

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grafalon, 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 20 mg inimese T-lümfotsüütide vastast küüliku immunoglobuliini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge või opalestseeruv kollane kontsentraat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni ennetamine.

Ägeda, steroididele allumatu äratõukereaktsiooni ravi.

Aplastilise aneemia ravi.

Transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetamine täiskasvanutel pärast allogeensete tüvirakkude siirdamist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Grafalon-i võib määrata ainult immunosuppressantravi kasutamises kogenud arst. Grafalon-i tuleb manustada kvalifitseeritud meditsiinilise järelevalve all.

Annustamine

Grafalon-i annus sõltub näidustusest. Soovituslik annus põhineb kehakaalul.

Ägeda äratõukereaktsiooni ennetamine

Grafalon-i kasutatakse koos teiste immunosuppressiivsete ainetega (nt glükokortikosteroidid, puriinide antagonistid, kaltsineuriini inhibiitorid või mTOR-i inhibiitorid) immunosuppressiooni parandamiseks pärast allogeense organi transplantatsiooni.

Soovituslik annus on 2 kuni 5 mg Grafalon-i kilogrammi kohta päevas. Tavaliselt on annus 3 kuni 4 mg/kg päevas. Ravi tuleb alustada transplantatsiooni päeval enne operatsiooni või operatsiooni ajal või vahetult pärast operatsiooni. Ravi soovituslik kestus on olenevalt patsiendi seisundist, valitud päevaannusest ja samaegsest immunosuppressantravi skeemist 5 kuni 14 päeva.

Ägeda, steroididele allumatu äratõukereaktsiooni ravi

Grafalon on näidustatud ägedate kortikosteroid-resistentsete äratõukeepisoodide raviks pärast allogeense organi transplantatsiooni, kui metüül-prednisoloonravi toime on osutunud ebapiisavaks.

Soovituslik annusevahemik on 3 kuni 5 mg Grafalon-i kilogrammi kohta päevas. Tavaliselt on annus 3 kuni 4 mg/kg päevas. Ravi kestus sõltub siiratud elundi seisundist ja kliinilisest ravivastusest ning on tavaliselt 5 kuni 14 päeva.

Aplastilise aneemia ravi

Grafalon kasutatakse koos teiste immunosupressiivsete ainetega (nt metüülprednisoloon või kaltsineuriini inhibiitorid) mõõduka või raske aplastilise aneemia raviks.

Soovituslik annusevahemik on 5 mg Grafalon-i kilogrammi kohta päevas 5 kuni 7 päeva jooksul.

Transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetamine täiskasvanutel pärast allogeensete tüvirakkude siirdamist

Grafalon on näidustatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetamiseks pahaloomuliste vereloomehaigustega täiskasvanutel pärast sobivate mittesugulastest doonorite tüvirakkude siirdamist, koos standardseks ennetusraviks kasutatava tsüklosporiin A/metotreksaadiga.

Soovitatav annus tüvirakkude siirdamiseks ettevalmistava müeloablatiivse raviskeemi raames on Grafalon 20 mg/kg päevas, mida manustatakse tavaliselt 3 päeva kuni 1 päev enne tüvirakkude siirdamist.

Manustamisviis

Grafalon on hüpotooniline infusioonilahuse kontsentraat, millel on pH $3,7 \pm 0,3$ ning mis ei ole ette nähtud vahetuks süstimiseks. See tuleb enne intravenooset manustamist lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Lahjendada on soovitatav vahekorras 1 : 7 (1 ml Grafalon-i kohta kasutage 6 ml keedusoolalahust), et tagada vajalikku osmolaalsust. Tugevama lahjenduse ja seega kõrgema pH väärtuse korral võivad infusioonilahuses moodustuda tahked osakesed. Nähtavaid osakesi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada.

Infusiooni tavaline kestus organi transplantatsioonil ja aplastilise aneemia immunosupressantravil on 4 tundi ning infusiooni soovituslik kestus tüvirakkude siirdamisel on 4 kuni 12 tundi. Operatsiooni ajal manustamisel on infusiooni soovitatav kestus 0,5 kuni 2 tundi.

