

G0505205/BE (SPC/FR)

RESUME DES CARACTERISTIQUES
DU PRODUIT

GRAFALON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Grafalon 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 20 mg d’immunoglobuline de lapin anti-lymphocytes T humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie et traitement des crises de rejet après une transplantation d’organes et de tissus, plus précisément en cas de transplantation rénale.

Prévention de la maladie du greffon contre l’hôte (MGCH) chez les adultes après une greffe de cellules souches allogènes (GCS)

En tant que composant d’un régime de conditionnement myéloablatif, Grafalon est indiqué pour la prévention de la maladie du greffon contre l’hôte (MGCH) chez les adultes avec malignités hématologiques après une greffe de cellules souches de donneurs sans lien de parenté appariés en association à une prophylaxie à base de ciclosporine A/méthotrexate.

4.2 Posologie et mode d’administration

Grafalon peut uniquement être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement par immunosuppresseurs après une greffe d’organe ou en rapport avec un conditionnement précédant une greffe de cellules souches. Grafalon peut uniquement être administré sous supervision médicale qualifiée.

Posologie

La dose de Grafalon dépend de l’indication. Les recommandations posologiques sont basées sur le poids corporel.

Prophylaxie : 0,1 ml (2 mg) Grafalon par kg de poids corporel
Traitement : 0,15 ml (3 mg) Grafalon par kg de poids corporel

En cas de transplantation d’autres organes ou tissus, le médecin traitant adaptera la posologie aux besoins de chaque cas particulier.

Les durées de traitement recommandées sont les suivantes :

– prophylaxie : 21 jours, à partir du jour de la transplantation
– thérapie : 14 jours, à partir du premier jour de la crise de rejet.

Prévention de la maladie du greffon contre l’hôte (MGCH) chez les adultes après une greffe de cellules souches allogènes (GCS)

En tant que composant d’un régime de conditionnement myéloablatif d’une greffe de cellules souches, la dose recommandée est de 20 mg/kg/j de Grafalon, généralement administrée du jour -3 au jour -1 précédant une GCS.

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les informations disponibles indiquent qu’il n’est pas nécessaire d’utiliser chez les patients pédiatriques une posologie différente de celle des adultes.

Mode d’administration

Voie intraveineuse (après dilution)
Grafalon est une solution concentrée hypotonique à diluer pour la préparation d’une perfusion, avec un pH de 3,7 ± 0,3 et n’est pas destiné à l’injection directe. Elle doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) avant l’administration intraveineuse. Un rapport de dilution de 1:7 est recommandé (pour 1 ml de Grafalon, il convient d’ajouter 6 ml de solution de chlorure de sodium) pour garantir l’osmolalité requise. Des dilutions supérieures, et en l’occurrence, un pH plus élevé de la solution de perfusion peut entraîner la formation de particules. Il ne faut pas utiliser des solutions contenant des particules visibles. La durée standard de perfusion en cas de transplantation d’organe est de 4 heures. En cas d’administration peropératoire, la durée de perfusion est généralement de 0,5 à 2 heures.

Pendant l’administration, le patient doit être étroitement surveillé sur tout symptôme d’hypersensibilité ou d’anaphylaxie. La première dose de Grafalon doit être administrée à un débit de perfusion réduit pendant les premières 30 minutes. Si aucun symptôme d’intolérance n’est constaté, le débit de perfusion peut ensuite être augmenté. En cas de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, le médecin en charge doit être préparé à y réagir rapidement si nécessaire, et à instaurer le traitement médical adéquat.

Une veine périphérique à haut débit peut être utilisée comme alternative à la perfusion via un cathéter veineux central. L’administration de méthylprednisolone et/ou d’antihistamines avant la perfusion peut être envisagée pour améliorer la tolérance systémique et locale. La préparation hygiénique du site d’injection, une réduction du débit de perfusion et/ou des modifications du site d’accès veineux peuvent également être envisagées.

