

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
для лікарського засобу
ЕпіПен 0,3 мг/ ЕпіПен Юніор 0,15 мг
розчин для ін'єкцій у попередньо наповненій ручці з адреналіном

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу ЕпіПен 0,3 мг/ ЕпіПен Юніор 0,15 мг. У ПУР детально розповідається про важливі ризики, пов'язані із розчином для ін'єкцій у попередньо наповненій ручці з адреналіном, як ці ризики знизити (мінімізувати), а також як отримати додаткову інформацію щодо ризиків та невизначеності, асоційованих із застосуванням, пов'язані із застосуванням лікарського засобу ЕпіПен 0,3 мг/ ЕпіПен Юніор 0,15 мг попередньо наповненою ручкою з адреналіном (відсутня інформація).

В інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЕпіПен 0,3 мг/ ЕпіПен Юніор 0,15 мг надається важлива інформація медичним працівникам та пацієнтам щодо його застосування.

I. Лікарські засоби та їх використання за призначенням

Лікарський засіб ЕпіПен 0,3 мг/ ЕпіПен Юніор 0,15 мг схвалений для застосування з метою екстреного лікування тяжких алергічних реакцій (анафілаксії), наприклад, вжалення або укуси комах, реакція на продукти, ліки та інші алергени, а також ідіопатична або фізична анафілаксія.

Лікарський засіб ЕпіПен/ ЕпіПен Юніор призначаються для негайного введення пацієнтам з визначеним підвищеним ризиком виникнення анафілаксії, включаючи осіб з анафілактичними реакціями в анамнезі. Він містить в якості діючої речовини адреналін (епінефрин), і його вводять у вигляді ін'єкції у попередньо наповненій ручці (шприц-тюбик) у дозі 300 мкг (ЕпіПен®) та у дозі 150 мкг (ЕпіПен® Юніор).

II. Ризики, пов'язані з лікарськими засобами, та заходи щодо мінімізації або подальшої характеристики цих ризиків

Важливі ризики, пов'язані з лікарським засобом ЕпіПен/ЕпіПен Юніор, а також заходи з мінімізації таких ризиків наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, визначені для лікарських засобів, можуть включати:

- Конкретну інформацію, наприклад попередження, запобіжні заходи та поради щодо коректного використання, зазначені в інструкції для медичного застосування, адресовані пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;
- Зареєстрований розмір пакування - кількість лікарського засобу в упаковці обрана таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу;
- Статус відпуску лікарського засобу - спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнтам (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти низити (мінімізувати) ризики.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризику.

На додаток до цих заходів інформацію щодо побічних реакцій (небажаних явищ) збирають постійно та регулярно здійснюють її аналіз, включаючи оцінку Періодично оновлюваного звіту з безпеки (ПОЗБ), для забезпечення можливості впровадження, за необхідності, невідкладних заходів. Таки заходи становлять рутинну діяльність в межах фармаконагляду.

У випадку лікарського засобу ЕпіПен / ЕпіПен Юніор ці рутинні заходи доповнюються додатковими заходами зі зниження (мінімізації) ризиків, зазначеними під відповідними ризиками нижче.

II.A

II.B Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики для лікарського засобу ЕпіПен / ЕпіПен Юніор, є ризики, у зв'язку з якими необхідні спеціалізовані заходи для подальшого визначення або мінімізації таких ризиків, для забезпечення безпеки застосування лікарського засобу пацієнтами. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані чи потенційні. Визначеними ризиками є проблеми, щодо яких є достатнє підтвердження зв'язку з застосування лікарського засобу ЕпіПен / ЕпіПен Юніор. Потенційні ризики - це проблеми, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, яка наразі відсутня і яку потрібно збирати.

Таблиця 1 Частина VI: Резюме проблем безпеки

Перелік важливих ризиків та відсутня інформація	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none">• Несправність пристрою• Випадкове введення• Відсутність ефективності (через неправильне поводження або відсутність ефективності, коли не повідомлялося про неправильне поводження чи несправність пристрою).
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none">• Серйозна алергічна реакція на вміст метабісульфіту натрію в лікарському засобі ЕпіПен• Серйозна небажана реакція з боку серцево-судинної системи у схильних до цього пацієнтів
Відсутня інформація	Відсутні

