



6G0503306/PT (SPC)

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Grafalon

1. NOME DO MEDICAMENTO

Grafalon, 20 mg/ml, Concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um mililitro de Grafalon contém 20 mg de imunoglobulina antilinfócitos de coelho

Excipientes com efeito conhecido: Sódio – 1,56 mg/ml (sob a forma de fosfato monossódico di-hidratado)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

Solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**4.1 Indicações terapêuticas**

Grafalon está indicado em conjunto com outros medicamentos imunossuppressores, para a supressão de células imunocompetentes, que estão na origem da rejeição aguda, da doença do enxerto contra hospedeiro ou da anemia aplásica. Normalmente é administrado nas seguintes indicações:

Prevenção de rejeição aguda de transplantes em doentes que receberam transplantes alogénicos de órgãos sólidos.

Grafalon está indicado, em conjunto com outros medicamentos imunossuppressores (p.ex., glucocorticosteroides, antagonistas da purina, inibidores de calcineurina ou inibidores de mTOR), para melhorar a imunossupressão após o transplante alogénico de órgãos sólidos.

Tratamento de rejeição aguda resistente aos corticosteroides após um transplante alogénico de órgãos sólidos.

Grafalon está indicado para o tratamento de episódios de rejeição aguda resistente aos corticosteroides após o transplante alogénico de órgãos sólidos, no caso do efeito terapêutico do tratamento com metilprednisolona, ter demonstrado ser insatisfatório.

Fatores condicionantes prévios ao transplante de células estaminais hematopoiéticas (SCT)

Grafalon é administrado como parte do regime condicionante prévio ao transplante de células estaminais hematopoiéticas, a fim de prevenir a doença aguda e crónica, do enxerto contra hospedeiro. Está indicado particularmente em casos de transplante de células estaminais hematopoiéticas de voluntário não relacionado ou relacionado para o tratamento de distúrbios hematológicos malignos ou não malignos.





4.2 Posologia e modo de administração

Grafalon deve ser prescrito apenas por médicos com experiência na utilização de terapêuticas imunossupressoras. Grafalon deve ser administrado sob supervisão médica qualificada.

Posologia

Posologia recomendada

A posologia de Grafalon depende da indicação. As recomendações posológicas baseiam-se no peso corporal.

Prevenção da rejeição aguda de transplantes em doentes que receberam transplantes alogénicos de órgãos sólidos.

Terapêutica normalizada

A dose recomendada é de 2 a 5 mg/kg/dia de Grafalon. As dosagens mais comuns estão na ordem de 3 a 4 mg/kg/dia. A terapêutica deve ser iniciada no dia do transplante, de modo pré, intra, ou imediatamente pós-operatório. Dependendo do estado do doente, da dose diária selecionada e do regime imunossupressor concomitante, a duração recomendada da terapêutica situa-se entre os 5 a 14 dias.

Terapêutica com dose única elevada

A terapêutica com dose única elevada está recomendada em doentes com risco imunológico acrescido.

A dose recomendada é de 9 mg/kg de Grafalon, iniciada de modo pré, intra, ou imediatamente pós-operatório.

Dose única elevada e terapêutica normalizada de curta duração

A dose única elevada e terapêutica normalizada de curta duração está recomendada em doentes com elevado risco imunológico (p.ex., retransplante, positividade a anticorpos reativos de painel, múltiparas, início retardado dos inibidores de calcineurina, regimes em que se evitem os corticosteroides, período prolongado de isquemia fria).

A dose recomendada é de 9 mg/kg de Grafalon, seguida de 3 mg/kg/dia de Grafalon durante 3 a 4 dias.

Tratamento de rejeição aguda resistente a corticosteroides após o transplante alogénico de órgãos sólidos

A dose recomendada é de 3 a 5 mg/kg/dia de Grafalon. As dosagens mais comuns situam-se entre 3 a 4 mg/kg/dia. A duração da terapêutica varia de acordo com a condição do órgão transplantado e com a resposta clínica, normalmente 5 a 14 dias.

Fatores condicionantes prévios ao transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Grafalon como parte de regimes de condicionamento mieloablativo para transplantes alogénicos de células estaminais hematopoiéticas (SCT)

A dose recomendada situa-se entre 10–30 mg/kg/dia de Grafalon, iniciando-se a terapêutica normalmente no dia –3 ao dia –1 anterior ao SCT.

