

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των  
αδειών κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Οι αυτοχορηγούμενες ενέσεις επινοήθηκαν κατά τη δεκαετία του 1960 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) μετά από έρευνες του στρατού. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ατροπίνης κατά τη διάρκεια στρατιωτικών επιχειρήσεων, η οποία είναι το αντίδοτο σε νευροτοξικές ουσίες που περιέχονται στα βιολογικά όπλα. Οι πρώτες αυτοχορηγούμενες ενέσεις αδρεναλίνης αναπτύχθηκαν και διατέθηκαν στην ιατρική αγορά των ΗΠΑ πριν από περίπου 25 χρόνια. Οι αυτοχορηγούμενες ενέσεις αδρεναλίνης ενδείκνυνται για την επείγουσα θεραπεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων (αναφυλαξία), που οφείλονται για παράδειγμα σε τσιμπήματα ή δαγκώματα εντόμων, τροφές, φάρμακα ή άλλους αλλεργιογόνους παράγοντες, καθώς και σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς ή προκαλούμενης από άσκηση αναφυλαξίας.

Ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων και προϊόντων υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (MHRA) διενήργησε επανεξέταση όλων των εγκεκριμένων αυτοχορηγούμενων ενέσεων αδρεναλίνης για την αξιολόγηση του πλέον αποτελεσματικού σημείου χορήγησης της ένεσης, της σαφήνειας των οδηγιών χρήσης και του πλέον κατάλληλου μήκους της βελόνας της αυτοχορηγούμενης ένεσης για τη διασφάλιση της ενδομυϊκής χορήγησης της αδρεναλίνης. Ένα βασικό εύρημα της επανεξέτασης ήταν ότι δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες αποδείξεις για το ότι οι συσκευές χορήγησης απελευθερώνουν ενδομυϊκά την αδρεναλίνη σε όλους τους ασθενείς. Καθοριστικοί παράγοντες για το εάν η χορήγηση θα γίνει ενδομυϊκά ή υποδόρια είναι η μεταβλητότητα του πάχους του δέρματος μέχρι τους μύς, το φύλο, το μήκος της βελόνας και ο μηχανισμός της συσκευής καθ'αυτός. Κατά συνέπεια, το ζήτημα παραπέμφθηκε προς επανεξέταση στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Η χρήση αδρεναλίνης για τη θεραπεία της αναφυλαξίας έχει καθιερωθεί ως συνιστώμενη θεραπεία πρώτης γραμμής. Η αποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης στη θεραπεία της αναφυλαξίας υποστηρίζεται επαρκώς από μη δημοσιευμένα και αναδρομικά αποδεικτικά στοιχεία. Η ασφάλεια της αδρεναλίνης είναι επίσης επαρκώς τεκμηριωμένη, με ιδιαίτερα ισχυρή εικόνα ασφάλειας σε ό,τι αφορά την ενδομυϊκή χορήγηση. Η ενδομυϊκή χορήγηση έχει τεκμηριωθεί ότι αποτελεί την προτιμώμενη οδό χορήγησης σε καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης, παρότι η ενδοφλέβια χορήγηση ενδέχεται να ενδείκνυται σε σοβαρά περιστατικά. Τα δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο ρυθμός απορρόφησης είναι παρατεταμένος όταν η αδρεναλίνη χορηγείται υποδόρια.

Η CHMP εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων μη κλινικών και κλινικών αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την κατανομή της αδρεναλίνης που χορηγείται μέσω συσκευής αυτοχορηγούμενης ένεσης αδρεναλίνης, καθώς και το εάν οι πληροφορίες του προϊόντος περιέχουν σαφείς και λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τα αποτελέσματα της διαβούλευσης με επαγγελματίες του τομέα της υγείας, εμπειρογνώμονες και την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η κατανομή μέσω ενδομυϊκής χορήγησης υπερτερεί της υποδόριας σε ό,τι αφορά την επίτευξη του πλέον αποτελεσματικού ρυθμού αύξησης των επιπέδων αδρεναλίνης στο πλάσμα για τη θεραπεία της αναφυλαξίας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις οι οποίες να διασφαλίζουν -με τις επί του παρόντος διαθέσιμες αυτοχορηγούμενες ενέσεις που είναι εγκεκριμένες στην ΕΕ- σε όλους τους ασθενείς την ενδομυϊκή χορήγηση της αδρεναλίνης, ακόμη και υπό τις βέλτιστες συνθήκες. Ομοίως, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για το εάν η έκθεση σε μία εφάπαξ ένεση θα είναι επαρκής, ακόμα και εάν το φάρμακο χορηγείται ενδομυϊκά. Εάν η ελευθέρωση μέσω ενδομυϊκής χορήγησης είναι ανεπαρκής με μία ένεση, συνιστάται η χορήγηση δεύτερης ένεσης.

