PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

EURneffy 1 mg nosový roztokový sprej v jednodávkovom obale
EURneffy 2 mg nosový roztokový sprej v jednodávkovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

EURneffy 1 mg nosový roztokový sprej v jednodávkovom obale

Každý jednodávkový obal dodáva 1 mg adrenalínu (epinefrínu) v 100 mikrolitroch.

EURneffy 2 mg nosový roztokový sprej v jednodávkovom obale

Každý jednodávkový obal dodáva 2 mg adrenalínu (epinefrínu) v 100 mikrolitroch.

Pomocné látky so známym účinkom

Benzalkónium-chlorid 40 mikrogramov v jednodávkovom obale.
Disiričitan sodný 5 mikrogramov v jednodávkovom obale.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Nosový roztokový sprej

Roztok je číry a bezfarebný až ružovo-hnedý.

Roztok s pH 3,0 – 5,5 a osmolalitou 325 – 560 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EURneffy je indikovaný na urgentnú liečbu alergických reakcií (anafylaxie) spôsobených bodnutím alebo uštipnutím hmyzom, potravinami, liekmi a inými alergénmi, ako aj pri idiopatickej alebo anafylaxii vyvolanej telesnou námahou. Liečba je indikovaná dospelým a deťom vo veku od 4 rokov, s telesnou hmotnosťou 15 kg alebo väčšou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tento liek sa má podať pri prvých príznakoch závažnej alergickej reakcie I. typu.

Odporúčaná úvodná dávka u detí vo veku od 4 rokov a s hmotnosťou 15 kg až 30 kg je jedno nazálne podanie 1 mg adrenalínu.

Odporúčaná úvodná dávka u dospelých a detí vo veku od 4 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo väčšou je jedno nazálne podanie 2 mg adrenalínu.

Pacientovi treba odporučiť, aby okamžite vyhľadal rýchlu lekársku pomoc pre dôkladné monitorovanie anafylaktickej epizódy a v prípade, že je potrebná ďalšia liečba.

Ak po približne 10 minútach nedôjde ku klinickému zlepšeniu, alebo ak sa po prvotnej liečbe zhorší stav alebo sa príznaky objavia znova, je potrebné podať druhú dávku do tej istej nosovej dierky spolu s rýchlou lekárskou pomocou.

Dospelým a deťom vo veku od 4 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo väčšou možno podať maximálne 4 mg (dve dávky 2 mg adrenalínu), pokiaľ lekár nenariadi podanie ďalších dávok.
Deťom vo veku od 4 rokov s hmotnosťou 15 kg až 30 kg možno podať maximálne 2 mg (dve dávky 1 mg adrenalínu), ak zdravotnícky pracovník neodporučí podať ďalšiu dávku. Odporúča sa, aby pacienti mali pri sebe vždy dva nosové spreje na liečbu alergickej reakcie.

Staršie osoby
Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické (*pharmacokinetic*, PK) údaje u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších po nazálnom podaní adrenalínu.. Úprava dávky nie je potrebná.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť EURneffy u detí mladších ako 4 roky a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na nazálne použitie.

Tento liek je nosový roztokový sprej v jednodávkovom obale, pripravený na použitie. Po stlačení dodá celú dávku. Nosový sprej sa nemá nijako aktivovať a nemá sa striekať do očí alebo úst.

Tento liek je určený len na jednorazové použitie a po použití sa musí ihneď zlikvidovať a vymeniť, pretože dodáva len jednu dávku.

Pokyny na podávanie
Pacientom a opatrovateľom treba odporučiť, aby si pozorne prečítali návod na použitie v písomnej informácii pre používateľa, kde sú uvedené všetky pokyny na správne podanie tohto lieku (pozri časť 4.4).

Pacienta/opatrovateľa treba informovať, aby okamžite vyhľadal rýchlu lekársku pomoc pre dôkladné monitorovanie anafylaktickej epizódy a v prípade, že je potrebná ďalšia liečba.

- Ak sa príznaky zhoršia alebo sa znovu objavia približne po 10 minútach, alebo ak existuje podozrenie na chybu v dávkovaní, treba použiť nový nosový sprej na podanie druhej dávky do tej istej nosovej dierky.
- Ak je potrebná druhá dávka, ale nie je k dispozícii, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Pacienti majú prednostne ležať v ľahu so zdvihnutými nohami, ale ak majú ťažkosti s dýchaním, mali by si sadnúť. Pacientov v bezvedomí treba uložiť na bok do stabilizovanej polohy.

Úplný návod na použitie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Žiadne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pokyny pre pacientov pri predpisovaní

Lekár, ktorý predpisuje tento liek, sa má uistiť, že pacient dôkladne rozumie indikácii a použitiu nosového spreja. Lekár má s pacientom prebrať písomnú informáciu pre používateľa a návod na použitie nosového spreja. Všetci pacienti, ktorým bol predpísaný tento liek, majú byť jasne poučení o tom, ako a kedy majú liek použiť (pozri časť 4.2). Dôrazne sa odporúča poučiť aj osoby blízke

pacientovi (napr. rodičov, opatrovateľov, učiteľov) o správnom používaní tohto lieku pre prípad, že by bola potrebná pomoc v núdzovej situácii.

Deťom mladším ako 12 rokov má EURneffy podávať opatrovateľ alebo má zistiť, či je dieťa riadne poučené o používaní EURneffy a či je plne schopné podávať si ho samo.

Pacienti s nádchou alebo upchatým nosom môžu tento liek používať aj pri týchto stavoch, avšak farmakokinetický profil môže byť odlišný (pozri časť 5.2).