Grafalon como parte de regimes de condicionamento não mieloablativo para transplantes alogénicos de células estaminais hematopoiéticas (SCT).





A dose recomendada situa-se entre 5 a 10 mg/kg/dia de Grafalon, iniciando-se a terapêutica normalmente no dia -4 até ao dia -1 anterior ao SCT.

Informações adicionais para populações especiais

População pediátrica

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. A informação disponível indica que os doentes pediátricos não necessitam de uma posologia diferente da utilizada em doentes adultos.

Doentes idosos

A experiência em doentes idosos (≥ 65 anos) é limitada, mas não existem evidências de que estes doentes requerem uma dosagem diferente da de outros grupos etários.

Modo de administração

Via intravenosa (após diluição)

Grafalon é um concentrado hipotónico para solução para perfusão com pH de $3,7 \pm 0,3$ e não se destina a injeção direta. Tem de ser diluído em 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio antes da administração intravenosa ao doente. Recomenda-se uma taxa de diluição de 1:7 (por 1 ml de Grafalon, deverão ser adicionados 6 ml de cloreto de sódio) para manter o nível requerido de osmolaridade. Taxas de diluição superiores, daí com níveis de pH mais elevados, poderão resultar na formação de partículas. Soluções contendo partículas visíveis não podem ser usadas. O tempo de perfusão normalizada em transplantes de órgãos sólidos é de 4 horas, enquanto que no caso de transplantes de células estaminais hematopoiéticas recomendam-se tempos de infusão de 4 a 12 horas. No caso de administração intraoperatória, normalmente é utilizado um tempo de infusão de 0,5 a 2 horas.

Durante a administração, o doente deve ser atentamente monitorizado para deteção de sintomas de hipersensibilidade ou anafilaxia. A primeira dose de Grafalon deve ser administrada com uma velocidade de infusão reduzida durante os primeiros 30 minutos. Caso não ocorram sinais de intolerância, pode aumentar-se a velocidade de infusão. No caso de reações anafiláticas ou anafilactóides, o médico responsável tem de estar preparado para responder prontamente a tal evento, devendo implementar o tratamento médico apropriado.

Como alternativa à infusão com catéter venoso central, pode seleccionar-se uma veia periférica grande de débito elevado. Recomenda-se a administração de metilprednisolona e/ou de anti-histamínicos antes da infusão, a fim de melhorar a tolerância sistémica e local. Deve ter-se em consideração a manipulação assética do local da injeção, a redução da velocidade de infusão e/ou a mudança do local de acesso venoso.

Não deve ser adicionada heparina sódica a Grafalon solução para perfusão, nem deve ser administrada pela mesma via, ver secção 6.2.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Grafalon está contraindicado em doentes com infeções bacterianas, virais ou micóticas e parasíticas que não estejam devidamente controladas do ponto de vista terapêutico.





Grafalon está contraindicado em doentes sujeitos a transplantes de órgãos sólidos gravemente trombocitopénicos, ou seja, com menos de 50,000 plaquetas/ μ l, pois o Grafalon pode acentuar a trombocitopenia, e por conseguinte o risco de hemorragia.

Grafalon está contraindicado em doentes com tumores malignos, exceto nos casos em que o transplante de células estaminais hematopoiéticas é realizado como parte integrante do tratamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes a quem é administrado Grafalon devem ser tratados em unidades equipadas com recursos humanos, laboratoriais e de apoio médico adequados para providenciar, caso necessário, tratamento de urgência. Grafalon deve ser administrado e monitorizado sob supervisão médica qualificada.

Reações de hipersensibilidade

Foram reportadas reações de hipersensibilidade com a administração de Grafalon. É recomendado determinar, antes da primeira administração de Grafalon, se na anamnese o doente demonstra alguma predisposição alérgica, nomeadamente a proteínas de coelho. No caso de reexposição, sob a forma de terapêutica repetida com Grafalon ou de outro tratamento com preparações à base de imunoglobulina de coelho provenientes de outros fabricantes, o risco de desenvolvimento de reações anafiláticas é acrescido, devido a sensibilização possível durante a terapêutica anterior.

