

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Automātiskie inžektori tika izgudroti pagājušā gadsimta sešdesmitajos gados, pateicoties Amerikas Savienoto Valstu militārajā nozarē veiktajai pētniecībai. Sākotnēji tos izmantoja atropīna ievadīšanai lauka apstākļos. Atropīns ir pretinde bioloģiskajos ieročos izmantotajiem līdzekļiem ar nervu paralītisko iedarbību. Pirmie automātiskie adrenalīna inžektori (AAI) tika izstrādāti un ieviesti pirms aptuveni 25 gadiem ASV medicīnisko preču tirgū. Automātiskos adrenalīna inžektorus nozīmē reizēs, kad jāsniedz neatliekamā medicīniskā palīdzība smagas alerģiskas reakcijas (anafilakses) gadījumā, ko izraisījis, piemēram, insekta dzēliens vai kodums, pārtika, zāles un citi alergēni, kā arī idiopātiskās vai fiziskas slodzes izraisītas anafilakses gadījumā.

Apvienotās Karalistes Zāļu un veselības aprūpes produktu regulatīvā aģentūra (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency — MHRA*) veica visu reģistrēto automātisko adrenalīna inžektoru pārskatīšanu, lai noteiktu visefektīvāko vietu injicēšanai, pārlicinātos par lietošanas pamācības saprotamību, kā arī noskaidrotu vispiemērotāko automātiskā inžektora adatas garumu adrenalīna intramuskulārai (IM) injicēšanai. Viens no svarīgākajiem pārskata secinājumiem ir tāds, ka nav neapgāžamu pierādījumu tam, ka ar injicēšanas ierīcēm var intramuskulāri ievadīt adrenalīnu visiem pacientiem. Pacientu atšķirīgais ādas slāņa biezums līdz muskulim (*Skin-to-muscle Depth — STMD*), dzimums, adatas garums un ierīces mehānisms ir nozīmīgi faktori, kas nosaka, vai zāles tiks ievadītas intramuskulāri (IM) vai subkutāni (*Subcutaneously — SC*). Pēc tam jautājums tika nodots izskatīšanai Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu.

Ir noteikts, ka adrenalīna izmantošana anafilakses ārstēšanai ir pirmais ieteicamais ārstēšanas veids. Adrenalīna iedarbīgumu anafilakses ārstēšanā apstiprina uz atsevišķiem novērojumiem balstīti un retrospektīvi pierādījumi. Arī adrenalīna drošums ir vispāratzīts, un adrenalīnam ir īpaši stabili drošības rādītāji attiecībā uz intramuskulāro (IM) ievadīšanu. Ieteicamais ievadīšanas veids ārkārtas situācijās ir intramuskulārā (IM) injicēšana, taču atsevišķos gadījumos atļauts nozīmēt arī intravenozo injicēšanu. Publicētie klīnisko pētījumu dati liecina, ka absorbcijas pakāpe paildzinās, ja adrenalīnu ievada subkutāni (SC).

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi pieejamo pirmsklīnisko un klīnisko pētījumu datu kopumu par adrenalīna ievadīšanu ar automātisko inžektoru, kā arī to, vai informācija par izstrādājumu satur skaidrus un detalizētus norādījumus par tā pareizu lietošanu. Komiteja arī ņēma vērā rezultātus, kas tika iegūti, apspriežoties ar veselības aprūpes profesionāļiem, ekspertiem un Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*).

Pastāv vispārpieņemts uzskats, ka intramuskulārā (IM) ievadīšana ir labāka par subkutānu (SC) ievadīšanu, ja mērķis ir sasniegt tādu plazmas adrenalīna pieauguma ātrumu un līmeni, kas ir visefektīvākais anafilakses ārstēšanā. Tomēr trūkst pierādījumu tam, ka pat optimālos apstākļos adrenalīna intramuskulārā (IM) ievadīšana visiem pacientiem ar šobrīd pieejamajiem un ES reģistrētajiem automātiskajiem inžektoriem var nodrošināt, ka vienreizēja injekcija būs pietiekama, pat ja zāles ir ievadītas intramuskulāri (IM). Ja ar vienu intramuskulāru (IM) injekciju nepietiek, ieteicams veikt otru injekciju.