II.C Резюме важливих ризиків

Важливий визначений (ідентифікований) ризик: Несправність пристрою	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	<p>Лікарський засіб ЕпіПен / ЕпіПен Юніор показаний при екстреному лікуванні тяжких алергічних реакцій (анафілаксія). Анафілаксія є важливою небезпечною для життя медичною ситуацією.</p> <p>Несправність пристрою перешкоджатиме адекватному лікуванню і, отже, може спричинити смерть. Через процедуру розгляду відповідно до статті 31 Директиви 2001/83/ЕС, Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) дійшло висновку, що важливі проблеми безпеки, пов'язані з «несправністю пристрою» повинні бути включені в ПУР.</p> <p>На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, таких як дані доклінічних досліджень, підтверджені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та джерела спонтанних даних, включаючи опубліковану літературу, і через можливі небажані клінічні результати, пов'язані з цим, цю проблему безпеки класифікували як важливий ідентифікований/ потенційний ризик.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Не застосовується.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику</p> <ul style="list-style-type: none"> • Навчальні матеріали
Важливий ідентифікований ризик: Випадкове введення	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	<p>Після процедури розгляду відповідно до статті 31 Директиви 2001/83/ЕС, Комітет з лікарських засобів для людини (СНМР) дійшов висновку, що випадкова ін'єкція повинна розглядатися як одна з важливих проблем безпеки для шприц-тюбиків з адреналіном. Випадкова пальцева ін'єкція адреналіну через попередньо наповнену ручку – це відомий ризик цих дозувальних пристроїв. У ретроспективному огляді було зареєстровано 15190 травм голкою при введенні адреналіну через шприц-тюбик між 1994 та 2007 роками. Загалом, 60% травм були зареєстровані між 2003 та 2007 роками, а пацієнти, які повідомили про ненавмисну ін'єкцію, мали середній вік 14 років. Через сильнодіючий місцевий судинозвужувальний ефект епінефрину випадкова ін'єкція в пальці, руки або ноги може призвести до периферичної ішемії, яка потребує лікування в деяких випадках. На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, таких як дані доклінічних досліджень, підтверджені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та джерела спонтанних даних, включаючи опубліковану літературу, і через можливі небажані клінічні результати, пов'язані з цим, цю проблему безпеки класифікували як важливий ідентифікований/ потенційний</p>

	ризик.
Фактори ризику та групи ризику	Випадкові ін'єкції здійснюються або самим пацієнтом, медичними працівниками (НСП) або іншими особами при спробі лікування пацієнта. У деяких випадках пацієнти або медпрацівники повідомляють, що вони використовували попередньо наповнену ручку, термін дії яких скінчився, для тренувань, які призвели до випадкової ін'єкції. У 2010 році стрілка на етикетці помилково вказувала на кришку замість кінця голки, що могло б сприяти введенню в оману пацієнтів, що призвело до невдачі при самостійному введенні.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику <ul style="list-style-type: none"> • Навчальні матеріали
Важливий ідентифікований ризик: Відсутність ефективності (через неправильне поводження або відсутність ефективності, коли не повідомлялося про неправильне поводження чи несправність пристрою).	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	Незважаючи на високу ефективність, повідомляється, що навіть раннє та повторне введення епінефрину не запобігає летальним випадкам у 12% до 14% анафілактичних подій. Після процедури розгляду відповідно до статті 31 Директиви 2001/83/ЕС, Комітет з лікарських засобів для людини (СНМР) дійшов висновку, що відсутність ефективності повинна розглядатися як одна з
Важливий ідентифікований ризик: Відсутність ефективності (через неправильне поводження або відсутність ефективності, коли не повідомлялося про неправильне поводження чи несправність пристрою).	
	з важливих проблем безпеки для шприц-тюбиків з адреналіном. Комітет СНМР висловлює занепокоєння, чи довжина голки в схвалених попередньо наповнених ручок з адреналіном ЄС є достатньою для доставки дози внутрішньом'язово, і рекомендував кожному ВРП провести пошукове дослідження фармакокінетики/ фармакодинаміки (ФК/ ФД) для власних попередньо наповнених ручок з адреналіном, щоб зрозуміти вплив різних факторів на розподіл, дію та активність адреналіну при їхньому застосуванні через попередньо наповнену ручку з адреналіном. На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, таких як дані доклінічних досліджень, підтверджені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та джерела спонтанних даних, включаючи опубліковану літературу, і через можливі небажані клінічні результати, пов'язані з цим, цю проблему безпеки класифікували як важливий ідентифікований/ потенційний ризик.