Οι περισσότερες αποδείξεις διείσδυσης της αδρεναλίνης στους ιστούς βασίζονται σε μη κλινικά δεδομένα με τη χρήση μοντέλου ζελατίνης ή μοντέλου χοίρων. Παρότι τα εν λόγω μη κλινικά μοντέλα έδειξαν ότι

η αδρεναλίνη εκτοξεύεται σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό πέρα από το άκρο της βελόνας, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι υπάρχουν αμφιβολίες ως προς την αντιπροσωπευτικότητα των συγκεκριμένων μοντέλων για τους ανθρώπινους ιστούς.

Τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών μελετών (Simons, 1998<sup>1</sup>, 2001<sup>2</sup>) υποστηρίζουν τις συστάσεις των κατευθυντήριων γραμμών (π.χ. κατευθυντήρια γραμμή του HB για την ανάνηψη (UK Resuscitation Guideline)) σύμφωνα με την οποία η ενδομυϊκή ένεση αποτελεί την προτιμώμενη οδό χορήγησης για τη θεραπεία της αναφυλαξίας καθώς η ταχεία απόκριση είναι σημαντική για τη διασφάλιση μιας μη θανατηφόρας έκβασης.

Τα βασικά διαθέσιμα κλινικά δεδομένα επικεντρώνονται στην κατάδειξη του ρόλου του πάχους του δέρματος έως τους μυς σε ενήλικες και παιδιά και η CHMP επεσήμανε ότι υπάρχει ανακολουθία μεταξύ των μελετών, με ορισμένες να υποστηρίζουν την έλλειψη συσχετισμού μεταξύ του πάχους του δέρματος έως τους μυς και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ή του βάρους (Song (2005)<sup>3</sup>, Stecher (2009)<sup>4</sup>), ενώ άλλες υποστηρίζουν συσχετισμό μεταξύ αυτών των παραγόντων (Bhalla (2013)<sup>5</sup>, Bewick (2013)<sup>6</sup>).

Ωστόσο, υπάρχει συμφωνία ότι, γενικά, σε πολλούς ασθενείς το πάχος του δέρματος έως τους μυς είναι μεγαλύτερο από το μήκος των βελόνων των επί του παρόντος διαθέσιμων αυτοχορηγούμενων ενέσεων αδρεναλίνης, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά.

Το πάχος του δέρματος έως τους μυς είναι ένας μόνο παράγοντας που επηρεάζει το εάν η αδρεναλίνη φτάνει ή όχι στη μυϊκή στιβάδα. Η CHMP συμφώνησε ότι υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την απορρόφηση της αδρεναλίνης από τον μυ ή τον υποδόριο ιστό κατά τη χρήση αυτοχορηγούμενης ένεσης.

Το μήκος της βελόνας είναι ένας ακόμη παράγοντας και οι κατευθυντήριες γραμμές του Συμβουλίου του HB για την ανάνηψη υποδηλώνουν ότι τα 25 mm της βελόνας αποτελούν το βέλτιστο μήκος για ενδομυϊκή χορήγηση. Ωστόσο, η CHMP επεσήμανε ότι οι εν λόγω κατευθυντήριες γραμμές αφορούν τη χρήση σε νοσοκομειακό περιβάλλον, όπου οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας χορηγούν γενικά την αδρεναλίνη με βελόνα και σύριγγα χειρός και όχι με αυτοχορηγούμενη ένεση.

