МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ГРАФАЛОН

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014998/01-101016
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Графалон

Группировочное наименование: иммуноглобулин антитимоцитарный

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 мл препарата содержит: *действующее вещество* – кроличий иммуноглобулин к Т-лимфоцитам человека 20 мг; *вспомогательные вещества* – натрия дигидрофосфат дигидрат 1,56 мг, кислота фосфорная (85 %) 0,5-1,0×10^{-4} мл, вода для инъекций до 1 мл.

Описание:

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слегка желтоватая, жидкость.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммунодепрессивное средство - иммуноглобулин

КОД АТХ: L04AA04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Графалон – поликлональный анти-Т-лимфоцитарный иммуноглобулин, выделенный из сыворотки кроликов, иммунизированных Т-лимфобластами человека клеточной линии Jurkat. Эффекты препарата Графалон на лимфоциты соответствуют набору маркеров, экспрессируемых на поверхности клеток линии Jurkat. Обнаружено, что Графалон содержит антитела и к другим поверхностным антигенам клеток линии Jurkat.

У пациентов, получавших Графалон, выявлено снижение численности субпопуляций лимфоцитов, несущих поверхностные протеины, экспрессируемые клетками линии Jurkat.

Графалон оказывает цитотоксическое действие на лимфоциты человека. Имеющиеся данные указывают на то, что активированные лимфоциты наиболее восприимчивы к действию препарата Графалон.

Графалон не активирует Т-лимфоциты (через CD3-маркеры) или лимфоциты, но ингибирует активацию Т-лимфоцитов с помощью антител к CD3.

Связываясь с молекулами адгезии, Графалон снижает миграцию клеток меланомы человека.

В эксперименте при перфузии почек свиньи лимфоцитами человека, инкубированными с или без препарата Графалон, было отмечено уменьшение сосудистого сопротивления и удержания лимфоцитов в почках при добавлении препарата Графалон, что можно объяснить наличием антиадгезивных свойств (анти- LFA-1 и анти-ICAM-1 активности) у препарата.

Графалон удлинял срок жизнеспособности кожного трансплантата у макак резус. На этой модели были получены доказательства иммуносупрессивных свойств у препарата, наблюдались лимфопения и лейкопения. У яванских макак Графалон оказывал положительный эффект на ишемическое/реперфузионное повреждение, подавляя адгезию лимфоцитов и нейтрофилов.

У пациентов после трансплантации почки на фоне терапии стандартными дозами препарата Графалон снижалось число лейкоцитов и тромбоцитов, но в течение 10 дней после трансплантации повышалось до нормальных значений. Также значимо снижалось число лимфоцитов и субпопуляций лимфоцитов. Наблюдалось снижение числа CD2, CD3, CD4 и CD8 субпопуляций лимфоцитов. В течение 20 дней после операции численность субпопуляции CD8 увеличилась до нормальных значений, но не субпопуляций CD2, CD3 и CD4.

Сообщалось, что в ходе терапии стандартными дозами препарата Графалон указанное изменение численности субпопуляций лимфоцитов и стойкая инверсия соотношения CD4/CD8 сохранялись в течение 66 месяцев у пациентов после трансплантации почек.

После однократной инъекции высокой дозы препарата Графалон 9 мг/кг увеличивался уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина 10 (ИЛ-10), тогда как уровень ИЛ-12p40 немного снижался, а ИЛ-12p70 не менялся.

Исследование препарата Графалон при пересадке гемопоэтических стволовых клеток.

В исследовании у пациентов при пересадке гемопоэтических стволовых клеток от совместимых неродственных доноров с 2-х летним периодом наблюдения было выявлено, что частота развития острых реакций «трансплантат против хозяина» (оРТПХ), хронических реакций «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) и смертность вследствие реакций «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была меньше у пациентов, получавших Графалон в дополнение к стандартной профилактике, в сравнении с пациентами, получавшими только стандартную профилактику.