Upozornenia pre pacientov týkajúce sa anafylaxie

Pacientov treba poučiť, aby rozpoznali príznaky systémových alergických reakcií a anafylaxie, ktoré sa môžu objaviť v priebehu niekoľkých minút po expozícii, a ktoré môžu pozostávať zo sčervenania, strachu, synkopy, tachykardie, nitkovitého alebo nehmatateľného pulzu spojeného s poklesom krvného tlaku, kŕčov, vracania, hnačky a kŕčov v bruchu, mimovoľného vyprázdňovania, sipotu, dyspnoe v dôsledku kŕčov hrtana, pruritu, vyrážok, urtikárie alebo angioedému. U pacientov so súbežnou astmou môže byť zvýšené riziko závažnej anafylaktickej reakcie.

U malých detí sa príznaky systémových alergických reakcií a anafylaxie podobajú príznakom anafylaxie u iných vekových skupín. Opatrovatelia majú byť poučení, ako rozpoznať príznaky systémových alergických reakcií a anafylaxie, ktoré často pozostávajú z kožných a/alebo gastrointestinálnych symptómov. Rozpoznanie symptómov môže byť u malých detí náročné, pretože tieto príznaky môžu pripomínať normálne správanie (napr. vtláčanie jazyka medzi zuby, ťahanie sa za uši, priľnutie sa k opatrovateľovi, prerušenie hry, plač, pľuvanie/vracanie po jedle, zvýšené slinenie, riedka stolica, ospalosť/ospalosť po jedle, začervenanie v tvári sprevádzané horúčkou alebo záchvatmi plaču, škrabanie, podráždenosť), čo vedie pri nesprávnej interpretácii k nesprávnej diagnóze anafylaxie.

Adrenalín sa odporúča použiť pri prvých prejavoch alebo príznakoch závažnej alergickej reakcie vedúcej k anafylaxii. Pacientov treba poučiť, aby v situáciách potenciálneho rizika mali vždy pri sebe adrenalín.

Pacienta/opatrovateľa treba informovať o možnosti bifázickej anafylaxie, ktorá sa vyznačuje počiatočným vymiznutím a následným opätovným výskytom príznakov o niekoľko hodín neskôr. Pacientovi treba odporučiť, aby po akejkoľvek závažnej alergickej reakcii vždy okamžite vyhľadal lekársku pomoc.

Populácie so zvýšeným rizikom pri použití adrenalínu

Pri podávaní adrenalínu pacientom s ochorením srdca treba postupovať mimoriadne opatrne.

Použitie adrenalínu s liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko srdcových arytmií, ako sú napr. digoxín, ortuťové diuretiká alebo chinidín, sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5). Adrenalín môže u pacientov s koronárnou insuficienciou vyvolať anginóznu bolesť.

Po podaní epinefrínu boli hlásené prípady predĺženia QTc intervalu a torsade de pointes u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT intervalu alebo s katecholaminergnou polymorfnou komorovou tachykardiou.

Po podaní adrenalínu existuje riziko nežiaducich reakcií u pacientov s vysokým vnútroočným tlakom, závažnou poruchou funkcie obličiek, adenómom prostaty vedúcim k reziduálnemu moču, hyperkalciémiou a hypokaliémiou. U pacientov s Parkinsonovou chorobou môže adrenalín prechodne zhoršiť príznaky Parkinsonovej choroby, ako je rigidita a tremor.

Osoby s hypertyreózou, kardiovaskulárnym ochorením, hypertenziou alebo diabetom, starší jedinci a gravidné ženy môžu byť po podaní adrenalínu vystavení väčšiemu riziku vzniku nežiaducich reakcií (pozri časti 4.6 a 4.8).

Pacientov s týmito ochoreniami a/alebo akékoľvek iné osoby, ktoré by mohli podať tento liek pacientovi so závažnou alergickou reakciou alebo anafylaxiou, treba dôkladne poučiť o okolnostiach, za ktorých sa má tento život zachraňujúci liek použiť.

Pomocné látky so známym účinkom

Benzalkónium-chlorid
Tento liek obsahuje benzalkónium-chlorid, ktorý môže spôsobiť podráždenie alebo opuch nosa, najmä ak sa používa dlhodobo.

Disiričitan sodný
Tento liek obsahuje disiričitan, ktorý môže zriedkavo spôsobiť závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

4.5 Liekové a iné interakcie

Adrenalín a iné lieky

Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko srdcových arytmií, vrátane digoxínu, ortuťových diuretík (napr. chlórmerodrín, merbafén, kyselina mersalylová, merallurid, merkaptomerín, merkurofylín, meretoxylín prokaín) alebo chinidínu.

Účinky adrenalínu môžu byť zosilnené tricyklickými antidepresívami (napr. imipramínom) a inhibítormi monoaminooxidázy (inhibítory MAO) (napr. izokarboxazid, fenelzín, selegilín, tranylcypromín) a inhibítormi katechol-O-metyltransferázy (inhibítory COMT) (napr. entakapón, tolkapón, karbidopa-levodopa-entakapón, opikapón), hormónmi štítnej žľazy, teofylínom, oxytocínom, parasympatolytikami (napr. atropín, cyklopentolát, homatropín, hyoscín, tropikamid), niektorými antihistaminikami (difenhydramín, chlórfeniramín), levodopou a alkoholom.

Účinky adrenalínu na krvný tlak

Účinky adrenalínu na krvný tlak sa môžu zmierniť rýchlo pôsobiacimi vazodilatanciami alebo liekmi blokujúcimi alfa-adrenergné pôsobenie, ako je fentolamín.