Lielākā daļa pierādījumu par adrenalīna iekļūšanu audos balstās uz pirmsklīniskiem datiem, izmantojot želatīna vai cūkas modeli. Lai gan šie pirmsklīniskie piemēri parāda, ka adrenalīns tiek lielākā vai mazākā mērā izvadīts tālāk aiz adatas gala, *CHMP* uzskatīja, ka joprojām saglabājas šaubas par to, cik reprezentatīvi šie modeļi ir attiecībā uz cilvēku audiem.

Farmakokinētisko pētījumu rezultāti (*Simons, 1998¹, 2001²*) apstiprina vadlīnijās sniegto ieteikumu (piemēram, Apvienotās Karalistes vadlīnijās par atdzīvināšanu), ka intramuskulāra injekcija ir ieteicamais zāļu ievadīšanas veids anafilakses ārstēšanai, sniedzot pirmo neatliekamo palīdzību, lai novērstu fatālu iznākumu.

Galvenie pieejamie klīniskie dati ir vērsti uz to, lai atspoguļotu ādas slāņa biezumu līdz muskulim (STMD) pieaugušajiem un bērniem, un *CHMP* atzīmēja, ka starp pētījumiem pastāv nekoncekvence, jo dažos pētījumos nav konstatēta saikne starp ādas slāņa biezumu līdz muskulim (STMD) un ķermeņa masas indeksu (BMI) vai svaru (*Song (2005)³, Stecher (2009)⁴*), savukārt citos pētījumos šāda saikne ir konstatēta (*Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶*).

Tomēr pastāv vienprātība, ka kopumā daudzu pacientu — gan pieaugušo, gan bērnu — ādas slāņa biezums līdz muskulim (STMD) ir lielāks nekā šobrīd pieejamo automātisko adrenalīna injektoru adatu garums.

Ādas slāņa biezums līdz muskulim (STMD) ir tikai viens no faktoriem, kas ietekmē to, vai adrenalīns nonāks muskuļu slānī. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) bija vienisprātis, ka, izmantojot automātisko adrenalīna inžektoru, pastāv vairāki faktori, no kuriem ir atkarīgs, vai adrenalīns tiek ievadīts muskulī vai subkutānajos audos.

Vēl viens faktors ir adatas garums, un Apvienotās Karalistes Atdzīvināšanas padomes vadlīnijās ir pausts ieteikums izmantot 25 mm adatu, kas ir vispiemērotākā intramuskulārām injekcijām, tomēr *CHMP* norāda, ka minētās vadlīnijas ir sagatavotas lietošanai slimnīcās, kurās veselības aprūpes profesionāļi adrenalīnu parasti injicē, izmantojot manuālu adatu un šļirci, nevis automātisko inžektoru.

Tāpat zināma nozīme ir arī citiem faktoriem, piemēram, ierīces darbības mehānismam (ar atsperes noslogojumu vai bez tā) un ievadīšanas paņēmienam (ātra injekcija vai inžektora novietošana nepieciešamajā vietā un piespiešana), slīpumam, kādā adata tiek ievadīta ādā, kā arī spēkam, kas jāizmanto ierīces aktivizēšanai. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) atzīmēja, ka starp pētījumiem nav koncekvences attiecībā uz audu saspiešanu injekcijas laikā. Daži pētnieki uzskata, ka intramuskulāra (IM) injekcija ir iespējama pat, ja adatas garums ir mazāks nekā ādas slāņa biezums līdz muskulim (STMD), jo, injicēšanas laikā ar ierīci saspiežot subkutānos audus, iespējams kompensēt nepietiekamo adatas garumu. No otras puses, citi pētnieki ir izteikuši viedokli, ka saspiešanas laikā tiek saspīests drīzāk muskulis, nevis subkutānie audi un tādēļ šāda saspiešana nekompensē nepietiekamu adatas garumu. Jāņem vērā arī barjera, ko rada virspusējā fascija — šķiedraudi, kas aptver muskuli. Līdz brīdim, kad tiks atrisinātas šīs neskaidrības, ir nepieciešami daudz noteiktāki pierādījumi par adrenalīna ievadīšanas ātrumu un daudzumu cilvēka ķermenī, izmantojot dažādus automātiskos adrenalīna inžektorus, un, balstoties uz šiem pierādījumiem, iespējams, varētu noteikt injicēšanas vietu.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) atzina, ka ļoti svarīgi ir arī tas, lai pacienti un/vai aprūpētāji ievērotu automātisko inžektoru lietošanas kārtību, kā tas apstiprināts *Brown J et al (2015)⁷* pētījumā. Tas, ka 15 % māšu nespēja sekmīgi veikt dūrienu ar automātisko inžektoru, apliecina, ka jāuzlabo

¹ 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

² 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

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 and Laine Keahey. Epinephrine Auto-injectors: Is Needle Length Adequate for Delivery of Epinephrine Intramuscularly? *Paediatrics*. 2009, 124(1):p 65-70

⁵ 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.

