.

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat
Fosforna kiselina (85%)
Voda za injekcije

Inkompatibilnost

Grafalon koncentrat za rastvor za injekciju ne sme da se meša sa glukozom, krvlju, derivatima krvi, rastvorima koji sadrže lipide ili heparin-natrijumom.

Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon razblaženja

Potvrđena je hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora za upotrebu 24 sata na sobnoj temperaturi. Sa mikrobiološkog aspekta razblaženi rastvor se mora odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i način čuvanja su odgovornost korisnika.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
Bočice čuvati u pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Za uslove čuvanja nakon razblaženja leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (tip II) sa gumenim zatvaračem obloženim teflonom (osnovni polimer hlorbutil/butil) fiksiranim aluminijumskim poklopcem.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 ili 10 bočica sa po 5 mL rastvora i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za pripremu i davanje razblaženog infuzionog rastvora videti u odeljku *Doziranje i način primene*.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.