Trombocitopenia grave

O tratamento com Grafalon deve ser interrompido ou suspenso nos doentes com transplante de órgãos sólidos que tenham desenvolvido trombocitopenia grave (isto é, menos de 50 000 plaquetas/ μ l), pois Grafalon pode acentuar a trombocitopenia e por conseguinte o risco de hemorragia. O pessoal clínico deve estar preparado para tomar as medidas de urgência.

Distúrbios hepáticos

Grafalon tem de ser administrado com cuidado especial no caso de doentes com doenças hepáticas. Os distúrbios de coagulação pré-existentes podem agravar-se. Recomenda-se a monitorização atenta das plaquetas e dos parâmetros de coagulação.

Distúrbios cardiovasculares

Grafalon tem de ser administrado com especial cuidado no caso de doentes com distúrbios cardiovasculares conhecidos, ou suspeitos. No caso de doentes hipotensos ou com descompensação cardíaca com sintomas ortostáticos (p.ex, inconsciência, fraqueza, vômitos, náuseas), deve considerar-se o abrandamento/interrupção da infusão.

Infeções

A terapêutica imunossupressora faz aumentar o risco geral de infeções. Os doentes tratados com Grafalon correm o risco acrescido de desenvolvimento de infeções bacterianas, virais, micóticas e/ou parasíticas. Recomenda-se monitorização e medidas terapêuticas adequadas.

Vacinação

Os doentes devem ser informados de que, durante o tratamento com Grafalon, as vacinas com agentes inativos podem ser menos eficazes. A vacinação com vírus ativos atenuados está contraindicada em doentes imunossuprimidos.





Advertência sobre agentes transmissíveis

As medidas padronizadas para prevenir a ocorrência de infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de componentes humanos incluem a seleção cuidadosa de dadores, o rastreio individual com marcadores infecciosos específicos e a inclusão de processos de fabrico eficazes na inativação/remoção de vírus. Apesar destas medidas, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída quando são administrados medicamentos em cuja produção foram utilizados componentes humanos. O mesmo também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas no caso de Grafalon são consideradas eficazes para vírus com envelope, como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da hepatite C (VHC), bem como para vírus sem envelope, tais como o vírus da hepatite A (VHA) e o parvovírus B19.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Medicamentos imunossupressores

Para além de Grafalon, por rotina são administrados simultaneamente outros medicamentos imunossupressores. Não se observou qualquer interação direta entre Grafalon e corticosteroides, antagonistas de purina, inibidores da calcineurina ou inibidores da mTOR. No entanto, a coadministração destes medicamentos pode aumentar o risco de infeção, trombocitopenia e anemia. Por conseguinte os doentes em regimes terapêuticos imunossupressores combinados devem ser cuidadosamente monitorizados, sendo recomendada a adaptação cuidadosa do regime.

Inibidor de calcineurina

Os níveis sanguíneos eficazes dos inibidores de calcineurina podem reduzir a eficácia de Grafalon. Logo, de preferência deve administrar-se Grafalon antes do início da administração de inibidores da calcineurina.

Vacinação

A vacinação com vírus ativos atenuados está contraindicada em doentes imunossuprimidos. A reação imunitária a outras vacinas pode ser diminuída (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não estão disponíveis dados com animais. Não estão disponíveis dados clínicos com mulheres grávidas ou lactentes. Desconhece-se o risco potencial para o feto. Recomenda-se precaução na prescrição a mulheres grávidas.





A imunoglobulina humana pode, no mínimo, atravessar a barreira da placenta ou ser excretada através do leite materno. Deste modo, a decisão de tratar mulheres grávidas ou lactentes deve ser tomada pelo médico assistente e baseada na avaliação da relação risco/benefício.

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Grafalon é um produto de imunoglobulina com propriedades imunossupressoras. As reações adversas bem conhecidas relacionadas com esta classe incluem sintomas relacionados com a libertação de citocinas, reações de hipersensibilidade tais como anafilaxia e outros fenómenos alérgicos, suscetibilidade elevada a infeções e ocorrência de patologias.

A natureza e frequência das reações adversas descritas na presente secção foram observadas numa análise de segurança integrada baseada em 6 estudos clínicos consistindo de 242 doentes com as indicações de prevenção da rejeição em doentes sujeitos a transplante renal (136 doentes) e condicionamento anterior a transplante de células estaminais hematopoiéticas (106 doentes). Aproximadamente 94 % dos doentes experimentaram reações adversas.