Patsienti tuleb manustamise ajal hoolikalt jälgida ülitundlikkuse või anafülaksia sümptomite suhtes. Grafalon-i esimene annus tuleb manustada infusiooni esimese 30 minuti jooksul aeglasemalt. Kui talumatuse sümptomeid ei teki, võib infusiooni kiirust suurendada. Anafülaktiliste või anafülaktoidsete reaktsioonide tekkimisel peab vastutav arst olema valmis koheselt alustama sobivat ravi.

Alternatiivina infundeerimisele keskse veenikateetri kaudu võib valida perifeerse suure verevooluga suure veeni. Enne infusiooni on soovitatav manustada süsteemse ja paikse taluvuse parandamiseks metüülprednisolooni ja/või antihistamiine. Tuleb jälgida süstekoha tavapärasest hügieeni, vajaduse korral infusiooni kiirust aeglustada ja/või muuta veenipunktsiooni kohta.

Grafalon-i infusioonilahusele ei tohi lisada naatriumhepariini ega seda manustada sama veenitee kaudu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Grafalon on vastunäidustatud bakteriaalse, viirus-, seen- või parasiitinfektsiooniga patsientidele, kelle infektsioon ei allu piisavalt ravile.

Grafalon on vastunäidustatud organi transplantatsioonil patsientidele, kellel on raske trombotsütopeenia, st vähem kui 50 000 trombotsüti/ μ l, sest Grafalon võib trombotsütopeeniat süvendada ja seega suurendada verejooksude riski.

Grafalon on vastunäidustatud pahaloomulise kasvajaga patsientidele, välja arvatud, kui ravi käigus toimub tüvirakkude siirdamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Grafalon-i tuleb patsientidele manustada ravisutuses, mis on piisavalt varustatud laboratoorsete ja toetava ravi vahenditega, et vajaduse korral hädaolukorras ravi anda. Grafalon-i manustamine ja ravi jälgimine tuleb läbi viia kvalifitseeritud meditsiinilise järelevalve all.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Grafalon-i manustamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone.

Enne Grafalon-i esmakordset manustamist on soovitatav kindlaks määrata, kas patsiendil on anamneesis soodumust allergiale, eelkõige küüliku valkude suhtes.

Anafülaktilise reaktsiooni tekkerisk suureneb Grafalon-iga ravi kordamise või teiste tootjate küüliku immunoglobuliinide preparaatide kasutamisel, sest varasem ravi võis põhjustada ülitundlikkust.

Raske trombotsütopeenia

Elundi siirdamisel patsientidele, kellel tekib raske trombotsütopeenia (st vähem kui 50 000 trombotsüti/ μ l), tuleb ravi Grafalon-iga katkestada või lõpetada, sest Grafalon võib trombotsütopeeniat süvendada ja seega suurendada verejooksude riski. Ravipersonal peab olema valmis rakendama sobivaid erakorralisi meetmeid.

Maksafunktsiooni häired

Grafalon-i manustamisel maksahaigustega patsientidele peab olema eriti ettevaatlik. Olemasolevad hüübimishäired võivad süveneda. Soovitatav on hoolikalt jälgida trombotsüütide arvu ja hüübimisparameetreid.

Südame ja veresoonkonna häired

Grafalon-i manustamisel oletatavate või kinnitust leidnud südame ja veresoonkonna häiretega patsientidele peab olema eriti ettevaatlik. Hüpotensiooni või südame dekompensatsiooniga patsientide puhul, kellel on ortostaatilisi sümptomeid (nt teadvuse kaotus, nõrkus, oksendamine, iiveldus), tuleb kaaluda infusiooni aeglustamist või katkestamist.

