

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба**

## Научни заключения

### Цялостно обобщение на научната оценка

Автоинжекторите са изобретени през 60-те години на XX в. след изследвания за целите на армията в Съединените американски щати (САЩ). Първоначално се използват за практическо приложение на атропин, противоотрова за действащите върху нервната система средства в биологичните оръжия. Първите автоинжектори с адреналин (AAI) са разработени и пуснати на пазара на медицински продукти в САЩ преди около 25 години. Автоинжекторите с адреналин са показани при спешно лечение на тежки алергични реакции (анафилаксия) към например ужилвания или ухапвания от насекоми, храни, лекарства или други алергени, както и при идиопатична анафилаксия или анафилаксия, индуцирана от физическо натоварване.

Регулаторната агенция по лекарствата и здравните продукти (MHRA) на Обединеното кралство започва преглед на всички разрешени за употреба автоинжектори с адреналин, за да оцени най-ефективното място за инжектиране, яснотата на указанията за употреба, както и най-подходящата дължина на иглите на автоинжекторите, за да се гарантира интрамускулно (IM) въвеждане на инжекцията с адреналин. Основният резултат от прегледа е, че няма надеждни доказателства, че изделията за приложение осигуряват интрамускулно въвеждане на адреналина при всички пациенти. Променливостта на разстоянието от кожата до мускулите (skin-to-muscle depth, STMD), полът, дължината на иглата и механизмът на самото изделие са важни фактори, които определят дали пътят на въвеждане е IM или SC. След това въпросът е отнесен до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) за преглед по член 31 от Директива 2001/83/ЕО.

Употребата на адреналин при анафилаксия е наложена като препоръчителното лечение от първа линия. Ефикасността на адреналина при лечението на анафилаксия е добре подкрепена чрез доказателства от отделни случаи и ретроспективни доказателства. Безопасността на адреналина също е добре установена, като той демонстрира особено добър профил на безопасност при интрамускулно (IM) приложение. Установено е, че препоръчителният път на въвеждане при спешна ситуация е IM, въпреки че при тежки случаи може да е показано интравенозно приложение. Публикуваните клинични данни показват, че скоростта на абсорбция се забавя при подкожно (SC) въвеждане на адреналин.

CHMP взе предвид съвкупността от наличните неклинични и клинични доказателства относно въвеждането на адреналин с автоинжектори и относно това дали информацията за продукта съдържа ясни и подробни указания за правилна употреба. CHMP обмисли и резултатите от консултациите със здравни специалисти, експерти и Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC).

Широко прието е, че IM въвеждане е по-добро от SC въвеждане за постигане на скоростта на нарастване и плазмените нива на адреналин, които са най-ефективни за лечение на анафилаксия. Въпреки това има недостатъчно доказателства, че с наличните понастоящем автоинжектори, разрешени за употреба в ЕС, се гарантира IM въвеждане на адреналин при всички пациенти дори при оптимални обстоятелства, както и че експозицията от еднократната инжекция е достатъчна дори при IM въвеждане на лекарството. Ако IM въвеждане на една инжекция е недостатъчно, се препоръчва приложение на втора инжекция.

Повечето доказателства за проникване на адреналин в тъканта се позовават на неклинични данни, получени с използването на желатинов модел или свински модел. Въпреки че тези неклинични модели показват, че адреналинът се изстрелва от върха на иглата в по-голяма или

по-малка степен, CHMP смята, че остава под въпрос доколко тези модели са представителни за човешката тъкан.

Резултатите от ФК проучвания (Simons, 1998<sup>1</sup>, 2001<sup>2</sup>) подкрепят включената в насоките препоръка (напр. Насоките за реанимация на Обединеното кралство), че интрамускулното инжектиране е предпочитаният път на въвеждане при лечение на анафилаксия, тъй като бързият отговор е важен за осигуряване на нефатален резултат.

Основните клинични данни, които са налични, се фокусират върху демонстриране на разстоянието от кожата до мускулите (skin-to-muscle depth, STMD) при възрастни и деца и CHMP отбелязва, че съществува непоследователност в проучванията, като в някои не се открива корелация между STMD и индекса на телесна маса (ИТМ) или теглото (Song (2005)<sup>3</sup>, Stecher (2009)<sup>4</sup>), а в други се установява корелация (Bhalla (2013)<sup>5</sup>, Bewick (2013)<sup>6</sup>).