No quadro abaixo, as reações adversas participadas com Grafalon encontram-se enumeradas e classificadas de acordo com a frequência e as classes de sistemas de órgãos.

Os agrupamentos das frequências são definidos de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

No interior de cada grupo de frequências, os efeitos indesejáveis encontram-se apresentados por ordem de gravidade decrescente.

Lista tabelar de reações adversas

Infeções e infestações	
Muito frequentes	infeção por CMV*, infeção do trato urinário*
Frequentes	sépsis bacteriana**, pneumonia**, pielonefrite*, infeção herpética, gripe, candidíase oral, bronquite, rinite, sinusite, nasofaringite, infeção cutânea
Pouco frequentes	infeção no local do cateter, infeção por vírus de Epstein-Barr, infeção gastrointestinal, erisipela, infeção de chaga
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	
Frequentes	doença linfoproliferativa*
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	anemia
Frequentes	pancitopenia**, trombocitopenia, leucopenia
Pouco frequentes	polícitemia
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	choque anafilático**, reação anafilática, hipersensibilidade





Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	hiperlipidemia
Pouco frequentes	retenção de fluidos, hipercolesterolemia
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleia, tremor
Frequentes	parestesia
Afeções oculares	
Frequentes	fotofobia
Cardiopatias	
Frequentes	taquicardia
Vasculopatias	
Muito frequentes	ruborização
Frequentes	hipotensão*, doença venosa oclusiva, hipertensão
Pouco frequentes	choque**, linfocite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	dispneia
Frequentes	tosse, epistaxe
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	vômitos, náuseas, diarreia, dores abdominais
Frequentes	estomatite
Pouco frequentes	hérnia inguinal*, refluxo gastro-esofágico, dispepsia
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	eritema, prurido, exantema
Pouco frequentes	dermatite medicamentosa
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	mialgia, artralgia, lombalgia, rigidez musculoesquelética
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	necrose tubular renal*, hematuria
Pouco frequentes	insuficiência renal**, necrose renal*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	pirexia, calafrios
Frequentes	astenia, dor torácica, hipertermia, inflamação mucosal, edema periférico
Pouco frequentes	edema
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	creatinina sanguínea elevada*, positividade ao antígeno do citomegalovírus, proteína C-reativa elevada
Pouco frequentes	enzimas hepáticas elevadas

* reação grave

** reação grave, em casos individuais com repercussão fatal





Descrição de reações adversas selecionadas

Sintomas relacionados com a libertação de citocinas

Tratam-se de reações que ocorrem devido à libertação de citocinas e que incluem febre, calafrios, cefaleias, náuseas, vômitos, taquicardia e alterações da circulação. Estas reações podem ser agrupadas sob a designação clínica de síndrome da libertação de citocinas. É frequentemente observada anemia após a administração de Grafalon. Normalmente os sintomas são facilmente tratáveis. Podem ser administrados profiláticos para aliviar esses sintomas.

Reações de hipersensibilidade

Observam-se com frequência reações como ruborização, exantema, eritema, edema, dispneia com ou sem broncoespasmo, e tosse durante e após a administração. Estas reações normalmente respondem bem ao tratamento. A administração de medicação profilática adequada pode melhorar estes sintomas. A ocorrência de anafilaxia/choque anafilático requer a cessação imediata da infusão. A doença do soro, observada quando Grafalon é administrado em baixas doses por períodos prolongados, raramente é grave e responde bem ao tratamento sintomático.

Alterações hematológicas

Frequentemente observam-se alterações temporárias das contagens de trombócitos e leucócitos, ou seja, trombocitopenia e leucopenia, após a administração de Grafalon. Muito frequentemente, é observada anemia após a administração de Grafalon.

Infeções

Os doentes tratados com regimes imunossupressores têm suscetibilidade acrescida às infeções. No primeiro ano após o transplante de órgãos sólidos, a maior parte dos doentes que receberam Grafalon desenvolveram infeções de origem bacteriana, viral ou micótica. As infeções do trato urinário constituem infeções bacterianas muito frequentes; o CMV causa infeções virais muito frequentes. As infeções observadas com frequência incluem sépsis bacteriana, pneumonia bacteriana, pielonefrite, infeções virais herpéticas e candidíase oral. As infeções por EBV, pneumonia por CMV e gastroenterite por CMV constituem infeções virais pouco frequentes. A candidíase sistémica é uma infeção fúngica pouco frequente. De modo geral a maior parte das infeções são tratáveis. Existem casos isolados de infeções potencialmente fatais ou mesmo fatais. A monitorização apropriada e a profilaxia podem reduzir a incidência de infeções.