В проспективное, открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование 3 фазы, проведенное на базе 31 клинического центра в 10 странах Европы, было включено 202 взрослых пациента со злокачественными заболеваниями системы крови. Пациенты были централизованно рандомизированы на две группы: первая группа (98 пациентов) получала стандартную профилактику РТПХ циклоспорином и метотрексатом, вторая группа (103 пациента) получала Графалон в дозе 20 мг/кг за 3 дня (день -3), за 2 дня (день -2) и за 1 день (день -1) до пересадки гемопоэтических стволовых клеток в дополнение к указанной стандартной профилактике. В окончательный анализ включены данные 201 пациента (103 пациентов, получавших Графалон и стандартную профилактику, и 98 пациентов, получавших только стандартную профилактику), которым после процедуры миелоаблативного кондиционирования выполнили трансплантацию стволовых клеток периферической крови (n=164; 82%) или стволовых клеток костного мозга (n=37; 18%) от совместимых неродственных доноров. Первичной конечной точкой в исследовании была ранняя неэффективность лечения, а именно: смерть или развитие выраженной (III – IV степени) оРТПХ в течение 100 дней после трансплантации.

Добавление препарата Графалон к стандартной профилактике РТПХ привело к уменьшению числа всех форм РТПХ: оРТПХ (степень выраженности I-IV, II-IV и III-IV) и хрРТПХ (ограниченная и распространенная формы). Различий между группами по частоте рецидивов, смерти вследствие процедуры трансплантации и общей выживаемости, не было отмечено.

Анализ первичной конечной точки: частота ранней неэффективности лечения была 21,4% и 34,7% в группах препарата Графалон и контрольной, соответственно (скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,56, доверительный интервал (ДИ) 0,28 – 1,11, p=0,0983). Кумулятивная частота оРТПХ III – IV степени выраженности составила 11,7% в группе препарата Графалон в сравнении с 25,5% в группе контроля (скорректированное отношение рисков (ОР) 0,48, ДИ 0,24 – 0,96, p=0,0392). Кумулятивная частота оРТПХ II – IV степени выраженности составила 33,0% в группе препарата Графалон в сравнении с 52,0% в группе контроля (скорректированное отношение рисков (ОР) 0,55, ДИ 0,35 – 0,85, p=0,0077).

Частота выраженной хрРТПХ за два года наблюдения после процедуры трансплантации составила 12,2% в группе препарата Графалон в сравнении с 45% в группе контроля (скорректированное ОР 0,196, ДИ 0,10 – 0,39, p<0,0001).



Рисунок 1. Отношение рисков для первичных и вторичных параметров эффективности в группе препарата Графалон в сравнении с контрольной (точечная оценка и 95% ДИ).

Дети

Опубликованы многочисленные сообщения о применении препарата Графалон у детей. Эти сообщения отражают обширный клинический опыт применения препарата Графалон у детей и дают основания предполагать, что безопасность и эффективность препарата у детей существенно не отличаются от таковых у взрослых.

Однако нет единого мнения относительно дозирования препарата Графалон у детей. Как и у взрослых, дозирование у детей зависит от показаний, режима введения и комбинирования с другими иммунодепрессантами. Врач должен принять во внимание все перечисленные факторы перед выбором соответствующей дозы у детей.

Фармакокинетика

Графалон применяется внутривенно, поэтому его биодоступность равна 100%. Графалон,

как и другие белки, в организме подвергается белковому метаболизму. Период полувыведения препарата Графалон равен приблизительно 14 дням (при введении в дозе 4 мг/кг массы тела в сутки в течение не менее 7 суток) и колеблется от 4 до 45 дней в зависимости от дозы и длительности применения. По данным литературы специфические анти-Т-клеточные антитела элиминируются быстрее, чем большая часть иммуноглобулинов кролика.