Adrenalín a inzulín

Adrenalín inhibuje vylučovanie inzulínu, čím zvyšuje hladinu glukózy v krvi. Ak sa adrenalín podá v akútnom núdzovom stave, je nepravdepodobné, že by mal trvalý účinok na hladinu glukózy v krvi, ale u diabetických pacientov, ktorým sa podá adrenalín, môže byť potrebné zvýšiť dávku inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík.

Adrenalín a beta-blokátory

Beta-stimulačný účinok adrenalínu môže byť inhibovaný súbežnou liečbou beta-blokátormi, napr. propranololom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku EURneffy u gravidných žien.

Stredne veľký súbor údajov u gravidných žien (300 – 1 000 ukončených gravidít) nepoukazujú na malformáciu ani fetálnu/neonatálnu toxicitu adrenalínu. Hoci ide o endogénnu látku a jej hladiny v krvi po podaní EURneffy sú v normálnom fyziologickom rozmedzí, adrenalín zvyšuje krvný tlak a srdcovú frekvenciu, čo môže mať vplyv na plod.

Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

V prípade potreby možno zvážiť použitie tohto lieku počas gravidity.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku adrenalínu u dojčiacich žien. EURneffy sa však môže použiť u dojčiacich žien.

Nie je známe, či sa adrenalín/metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nie je možné vylúčiť. Vzhľadom na slabú perorálnu biologickú dostupnosť a krátky polčas sa však očakáva, že expozícia u dojčených detí bude veľmi nízka.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku EURneffy na fertilitu u ľudí.

Adrenalín je endogénna látka a jeho hladiny v krvi po podaní EURneffy sú v normálnom fyziologickom rozmedzí, a preto je nepravdepodobné, že by mal škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EURneffy môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kvôli nežiaducim reakciám, ktoré sa môžu vyskytnúť po podaní (pozri časť 4.8); avšak pacientom s anafylaktickou reakciou sa neodporúča viesť vozidlá alebo obsluhovať stroj, pretože môžu byť ovplyvnení symptómami spôsobenými anafylaktickou reakciou.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie nasledujúce po podaní EURneffy sú podráždenie hrdla, bolesť hlavy, nepríjemný pocit v nose a pocit nervozity, všetky sú zatriedené ako veľmi časté a hlásené u viac ako 1 z 10 pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zhrnuté na základe analýzy súhrnných údajov o bezpečnosti z primárnych PK/farmakodynamických (*pharmacodynamic*, PD) štúdií s použitím EURneffy 1 mg a 2 mg u pediatrických a dospelých zdravých dobrovoľníkov, u pacientov s alergiou I. typu a u pacientov s alergickou rinitídou. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa nasledujúcej konvencie:

- Veľmi časté (≥ 1/10);
- Časté (≥ 1/100 až < 1/10);
- Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100);
- Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000);
- Veľmi zriedkavé (< 1/10 000);
- Neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie identifikované pri EURneffy

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť
	Menej časté	Euforická nálada Nervozita
	Neznáme	Dezorientácia[1] Poruchy pamäti[1] Panická reakcia[1]
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Tremor Parestézia
	Menej časté	Závrat Nepríjemné pocity v hlave Presynkopa
	Neznáme	Psychomotorická hyperaktivita[1] Somnolencia[1]
Poruchy oka	Menej časté	Zvýšené slzenie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
	Neznáme	Angína pektoris[1] Srdcové arytmie[1,2] Stresová kardiomyopatia[1] Tachyarytmia[1] Tachykardia[1] Ventrikulárna ektopia[1]
Poruchy ciev	Neznáme	Hypertenzia[1] Vazokonstrikcia[1]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Nepríjemné pocity v nose Podráždenie hrdla
	Časté	Rinorea Edém nosa Rinalgia Nazálna kongescia Nazálny pruritus
	Menej časté	Orofaryngeálna bolesť Kýchanie Intranazálna parestézia Nepríjemné pocity v prínosových dutinách Epistaxa Suchosť nosa Sucho v hrdle Prekrvenie horných dýchacích ciest Porucha nosovej sliznice
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Nauzea Orálna hypestézia Hypersekrécia slín Bolesť zubov Nepríjemné pocity v ďasnách
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Pruritus
	Neznáme	Parestézia[1]

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pocit nervozity
	Menej časté	Nepríjemné pocity v hrudníku Zvýšená energia Únava Pocit horúčavy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšený krvný tlak Zvýšená srdcová frekvencia
	Menej časté	Zvýšená telesná teplota

[1] Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách s EURneffy, ale je známe, že sa vyskytujú pri iných liekových formách adrenalínu, vrátane intravenózneho, intramuskulárneho a subkutánneho podania.
[2] Po podaní adrenalínu môže dôjsť k srdcovým arytmiám (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V klinickej štúdii s pediatrickými účastníkmi bolo 80 jedincov vo veku 4 až 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg liečených liekom EURneffy. Najčastejšie nežiaduce reakcie u jedincov s hmotnosťou 15 kg až 30 kg liečených EURneffy 1 mg zahŕňali: upchatý nos (19,0 %), kongescia horných dýchacích ciest (14,3 %), sucho v hrdle, sucho v nose a parestézia (každá 9,5 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie u jedincov s hmotnosťou od 30 kg liečených EURneffy 1 mg zahŕňali: nepríjemné pocity v nose a poruchy nosovej sliznice (každé 19,2 %) a rinalgiu (7,7 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami u jedincov s hmotnosťou 30 kg alebo väčšou liečených EURneffy 2 mg zahŕňali: nepríjemné pocity v nose, výtok z nosa a intranazálnu parestéziu (19,0 %); kýchanie (14,3 %); epistaxiu, únavu, pocit nervozity, parestézu a rinalgiu (9,5 %).