Въпреки това има съгласие, че по принцип при много пациенти, деца и възрастни, STMD е по-голямо от дължината на иглите на наличните понастоящем автоинжектори с адреналин.

STMD е само един фактор, който влияе на това дали адреналинът достига, или не достига мускулния слой. CHMP приема, че съществуват много фактори, които могат да окажат влияние дали адреналинът се въвежда в мускула, или в подкожната тъкан при употреба на автоинжектор.

Дължината на иглата е друг фактор, като в Насоките на Съвета по реанимация на Обединеното кралство е посочено, че иглата от 25 mm е оптимална за интрамускулно инжектиране. Въпреки това CHMP отбелязва, че насоките са предназначени за употреба в болнична среда, където медицинските специалисти по принцип инжектират адреналин с помощта на ръчна игла и спринцовка, а не на автоинжектор.

Играят роля и други фактори като механизъм на действие (пружинен или не) и начин на приложение (чрез замах и забиване или чрез поставяне и натискане) на изделието, ъгълът, под който се поставя върху кожата, и силата, използвана за активиране на изделието. CHMP отбелязва непоследователността в проучванията относно ролята на притискането на тъканта. Становището на някои изследователи е, че дори когато дължината на иглата е по-къса от STMD, IM инжектиране продължава да е възможно, тъй като физическото притискане на подкожната тъкан под силата на изделието може да помогне да се компенсира недостатъчната дължина на иглата. От друга страна, други изследователи изразяват становище, че притискането може да е предимно върху мускула вместо върху подкожната тъкан и следователно недостатъчната дължина на иглата не може да се компенсира чрез притискане. Трябва да се вземе предвид и бариерата на *fascia lata* — фиброзната тъкан, ограждаща мускула. Докато разрешаването на тези несигурности стане възможно, съществува нужда за по-убедителни доказателства при хора за скоростта и степента на въвеждане на адреналина в кръвообращението след употреба на различни автоинжектори, от които да може да се направи заключение за мястото на въвеждане.

---

<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):p65-70

<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*

СНМР приема, че правилната употреба на автоинжектора от пациента/болногледача също е много важна, както е доказано в проучването на Brown J et al (2015)<sup>7</sup>. Фактът, че 15% от майките не са способни да приложат успешно автоинжекторите, подкрепя необходимостта инструментите за обучение на пациентите да се подобрят и обучението да се повтаря на редовни интервали. СНМР приема, че подходящото обучение както на пациентите/болногледачите, така и на медицинските специалисти, и изчерпателните образователни материали са от огромно значение.

СНМР отбелязва липсата на клинични доказателства от рандомизирани, контролирани изпитвания поради логистичните и етични проблеми, свързани с провеждането на подобни изпитвания в спешни ситуации, особено по отношение на плацебо контрола. Въпреки това становището на СНМР е, че могат да се обмислят ФК и ФД проучвания при здрави участници, представителни за широк диапазон от фенотипове, или образни проучвания при здрави участници, за да се разбере въздействието на различни фактори върху разпределението, експозицията и действието на адреналина при приложение чрез автоинжекторно изделие.

СНМР се консултира с експерти относно приложимостта на провеждането на образни или ФК проучвания или на друг вид изпитвания или изследвания, които могат да бъдат извършени, както и с PRAC относно потенциалните бази данни или други източници на данни, които могат да съдържат информация относно действителната употреба на изделието.

Експертите, с които е проведена консултация, единодушно се съгласяват, че ФК проучване при хора ще е полезно, за да се събере информация относно оптималните параметри на приложение. Групата също така отбелязва възможността да се съберат ФД данни в същото това проучване. PRAC смята, че не са установени източници на данни, които да позволят официален епидемиологичен подход за оценка на действителната употреба или неизправността на автоинжекторите с адреналин в ЕС.

СНМР отбелязва, че по принцип има голяма степен на съответствие в информацията за продукта за различните автоинжектори, по-конкретно по отношение на основните съобщения като например да се потърси спешна медицинска помощ незабавно след еднократно приложение, внимателна употреба при определени популации пациенти и интрамускулно приложение на адреналина, за да се увеличи до максимум възможността за положителен резултат при лечението на анафилаксия. СНМР обаче смята, че няколко точки се нуждаят от по-нататъшно разяснение.