Άλλοι παράγοντες, όπως ο μηχανισμός λειτουργίας (ύπαρξη ή όχι ελατηρίου) και ο τρόπος χρήσης της συσκευής (προσέγγιση με ομαλή και σταθερή κίνηση και εισαγωγή της βελόνας ή τοποθέτηση στο δέρμα και άσκηση πίεσης), η γωνία τοποθέτησης στο δέρμα και η δύναμη που ασκείται για την ενεργοποίηση της διάταξης παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Η CHMP έλαβε υπόψη την ανακολουθία μεταξύ των μελετών σε ό,τι αφορά τη σημασία της συμπίεσης του ιστού. Ορισμένοι ερευνητές διατύπωσαν την άποψη ότι ακόμη και όταν το μήκος της βελόνας είναι μικρότερο από το πάχος του δέρματος έως τους μυς, η ενδομυϊκή ένεση εξακολουθεί να είναι εφικτή αφού η φυσική συμπίεση του υποδόριου ιστού με τη δύναμη της συσκευής μπορεί να υπερκαλύψει το τυχόν ανεπαρκές μήκος της βελόνας. Από την άλλη πλευρά, άλλοι ερευνητές εκφράζουν την άποψη ότι η συμπίεση ενδέχεται, πρωτίστως, να περιλαμβάνει μύες και όχι υποδόριο ιστό και, συνεπώς, το ανεπαρκές μήκος της βελόνας δεν αντισταθμίζεται από τη συμπίεση. Ο φραγμός της πλατείας περιτονίας -του ινώδους ιστού που περιβάλλει τον μυ- πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη. Έως ότου διευθετηθούν οι εν λόγω αβεβαιότητες, χρειάζονται πιο οριστικά αποδεικτικά

<sup>1</sup> F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Janet R Roberts, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, and Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. Journal of allergy and clinical immunology. January 1998

<sup>2</sup> F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, and Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. Journal of allergy and clinical immunology 108(5), 2001, 871-873

<sup>3</sup> Song T, Nelson M, Chang J, et al. Adequacy of the epinephrine auto-injector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. Ann Allergy Asthma Immunol 2005, 94:539-542

<sup>4</sup> Dawn Stecher, Blake Bulloch, Justin Sales, Carrie Schaefer and Laine Keahey. Epinephrine Auto-injectors: Is Needle Length Adequate for Delivery of Epinephrine Intramuscularly? Paediatrics. 2009, 124(1):σελ 65-70

<sup>5</sup> Bhalla, M.C., B.D. Gable, J.A. Frey, M.R. Reichenbach, and S.T. Wilber, Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy. Am J Emerg Med, 2013.

<sup>6</sup> Daniel C. Bewick, MD, Neville B. Wright, MD, Richard S. Pumphrey, MD, Peter D. Arkwright, MD, DPhil. Anatomic and anthropometric determinants of intramuscular versus subcutaneous administration in children with epinephrine autoinjectors. J Allergy Clin Immunol Pract Month 2013. Clinical Communication

στοιχεία σε ανθρώπους σχετικά με την ταχύτητα και το ποσοστό έγχυσης της αδρεναλίνης στην κυκλοφορία μετά από τη χρήση διαφορετικών αυτοχορηγούμενων ενέσεων αδρεναλίνης, από τα οποία είναι δυνατόν να προκύψει το σημείο χορήγησης.

Η CHMP αναγνώρισε ότι η συμμόρφωση του ασθενούς/φροντιστή προς τις οδηγίες χρήσης των αυτοχορηγούμενων ενέσεων αποτελεί επίσης πολύ σημαντικό παράγοντα, όπως αποδεικνύεται στη μελέτη των Brown J et al (2015)<sup>7</sup>. Το γεγονός ότι το 15% των μητέρων δεν ήταν σε θέση να «πυροδοτήσουν» επιτυχώς την αυτοχορηγούμενη ένεση ενισχύει την άποψη ότι τα εργαλεία εκπαίδευσης των ασθενών πρέπει να βελτιωθούν, καθώς και ότι η εκπαίδευση πρέπει να επαναλαμβάνεται σε τακτικά διαστήματα. Η CHMP συμφώνησε ότι η κατάλληλη εκπαίδευση των ασθενών/φροντιστών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας, καθώς και η κατάρτιση ολοκληρωμένου εκπαιδευτικού υλικού είναι υψίστης σημασίας.

Η CHMP έλαβε υπόψη την έλλειψη κλινικών αποδείξεων από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές λόγω προβλημάτων εφοδιαστικής και ηθικών προβλημάτων που σχετίζονται με τη διεξαγωγή τέτοιων δοκιμών σε καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης, ιδίως με εικονικό μάρτυρα. Ωστόσο, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι μπορούν να ληφθούν υπόψη οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες οι οποίες διενεργούνται με υγιείς εθελοντές που αντιπροσωπεύουν ευρύ φάσμα φαινοτύπων ή μελέτες απεικόνισης σε υγιείς εθελοντές για την κατανόηση της επίδρασης των διαφόρων παραγόντων στην κατανομή, έκθεση και δραστηριότητα της αδρεναλίνης όταν αυτή χορηγείται με συσκευή αυτοχορηγούμενης ένεσης.