Nezistili sa klinicky relevantné rozdiely v bezpečnosti medzi pediatrickou a dospelou populáciou liečenou liekom EURneffy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na
Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia vigilancie
Kvetná 11
SK-825 08 Bratislava
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Nežiaduce účinky liekov Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predávkovanie adrenalínom môže spôsobiť silné bolesti hlavy, bolesť na hrudníku, závraty, nevoľnosť a rozmazané videnie. Výrazné predávkovanie alebo podanie do krvnej cievy môže spôsobiť aj krvácanie do mozgu v dôsledku prudkého zvýšenia krvného tlaku. Smrteľné následky môže spôsobiť aj pľúcny edém v dôsledku periférneho zúženia ciev spolu so stimuláciou srdca.

Liečba

Účinky adrenalínu na krvný tlak sa môžu zmierniť rýchlo pôsobiacimi vazodilatanciami alebo liekmi blokujúcimi alfa-adrenergné pôsobenie.

Ak predávkovanie adrenalínom vyvolá pľúcny edém, ktorý narúša dýchanie, liečba pozostáva z rýchlo pôsobiaceho lieku blokujúceho alfa-adrenergné pôsobenie, ako je fentolamín, a/alebo intermitentnej ventilácie s využitím pozitívneho tlaku.

Predávkovanie adrenalínom môže spôsobiť prechodnú bradykardiu, po ktorej nasleduje tachykardia, ktoré môžu byť sprevádzané potenciálne smrteľnými srdcovými arytmiami. Liečba arytmií môže spočívať v podávaní liekov blokujúcich beta-adrenergné pôsobenie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaká, adrenergiká a dopamínergiká
ATC kód: C01CA24

Mechanizmus účinku

Adrenalín je neselektívny agonista všetkých adrenergných receptorov vrátane alfa- a beta-adrenergných receptorov. Väzba na tieto receptory spúšťa viacero pôsobení sympatického nervového systému.

Farmakodynamické účinky

Adrenalín svojím pôsobením na alfa-adrenergné receptory znižuje histamínom indukovanú vazodilatáciu. Adrenalín okrem toho znižuje cievnu permeabilitu vyvolanú histamínom, ku ktorej dochádza počas anafylaxie.

Adrenalín svojím pôsobením na beta-adrenergné receptory v hladkom svalstve priedušiek spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva priedušiek.

Adrenalín tiež zmierňuje pruritus, urtikáriu a angioedém a môže byť účinný pri zmierňovaní gastrointestinálnych a genitourinárnych symptómov spojených s anafylaxiou.

Klinická účinnosť

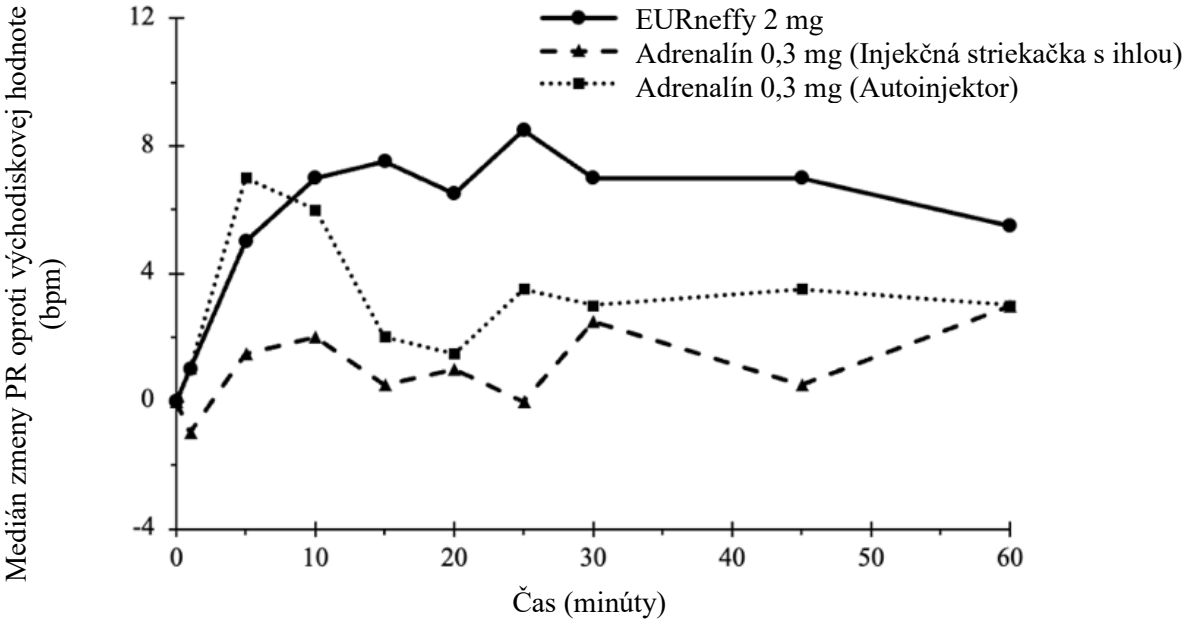
Nižšie sú opísané štyri klinické farmakologické štúdie lieku EURneffy u dospelých a jedna klinická farmakologická štúdia u pediatrických účastníkov s hmotnosťou 30 kg alebo vyššou.