Фармакокинетические данные были получены в токсикокинетических разделах исследований токсикологии. Графалон быстро абсорбируется и медленно элиминируется. Системная экспозиция была пропорциональна для всех доз, одинакова у представителей разных полов и увеличивалась при повторном введении. Лекарственного взаимодействия с преднизолоном отмечено не было.

Результаты доклинической оценки безопасности.

Испытания острой токсичности были проведены на кроликах, яванских макаках, обезьянах резус, хронической токсичности на - обезъянах резус. Переносимость препарата Графалон была хорошей. Некоторые из наблюдавшихся эффектов обусловлены фармакодинамическим действием препарата Графалон, приводящим к иммуносупрессии и выраженному снижению числа лимфоцитов, особенно Т-лимфоцитов. В высоких дозах (250-300 мг/кг) были зарегистрированы анафилактические реакции у обезъян резус. Сочетанное применение с преднизолоном снижало токсичность препарата Графалон, сывороточных реакций отмечено не было, значительно улучшались клинические показатели в сравнении с применением одного препарата Графалон.

Не было отмечено влияния на центральную нервную, сердечно-сосудистую системы и органы дыхания в исследованиях фармакологической безопасности на кошках.

Генотоксического и местно-раздражающего действия выявлено не было. Образования антител к клубочковой базальной мембране не выявлено. Исследований канцерогенности и репродуктивной токсичности не проводили.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Графалон применяется в комбинации с другими иммунодепрессантами для подавления активности иммунокомпетентных клеток, которая является причиной развития острой реакции отторжения трансплантата или реакции «трансплантат против хозяина».

Обычно применяется для:

Профилактики острой реакции отторжения трансплантата при аллогенной трансплантации

паренхиматозных органов.

Графалон показан в комбинации с другими иммунодепрессантами (например, глюкокортикостероидами, антагонистами пуринов, ингибиторами кальциневрина или ингибиторами mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) для усиления иммуносупрессии после аллогенной трансплантации паренхиматозных органов.

Лечение острой резистентной к терапии глюкокортикостероидами реакции отторжения трансплантата после аллогенной трансплантации паренхиматозных органов.

Графалон показан для лечения острых резистентных к терапии кортикостероидами эпизодов отторжения трансплантата после аллогенной трансплантации паренхиматозных органов, если подтвердилась неэффективность терапии метилпреднизолоном.

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» у взрослых после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Графалон показан для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у взрослых со злокачественными заболеваниями системы крови после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от совместимых неродственных доноров в комбинации со стандартной профилактикой циклоспорином А и метотрексатом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к белкам кролика или любому другому компоненту препарата (см. раздел «Состав»).

У пациентов с бактериальными, вирусными, паразитарными или грибковыми инфекциями, не поддающимися лечению.

При трансплантации паренхиматозных органов у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией – менее 50 000 тромбоцитов в мкл, так как Графалон может усугубить тромбоцитопению и, таким образом, увеличить риск кровотечения.

У пациентов со злокачественными опухолями, кроме случаев, когда трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является частью терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Данных по исследованиям на животных нет. Клинические данные по применению препарата у беременных и кормящих женщин также отсутствуют.

Беременность

Возможный риск для плода неизвестен. При назначении препарата Графалон беременным женщинам следует соблюдать осторожность. Препарат Графалон при беременности следует применять только в случае, когда польза для матери превышает риск применения данного лекарственного препарата для плода.

Период грудного вскармливания

Иммуноглобулины человека могут проникать через плацентарный барьер или выделяться с грудным молоком человека. Грудное вскармливание должно быть прекращено на время применения препарата Графалон.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Графалон на фертильность отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Графалон назначается только врачом, имеющим опыт применения иммунодепрессантов. Графалон вводится только под наблюдением квалифицированного медицинского персонала.

Дозировка

Доза Графалона зависит от показания. Выбор дозы осуществляется исходя из массы тела.