Η CHMP ζήτησε τη συμβουλή εμπειρογνομόνων σχετικά με τη σκοπιμότητα διενέργειας μελετών απεικόνισης ή φαρμακοκινητικής ή οποιωνδήποτε άλλων πιθανών δοκιμών ή εξετάσεων, καθώς επίσης και τη συμβουλή της PRAC σχετικά με τις δυνητικές βάσεις δεδομένων ή άλλες πηγές δεδομένων από τις οποίες θα μπορούσαν να αντλήσουν δεδομένα σχετικά με την πραγματική χρήση των συσκευών.

Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ομόφωνα ότι μια φαρμακοκινητική μελέτη σε ανθρώπους θα ήταν χρήσιμη προκειμένου να συγκεντρωθούν πληροφορίες σχετικά με τις βέλτιστες παραμέτρους χορήγησης. Η ομάδα εμπειρογνομόνων επεσήμανε επίσης την πιθανότητα συλλογής φαρμακοδυναμικών δεδομένων στο πλαίσιο της ίδιας μελέτης. Η PRAC έκρινε ότι δεν υπήρχαν διαπιστωμένες πηγές δεδομένων που θα μπορούσαν να επιτρέψουν μια επίσημη επιδημιολογική προσέγγιση για την αξιολόγηση της πραγματικής χρήσης ή της αστοχίας της συσκευής αυτοχορηγούμενης ένεσης αδρεναλίνης στην ΕΕ.

Η CHMP επεσήμανε ότι, γενικά, οι πληροφορίες των προϊόντων για τις διάφορες συσκευές αυτοχορηγούμενης ένεσης παρουσιάζουν μεγάλη συνεκτικότητα, ειδικότερα σε ό,τι αφορά τα βασικά μηνύματα όπως η αναζήτηση ιατρικής βοήθειας αμέσως μετά την εφάπαξ χορήγηση, η χρήση με προσοχή σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών και η ενδομυϊκή χορήγηση της αδρεναλίνης για τη μεγιστοποίηση της πιθανότητας θετικής έκβασης της θεραπείας της αναφυλαξίας. Η CHMP έκρινε ότι κάποια λίγα σημεία χρήζουν περαιτέρω διευκρινίσεων.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος ώστε να αντανakλούν τις αβεβαιότητες σχετικά με το εάν η εφάπαξ χορήγηση επαρκεί για οποιοδήποτε επεισόδιο και να συμβουλεύουν τη συνταγογράφηση δύο πενών στους ασθενείς, τις οποίες θα πρέπει να έχουν πάντα μαζί τους. Επίσης, η επιτροπή πρότεινε τη συμπερίληψη σύστασης για την εκπαίδευση του στενού περιβάλλοντος των ασθενών σχετικά με τη χρήση των αυτοχορηγούμενων ενέσεων αδρεναλίνης και την προσθήκη πληροφοριών σχετικά με το μήκος της βελόνας. Η CHMP εισηγήθηκε επίσης την υποβολή και έγκριση περαιτέρω δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου στο πλαίσιο σχεδίων διαχείρισης κινδύνου, όπου θα περιλαμβάνεται και εκπαιδευτικό υλικό. Το εν λόγω εκπαιδευτικό υλικό περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, συσκευή εξάσκησης, εκπαιδευτικό οπτικοακουστικό υλικό και κατάλογο ελέγχων για τους συνταγογράφους με σκοπό τη διευκόλυνση της συζήτησης μεταξύ του συνταγογράφου και του ασθενή

<sup>7</sup> Brown J, Tuthill D, Alfaham M et al. (2013) A randomised maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices. Paediatr. Allergy Immunol. 00:1-5.

και την παροχή επαρκών πληροφοριών σχετικά με τον βέλτιστο τρόπο χρήσης, χορήγησης και φύλαξης του προϊόντος.