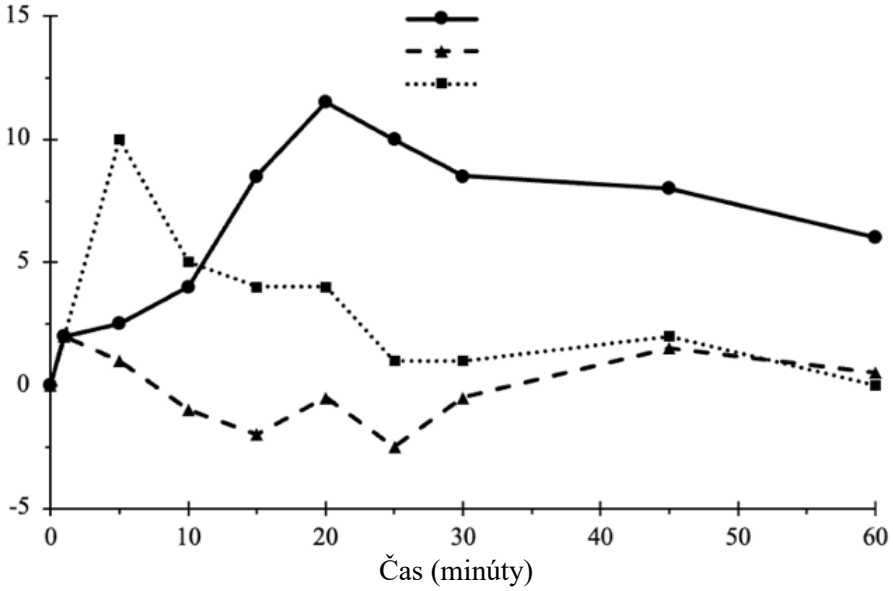
Systolický krvný tlak a pulzová frekvencia u zdravých dospelých účastníkov (štúdia EPI 15)
Štúdia EPI 15 sa uskutočnila u zdravých dospelých účastníkov (N = 42), v ktorej sa porovnávala PK a PD adrenalínu (t. j. pulzová frekvencia (pulse rate, PR) a systolický krvný tlak (systolic blood pressure, SBP)) po:

- Jednej nazálnej dávke EURneffy 2 mg v porovnaní s jednou intramuskulárnou dávkou adrenalínovej injekcie 0,3 mg (pomocou injekčnej striekačky s ihlou a autoinjektora).
- Dvoch nazálnych dávkach EURneffy 2 mg podaných s odstupom 10 minút do rovnakej alebo protiľahlej nosovej dierky v porovnaní s dvomi intramuskulárnymi dávkami adrenalínovej injekcie 0,3 mg (pomocou autoinjektora) podanými s odstupom 10 minút.

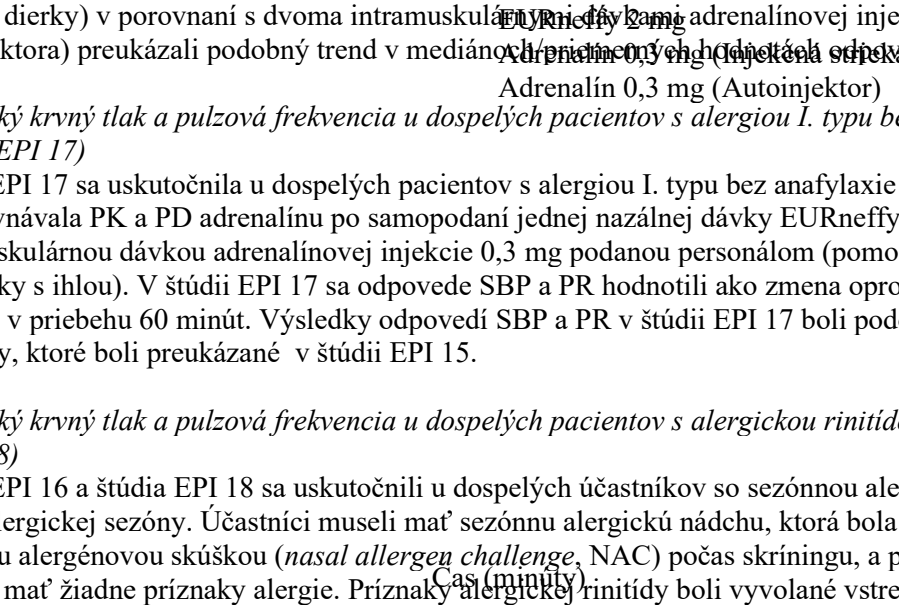
Výsledky po podaní jednej dávky adrenalínu všetkými spôsobmi preukázali zvýšenie SBP a PR oproti východiskovej hodnote, ako je znázornené na Obrázku 1.

Obrázok 1: Medián zmeny pulzovej frekvencie (PR) a systolického krvného tlaku (SBP) oproti východiskovej hodnote po podaní jednej dávky adrenalínu u zdravých účastníkov [štúdia EPI 15]





Výsledky po podaní dvoch nazálnych dávok EURneffy (do tej istej nosovej dierky alebo do protiľahlej nosovej dierky) v porovnaní s dvoma intramuskulárnymi dávkami adrenalínovej injekcie (pomocou autoinjektora) preukázali podobný trend v mediánoch priemerných hodnotách odpovedí SBP a PR.



Systolický krvný tlak a pulzová frekvencia u dospelých pacientov s alergiou I. typu bez anafylaxie (štúdia EPI 17)

Štúdia EPI 17 sa uskutočnila u dospelých pacientov s alergiou I. typu bez anafylaxie (N = 42), v ktorej sa porovnávala PK a PD adrenalínu po samopodaní jednej nazálnej dávky EURneffy 2 mg s jednou intramuskulárnou dávkou adrenalínovej injekcie 0,3 mg podanou personálom (pomocou injekčnej striekačky s ihlou). V štúdii EPI 17 sa odpovede SBP a PR hodnotili ako zmena oproti východiskovej hodnote v priebehu 60 minút. Výsledky odpovedí SBP a PR v štúdii EPI 17 boli podobné ako výsledky, ktoré boli preukázané v štúdii EPI 15.