Профилактика острой реакции отторжения трансплантата при аллогенной трансплантации паренхиматозных органов.

Рекомендуемая доза препарата Графалон составляет 2-5 мг/кг/сут. Наиболее часто применяемая доза находится в диапазоне от 3 до 4 мг/кг/сут. Лечение начинают в день трансплантации до операции, во время или немедленно после операции. В зависимости от состояния пациента, выбранной суточной дозы и сопутствующей иммуносупрессивной терапии, рекомендуется длительность терапии от 5 до 14 суток.

Лечение острой резистентной к терапии глюкокортикостероидами реакции отторжения трансплантата после аллогенной трансплантации паренхиматозных органов.

Рекомендуемая доза препарата Графалон составляет от 3 до 5 мг/кг/сут. Наиболее часто применяемая доза находится в диапазоне от 3 до 4 мг/кг/сут. Длительность терапии различается в зависимости от состояния трансплантируемого органа и клинического ответа, обычно составляет 5-14 суток.

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у взрослых после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Как часть процедуры миелоаблативного кондиционирования для трансплантации стволовых клеток, препарат Графалон вводят в дозе 20 мг/кг/сут, в течение 3 дней до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Дети

Имеющиеся в настоящее время данные по применению препарата Графалон у детей указаны в разделах «Побочное действие» и «Фармакодинамика», но дать рекомендации по выбору дозы на основе этих данных не представляется возможным. Согласно имеющимся данным, детям не требуется изменение режима дозирования в сравнении со взрослыми пациентами.

Способ применения

Графалон - гипотонический концентрат для приготовления раствора для инфузий с pH 3,7±0,3, **не предназначен для прямых инъекций**. Перед внутривенным введением пациентам Графалон необходимо развести в 0,9% растворе хлорида натрия. Для поддержания требуемого уровня осмоляльности, препарат рекомендуется разводить в соотношении 1:7 (к 1 мл препарата Графалон прибавляется 6 мл раствора хлорида натрия). Более высокая степень разведения, с соответствующим более высоким уровнем pH инфузионного раствора, может привести к образованию частиц. Раствор, содержащий видимые частицы, применять нельзя.

Стандартное время инфузии при трансплантации органов составляет 4 часа, при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуемое время инфузии составляет 4-12 ч. При применении препарата в ходе операции, инфузия обычно продолжается от 0,5 до 2 ч.

Во время инфузии препарата Графалон пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением, так как могут появиться симптомы гиперчувствительности или анафилаксии. Первую дозу препарата Графалон следует вводить с уменьшенной скоростью инфузии в течение 30 мин. При отсутствии признаков непереносимости скорость инфузии может быть увеличена. Медицинский персонал должен быть готов к быстрому оказанию соответствующих лечебных мер при развитии анафилактических или анафилактоидных реакций.

Вводить препарат можно как через центральный венозный катетер, так и через катетер, установленный в периферическую вену большого диаметра с большой скоростью

кровотока.

Для улучшения местной и системной переносимости Графалона, до начала инфузии рекомендуется введение метилпреднизолона и/или антигистаминных препаратов. Наряду с соблюдением стандартных правил асептики, при необходимости рекомендуется снижение скорости инфузии и/или смена венозного доступа.

Раствор гепарина натрия нельзя добавлять к раствору препарата Графалон или вводить через одну и ту же инфузионную систему.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Графалон – иммуноглобулин со свойствами иммунодепрессанта. Хорошо известные нежелательные лекарственные реакции (НЛР), характерные для данного класса препаратов, включают в себя симптомы, обусловленные высвобождением цитокинов, реакции гиперчувствительности, такие, как анафилактические реакции и другие проявления аллергии, повышенную восприимчивость к инфекциям, развитие злокачественных новообразований.