Infektsioonid

Immunosuppressantravi suurendab üldiselt infektsioonide riski. Grafalon-iga ravitavatel patsientidel suureneb bakteriaalsete, viirus-, seen- ja/või parasiitinfektsioonide tekkimise risk. Vajalik on piisav jälgimine ja ravimeetmete rakendamine. Patsientidel, kellele tehakse tüvirakkude siirdamine, on soovitatav jälgida CMV- ja EBV-staatust ja teostada asjakohast ennetavat ravi.

Vaktsineerimine

Patsienti tuleb teavitada, et surmatud vaktsiinide efektiivsus võib ravi ajal Grafalon-iga väheneda. Nõrgestatud eluvaktsiinidega vaktsineerimine on immunosupresseeritud patsientidele vastunäidustatud.

Hoiatus infektsioonitekitajate edasikandumise kohta

Standardsed meetmed inimpäritolu materjalidest valmistatud ravimite kasutamisest põhjustatud infektsioonide ennetamiseks hõlmavad doonorite valikut, iga doonorvere skriinimist konkreetsete infektsioonimarkerite suhtes ning tootmisprotsessi efektiivsete sammude lisamist viiruste inaktiveerimiseks/eemaldamiseks. Samas ei saa infektsioonitekitajate ülekandumise võimalust inimpäritolu materjalidest valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või uute viiruste ja muude patogeenide kohta.

Grafalon-i suhtes võetud meetmeid loetakse efektiivseteks kestva viiruste puhul nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus (HBV) ja C-hepatiidi viirus (HCV) ning kestata viiruste A-hepatiidi viiruse ja parvoviiruse B19 puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Immunosupressiivsed ravimid

Peale Grafalon-i manustatakse rutiinselt samaaegselt ka muid immunosupressante. Grafalon-il ei ole täheldatud otsest koostoimet kortikosteroidide, puriinide antagonistide, kaltsineuriini inhibiitorite ega mTOR-i inhibiitoritega. Kuid nende ravimite samaaegsel manustamisel võib suureneda infektsioonide, trombotsütoopenia ja aneemia tekkimise risk. Seega tuleb kombineeritud immunosupressantravi saavaid patsiente hoolikalt jälgida ja vajaduse korral on soovitatav raviskeemi kohandada.

Vaktsineerimine

Nõrgestatud elusvaktsiinidega vaktsineerimine on immunosupresseeritud patsientidele vastunäidustatud. Antikehade tekkimine muudele vaktsiinidele võib väheneda (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomade kohta andmeid ei ole. Kliiniliste uuringute andmeid rasedate ega imetavate naiste kohta ei ole.

Rasedus

Võimalik risk lootele ei ole teada. Ravimi määramisel rasedatele on vajalik ettevaatus.

Imetamine

Inimese immunoglobuliin võib läbida platsentaarbarjääri või erituda inimese rinnapiima. Seepärast peab raviarst raseda või imetava naise ravi üle otsustamisel hindama ravist saadavat kasu ja sellega kaasnevaid riske.

Fertiilsus

Viljakuse kohta andmeid ei ole.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Grafalon on immunosupressiivsete omadustega immunoglobuliin. Sama ravimiklassi teadaolevad kõrvaltoimed on tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid, ülitundlikkusreaktsioonid, näiteks anafülaksia ja muud allergianähud, suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele ning pahaloomuliste kasvajate tekkimine.

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimete iseloomu ja esinemissagedust analüüsiti integreeritud ohutusanalüüsis 6 kliinilise uuringu põhjal, milles osales 242 patsienti ja milles olid näidustusteks äratõuke ennetamine patsientidel neeru siirdamisel (136 patsienti) ja allogeensete tüvirakkude siirdamise eelravi (106 patsienti). Vähemalt üks kõrvaltoime tekkis 94%-l analüüsitud patsientidest. Teatatud kõrvaltoimed vastavad osaliselt tüüpilistele sageli esinevatele tüsistustele pärast nimetatud protseduure – neeru siirdamisel kuseteede infektsioon, neerupuudulikkus ja allogeensete tüvirakkude siirdamisel pantsütoopenia, limaskestapõletik.