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.

pacientu apmācības rīki un šādas mācības jāatkārto regulāri. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) piekrita, ka pareizai pacientu, un/vai aprūpētāju un veselības aprūpes profesionāļu apmācībai un visaptverošiem mācību materiāliem ir neatsverama nozīme.

Komiteja atzīmēja, ka trūkst klīnisku pierādījumu no nejaušas izlases kārtā veiktiem kontrolētiem izmēģinājumiem, kam par iemeslu ir loģistiska un ētiska rakstura problēmas, kas saistītas ar šādu izmēģinājumu veikšanu ārkārtas situācijās, jo īpaši attiecībā uz ar placebo kontrolētā pētījumā. Tomēr *CHMP* uzskatīja, ka būtu jāapsver iespēja veikt farmakokinētiskus un farmakodinamiskus pētījumus ar fiziski veselīgiem brīvprātīgajiem, kuri pārstāvētu plašu fenotipu diapazonu, vai attēlveidošanas pētījumus ar fiziski veselīgiem brīvprātīgajiem, lai izprastu dažādu faktoru ietekmi uz adrenalīna izplatību, iedarbību un efektivitāti, ievadot to ar automātisku adrenalīna inžektoru.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) lūdza ekspertiem sniegt ieteikumus par attēlveidošanas vai farmakokinētisko pētījumu vai jebkādu citu izmēģinājumu vai testu, ko varētu veikt, iespējamību, kā arī lūdza Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) sniegt ieteikumus par potenciālajām datubāzēm vai citiem datu avotiem, kas var saturēt informāciju par faktisko ierīces lietošanu.

Apspriešanās iesaistītie neatkarīgie eksperti vienbalsīgi piekrita, ka būtu lietderīgi veikt farmakokinētisko pētījumu attiecībā uz cilvēkiem, lai iegūtu informāciju par vielas ievadīšanas optimālajiem parametriem. Tāpat arī viņi minēja iespēju apkopot farmakodinamiskos datus tā paša pētījuma ietvaros. Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) uzskatīja, ka nav tādu zināmu datu avotu, kas ļautu izmantot formālu epidemioloģisku pieeju, lai izvērtētu automātisko adrenalīna inžektoru faktisko lietošanu vai šo ierīču kļūmes Eiropas Savienībā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) atzīmēja, ka kopumā pastāv liela konsekvence attiecībā uz informāciju par dažādiem automātisko inžektoru izstrādājumiem, jo īpaši attiecībā uz galvenajiem ziņojumiem, kas norāda, ka, piemēram, pēc vienreizējas vielas ievadīšanas nekavējoties jāvērtē pēc medicīniskās palīdzības, ka izstrādājums jālieto piesardzīgi atsevišķiem pacientiem un ka adrenalīns jāievada intramuskulāri, lai maksimāli palielinātu iespēju gūt pozitīvus rezultātus anafilakses ārstēšanā. Tomēr *CHMP* uzskatīja, ka dažiem informācijas punktiem nepieciešams padziļinātāks skaidrojums.

Tādēļ *CHMP* ieteica veikt izmaiņas informācijā par izstrādājumu, lai atspoguļotu šaubas par to, vai vienreizēja vielas ievadīšana ir pietiekama jebkurā situācijā un lai ieteiktu, ka pacientiem jāparaksta divi pildspalvveida inžektoru, kuri viņiem vienmēr jānēsā līdz, kā arī lai iekļautu ieteikumu, ka pacientu tuvākajiem cilvēkiem jābūt apmācītiem automātisko adrenalīna inžektoru (AAI) lietošanā, un informāciju par adatu garumu. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) arī ieteica turpmākus riska mazināšanas pasākumus, tostarp izglītības materiālus, kas jāiesniedz un jāaskaņo ar riska pārvaldības plānu starpniecību. Izglītības materiāli ietver, bet neaprobežojas ar mācību ierīci, audiovizuālu mācību materiālu un ierīces parakstītājiem paredzētu kontrolosarakstu, kura mērķis ir veicināt diskusiju starp ierīces parakstītāju un pacientu un sniegt pietiekamu informāciju par optimālo izstrādājuma lietošanas veidu, vielas ievadīšanu un izstrādājuma uzglabāšanu.