Характер и частота НЛР, указанных в данном разделе, были проанализированы в рамках интегрированного анализа безопасности данных, полученных в 6 клинических исследованиях. В эти исследования были включены 242 пациента, 136 из которых получали Графалон для профилактики отторжения трансплантата после пересадки почки, и 106 пациентов получали Графалон в рамках процедуры кондиционирования перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Приблизительно 94% пациентов из всех, включенных в анализ, имели, как минимум, одну НЛР. Спектр НЛР частично отражает осложнения, характерные для соответствующих вмешательств: при трансплантации почек это были инфекции мочевыводящих путей и почечная недостаточность, при пересадке гемопоэтических стволовых клеток - панцитопения и воспаление слизистых оболочек.

НЛР, отмеченные при применении препарата Графалон, представлены и распределены по частоте возникновения, классу систем и органов MedDRA и в порядке уменьшения их серьезности. Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100).

Перечень нежелательных лекарственных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: панцитопения**, тромбоцитопения, анемия, лейкопения

Нечасто: полицитемия

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: фотофобия

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: рвота, тошнота, диарея, боль в животе

Часто: стоматит

Нечасто: рефлюкс-эзофагит, диспепсия

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: пирексия**, озноб

Часто: астения, боль в груди, гипертермия, воспаление слизистых оболочек, периферические отеки

Нечасто: отеки

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: гипербилирубинемия

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: анафилактический шок**, анафилактическая реакция, реакции гиперчувствительности

Инфекции и паразитарные заболевания

Очень часто: цитомегаловирусные инфекции*, инфекции мочевыводящих путей*

Часто: бактериальный сепсис**, пневмония**, пиелонефрит*, герпетическая инфекция, грипп, кандидоз полости рта, бронхит, ринит, синусит, назофарингит, кожные инфекции

Нечасто: инфицирование места постановки катетера, инфицирование вирусом Эпштейна-Барра, инфекции желудочно-кишечного тракта, рожистое воспаление, инфицирование ран

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение креатинина*, положительная реакция на наличие антигена цитомегаловируса, повышение С-реактивного белка

Нечасто: повышение печеночных ферментов

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гиперлипидемия

Нечасто: задержка жидкости, гиперхолистеринемия

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

Часто: миалгии, артралгии, боль в спине, ригидность мышц

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и

полипы)

Часто: лимфопролиферативные заболевания*

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль, тремор

Часто: парестезия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: некроз почечных канальцев*, гематурия

Нечасто: почечная недостаточность**, некроз почек*

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: одышка

Часто: кашель, кровохарканье

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: эритема, зуд, сыпь

Нечасто: лекарственный дерматит

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: гиперемия

Часто: снижение артериального давления, вено-окклюзионная болезнь, повышение артериального давления

Нечасто: шок**, лимфоцеле

*серьезные реакции

**серьезные реакции, со смертельным исходом в единичных случаях

Описание особо значимых нежелательных лекарственных реакций

Симптомы, обусловленные высвобождением цитокинов

К симптомам, возникающим вследствие высвобождения цитокинов, относятся лихорадка, озноб, головная боль, тошнота, рвота, тахикардия, нарушения кровообращения. Эти симптомы можно объединить под общим названием «синдром высвобождения цитокинов». Они часто наблюдаются во время или после введения препарата Графалон. Симптомы обычно хорошо контролируются. Для профилактики возникновения данных симптомов можно принимать соответствующие лекарственные препараты.

Реакции гиперчувствительности

Такие реакции, как гиперемия, сыпь, эритема, отеки, одышка, в сочетании или без бронхоспазма, кашель, часто наблюдаются во время или после введения препарата Графалон. Эти реакции обычно хорошо поддаются лечению. Прием соответствующих

профилактических препаратов может уменьшить эти симптомы. Развитие анафилактических реакций/анафилактического шока требует немедленного прекращения инфузии. Сывороточная болезнь, развивающаяся при длительном применении препарата Графалон в меньших дозах, редко бывает выраженной, и обычно хорошо поддается симптоматической терапии.