L’héparine sodique ne peut pas être ajoutée à la solution de perfusion Grafalon ou administrée par la même voie voir la rubrique 6.2.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grafalon est contre-indiqué chez les patients présentant des infections bactériennes, virales ou fongiques et parasitaires, dont le contrôle thérapeutique est insuffisant.

Grafalon est contre-indiqué chez les patients avec thrombocytopénie sévère après une transplantation, présentant donc moins de 50 000 thrombocytes/ μ l, car Grafalon peut aggraver la thrombocytopénie et augmenter ainsi le risque hémorragique.

Grafalon est contre-indiqué chez les patients avec tumeur maligne, sauf dans les cas où le traitement comprend une greffe de cellules souches.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi

Les patients recevant Grafalon doivent être pris en charge dans un établissement équipé de ressources d’assistance médicale et de laboratoire adéquates ainsi que du personnel qualifié afin de pouvoir, le cas échéant, assurer un traitement d’urgence. Grafalon peut uniquement être administré sous supervision médicale qualifiée.

Réactions d’hypersensibilité

Des réactions d’hypersensibilité ont été rapportées lors de l’administration de Grafalon. Avant la première administration de Grafalon, il est recommandé de déterminer par l’anamnèse si le patient présente une prédisposition allergique, en particulier aux protéines de lapin.

En cas d’une réexposition sous la forme d’un renouvellement du traitement par Grafalon ou d’un traitement par des préparations d’immunoglobulines de lapin d’autres fabricants, le risque de développement d’une réaction anaphylactique est accru en raison d’une possible sensibilisation lors du traitement antérieur.

Thrombocytopénie sévère

Grafalon pouvant aggraver une thrombocytopénie et donc augmenter le risque hémorragique, le traitement par Grafalon doit être suspendu ou interrompu chez les patients greffés chez lesquels se développe une thrombocytopénie sévère (c.-à-d. moins de 50 000 plaquettes/ μ l). Le personnel clinicien doit être préparé à prendre les mesures d’urgence appropriées.

Troubles de la fonction hépatique

Grafalon doit être administré avec la prudence requise chez les patients avec maladie hépatique. Des troubles de la coagulation existants peuvent s’aggraver. Une surveillance étroite des thrombocytes et des paramètres de la coagulation est recommandée.

Affections cardiovasculaires

Grafalon doit être administré avec la prudence requise chez les patients avec troubles cardiovasculaires connus ou suspectés. Chez les patients présentant une hypotension ou une décompensation cardiaque avec symptômes orthostatiques (p. ex. perte de connaissance, faiblesse, vomissements, nausées), il faut envisager un ralentissement/une interruption de la perfusion.

Infections

Le traitement par immunosuppresseurs augmente généralement le risque infectieux. Les patients traités par Grafalon présentent un risque plus élevé de développer une infection bactérienne, virale, fongique et/ou parasitaire. Les mesures de surveillance et de traitement adéquates sont indiquées. Un contrôle du statut CMV et EBV ainsi qu’un traitement préventif correspondant sont recommandés chez les patients se soumettant à une greffe de cellules souches.

Vaccination

Les patients doivent être prévenus que, pendant le traitement par Grafalon, les vaccins non vivants peuvent être moins efficaces. L’utilisation de vaccins à virus vivant atténué est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés.

Mise en garde concernant les agents transmissibles

Les mesures standard de prévention des infections liées à l’utilisation de produits médicamenteux issus de composants humains consistent notamment à sélectionner les donneurs, à soumettre les dons à un dépistage individuel des marqueurs infectieux spécifiques et à inclure dans la fabrication des étapes efficaces d’inactivation/élimination des virus. Malgré ces précautions, une transmission éventuelle d’agents infectieux ne peut être totalement exclue lors de l’administration de produits médicamenteux issus de composants humains. Ceci est également valable pour les virus et autres agents pathogènes nouveaux ou encore inconnus.