Turklāt *CHMP* noteica, ka obligāti jāveic farmakokinētisks un/vai farmakodinamisks pētījums, lai izprastu dažādu faktoru ietekmi uz adrenalīna izplatību, iedarbību un efektivitāti, ievadot to ar automātisku adrenalīna inžektoru, un mudināja, ka, iespējams, jāveic pētījums, lai izvērtētu ierosināto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, kā arī jāveic pētījums ar novērošanu, lai izvērtētu ierīces lietošanu, nepietiekama iedarbīguma gadījumu biežumu un ierīces kļūmes.

Komiteja secināja, ka automātisko adrenalīna inžektoru ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ņemot vērā saskaņotās izmaiņas informācijā par izstrādājumu un iepriekšminētos papildu riska mazināšanas pasākumus.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- *CHMP* attiecībā uz automātiskajiem adrenalīna inžektoriem ievēroja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu;
- *CHMP* ņēma vērā pieejamo pirmsklīnisko un klīnisko datu kopumu, lai informētu, vai ar automātisku inžektoru adrenalīns tiek ievadīts intramuskulāri vai subkutāni, tostarp reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegto informāciju, kā arī apspriedes ar veselības aprūpes profesionāļiem, ekspertiem un Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju (*PRAC*);
- *CHMP* ņēma vērā, ka adrenalīna iedarbīgumu anafilakses ārstēšanā apstiprina uz atsevišķiem novērojumiem balstīti un retrospektīvi pierādījumi un ka arī adrenalīna drošība ir vispārāzīta, un ka tam ir bijuši stabili drošības rādītāji, jo īpaši, izmantojot intramuskulāro ievadīšanu;
- *CHMP* ņēma vērā, ka ieteicamais adrenalīna ievadīšanas veids ārkārtas situācijā ir intramuskulārā injekcija, taču atsevišķos gadījumos atļauts nozīmēt arī intravenozu ievadīšanu;
- *CHMP* ņēma vērā, ka, izmantojot automātisko adrenalīna inžektoru, vairāki faktori var ietekmēt to, vai adrenalīns tiek ievadīts muskulī vai subkutānajos audos, piemēram, adatas garums, ierīces darbības mehānisms, novietojuma leņķis uz ādas, ierīces aktivizēšanai pielietotais spēks un tas, vai pacients un/vai aprūpētājs ievēro lietošanas norādījumus. Īpaši svarīga ir gan pacientu un/vai aprūpētāju, gan veselības aprūpes profesionāļu apmācība un izglītība šajā jomā;
- *CHMP* atzīmēja, ka informācija par dažādiem automātisko inžektoru izstrādājumiem būtu jāatjaunina, lai iekļautu brīdinājumus un piesardzības pasākumus saistībā ar šaubām, vai vienreizēja vielas ievadīšana ir pietiekama jebkurā situācijā, un lai ieteiktu, ka pacientiem jāparaksta divi pildspalvveida inžektori, kuri viņiem vienmēr jānēsā līdzī, un ka pacientu tuvākajiem cilvēkiem jābūt apmācītiem ierīces lietošanā, kā arī jābūt iekļautai informācijai par adatu garumu;
- *CHMP* secināja, ka ir nepieciešami turpmāki riska mazināšanas pasākumi, piemēram, izglītības materiāli, kuri jāiesniedz un jāaskaņo ar riska pārvaldības plānu starpniecību. Tāpat arī *CHMP* secināja, ka ir nepieciešams veikt farmakokinētisku un/vai farmakodinamisku pētījumu, lai izprastu dažādu faktoru ietekmi uz adrenalīna izplatību, iedarbību un efektivitāti, ievadot to ar automātisku adrenalīna inžektoru.

Komiteja secināja, ka automātisko adrenalīna inžektoru ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, balstoties uz reģistrācijas apliecību nosacījumiem un ņemot vērā izmaiņas informācijā par izstrādājumu un pārējos ieteiktos riska mazināšanas pasākumus.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu *CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas apliecību noteikumus, kas attiecas uz visiem I pielikumā minētajiem medicīnas izstrādājumiem un tiem izstrādājumiem, kuru īpašību kopsavilkuma attiecīgajās sadaļās un zāļu lietošanas pamācībās veiktās izmaiņas ir izklāstītas III pielikumā.

Nosacījumi, kas ietekmē reģistrācijas apliecības, ir izklāstīti IV pielikumā.