Гематологические изменения

После применения препарата Графалон часто развивается преходящее снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения) и лейкоцитов (лейкопения). Также после применения препарата Графалон часто развивается анемия.

Инфекции

У пациентов, получающих иммунодепрессанты, повышенная восприимчивость к инфекциям. У большинства пациентов, получавших Графалон, в течение первого года после трансплантации паренхиматозного органа развивается бактериальная, вирусная или грибковая инфекция. Бактериальные инфекции очень часто поражают мочевыводящие пути, вирусные инфекции очень часто бывают вызваны цитомегаловирусом (ЦМВ). Часто отмечали бактериальный сепсис, бактериальную пневмонию, пиелонефрит, герпетическую инфекцию, кандидоз полости рта. Нечасто развивались инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусные пневмония и гастроэнтерит. Системный кандидоз развивался нечасто. Обычно большая часть инфекций поддается лечению соответствующими препаратами. Отмечались единичные случаи инфекций, угрожающих жизни и даже приведших к смерти. Надлежащее наблюдение и профилактические меры могут снизить частоту развития инфекций.

Злокачественные новообразования

Частота развития злокачественных новообразований после применения препарата Графалон обычно невысока (по данным клинических исследований и научных публикаций) и сопоставима с частотой при применении других комбинаций иммунодепрессантов. Было зарегистрировано развитие лимфопролиферативного заболевания с частотой 1,7% у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Другие клинически значимые реакции

Редко (с частотой менее 1 случая на 1000 пациентов) был отмечен гемолиз, связанный с инфузией препарата Графалон, в отдельных случаях приведший к смерти.

Дети

Имеющиеся данные ограничены. Доступные к настоящему времени данные указывают, что профиль безопасности препарата Графалон у детей существенно не отличается от профиля безопасности у взрослых.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае передозировки рекомендуется немедленное применение антибиотиков широкого спектра действия, противогрибковой и противовирусной терапии. Введение препарата Графалон следует прекратить, введение сопутствующих иммунодепрессантов следует скорректировать исходя из показателей гемограммы (особенно числа лейкоцитов и лимфоцитов). Необходим надлежащий контроль за числом тромбоцитов, в случае необходимости следует начать заместительную терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследований взаимодействия препарата Графалон с другими лекарственными препаратами не проводили.

Иммунодепрессанты

Графалон применяется в комплексной терапии с другими иммунодепрессантами. Прямых лекарственных взаимодействий между препаратом Графалон и кортикостероидами, антагонистами пуринов, ингибиторами кальциневрина, mTOR-ингибиторами, не обнаружено. Однако одновременное применение данных лекарственных препаратов может повышать риск развития инфекций, тромбоцитопении, анемии. Таким образом, состояние пациентов, получающих комбинированное лечение иммунодепрессантами, следует надлежащим образом контролировать, и в случае необходимости изменять режим терапии.

Вакцинация

Пациентам, получающим иммунодепрессанты, противопоказана вакцинопрофилактика живыми ослабленными противовирусными вакцинами. Образование защитных антител в ответ на введение других вакцин может быть снижено (см. раздел «Особые указания»).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентов, получающих Графалон, следует наблюдать в учреждении, оборудованном надлежащим образом, оснащенном соответствующей лабораторией и ресурсами для

оказания неотложной помощи. Инфузия препарата Графалон проводится под наблюдением квалифицированного медицинского персонала.

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Графалон были отмечены реакции гиперчувствительности. Перед введением препарата Графалон рекомендуется уточнить у пациента наличие предрасположенности к аллергии, особенно к белкам кролика.

При повторном введении препарата Графалон или других лекарственных препаратов, полученных из белков кролика, риск развития анафилактической реакции возрастает вследствие возможной сенсибилизации во время предыдущего курса лечения.