Systolický krvný tlak a pulzová frekvencia u dospelých pacientov s alergickou rinitídou (štúdie EPI 16 a EPI 18)

Štúdia EPI 16 a štúdia EPI 18 sa uskutočnili u dospelých účastníkov so sezónnou alergickou rinitídou mimo alergickej sezóny. Účastníci museli mať sezónnu alergickú nádchu, ktorá bola potvrdená nazálnou alergénovou skúškou (*nasal allergen challenge*, NAC) počas skríningu, a pred liečbou nesmeli mať žiadne príznaky alergie. Príznaky alergickej rinitídy boli vyvolané vstreknutím známeho alergénu do nosových dierok účastníka, u ktorého sa muselo dosiahnuť minimálne celkové skóre nazálnych symptómov ≥ 5 z 12 s komponentom kongescie ≥ 2 z 3.

Do štúdie EPI 16 bolo zaradených 36 účastníkov. V tejto skríženej štúdii dostávali účastníci adrenalín ako každý z nasledujúcich:

- Jedna nazálna dávka EURneffy 2 mg bez (NAC).
- Jedna nazálna dávka EURneffy 2 mg po podstúpení NAC na vyvolanie rinitídy/nazálnej kongescie.
- Jedna intramuskulárna dávka adrenalínovej injekcie 0,3 mg (pomocou prípravku s injekčnou striekačkou a ihlou) bez NAC.
- Jedna intramuskulárna dávka adrenalínovej injekcie 0,5 mg (pomocou prípravku s injekčnou striekačkou a ihlou) bez NAC.

V štúdii EPI 16 sa odpovede SBP a PR hodnotili ako zmena oproti východiskovej hodnote v priebehu 60 minút. Výsledky preukázali toto:

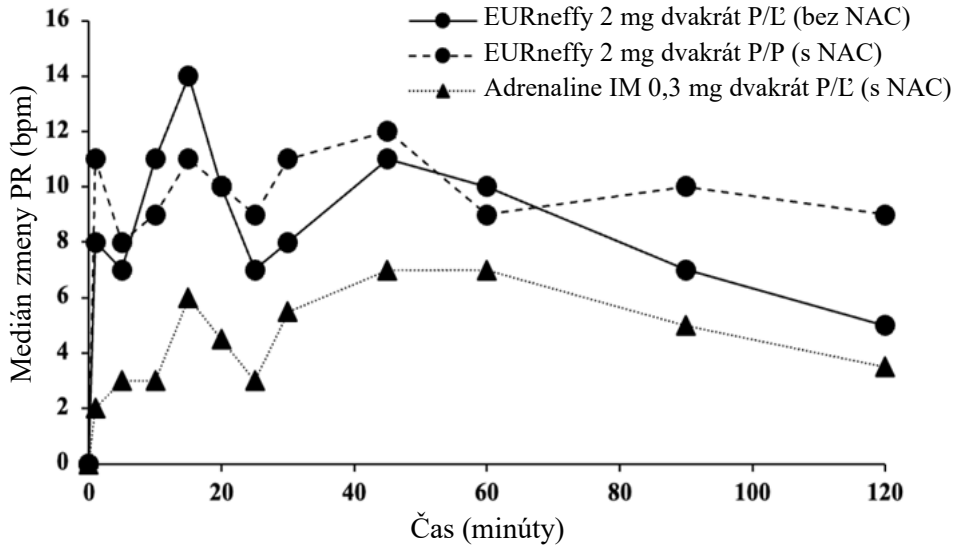
- Medián SBP a PR pri EURneffy s NAC sa spočiatku zvýšil oproti východiskovej hodnote, ale medián odpovedí bol nižší ako pri použití EURneffy bez NAC po 5 až 15 minútach po podaní.
- Medián odpovede SBP pri EURneffy s NAC bol spočiatku vyšší ako medián odpovede SBP pre intramuskulárnu adrenalínovú injekciu bez NAC do 20 minút, potom sa medián odpovede SBP pre EURneffy s NAC stal porovnateľným s adrenalínovou injekciou bez NAC do 60 minút po podaní.
- Medián odpovede PR pri EURneffy s NAC bol spočiatku vyšší ako pri adrenalínovej injekcii bez NAC počas prvých 5 minút po podaní, ale potom bol číselne nižší ako medián odpovede PR pri adrenalínovej injekcii bez NAC do 60 minút po podaní.

