

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Autoinjektorit keksittiin 1960-luvulla Yhdysvalloissa tehdyn sotilaallisen tutkimuksen seurauksena. Niillä annosteltiin aluksi kentällä atropiinia, joka on biologisissa aseissa käytettyjen hermomyrkkyjen vastalääke. Ensimmäiset adrenaliiniautoinjektorit kehitettiin ja otettiin käyttöön lääkemarkkinoilla noin 25 vuotta sitten Yhdysvalloissa. Adrenaliiniautoinjektorit on tarkoitettu esimerkiksi hyönteisen piston tai pureman, ruoka-aineiden, lääkkeiden ja muiden allergeenien aiheuttamien vakavien allergisten reaktioiden (anafylaksian) sekä idiopaattisen ja rasitusanafylaksian ensihoitoon.

Yhdistyneen kuningaskunnan lääkkeitä ja terveydenhuollon tuotteita valvova virasto (MHRA) aloitti kaikkien hyväksytyjen adrenaliiniautoinjektoreiden arvioinnin, jossa tarkasteltiin tehokkainta injektiokohtaa, käyttöohjeiden selkeyttä ja autoinjektorin neulan soveliainta pituutta lihakseen annettavaa adrenaliini-injektiota varten. Arvioinnissa tehtiin merkittävä havainto, jonka mukaan ei ole luotettavaa näyttöä siitä, että annosteluvälineet siirtävät adrenaliinin lihakseen kaikilla potilailla. Vaihteleva välimatka ihon ja lihaksen välillä, sukupuoli, neulan pituus ja välineen mekanismi ovat tärkeitä tekijöitä, jotka määrittävät, siirtyykö lääke lihakseen vai ihon alle. Asia siirrettiin lääkevalmistekomitean arvioitavaksi direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.

Adrenaliinin käyttö on anafylaksian suositeltu ensisijainen hoito. Anekdoottiset ja retrospektiiviset todisteet tukevat hyvin adrenaliinin tehoa anafylaksian hoidossa. Myös adrenaliinin turvallisuus on määritetty selvästi, ja turvallisuusprofiili on osoitettu vahvaksi varsinkin silloin, kun adrenaliinia annetaan lihakseen. Hätätilanteessa suositeltava antoreitti on lihakseen, joskin laskimonsisäinen annostelu voi olla aiheellista vakavissa tapauksissa. Julkaistut kliiniset tiedot osoittavat, että imeytyminen hidastuu, jos adrenaliinia annetaan ihon alle.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli kaikkea saatavissa olevaa ei-kliinistä ja kliinistä näyttöä adrenaliinin annosta adrenaliiniautoinjektoreilla ja siitä, onko tuotetiedoissa selkeät ja yksityiskohtaiset ohjeet asianmukaista käyttöä varten. Lääkevalmistekomitea tarkasteli myös terveydenhuollon ammattilaisten, asiantuntijoiden ja lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) kuulemisten tuloksia.

On yleisesti hyväksyttyä, että anafylaksian hoidossa tehokkain nousunopeus ja adrenaliinin pitoisuus plasmassa saavutetaan lihaksensisäisellä annolla paremmin kuin ihonalaisella annolla. Ei kuitenkaan ole riittävästi näyttöä siitä, että EU:ssa tällä hetkellä hyväksytyt autoinjektorit siirtäisivät edes optimaalisissa olosuhteissa adrenaliinin lihakseen kaikille potilaille ja että yksittäinen injektio olisi riittävä, vaikka lääke annettaisiinkin lihakseen. Jos yksi injektio lihakseen ei ole riittävä, toisen injektion antaminen on suositeltavaa.

Suurin osa näytöstä, joka koskee adrenaliinin tunkeutumista kudoksiin, perustuu ei-kliinisiin tietoihin ja liivate- tai sikamalleihin. Vaikka nämä ei-kliiniset mallit ovat osoittaneet, että adrenaliini siirtyy jonkin matkaa neulan kärjestä eteenpäin, lääkevalmistekomitea piti kyseenalaisena, miten hyvin kyseiset mallit kuvaavat ihmiskudosta.

Farmakokineettisten tutkimusten (Simons, 1998¹, 2001²) tulokset tukevat ohjeissa (esim. Yhdistyneen kuningaskunnan elvytysohjeissa) annettua suositusta siitä, että lihaksensisäinen injektio on paras antoreitti anafylaksian hoidossa, sillä nopea vaste on tärkeä, kun halutaan ehkäistä potilaan kuolema.

Saatavissa olevat kliiniset tiedot keskittyvät pääosin osoittamaan välimatkan ihon ja lihaksen välillä aikuisilla ja lapsilla, ja lääkevalmistekomitea totesi, että tutkimuksissa on epä johdonmukaisuuksia.

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

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

Joissakin tutkimuksissa ei todettu korrelaatiota ihon ja lihaksen välisen välimatkan ja painoindeksin tai painon välillä (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴), kun taas toisissa todettiin korrelaatio (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Yleisesti ollaan kuitenkin sitä mieltä, että välimatka ihon ja lihaksen välillä on useilla aikuis- ja lapsipotilailla pidempi kuin saatavissa olevien adrenaliiniautoinjektoreiden neula.