Les mesures prises pour Grafalon sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l’immunodéficience humaine (VIH), le virus de l’hépatite B (VHB) et le virus de l’hépatite C (VHC) et vis-à-vis des virus non enveloppés que sont le virus de l’hépatite A et le parvovirus B19.

Traçabilité

Afin d’améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interaction

Aucune étude d’interaction n’a été réalisée.

Immunosuppresseurs

Des traitements immunodépresseurs concomitants sont administrés de routine avec Grafalon. Aucune interaction directe n’a été observée entre Grafalon et les corticostéroïdes, les antipuriques, les inhibiteurs de la calcineurine ou les inhibiteurs de mTOR. L’administration concomitante de ces médicaments peut toutefois augmenter les risques d’infection, de thrombocytopénie et d’anémie. Les patients recevant des associations thérapeutiques d’immunodépresseurs doivent par conséquent faire l’objet d’une surveillance étroite et un ajustement adéquat des posologies est recommandé.

Vaccination

L’utilisation de vaccins à virus vivant atténué est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés. La réponse immunitaire à d’autres vaccins peut être affaiblie (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l’utilisation de Grafalon chez la femme enceinte sont insuffisantes. L’expérimentation animale a livré des données insuffisantes en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Grafalon n’est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer et n’utilisant pas de contraception.

Allaitement

Les données physico-chimiques indiquent une excrétion de l’immunoglobuline ou de ses métabolites dans le lait maternel. Il faut prendre la décision d’interrompre soit l’allaitement ou le traitement par Grafalon voire de l’arrêter, en considérant le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n’est disponible concernant l’effet sur la fertilité.

4.7 Effet sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n’ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Grafalon est une immunoglobuline dotée de propriétés immunosuppressives. Les effets indésirables bien connus liés à cette classe de médicaments sont notamment les symptômes liés à la libération de cytokines, les réactions d’hypersensibilité telles que l’anaphylaxie et autres phénomènes allergiques, la sensibilité accrue aux infections et l’apparition de tumeurs malignes.

La nature et la fréquence des effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été examinées dans le cadre d’une analyse de sécurité combinée sur la base de 6 essais cliniques portant sur un total de 242 patients traités en prévention d’un rejet après une greffe de rein (136 patients) et en conditionnement avant une greffe de cellules souches (106 patients). 94 % des patients examinés ont connu au moins un effet indésirable. Le modèle des effets indésirables rapportés reflète partiellement les complications les plus fréquentes pouvant typiquement apparaître après les interventions respectives : transplantation rénale (infection des voies rénales, insuffisance rénale) et transplantation de cellules souches allogènes (pancytopénie, inflammation des muqueuses).

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables signalés avec Grafalon, répartis par fréquence et classe de systèmes d’organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent ($\geq$ 1/10), fréquent ($\geq$ 1/100 à < 1/10), peu fréquent ($\geq$ 1/1 000 à < 1/100).

Les effets indésirables sont classés par ordre de sévérité décroissante au sein de chaque groupe de fréquence.

Liste des effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection par le CMV*, infection des voies urinaires
Fréquent	sepsis bactérien**, pneumonie**, pyélonéphrite*, infection par l’herpès, grippe, candidose buccale, bronchite, rhinite, sinusite, rhinopharyngite, infection cutanée
Peu fréquent	infection au site du cathéter, infection par le virus d’Epstein-Barr, infection gastro-intestinale, érysipèle, infection de la plaie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquent	trouble lymphoprolifératif*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	anémie
Fréquent	pancytopénie**, thrombocytopénie, leucopénie
Peu fréquent	polyglobulie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	choc anaphylactique**, réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	hyperlipidémie
Peu fréquent	rétenion liquidienne, hypercholestérolémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	céphalées, tremblement
Fréquent	paresthésie