Фактори ризику та групи ризику	<p>Відсутність ефективності через неправильне поводження: Попередньо наповнені ручки використовуються будь-якою віковою групою, а також пацієнтами, доглядачами або медичними працівниками у небезпечних для життя та стресових надзвичайних ситуаціях. Отже, не можна обґрунтовано очікувати, що помилки при використанні можна повністю уникнути/ запобігти. Не можна було визначити конкретну групу ризику.</p> <p>Відсутність ефективності, коли не повідомлялося про неправильне поводження чи несправність пристрою: Хоча і будучи високоефективним, епінефрин не повністю знімає ризик смертності від анафілаксії. Це означає, що навіть після раннього самостійного введення епінефрину анафілаксія може мати летальний результат. Це може бути пов'язано з низкою різних факторів, таких як конституція та супутні захворювання пацієнта, тип та ступінь впливу алергенів, погана абсорбція епінефрину (наприклад, через випадкове підшкірне введення), резистентність до епінефрину або необхідність повторних доз.</p> <p>Комітет СМР висловлює занепокоєння, чи довжина голки в схвалених попередньо наповнених ручок з адреналіном ЄС є достатньою для доставки дози внутрішньом'язово. Для визначення пацієнтів, яким підходять поточні пристрої для введення, потрібно краще зрозуміти глибину проникнення ін'єкції адреналіну за допомогою цих пристроїв. Як результат, комітет СМР наголосив на необхідності отримання даних за допомогою подальших досліджень та рекомендував кожному ВРП провести пошукове дослідження ФК/ ФД для власних попередньо наповнених ручок з адреналіном, щоб зрозуміти вплив різних факторів на розподіл, дію та активність адреналіну при їхньому застосуванні через попередньо наповнені ручки з адреналіном.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику</p> <ul style="list-style-type: none">• Навчальні матеріали
Додаткові заходи фармаконагляду	<p>Дослідження ФК/ ФД (Внутрішній номер компанії «Майлан» EPIN-15083, EudraCT № 2016-00010429) було проведено у відповідь на процедуру розгляду відповідно до статті 31 Директиви 2001/83/ЄС щодо шприц-тюбиків з адреналіном, що продаються в Європейському Союзі (ЄС) 25 квітня 2014 року.</p>

Важливий потенційний ризик: Серйозна алергічна реакція на вміст метабісульфіту натрію в лікарському засобі ЕпіПен

<p>Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу</p>	<p>Метабісульфіт натрію зазвичай використовується як консервант у лікарських засобів, і кожен наявний у продажу препарат епінефрину містить метабісульфіт натрію. У попередньо наповненій ручці з адреналіном він запобігає потемнінню, що знижує його ефективність. Метабісульфіт рідко може викликати тяжкі реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілактичні симптоми та бронхоспазм у сприйнятливих осіб, особливо у пацієнтів з астмою в анамнезі. У пацієнтів, які страждають на астму, метабісульфіт може викликати сильні респіраторні симптоми в межах від 5 до 13%. Згідно з опублікованими даними, частота позитивних результатів шкірних алергічних тестів при метабісульфіті коливається від 1,4% до 4%, але лише деякі автори змогли довести справжню залежність між позитивними результатами тесту та впливом цього алергену. Симптомами алергічних реакцій на метабісульфіт натрію є бронхоспазм, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, нудота, біль у животі, діарея, судоми, а також анафілактичні та анафілактоїдні реакції. На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, таких як дані доклінічних досліджень, підтвержені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та джерела спонтанних даних, включаючи опубліковану літературу, і через можливі небажані клінічні результати, пов'язані з цим, цю проблему безпеки класифікували як важливий ідентифікований/ потенційний ризик.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Пацієнти з алергією на сульфіти, чутливі особи, особливо пацієнти з астмою в анамнезі.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику</p>

Важливий потенційний ризик: Серйозна алергічна реакція на вміст метабісульфіту натрію в лікарському засобі ЕпіПен®	
	<ul style="list-style-type: none"> • Не застосовується, оскільки немає додаткових заходів з мінімізації ризику для цієї проблеми безпеки
Важливий потенційний ризик: Серйозна небажана реакція з боку серцево-судинної системи у схильних до цього пацієнтів	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	<p>Потенційний ризик «серйозна небажана реакція з боку серцево-судинної системи у схильних до цього пацієнтів» був включений та обговорений в ПУР на вимогу Управління охорони здоров'я Німеччини (Федеральний інститут лікарських засобів та медичних виробів - VfArM). Розвиток побічних реакцій у кожного п'ятого пацієнта з серцевим захворюванням спостерігався в проспективному обсерваційному дослідженні, за участі 966 стаціонарних пацієнтів з серцевим захворюванням Кауром та ін., що вказує на серйозну ситуацію.</p> <p>На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, таких як дані доклінічних досліджень, підтверджені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та джерела спонтанних даних, включаючи опубліковану літературу, і через можливі небажані клінічні результати, пов'язані з цим, цю проблему безпеки класифікували як важливий ідентифікований/ потенційний ризик.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Пацієнти, у яких є захворювання серця, мають підвищений ризик побічних реакцій. Адреналін слід призначати пацієнтам, а також тим, хто страждає на діабет, гіпертиреоз, гіпертонію та людей похилого віку лише в тому випадку, якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик. Існує ризик виникнення побічних реакцій після введення епінефрину пацієнтам з високим внутрішньоочним тиском, вираженим порушенням функції нирок, аденомою простати, що призводить до утворення залишкової сечі, гіперкальціємії та гіпокаліємії. Пацієнтів з цими станами необхідно ретельно проінструктувати щодо обставин, за яких слід застосовувати лікарський засіб ЕпіПен.</p>