Välimatka ihon ja lihaksen välillä on kuitenkin vain yksi tekijä, joka vaikuttaa siihen, pääseekö adrenaliini lihakseen. Lääkevalmistekomitea totesi, että useat tekijät voivat vaikuttaa siihen, siirtyykö adrenaliini lihakseen vai ihonalaiseen kudokseen adrenaliiniautoinjektoreita käytettäessä.

Toinen tekijä on neulan pituus, ja Yhdistyneen kuningaskunnan elvytysneuvoston ohjeiden mukaan paras mahdollinen neulan pituus lihaksensisäisissä injektioissa on 25 mm. Lääkevalmistekomitea totesi kuitenkin, että nämä ohjeet on tarkoitettu käytettäväksi sairaaloissa, joissa terveydenhuollon ammattilaiset yleensä pistävät adrenaliinin manuaalisella neulalla tai ruiskulla autoinjektoreiden sijasta.

Muita vaikuttavia tekijöitä ovat välineen toimintamekanismi (jousitettu vai ei) ja antotapa (napautetaanko vai painetaanko sillä), iholle asettamiskulma ja välineen aktivointiin käytettävä voima. Lääkevalmistekomitea havaitsi, että tutkimuksissa oli epäjohtomukaisuutta myös kudoksen puristumisen vaikutuksessa. Jotkut tutkijat ovat sitä mieltä, että lääke pääsee lihakseen, vaikka neula on lyhyempi kuin välimatka ihon ja lihaksen välillä, sillä väline puristaa ihonalaista kudosta fyysisesti yhteen. Toiset tutkijat taas toteavat, että injektointaessa puristuu kokoon pikemminkin lihas kuin ihonalainen kudos, mikä ei korvaa neulan liiallista lyhyyttä. Myös lihaksistoa ympäröivän leveän peitinkalvon vaikutus on otettava huomioon. Ennen kuin nämä epävarmuustekijät saadaan ratkaistua, tarvitaan selvää näyttöä siitä, miten nopeasti adrenaliini siirtyy ihmisen verenkiertoon ja miten laajalle se kulkeutuu erilaisten adrenaliiniautoinjektoreiden käytön jälkeen, jolloin voidaan päätellä vaikutuskohde.

Lääkevalmistekomitea myönsi, että potilaiden tai hoitavien henkilöiden halu ja kyky käyttää autoninjektoria on hyvin tärkeässä asemassa, kuten Brownin ja kumppaneiden tutkimus (2015)⁷ osoitti. 15 prosenttia äideistä ei onnistunut käyttämään autoinjektoria, mikä tukee sitä, että potilaiden koulutustyökaluja on kehitettävä ja koulutus on toistettava säännöllisesti. Lääkevalmistekomitea totesi, että potilaiden, hoitavien henkilöiden ja terveydenhuollon ammattilaisten asianmukainen koulutus ja kattavat koulutusmateriaalit ovat ensiarvoisen tärkeitä.

Lääkevalmistekomitea totesi, että kliinistä näyttöä ei ole saatu satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista, sillä tällaisten tutkimusten toteuttamiseen hätätilanteissa liittyy logistisia ja eettisiä ongelmia varsinkin, jos verrokkina käytetään lumelääkettä. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että voidaan harkita farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, jotka edustavat kattavasti erilaisia fenotyyppisiä, tai kuvannustutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Näin voitaisiin ymmärtää, miten eri tekijät vaikuttavat adrenaliinin jakautumiseen, altistumiseen ja vaikutukseen, kun adrenaliinia annetaan autoinjektorilla.

Lääkevalmistekomitea kysyi asiantuntijoilta neuvoa siitä, kannattaako kuvannustutkimuksia, farmakokineettisiä tutkimuksia tai muita mahdollisia tutkimuksia tai testejä tehdä, ja kysyi

³ 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

⁴ Dawn Stecher, Blake Bulloch, Justin Sales, Carrie Schaefer ja Laine Keahey. Epinephrine Auto-injectors: Is Needle Length Adequate for Delivery of Epinephrine Intramuscularly? *Paediatrics*. 2009, 124(1): s. 65–70

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

⁶ 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

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

lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealta (PRAC), onko olemassa tietokantoja tai muita tiedonlähteitä, joissa voisi olla tietoa välineen todellisesta käytöstä.

Konsultoidut asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että ihmisillä tehdystä farmakokineettisestä tutkimuksesta saataisiin hyödyllistä tietoa optimaalisista antoparametreista. Ryhmä totesi myös, että samasta tutkimuksesta voidaan kerätä farmakodynaamisia tietoja. PRAC totesi, että ei ole tunnettuja tiedonlähteitä, joiden avulla voitaisiin arvioida virallista epidemiologista lähestymistapaa käyttämällä EU:ssa käytettävien adrenaliiniautoinjektoreiden todellista käyttöä tai käytön epäonnistumista.