Affections oculaires	
Fréquent	photophobie
Affections cardiaques	
Fréquent	tachycardie
Affections vasculaires	
Très fréquent	rougeur faciale
Fréquent	hypotension*, maladie veino-occlusive, hypertension
Peu fréquent	choc**, lymphocèle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	dyspnée
Fréquent	toux, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	vomissements, nausées, diarrhée, douleurs abdominales
Fréquent	stomatite
Peu fréquent	œsophagite de reflux, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	érythème, prurit, exanthème
Peu fréquent	éruption d’origine médicamenteuse
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	myalgie, arthralgie, dorsalgie, raideur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	nécrose tubulaire rénale*, hématurie
Peu fréquent	insuffisance rénale**, nécrose rénale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	pyrexie**, frissons
Fréquent	asthénie, douleur thoracique, hyperthermie, inflammation de la muqueuse, œdème périphérique
Peu fréquent	œdème
Investigations	
Fréquent	élévation de la créatinine sanguine*, positivité à l’antigène du cytoméga-lovirus, élévation de la protéine C réactive
Peu fréquent	élévation des enzymes hépatiques

* effet indésirable sévère

** réaction sévère, avec issue fatale dans des cas isolés

Description des effets indésirables sélectionnés
Symptômes liés à la libération de cytokines
Ces réactions surviennent en raison de la libération des cytokines et se manifestent notamment par une fièvre, des frissons, des céphalées, des nausées, des vomissements, une tachycardie et des modifications de la circulation. Ces effets indésirables peuvent être rassemblés sous l'appellation clinique de CRS (cytokine release syndrome). Ils sont fréquemment observés pendant ou après l'administration de Grafalon. Les symptômes peuvent généralement être bien traités. Un traitement prophylactique peut être administré afin de les atténuer.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions comme des bouffées vasomotrices, une éruption cutanée, un érythème, un œdème, une dyspnée avec ou sans bronchospasme, et une toux sont fréquemment observées pendant et après l'administration. Ces réactions répondent généralement bien au traitement. L'administration d'un traitement prophylactique approprié peut atténuer ces symptômes. La perfusion doit être immédiatement arrêtée en cas d'anaphylaxie ou de choc anaphylactique. La maladie du sérum, observée lorsque Grafalon a été administré à une dose plus faible lors d'un traitement prolongé, est rarement sévère et répond généralement bien au traitement symptomatique.

Modifications hématologiques

Des modifications transitoires du nombre de thrombocytes et de leucocytes, également documentées comme thrombocytopénie et leucopénie, sont fréquemment observées après l'administration de Grafalon. Une anémie est également très fréquemment observée après l'administration de Grafalon.

Infections

Les patients traités par immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections. Dans la première année après la transplantation, la majorité des patients ayant reçu Grafalon ont développé une infection d'origine bactérienne, virale ou fongique. Une infection des vies urinaires est une infection bactérienne très fréquente ; les infections virales très fréquentes sont causées par le CMV. Les infections fréquemment signalées sont notamment les septicémies bactériennes, les pneumonies bactériennes, les pyélonéphrites, les infections virales herpétiques et les candidoses buccales. Les infections par le VEB, la pneumonie à CMV, la gastroentérite à CMV et la colite sont des infections virales peu fréquentes. La candidose systémique est une infection fongique peu fréquemment observée. En général, la majorité des infections peuvent

être bien traitées. Des cas isolés d'infections mettant en jeu le pronostic vital, voire fatales, ont été signalés. Une surveillance appropriée et un traitement prophylactique peuvent permettre de réduire le taux d'infection.

Tumeurs malignes

L'incidence des tumeurs malignes apparaissant suite au traitement par Grafalon est généralement faible dans les études et publications, et est comparable à l'incidence observée dans les traitements combinés avec d'autres immunosuppresseurs. Des troubles lymphoprolifératifs post-transplantaires ont été rapportés uniquement chez les patients ayant reçu une transplantation de cellules souches allogènes (1,7 %).

Hémolyse

De rares cas d'hémolyse (moins de 1 patient sur 1 000), avec issue fatale dans des isolés, ont été rapportés en liaison avec l'administration de Grafalon.