Allpool tabelis on loetletud patsientidel Grafalon-i kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed, liigitatuna esinemissageduse ja organsüsteemide järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiste rühmadena: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Grafalon-i kasutamisel esinenud kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	pantsütopeenia**, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia
Aeg-ajalt	polütsüteemia
Südame häired	
Sage	tahhükardia
Silma kahjustused	
Sage	fotofoobia
Seedetrakti häired	
Väga sage	oksendamine, iiveldus, diarröa, kõhuvalu
Sage	stomatiit
Aeg-ajalt	refluksösofagiit, düspepsia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	püreeksia**, külmavärinad
Sage	asteenia, valu rindkeres, hüpertermia, limaskestapõletik, perifeerne ödeem
Aeg-ajalt	tursed
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	hüperbilirubineemia
Immuunsüsteemi häired	
Sage	anafülaktiline šokk**, anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	tsütomegaloviiruse infektsioon*, kuseteede infektsioon*
Sage	bakteriaalne sepsis**, kopsupõletik**, püelonefriit*, herpesinfektsioon, gripp, suu kandidoos, bronhiit, riniit, sinusiit, nasofarüngiit, nahainfektsioon
Aeg-ajalt	infektsioon kateetri sisestamiskohal, Epstein-Barri viiruse infektsioon, seedetrakti infektsioon, erüsiipel, haavainfektsioon
Uuringud	
Sage	vere kreatiniinitaseme tõus*, tsütomegaloviiruse antigeenide test positiivne, C-reaktiivse valgu taseme tõus
Aeg-ajalt	maksaensüümide taseme tõus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	hüperlipideemia
Aeg-ajalt	vedelikupeetus, hüperkolesteroleemia
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	müalgia, artralgia, seljavalu, luu-lihaskonna jäikus
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	lümfoproliferatiivne häire*
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu, treemor
Sage	paresteesia
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	neerutuubulite nekroos*, hematuuria
Aeg-ajalt	neerupuudulikkus**, neerunekroos*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe

Sage	köha, ninaverejooks
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	erüteem, kihelus, lööve
Aeg-ajalt	ravimilööve
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	nahaõhetus
Sage	hüpotensioon*, venooklusiivne haigus, hüpertensioon
Aeg-ajalt	šokk**, lümfotseele

* tõsine reaktsioon

** tõsine, üksikjuhtudel surmaga lõppenud reaktsioon

Valitud kõrvaltoimed

Tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid

Need reaktsioonid on põhjustatud tsütokiinide vabanemisest ning nende hulka kuuluvad palavik, külmavärinad, peavalu, iiveldus, oksendamine, tahhükardia ja muutused vereringes. Neid reaktsioone võib kokkuvõtlikult nimetada tsütokiinide vabanemise sündroomiks. Neid täheldatakse sageli Grafalon-i manustamise ajal või järel. Sümptomid alluvad tavaliselt hästi ravile. Nende sümptomite leevendamiseks võib manustada profülaktilisi ravimeid.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Manustamise ajal ja järel esineb sageli õhetuts, löövet, erüteemi, ödeemi, düspnoed koos bronhospasmiga või ilma ning köha. Need reaktsioonid alluvad tavaliselt hästi ravile. Neid sümptomeid võib leevendada sobivate profülaktiliste ravimite manustamisega. Anafülaksia/anafülaktilise šoki korral tuleb infusioon kohe katkestada. Grafalon-i väiksema annusega pikaajalise ravi korral täheldatav seerumtõbi on harva raskekujuline ja allub tavaliselt hästi sümptomaatilisele ravile.

Hematoloogilised muutused

Pärast Grafalon-i manustamist tekib sageli ajutisi muutusi trombotsüütide ja leukotsüütide arvus, sh trombotsütopeeniat ja leukopeeniat. Pärast Grafalon-i manustamist tekib sageli aneemia.