Важливий потенційний ризик: Серйозна небажана реакція з боку серцево-судинної системи у схильних до цього пацієнтів

Заходи з мінімізації ризику	Стандартні заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику: <ul style="list-style-type: none"> • Не застосовується, оскільки немає додаткових заходів з мінімізації ризику для цієї проблеми безпеки
-----------------------------	--

II.D Запланований план розвитку в післяреєстраційний період

II.D.1 Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовується.

II.C.2 Перелік досліджень в плані розвитку в післяреєстраційний період

Дослідження/тип виду діяльності, назва та категорія (1-3)	Цілі	Проблеми безпеки, що розглядаються	Статус	Дата подання проміжного та остаточного звіту
Вивчення зниження (мінімізації) ризиків, адресоване медпрацівникам.	Оцініть, як призначають лікарі ЕпіПен/ ЕпіПен Юніор щодо використання наданого навчального матеріалу для отримання інформації про пацієнтів.	Попередньо напоанена ручка не працює в критичній ситуації Випадкове введення Відсутній або знижений ефект ін'єкції.	Завершено. Опитування для оцінки зрозумілості навчального матеріалу проводилось з травня по червень 2014 року в Німеччині. Опитування щодо оцінки додаткових матеріалів для лікарського засобу ЕпіПен проводилось з листопада по грудень 2014 року у Великобританії.	Результати опитувань були надіслані Шведським агентством медичних препаратів 18 вересня 2014 року у відповіді MEDA на запитання ПОЗБЛЗ для Швеції та звіту про оцінку ПУР.

Дослідження/тип виду діяльності, назва та категорія (1-3)	Цілі	Проблеми безпеки, що розглядаються	Статус	Дата подання проміжного та остаточного звіту
Обстеження реєстру пацієнтів, які застосовують лікарського засобу ЕпіПен (неекспериментальне дослідження).	Оцініть, як ЕпіПен: призначається лікарями за призначенням та частотою; застосовується пацієнтами в плані придбання, терапевтичного введення та утилізації.	Додаткова діяльність фармаконагляду щодо оцінки розвитку витрат протягом двох років після відшкодування коштів, отриманих від бельгійської системи охорони здоров'я RIZIV/INAMI.	Дослідження завершено Початок: березень 2012 року. Кінець: лютий 2014 року	Результати опитування були подані в бельгійську систему охорони здоров'я RIZIV/INAMI у квітні 2014 року.
Дослідження ФК/ФД (Внутрішній номер компанії «Майлан» EPIN-15083, EudraCT № 2016-00010429): Дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ ФД) для оцінки впливу адреналіну (епінефрину) після внутрішньом'язового введення попередньо наповненій ручки Fastjekt® (0,3 мг; компанія «Майлан») у дорослих добровольців з різною відстані від шкіри до м'язів.	Порівняти ФК/абсорбцію адреналіну (AUC, C _{max} , t _{max}) внутрішньом'язового (в/м) введення лікарського засобу ЕпіПен (адреналіну) попередньо наповненій ручці (0,3 мг) у порівнянні зі стандартним обладнанням шприц/голка у середню передньолатеральну ділянку стегна у здорових добровольців Порівняти ФК/абсорбцію адреналіну в лікарському засобі ЕпіПен	Проблеми безпеки: Відсутність ефективності (коли не повідомлялося про неправильне поводження чи несправність).	Дослідження завершено Отримання лікування першим пацієнтом: 15 серпня 2017 року Останній візит останнього пацієнта: 08 листопада 2017 року.	Звіт про дослідження переданий уповноваженому органу в червні 2018 року.

Дослідження/тип виду діяльності, назва та категорія (1-3)	Цілі	Проблеми безпеки, що розглядаються	Статус	Дата подання проміжного та остаточного звіту
(STMD) у стегні	та шприца плацебо, що вводиться у середню передньолатеральну ділянку стегна -Для порівняння параметрів ФД: частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний/діастолічний артеріальний тиск (САТ/ ДАТ)			