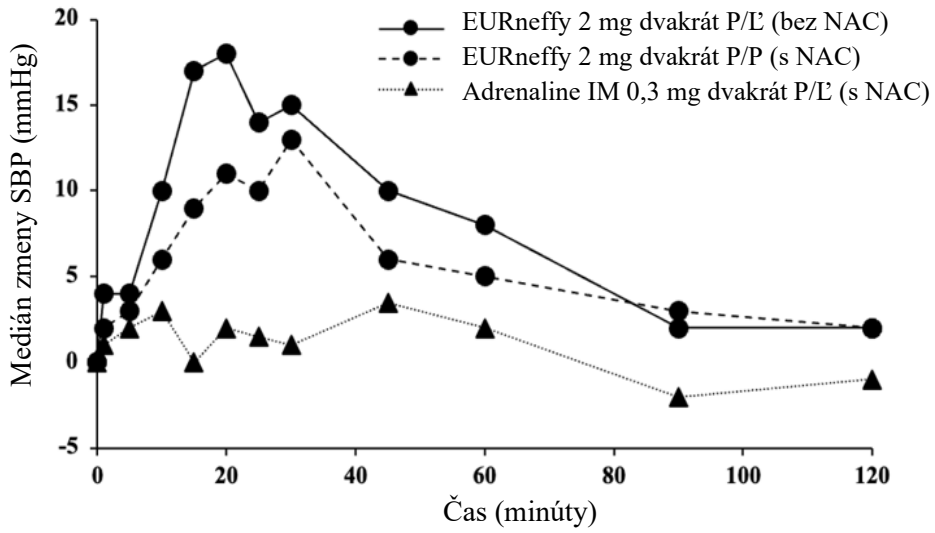
Do štúdie EPI 18 bolo zaradených 43 účastníkov. V tejto skríženej štúdii dostali účastníci dve dávky adrenalínu podané s odstupom 10 minút ako každý z nasledujúcich:

- Dve nazálne dávky EURneffy 2 mg (do protiľahlej nosovej dierky (vpravo(P)/vľavo (Ľ)) bez NAC.
- Dve intramuskulárne dávky adrenalínovej injekcie 0,3 mg (pomocou prípravku s injekčnou striekačkou a ihlou; do opačnej strany stehna (P/Ľ)) bez NAC.
- Dve nazálne dávky EURneffy 2 mg (buď do tej istej nosovej dierky (P/P), alebo do protiľahlej nosovej dierky (P/Ľ)) po NAC na vyvolanie alergickej rinitídy/nazálnej kongescie.
- Dve intramuskulárne dávky adrenalínovej injekcie 0,3 mg (pomocou prípravku s injekčnou striekačkou a ihlou; do opačnej strany stehna (P/Ľ))) po NAC na vyvolanie alergickej rinitídy/nazálnej kongescie.

V štúdii EPI 18 sa odpovede SBP a PR hodnotili ako zmena oproti východiskovej hodnote v priebehu 60 minút. Výsledky preukázali toto:

Obrázok 2: Medián zmeny systolického krvného tlaku (SBP) a pulzovej frekvencie (PR) oproti východiskovým hodnotám po dvoch dávkach adrenalínu podaných s odstupom 10 minút do pravej a ľavej nosovej dierky (P/Ľ) alebo do pravej a pravej nosovej dierky (P/P) u účastníkov s alergickou rinitídou s nazálnou alergénovou skúškou (NAC) a bez nej [štúdia EPI 18]





Pediatrická populácia

Systolický krvný tlak a pulzová frekvencia u pediatrických pacientov s alergiou I. typu bez anafylaxie (štúdia EPI 10)

Štúdia EPI 10 bola jednoramenná štúdia vykonaná u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 15 kg až 30 kg alebo vyššou (vekové rozmedzie: 4 až 17 rokov) s alergiou I. typu bez anafylaxie (N = 80), v ktorej sa hodnotili PK a PD adrenalínu po podaní jednej nazálnej dávky EURneffy 0,65 mg, 1 mg alebo 2 mg. Pediatrickým pacientom s hmotnosťou 15 kg až 30 kg bolo podávané EURneffy 0,65 mg (N = 12) alebo 1 mg (N = 21) a pacienti s hmotnosťou 30 kg alebo väčšou dostali EURneffy 1 mg (N = 26) alebo 2 mg (N = 21). Medián zmeny SBP a PR oproti východiskovej hodnote v priebehu 60 minút po podaní dávky bol výrazne nad východiskovou hodnotou, ale číselne nižší ako u zdravých dospelých, ktorí dostali rovnakú dávku EURneffy v štúdii EPI 15. Pre informácie o výsledkoch PK v pediatrickej populácii pozri časť 5.2.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom EURneffy v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe alergických reakcií (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednej nazálnej dávky EURneffy 2 mg bol geometrický priemer profilu plazmatickej koncentrácie adrenalínu v závislosti od času celkovo v rozmedzí profilu po podaní jednej intramuskulárnej dávky adrenalínovej injekcie 0,3 mg (pomocou injekčnej striekačky s ihlou a autoinjektora) 60 minút po podaní. Integrované PK parametre adrenalínu sú zhrnuté v Tabuľke 2.

Tabuľka 2: Priemerná hodnota (CV %) a geometrický priemer plazmatických PK parametrov po jednej alebo dvoch dávkach adrenalínu (integrovaná analýza)

Liečba	N	t_{max} (min) medián (rozmedzie)	C_{max} (pg/ml)		AUC_{last} (min*pg/ml)	
			Priemerná hodnota (% CV)	Geometrický priemer	Priemerná hodnota (% CV)	Geometrický priemer
EURneffy 2 mg (podanie zdravotníckym pracovníkom)	78	20,5 (2 – 150)	485 (70,6)	361	40 900 (67,5)	32 600
EURneffy 2 mg (podanie pacientom)	32	30 (10 - 240)	448 (67,1)	342	50 365 (55,5)	41 077
EURneffy 2 mg (pediatrickí pacienti ≥ 30 kg)	16	25,0 (2.5 - 120)	540 (70,7)	433	35 500 (76,3)	27 800
EURneffy 1 mg (pediatrickí pacienti 15-30 kg)	21	20,0 (2,50-61,5)	651 (64,2)	520	35 100 (57,3)	29 500
EURneffy 2 mg dvakrát (L/P)	39	30 (6 – 150)	1 000 (93,1)	706	86 000 (77)	66 700
EURneffy 2 mg dvakrát (P/P)	39	30 (4 – 150)	992 (75,3)	729	86 500 (60,5)	69 900
Adrenalín 0,3 mg intramuskulárne	178	45 (3,9 -360)	277 (65,4)	234	27 900 (38,7)	26 100
Adrenalín 0,3 mg intramuskulárne dvakrát	70	45 (6 – 180)	436 (48,8)	386	47 500 (32,6)	45 300
Adrenalínový autoinjektor 0,3 mg	77	10 (2 – 45)	581 (75,6)	447	31 600 (39,3)	29 200
Adrenalínový autoinjektor 0,3 mg dvakrát	78	20 (4 – 360)	754 (64,7)	630	55 000 (47,9)	29 200