Patologias

A incidência de patologias ocorrendo após o tratamento com Grafalon de modo geral é baixa em todos os estudos e publicações e é comparável à incidência observada com outros medicamentos imunossupressores. Entre elas, a doença linfoproliferativa constitui uma patologia observada com frequência.

Hemólise

Foram participados casos raros (menos de 1 em cada 1 000 doentes) de hemólise relacionada com a administração de Grafalon.





Informações adicionais para populações especiais.

População pediátrica

Os dados atualmente disponíveis são limitados. A informação disponível indica que o perfil de segurança de Grafalon em doentes pediátricos não é fundamentalmente diferente do que é observado em adultos.

Doentes idosos

Os doentes idosos (≥ 65 anos) podem ser mais sensíveis à imunossupressão em geral, devido à probabilidade de doenças crónicas prolongadas e das terapêuticas envolvidas. Para além disso, devido à redução biológica dos mecanismos de defesa imunitária, suspeita-se que os idosos possam ter risco acrescido de desenvolverem infeções. No entanto, não existem relatórios que indiquem problemas especiais devido à utilização de Grafalon neste grupo etário.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

No caso de sobredosagem, recomenda-se a utilização imediata de antibióticos de largo espetro, terapêutica antimicótica e antiviral. A terapêutica com Grafalon deve ser interrompida e qualquer outro tratamento imunossupressor concomitante ajustado de acordo com o hemograma (em particular: leucócitos e linfócitos). A contagem plaquetária deve ser atentamente monitorizada e iniciada terapêutica de substituição, conforme adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.3 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Imunomoduladores, código ATC: L04AA04

Grafalon é uma imunoglobulina policlonal de antilinfócitos T derivada de coelhos imunizados com células Jurkat, uma linhagem celular linfoblastóide. A expressão de marcadores de células T nas células Jurkat é consistente com os efeitos de Grafalon sobre os linfócitos. Grafalon demonstrou conter anticorpos contra outros antígenos de superfície das células Jurkat.

A análise de subconjuntos de linfócitos de doentes que receberam Grafalon, demonstrou uma diminuição dos conjuntos de linfócitos portadores de proteínas de superfície, que são expressas pela linhagem de células Jurkat.





Grafalon é citotóxico contra linfócitos humanos. Os dados indicam que os linfócitos ativados são mais suscetíveis.

Grafalon não ativou células T (via CD3) nem linfócitos, mas inibiu a ativação de células T através de um anticorpo anti-CD3.

Grafalon reduziu a migração de células do melanoma humano ao unir-se às moléculas de adesão.

As propriedades antiaderentes (atividade anti-LFA-1 e anti-ICAM-1) poderão explicar como a adição de Grafalon diminuiu a resistência vascular dos vasos renais e reduziu a retenção de linfócitos no rim quando foram administrados linfócitos humanos incubados com ou sem Grafalon em rins de suínos.

Grafalon prolongou a sobrevivência de enxertos cutâneos em macacos Rhesus. Neste modelo, a imunossupressão foi evidente, observando-se leucopenia e linfopenia. No macaco caranguejeiro, Grafalon teve um efeito benéfico sobre a lesão de isquemia/reperfusão inibindo a adesão de linfócitos e neutrófilos.

Em doentes com transplante renal sujeitos a terapêutica normalizada, as contagens de leucócitos e plaquetas diminuíram, tendo regressado aos níveis normais no período de 10 dias, após o transplante. As contagens de linfócitos e subpopulações de linfócitos também diminuíram significativamente. Observou-se diminuição da contagem de CD2, CD3, CD4 e CD8. Foi observado um regresso aos níveis do intervalo normal de CD8, mas não de CD2, CD3 e CD4, nos primeiros 20 dias do pós-operatório.

Verificou-se efeito da terapêutica normalizada com Grafalon sobre as subpopulações de linfócitos e uma inversão persistente da relação CD4/CD8 até 66 meses em doentes após o transplante renal.