Lääkevalmistekomitea totesi, että eri autoinjektoreiden tuotetietojen tärkeät tiedot, kuten kehotus hakeutua kiireesti hoitoon heti yhden injektion jälkeen, varovaisuuden noudattaminen tiettyjen potilasryhmien hoidossa ja anafylaksian myönteisen hoitotuloksen edistäminen antamalla adrenaliini lihakseen, ovat hyvin yhdenmukaisia. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että muutamaa kohtaa on selvennettävä.

Siksi lääkevalmistekomitea suositteli tuotetietoihin muutoksia, joista käy ilmi, että yksi pistos ei välttämättä riitä. Lisäksi suositellaan määräämään potilaalle kaksi kynää, joita on pidettävä aina mukana, ja opettamaan potilaan läheisille autoinjektorin käyttö sekä ilmoittamaan neulan pituus. Lääkevalmistekomitea suositteli myös riskien minimointitoimia, kuten koulutusmateriaalia, joka toimitetaan ja josta sovitaan riskinhallintasuunnitelmissa. Koulutusmateriaalit sisältävät esimerkiksi harjoitusvälineen, audiovisuaaliset ohjeet ja lääkettä määrääville tarkoitettua tarkistuslistan, joka helpottaa lääkettä määräävän ja potilaan keskustelua ja antaa riittävästi tietoa tuotteen optimaalisesta käyttötavasta, annosta ja säilyttämisestä.

Lisäksi lääkevalmistekomitea lisäsi ehdoksi farmakokineettisen/farmakodynaamisen tutkimuksen, jonka avulla saadaan kuva siitä, miten eri tekijät vaikuttavat adrenaliinin jakautumiseen, altistumiseen ja vaikutukseen, kun adrenaliinia annetaan autoinjektorilla, ja kannusti tekemään tutkimuksen, jolla arvioidaan ehdotettujen riskien minimointitoimien tehoa, ja havainnoivan tutkimuksen, jossa arvioidaan käyttöä, tehon puutetta ja välineen käytön epäonnistumista.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että adrenaliiniautoinjektoreiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että hyväksytyt tuotetietojen muutokset ja edellä mainitut riskien minimointitoimet toteutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti adrenaliiniautoinjektoreita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea tarkasteli kaikkia saatavissa olevia ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja siitä, siirtyykö autoinjektorilla annettu adrenaliini lihakseen vai ihon alle, mukaan lukien myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot sekä terveydenhuollon ammattilaisten, asiantuntijoiden ja lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) kuulemisten tulokset.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että anekdoottiset ja retrospektiiviset todisteet tukevat hyvin adrenaliinin tehoa anafylaksian hoidossa, että adrenaliinin turvallisuus on määritetty selvästi ja että turvallisuusprofiili on osoitettu vahvaksi varsinkin silloin, kun adrenaliinia annetaan lihakseen.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että hätätilanteessa suositeltava antoreitti on lihakseen, joskin laskimonsisäinen annostelu voi olla aiheellista vakavissa tapauksissa.

- Lääkevalmistekomitea totesi, että useat tekijät, kuten neulan pituus, välineen toimintamekanismi, iholle asettamiskulma, välineen aktivointiin käytettävä voima sekä potilaiden tai hoitavien henkilöiden halu ja kyky käyttää välinettä, voivat vaikuttaa siihen, siirtyykö adrenaliini lihakseen vai ihonalaiseen kudokseen adrenaliiniautoinjektoreita käytettäessä. Potilaiden, hoitavien henkilöiden ja terveydenhuollon ammattilaisten asianmukaista koulutusta pidettiin ensiarvoisen tärkeänä.
- Lääkevalmistekomitea totesi, että erilaisten autoinjektoreiden tuotetietoihin on hyvä lisätä varotoimia ja varoituksia siitä, että yksi pistos ei välttämättä riitä. Lisäksi suositellaan määräämään potilaalle kaksi kynää, joita on pidettävä aina mukana, ja opettamaan potilaan läheisille autoinjektorin käyttö sekä ilmoittamaan neulan pituus.
- Lääkevalmistekomitea suositteli myös riskien minimointitoimia, kuten koulutusmateriaalia, joka toimitetaan ja josta sovitaan riskinhallintasuunnitelmissa. Lääkevalmistekomitea piti tarpeellisena tehdä farmakokineettinen/farmakodynaaminen tutkimus, jonka avulla saadaan kuva siitä, miten eri tekijät vaikuttavat adrenaliinin jakautumiseen, altistumiseen ja vaikutukseen, kun adrenaliinia annetaan autoinjektorilla.

Lääkevalmistekomitea totesi, että adrenaliiniautoinjektoreiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että myyntilupia koskevia ehtoja noudatetaan ja suositellut tuotetietojen muutokset ja muut riskien minimointitoimet toteutetaan.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee kaikkien liitteessä 1 mainittujen lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamista direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset on esitetty liitteessä III.

Myyntilupia koskevat ehdot on esitetty liitteessä IV.