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont limitées. Les informations disponibles indiquent que le profil de sécurité de Grafalon chez les patients pédiatriques n'est pas fondamentalement différent de celui observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de recourir immédiatement à un traitement par antibiotiques à large spectre, à des antimycosiques et des virostatiques. Le traitement par Grafalon doit être interrompu et un éventuel autre traitement par immunosuppresseurs concomitant doit être ajusté en fonction de l'hélogramme (en particulier, les leucocytes et les lymphocytes). La numération plaquettaire doit être étroitement surveillée et un traitement de substitution instauré si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseur spécifique, code ATC : L04AA04.

Grafalon est extrait du sérum de lapins préalablement immunisés contre des lymphoblastes T humains. Cette préparation possède ainsi une activité spécifique contre les lymphocytes T humains. La solution d'immunoglobulines hautement purifiées dans du sérum physiologique est stérile, apyrogène et a un tampon phosphate. Grafalon ne contient ni stabilisateur ni conservateur. Une standardisation optimale est garantie par le fait que la préparation du produit est basée sur le sérum de différents lapins. Grafalon trouble l'action des lymphocytes T humains. En présence de lymphocytes, le produit active le complément, entraînant ainsi la lyse des lymphocytes. La réponse immunologique des lymphocytes est ainsi bloquée.

In-vitro, Grafalon inhibe la capacité de formation spontanée de rosettes par les lymphocytes T en présence d'érythrocytes de mouton.

Chez les singes Rhésus, la survie des greffes cutanées a pu être significativement prolongée par l'utilisation de Grafalon.

Chez l'homme, Grafalon prolonge l'immunosuppression. L'utilisation prophylactique au cours de la transplantation d'organes réduit le nombre et la sévérité des crises de rejet et, en cas de crise, peut la ralentir ou arrêter son évolution.

En cas d'anémie aplasique réfractaire, une rémission partielle ou totale a pu être obtenue dans certains cas en utilisant Grafalon. Grafalon bloque également la réaction immunologique au cours de ces processus immunopathologiques. Une évolution positive du traitement de la réaction de rejet de la greffe a également pu être constatée pour les transplantations de moelle osseuse.

Étude sur la greffe de cellules souches

Les résultats d'une étude de suivi de deux ans après une greffe de cellules souches de donneurs sans lien de parenté appariés a montré que l'incidence des maladies du greffon contre l'hôte aiguës (MGCHa), chroniques (MGCHc) et les taux de mortalité en raison d'une MGCH étaient réduits chez les patients ayant reçu Grafalon en plus de la prophylaxie MGCH standard.

Méthodes :

L'étude était une étude prospective ouverte multicentrique, réalisée dans 31 centres de 10 pays européens, sur 202 patients adultes atteints de maladies hématologiques avec une randomisation centrale des groupes de traitement recevant ciclosporine et méthotrexate avec ou sans Grafalon complémentaire. 20 mg/kg Grafalon ont été administrés les jours -3, -2 et -1 précédant la GSC.

201 patients recevant une greffe de sang périphérique (n = 164; 82 %) ou de moelle osseuse (n = 37; 18 %) de donneurs sans lien de parenté appariés après un conditionnement myéloablatif ont été inclus dans le set d'analyse complet et ont été évalués sur la base de leur traitement randomisé (Grafalon n = 103, contrôles n = 98). Le critère d'évaluation primaire était l'échec précoce du traitement, défini comme une MGCHa de grade III-IV ou un décès du patient dans les 100 jours suivant la transplantation.

Résultats :

L'administration de Grafalon en plus de la prévention MGCH standard a permis une réduction de l'incidence de toutes les formes de MGCH: MGCHa (grades I-IV, II-IV et III-IV) et MGCHc (forme limitée et forme extensive). Aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes de traitement en termes de mortalité, de mortalité associée à des récidives de la maladie de base, de mortalité associée à la transplantation ou de la survie totale. La durée moyenne jusqu'à la récupération de la production des cellules sanguines (nombre absolu de neutrophiles ≥ 1,0/nL et de thrombocytes ≥ 50/nL) était plus longue dans le groupe Grafalon que dans le groupe contrôle.