Выраженная тромбоцитопения

Лечение препаратом Графалон следует прервать или прекратить у пациентов, у которых после трансплантации паренхиматозного органа развилась выраженная тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 50000 в мкл), так как Графалон может усугубить тромбоцитопению и, таким образом, увеличить риск кровотечения. Медицинский персонал должен быть подготовлен для проведения соответствующего лечения.

Заболевания печени

Пациентам с заболеваниями печени Графалон вводят с осторожностью. Имеющиеся нарушения свертывающей системы крови могут усугубиться при введении препарата Графалон. Рекомендуется тщательный контроль числа тромбоцитов и параметров коагуляции.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

У пациентов с известными или подозреваемыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы Графалон следует вводить с особой осторожностью. У пациентов с гипотонией или декомпенсацией сердечной деятельности с ортостатическими симптомами (например, нарушением сознания, слабостью, рвотой, тошнотой) следует рассмотреть необходимость замедления/временной остановки инфузии препарата Графалон.

Инфекции

Лечение иммунодепрессантами повышает общий риск развития инфекций. У пациентов, принимавших препарат Графалон, повышен риск развития бактериальных, вирусных, паразитарных и/или грибковых инфекций. Необходим надлежащий контроль за появлением признаков инфекций и соответствующие лечебные мероприятия. У пациентов

после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток необходим контроль за появлением признаков цитомегаловирусных инфекций и инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барра, рекомендуется адекватная профилактическая терапия.

Вакцинация

Пациентов, получающих лечение иммунодепрессантами, необходимо предупредить, что эффективность от вакцинации неживыми вакцинами может быть снижена. Вакцинация живыми ослабленными вакцинами таким пациентам противопоказана.

Профилактика возможной передачи инфекции

Стандартные меры профилактики передачи инфекций посредством лекарственных препаратов, приготовленных с использованием компонентов тканей человека, включают тщательный подбор доноров, проверку донорских тканей на наличие специфических маркеров инфекций и подключение эффективных производственных этапов по инактивации/удалению вирусов. Несмотря на это, при введении лекарственных препаратов, полученных с использованием компонентов тканей человека, возможность передачи инфекционного агента полностью исключить нельзя. Это также относится к неизвестным или вновь появляющимся вирусам и другим патогенам. Меры, принимаемые для препарата Графалон, считаются эффективными в отношении вирусов, имеющих оболочку, таких, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В, вирус гепатита С, и для вирусов, не имеющих оболочки, таких, как вирус гепатита А и парвовирус В19.

Несовместимость

Концентрат для приготовления раствора для инфузии Графалон нельзя смешивать с глюкозой, кровью, препаратами крови, растворами, содержащими липиды, гепарином натрия.

Стабильность препарата при применении

Была продемонстрирована химическая и физическая стабильность при применении разведенного раствора препарата Графалон в течение 24 часов при комнатной температуре. Однако, с микробиологической точки зрения, разведенные растворы следует использовать немедленно. В тех случаях, когда разведенный раствор не используется немедленно, длительность и условия хранения его до использования являются ответственностью потребителя.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Исходя из возможных нежелательных реакций, которые могут проявляться в период инфузии препарата Графалон, пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл

По 5 мл во флаконы из стекла типа II (Евр. Ф.), укупоренными пробками из хлорбутилэтила, покрытые слоем тефлона Fluo Nec05, и завальцованные алюминиевыми колпачками.

По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре 2 - 8 °С в сухом защищённом от света месте. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Неовий Биотех ГмбХ, Германия

Am Haag 6-7, 82166 Gräfelfing, Germany

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ (все стадии)

Неовий Биотех ГмбХ, Германия

Am Haag 6-7, 82166 Gräfelfing, Germany

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу:

ООО «Райфарм»

127006 Москва, ул. М. Дмитровка, д. 4, офис 8.

Тел.: +7 (495) 937 56 08, факс.: +7 (495) 937 56 14

Представитель компании Дмитриев Д.В.