Infektsioonid

Immunosupressiivse raviskeemi ajal on patsientidel suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele. Esimesel aastal pärast elundi transplantatsiooni tekkis enamikul Grafalon-i kasutanud patsientidest bakteriaalseid, viiruslikke või seeninfektsioone. Väga sage bakteriaalne infektsioon on kuseteede infektsioon; väga sagedad viirusinfektsioonid on tsütomegaloviirusest põhjustatud infektsioonid. Sagedate infektsioonide hulka kuuluvad bakteriaalne sepsis, bakteriaalne kopsupõletik, põelonefriit, herpesviiruse infektsioonid ja suu kandidoos. Aeg-ajalt esinevad viirusinfektsioonid on EBV-infektsioonid, CMV-kopsupõletik ja CMV-gastroenteriit. Aeg-ajalt esinev seeninfektsioon on süsteemne kandidoos. Enamik infektsioonidest allub tavaliselt ravile. Üksikjuhtudel esines eluohtlikke või isegi surmaga lõppenud infektsioone. Piisava jälgimise ja profülaktilise raviga võib infektsioonide esinemissagedust vähendada.

Pahaloomulised kasvaja

Pahaloomuliste kasvaja tekkimise sagedus Grafalon-iga ravimise järel on kõikides uuringutes ja publikatsioonides üldjuhul väike ning võrreldav teiste immunosupressantide kombinatsioonide kasutamisel täheldatud esinemissagedusega. Siirdamisjärgset lümfoproliferatiivset haigust esines ainult patsientidel, kellele tehti allogeensete tüvirakkude siirdamine (1,7%).

Muud meditsiiniliselt olulised reaktsioonid

Seoses Grafalon-i manustamisega esines harvadel juhtudel (vähem kui 1 patsiendil 1000st) hemolüüsi, mis lõppes üksikjuhtudel surmaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav alustada kohe ravi laia spektriga antibiootikumide, seene- ja viirusevastaste ravimitega. Ravi Grafalon-iga tuleb katkestada ja kohandada ka ravi teiste võimalike samal ajal kasutatavate immunosuppressantidega vastavalt hemogrammi tulemustele (eelkõige leukotsüütide ja lümfotsüütide arv).

Hoolikalt tuleb jälgida trombotsüütide arvu ja vajadusel alustada asendusravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antitümotsüütne immunoglobuliin (küülik), ATC-kood: L04AA04

Grafalon on kõrgetiitriline ja anti-T-lümfotsüüte sisaldav immuunseerum, millel on immunosupressiivne toime.

Grafalon on isoleeritud inimese T-lümfoblastidega immuniseeritud küüliku seerumist. Grafalon on polükloonaalne anti-T-lümfotsüütide antikehade lahus, millel on otsene toime T-lümfotsüütidele, mille tulemusena väheneb T-lümfotsüütide arv.

Tüvirakkude siirdamise uuring

Sobivate mittesugulastest doonorite tüvirakkude siirdamise kaheaastase järelkontrolli uuringu tulemuste kohaselt vähenes ägeda ja kroonilise transplantaat-peremehe-vastu haiguse esinemissagedus ja suremus patsientidel, kellele manustati Grafalon-i lisaks tavapärasele transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetusravile.

Metoodika:

Prospektiivne avatud mitmekeskuseline uuring viidi läbi 10 riigis ja 31 uuringukeskuses üle kogu Euroopa. 202 pahaloomuliste vereloomehaigustega täiskasvanud patsienti randomiseeriti keskselt ravirühmadesse, kellele manustati tsüklosporiini ja metotreksaati koos Grafalon lisamisega või ilma. Grafalon 20 mg/kg manustati 3, 2 ja 1 päeva enne tüvirakkude siirdamist. Täielikku analüüsikogumisse kaasati 201 patsienti, kellele siirdati pärast müeloablatiivset ettevalmistavat ravi mittesugulastest doonorite perifeerset verd (n = 164; 82%) või luuüdi (n = 37; 18%) ning nende andmeid analüüsiti neile juhuslikkuse alusel määratud ravi põhjal (Grafalon n = 103, kontroll n = 98). Esmane tulemusnäitaja oli ravi katkestamine ebaõnnestumise tõttu: raskekujuline äge III–IV astme transplantaat-peremehe-vastu haigus või surm 100 päeva jooksul pärast siirdamist.