Поради това СНМР препоръчва изменения в информацията за продукта, за да се отрази несигурността дали еднократното приложение е достатъчно за всеки даден епизод, и да се включи препоръка, че на пациентите трябва да се предпишат две писалки, които да носят с тях по всяко време, препоръка, че лицата от близкото обкръжение на пациентите трябва да бъдат обучени как да използват ААІ и информация за дължината на иглата. СНМР препоръчва и допълнителни мерки за минимизиране на риска, включително образователни материали, които да се представят и одобряват посредством планове за управление на риска. Образователните материали включват, но не се ограничават до изделие за обучение, аудио-визуален материал с инструкции и контролен списък за предписващите лица, който има за цел да улесни дискусиата между предписващото лице и пациента и да представи достатъчна информация за оптималния начин на употреба, приложение и съхранение на продукта.

В допълнение СНМР поставя изискването за ФК/ФД проучване, за да се изясни въздействието на различните фактори върху разпределението, експозицията и действието на адреналина при приложение посредством автоинжекторно изделие и насърчава възможността за проучване, което да оцени ефективността на предложените мерки за минимизиране на риска, и провеждането на

---

<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.

обсервационно проучване, което да оцени употребата и честотата на липса на ефикасност и неизправност на изделията.

СНМР заключи, че съотношението полза/риск на автоинжекторите с адреналин остава положително, при условие че в информацията за продукта се включат одобрените промени и гореспоменатите допълнителни мерки за минимизиране на риска.

### **Основания за становището на СНМР**

Като се има предвид, че

- СНМР прегледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за автоинжекторите с адреналин.
- СНМР прегледа съвкупността от наличните неклинични и клинични данни, за да осигури информация дали приложението чрез автоинжектор адреналин се въвежда интрамускулно, или подкожно, включително данни, представени от притежателите на разрешения за употреба, консултации с медицински специалисти, експерти и Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC).
- СНМР смята, че ефикасността на адреналин при лечението на анафилаксия е добре подкрепена чрез доказателства от отделни случаи и ретроспективни доказателства и че безопасността на адреналина също е добре установена, като той демонстрира много добър профил на безопасност, особено при IM приложение.
- СНМР приема, че е установено е, че препоръчителният път на въвеждане при спешна ситуация е IM, въпреки че при тежки случаи може да е показано интравенозно приложение.
- СНМР смята, че при употреба на автоинжектор има множество фактори, които могат да окажат влияние дали адреналинът се въвежда в мускула, или в подкожната тъкан, като дължина на иглата, механизъм на действие на изделието, ъгъл на поставяне върху кожата, силата, използвана за активиране на изделието, и спазването на изискванията от пациента/болногледача. Счита се, че обучението и образоването както на пациентите/болногледачите, така и на медицинските специалисти, е от огромно значение.
- СНМР отбелязва, че ще е от полза информацията за продукта за различните автоинжектори да се актуализира, за да включва предупреждения и предпазни мерки относно несигурността дали еднократното приложение е достатъчно за всеки даден епизод, препоръка, че на пациентите трябва да се предпишат две писалки, които да носят с тях по всяко време, препоръка за обучение на лицата от близкото обкръжение на пациентите и информация за дължината на иглата.
- СНМР заключи, че има нужда от допълнителни мерки за минимизиране на риска, като образователни материали, които да се представят и одобряват посредством планове за управление на риска. СНМР също така прави заключение относно нуждата за провеждане на ФК/ФД проучване, за да се разбере въздействието на различните фактори върху разпределението, експозицията и действието на адреналина при приложение чрез автоинжекторно изделие.

СНМР заключи, че съотношението полза/риск за автоинжекторите с адреналин остава благоприятно при условията в разрешенията за употреба и предвид препоръчаните изменения в информацията за продукта и другите мерки за минимизиране на риска.

Поради това съгласно член 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО СНМР препоръчва изменението на условията на разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти, посочени в Приложение I, като с тази цел в Приложение III са поместени промените в съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката.

Условията, засягащи разрешенията за употреба, са поместени в Приложение IV.