Επιπλέον, η CHMP ζήτησε τη διενέργεια φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής μελέτης με σκοπό την κατανόηση της επίδρασης των διαφόρων παραγόντων στην κατανομή, έκθεση και δραστηριότητα της αδρεναλίνης όταν χορηγείται με συσκευή αυτοχορηγούμενης ένεσης αδρεναλίνης και ενθάρρυνε το ενδεχόμενο μιας μελέτης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου και τη διεξαγωγή μελέτης παρατήρησης για την αξιολόγηση της χρήσης, της συχνότητας ελλειπούς αποτελεσματικότητας και αστοχίας της συσκευής.

Η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των συσκευών αυτοχορηγούμενης ένεσης αδρεναλίνης παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση της προσθήκης των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος και της υλοποίησης των πρόσθετων δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου που αναφέρθηκαν ανωτέρω.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP**

Εκτιμώντας ότι

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τις συσκευές αυτοχορηγούμενης ένεσης αδρεναλίνης.
- Η CHMP εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων μη κλινικών και κλινικών δεδομένων για να αποφανθεί εάν η αδρεναλίνη που χορηγείται με συσκευή αυτοχορηγούμενης ένεσης πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια, λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, τις διαβουλεύσεις με τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, τους εμπειρογνώμονες και την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).
- Η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης στη θεραπεία της αναφυλαξίας είναι επαρκώς τεκμηριωμένη από μη δημοσιευμένα και αναδρομικά αποδεικτικά στοιχεία και ότι η ασφάλεια της αδρεναλίνης είναι επίσης επαρκώς τεκμηριωμένη, επιδεικνύει δε ισχυρή εικόνα ασφάλειας, ιδίως με ενδομυϊκή χορήγηση.
- Η CHMP έκρινε ότι η ενδομυϊκή χορήγηση έχει τεκμηριωθεί ως η προτιμώμενη οδός χορήγησης της αδρεναλίνης σε περιπτώσεις εκτάκτου ανάγκης, παρότι η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να ενδείκνυται σε σοβαρές περιπτώσεις.
- Η CHMP έκρινε ότι υπάρχουν πολλοί παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν τη χορήγηση της αδρεναλίνης σε μυ ή στον υποδόριο ιστό με συσκευή αυτοχορηγούμενης ένεσης, όπως το μήκος της βελόνας, ο μηχανισμός δράσης της συσκευής, η γωνία υπό την οποία τοποθετείται η συσκευή στο δέρμα, η δύναμη που ασκείται για την ενεργοποίηση της συσκευής και η συμμόρφωση του ασθενούς/φροντιστή προς τις οδηγίες. Η εξάσκηση και η εκπαίδευση ασθενών/φροντιστών και επαγγελματιών του τομέα της υγείας θεωρήθηκε ότι είναι υψίστης σημασίας.
- Η CHMP επεσήμανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος των διάφορων συσκευών αυτοχορηγούμενης ένεσης μπορούν να βελτιωθούν με επικαιροποίηση των δεδομένων ώστε να συμπεριλάβουν προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετικά με τις αβεβαιότητες ως προς το εάν η εφάπαξ χορήγηση επαρκεί για οποιοδήποτε περιστατικό και να συνιστούν τη συνταγογράφηση δύο πενών στους ασθενείς τις οποίες θα πρέπει να έχουν πάντα μαζί τους, την εξάσκηση του στενού περιβάλλοντος των ασθενών και τη συμπερίληψη πληροφοριών σχετικά με το μήκος της βελόνας.

- Η CHMP απεφάνθη ότι υπάρχει ανάγκη υποβολής περαιτέρω δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως παροχή εκπαιδευτικού υλικού, και έγκρισής τους μέσω σχεδίων διαχείρισης κινδύνου. Η CHMP έκρινε επίσης αναγκαία τη διενέργεια φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής μελέτης για την κατανόηση της επίδρασης των διαφόρων παραγόντων στην κατανομή, την έκθεση και τη δραστηριότητα της αδρεναλίνης όταν αυτή χορηγείται με συσκευή αυτοχορηγούμενης ένεσης αδρεναλίνης.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των αυτοχορηγούμενων ενέσεων αδρεναλίνης παραμένει θετική, υπό τους όρους των αδειών κυκλοφορίας και υπό την προϋπόθεση τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος και εφαρμογής των λοιπών συνιστώμενων δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Κατά συνέπεια, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο παράρτημα I. Οι τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο παράρτημα III.

Οι όροι χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας παρατίθενται στο παράρτημα IV.