Tulemused:

Grafalon lisamisel tavapärasele transplantaat-peremehe-vastu haiguse ennetusravile kasutamisega vähenes igat tüüpi transplantaat-peremehe-vastu haiguse, nii ägeda transplantaat-peremehe-vastu haiguse (I–IV, II–IV ja III–IV raskusastme rühm) kui kroonilise transplantaat-peremehe-vastu haiguse (piiratud ja ulatusliku raskusastme rühm) esinemissagedus. Ravirühmade vahel ei olnud erinevusi retsidiivide, retsidiivita suremuse ja üldise elulemuse osas.

Esmane tulemusnäitaja: ravi ebaõnnestumise tõttu katkestamise esinemissagedus oli 21,4% võrreldes 34,7%-ga kontrollrühmas (korrigeeritud riskisuhe 0,56, usaldusvahemik 0,28–1,11; p = 0,0983).

Ägeda III–IV astme transplantaat-peremehe-vastu haiguse kumulatiivne esinemissagedus oli Grafalon ravirühmas 11,7% ja kontrollrühmas 25,5% (korrigeeritud riskisuhe 0,48, usaldusvahemik 0,24–0,96;

Grafalon'i poolväärtusaeg on ligikaudu 14 päeva (4 mg/kg annuse manustamisel rohkem kui 7 päeva).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Küülikutel ja reesusahvidel viidi läbi lühiajalised toksilisuse uuringud.

Küülikutel ei esinenud kuni 900 mg/kg annuse intravenoosel manustamisel patoloogilisi muutusi kliinilises pildis ega hematoloogilistes näitajates.

100 mg/ml annuse manustamisel reesusahvidele täheldati esimesel 3 päeval kerget motoorika pärssimist, hemogrammi näitajatest nihet neutrofiilsete granulotsüütide arvus ja ajutist retikulotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemist.

Kroonilise toksilisuse uuringud viidi läbi reesusahvidel. 300 ja 500 mg/kg annuste intravenoosne manustamine põhjustas 7. päeval (300 mg) ja 5. päeval (500 mg) katseloomade surma. Surma põhjuseks oli anafülaktiline šokk koos tsirkulatoorse süsteemi kollapsiga.

Võrreldes kontrollgrupiga esines lümfotsüütide arvu langust kõikides erineva annusega gruppides. Histoloogilised ja teised hematoloogilised leiud jäid lubatud piiridesse. Lümfatilise süsteemi aktivatsiooni ei täheldatud ühelgi katseloomal.

Teadvusel oleval kassil tehtud kliinilised uuringud välistavad Grafalon'i mõju KNS-le. Uinutatud kassiga läbiviidud uuringutel ei täheldatud kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid.

Grafalon-l ei täheldatud mutageenset toimet 3 erinevas *in vitro* katses, mis viidi läbi nii ilma kui koos ainevahetuse aktiveerimisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Fosforhape (85%) (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Grafalon infusioonilahuse kontsentrati ei tohi segada glükoosi, vere, vere derivaatide, lipide sisaldavate lahuste ega naatriumhepariiniga.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Toatemperatuuril on kontrollitud, et lahjendatud lahuse keemiline ja füüsikaline kasutusstabiilsus säilib 24 tunni vältel. Mikrobioloogilistel põhjustel tuleks lahjendatud toodet siiski viivitamatult kasutada. Kui seda ei tehta, vastutab kasutaja kuni kasutamiseni lahuse hoiundamise aja ja tingimuste eest.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

Juhiseid ravimi valmistamiseks ja manustamiseks vt lõik 4.2.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 10 viaali 5 ml lahusega

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6+7
82166 Gräfelfing
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

431004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

6.02.2004/28.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014