Critère d'évaluation primaire: l'incidence d'échec précoce du traitement était de 21,4 % comparé à 34,7 % dans le groupe contrôle (risque relatif ajusté 0,56, IC [0,28-1,11]; p = 0,0983).

L'incidence cumulative d'une MGCHa de grades III–IV était de 11,7 % dans le groupe Grafalon contre 25,5 % dans le groupe contrôle (risque relatif ajusté [HR] 0,48, IC 0,24-0,96); p = 0,0392). L'incidence cumulative d'une MGCHa de grades II-IV était de 33,0 % dans le groupe Grafalon contre 52,0 % dans le groupe contrôle (HR ajusté 0,55, IC [0,35-0,85]; p = 0,0077).

L'incidence cumulative d'une MGCH chronique sur deux ans était de 12,2 % contre 45,0 % (HR ajusté 0,196, IC [0,10-0,39]; p < 0,0001).

Population pédiatrique

De multiples rapports ont été publiés concernant l'utilisation de Grafalon chez les enfants. Ces rapports reflètent la vaste expérience clinique acquise avec ce produit chez les patients pédiatriques et suggèrent que les profils de sécurité et d'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques ne sont pas fondamentalement différents de ceux observés chez les adultes.

Cependant, il n'existe pas de consensus clair quant à la posologie à utiliser chez les patients pédiatriques. Comme chez l'adulte, la posologie à utiliser chez l'enfant dépend de l'indication, du protocole d'administration et des autres agents immunosuppresseurs associés. Cela devra être pris en compte par les médecins au moment de décider de la posologie appropriée chez les patients pédiatriques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pas de données fournies.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une administration unique de Grafalon à des lapins, des singes java et des singes rhésus ainsi que l'administration répétée à des singes rhésus ont été évaluées dans le cadre d'une étude toxicologique non clinique. Grafalon était apparemment bien toléré. Certains des effets observés étaient dus à l'activité pharmacodynamique spécifique de Grafalon, qui entraîne une immunosuppression et une baisse plus forte du nombre de lymphocytes, plus spécialement des T-lymphocytes. Des réactions anaphylactiques ont été observées chez les singes rhésus après l'administration de doses élevées (250 à 300 mg/kg PC.) L'administration concomitante de prednisolone a réduit la toxicité de Grafalon. Aucune maladie du sérum n'a été observée, mais bien une nette amélioration des symptômes cliniques comparé à la situation après l'administration unique de Grafalon.

L'étude de sécurité pharmacologique chez des chats en état d'éveil n'a montré aucune influence sur le SNC, le système cardio-circulatoire ou les voies respiratoires.

Aucun effet génotoxique, aucune irritation locale ou d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire n'ont été observés. Aucune étude de carcinogénicité ou d'étude de la toxicité pour la reproduction n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté
Acide phosphorique (85 %) (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Grafalon solution à diluer pour perfusion ne peut pas être mélangé à du glucose, du sang, des dérivés sanguins, des solutions contenant des lipides et à de l'héparine sodique.
Le prélèvement de Grafalon dans les flacons et la préparation de la solution pour perfusion ne doivent pas être effectués avec des seringues siliconées.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La stabilité chimique et physique de la solution diluée prête à l'emploi a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante. Pour des raisons microbiologiques, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions de conservation jusqu'à l'utilisation de la solution.
Aucun prélèvement multiple n'est prévu.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 – 8 °C). Conserver le flacon de perfusion dans son emballage carton extérieur afin de protéger le flacon de la lumière. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

Pour les instructions sur la préparation et l'administration du médicament, voir rubrique 4.2.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage avec 1 flacon de perfusion contenant 5 ml de solution

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6 + 7
82166 Gräfelfing
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE 137873

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 06 avril 1987
Date de dernier renouvellement : 12 novembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Médicament soumis à prescription médicale.

Date de l'approbation : 09/2024