Após uma dose única elevada de 9 mg/kg de Grafalon o $TNF\alpha$ e IL-10 aumentaram, enquanto o IL-12p40 diminuiu ligeiramente e o IL-12p70 não foi estimulado.

População pediátrica

Foram publicadas várias notificações sobre a utilização de Grafalon em crianças. Estas notificações refletem a vasta experiência clínica com este medicamento em doentes pediátricos e sugerem que os perfis de segurança e eficácia em doentes pediátricos não são fundamentalmente diferentes dos que são observados em adultos.

Contudo, não existe um consenso claro no que respeita à posologia em doentes pediátricos. Como nos adultos, a posologia em doentes pediátricos depende da indicação, do regime de administração e da associação com outros agentes imunossupressores.

Este facto deve ser considerado pelos médicos antes de decidirem sobre a posologia adequada em doentes pediátricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Grafalon é administrado por via intravenosa e por isso 100 % biodisponível.

Grafalon está sujeito ao metabolismo proteico, tal como outras proteínas do organismo.

A semivida de Grafalon é de aproximadamente 14 dias (no caso da dosagem de 4 mg/kg/dia durante 7 dias) e varia entre 4 e 45 dias, dependendo da dose e da duração da administração.





Os estudos existentes na literatura indicam que os anticorpos específicos contra células T foram eliminados mais rapidamente do que a IgG total de coelho.

Os dados farmacocinéticos foram obtidos das secções toxicocinéticas dos estudos de toxicologia. Grafalon é rapidamente absorvido e lentamente eliminado. A exposição sistêmica foi proporcional em todos os níveis posológicos, aumentou com a administração repetida, sem diferenças entre os sexos. Não se verificaram interações medicamentosas com prednisolona.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Grafalon foi investigado, em estudos não clínicos de toxicologia, em estudos de dose única em coelhos, macacos caranguejeiros e macacos Rhesus, e em estudos de doses repetidas em macacos Rhesus. Grafalon foi bem tolerado. Alguns dos efeitos observados devem-se à atividade farmacodinâmica específica de Grafalon, que resulta em imunossupressão e reduções acentuadas da contagem de linfócitos, particularmente linfócitos T. Em doses elevadas (250 a 300 mg/kg), observaram-se reações anafiláticas em macacos Rhesus. A coadministração de prednisolona reduziu a toxicidade de Grafalon. Não foi observada qualquer doença do soro e verificou-se uma melhoria significativa nos sinais clínicos nestes estudos quando comparados com Grafalon sozinho.

Num estudo de segurança farmacológica com gatos, não se observaram efeitos sobre o sistema nervoso central, cardiovascular ou respiratório.

Não foi observada atividade genotóxica, nem irritação local, nem anticorpos da antimembrana basal glomerular. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva ou carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato monossódico di-hidratado
Ácido fosfórico concentrado (85 %)
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Grafalon concentrado, solução para perfusão, não deve ser misturado com glucose, sangue, derivados do sangue, soluções contendo lípidos e heparina sódica.

A retirada de Grafalon do frasco para injetáveis e a preparação da solução para perfusão não devem ser feitas com seringas siliconizadas.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização da solução diluída durante 24 horas à temperatura ambiente. Contudo, do ponto de vista microbiológico, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Não previsto para retirada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Para mais informações sobre as indicações de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

Para consultar as instruções referentes à preparação e administração do medicamento, ver secção 4.2.





6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem com 1 ou 10 frascos para injetáveis contendo 5 ml de solução

Embalagem com 1 ou 10 frascos para injetáveis contendo 10 ml de solução

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neovii Biotech GmbH

Am Haag 6+7

82166 Gräfelfing

Alemanha

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº registo 3543485	1 frasco para injetáveis de 5 ml, concentrado para solução para perfusão, 20 mg/ml
Nº registo 3543584	1 frasco para injetáveis de 10 ml, concentrado para solução para perfusão, 20 mg/ml
Nº registo 3543782	10 frascos para injetáveis de 5 ml, concentrado para solução para perfusão, 20 mg/ml
Nº registo 3543881	10 frascos para injetáveis de 10 ml, concentrado para solução para perfusão, 20 mg/ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 março 2001

Data da última renovação: 23 maio 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2024