AUC: oblasť pod krivkou (area under the curve); C_{max}: maximálna pozorovaná koncentrácia; CV: koeficient zmeny (coefficient of variation); Geo. mean: geometrický priemer (geometric mean); HCP: zdravotnícki pracovníci (healthcare professional); L: ľavý (left); N: počet jedincov; R: pravý (right), t_{max}: čas potrebný na dosiahnutie C_{max}..

Adrenalín má po podaní rýchly nástup účinku. Po nazálnom podaní zdravým dobrovoľníkom sa adrenalín rýchlo absorboval po jednorazovom aj opakovanom podaní, pričom maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahla za 20 až 30 minút. U účastníkov s rinitídou (kongescia a nazálny edém) sa adrenalín absorbuje rýchlejšie a maximálna koncentrácia sa pozoruje približne za 10 minút.

Biotransformácia

Adrenalín sa v tele rýchlo inaktivuje, väčšinou v pečeni enzýmami katechol-O-metyltransferázou (COMT) a monoaminooxidázou (MAO).

Eliminácia

Veľká časť dávky adrenalínu sa vylúči močom vo forme metabolitov. Eliminácia prebieha najmä prostredníctvom metabolizmu pečene a sympatických nervových zakončení, pričom malé množstvo sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Plazmatický polčas po nazálnom podaní je približne 2 až 3 minúty.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s alergiou I. typu bez anafylaxie (štúdia EPI 10)
Pediatrickým pacientom s hmotnosťou 15 kg až < 30 kg (N=21) bolo podané EURneffy 1 mg a pacienti s hmotnosťou 30 kg alebo väčšou (N=47) dostali buď EURneffy 1 mg (N=26) alebo 2 mg (N=21). PK adrenalínu v oboch hmotnostných kategóriách u týchto pediatrických pacientov bola mierne vyššia ako expozícia pozorovaná u dospelých s tou istou dávkou EURneffy, čo ukazuje porovnateľnú absorpciu EURneffy u detí. U pediatrických pacientov s alergiou I. typu s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo väčšou (vekové rozmedzie: 8 až 17 rokov) po jednorazovej 2 mg nazálnej dávke EURneffy bol geometrický priemer profilu plazmatickej koncentrácie adrenalínu v závislosti od času podobný ako u zdravých dospelých, ktorí dostali rovnakú dávku približne do 15 minút po podaní (v inej štúdii), a potom sa mierne zvýšil oproti zdravým dospelým. Podobný vzorec bol pozorovaný u pediatrických pacientov s alergiami I. typu, s hmotnosťou 15 kg až 30 kg (vekové rozpätie: 4 až 11 rokov) po jednorazovej 1 mg nazálnej dávke EURneffy (pozri Tabuľku 2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o lieku EURneffy a adrenalíne na základe odbornej literatúry získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
dodecylmaltozid
edetan disodný
benzalkónium-chlorid
disiričitan sodný (E 223)
koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

EURneffy 1 mg

2 roky

EURneffy 2 mg

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

V prípade náhodného zmrazenia nosový sprej nebude fungovať. Nechajte nosový sprej rozmrazovať aspoň jednu hodinu; nepoužívajte, ak je obsah stále zmrazený alebo nie je úplne rozmrazený. Zmrazenie nemá vplyv na čas použiteľnosti výrobku.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka zo skla typu I uzavretá sivou brómbutylovou gumenou zátkou a potom zabudovaná do zariadenia na podanie jednodávkového vstreku. Zariadenie je beztlakový dávkovač poskytujúci jednodávkový vstrek do nosa.

Veľkosť balenia: Balenie s 2 jednodávkovými nosovými sprejmi
Balenie s 1 jednodávkovým nosovým sprejom

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na použitie

A: Na podanie je potrebné nosový sprej vybrať z obalu otvorením obalu (pozri Obrázok 1A).



(Obrázok 1A)

B: Nosový sprej držte palcom na spodnej časti piestu a prstami na oboch stranách trysky (pozri Obrázok 1B).

- Za piest neťahajte ani naň netlačte.
- Nevykonávajte testovanie ani skúšobné rozprašovanie; každý nosový sprej má len jednu dávku.



(Obrázok 1B)

C: Zasúvajte špičku nosového spreja do nosovej dierky, kým sa prsty nedotknú nosa (pozri Obrázok 1C).

- Trysku držte rovno v nose nasmerovanú k čelu.
- Nosový sprej nenakláňajte na vnútornú ani vonkajšiu stenu nosa



(Obrázok 1C)

D: Pevne stlačte piest, kým nezapadne a sprej nevystrekne do nosovej dierky (pozri Obrázok 1D).



(Obrázok 1D)

Nosový sprej nenakláňajte na vnútornú ani vonkajšiu stenu nosa.



Okamžite vyhľadajte rýchlu lekársku pomoc pre dôkladné monitorovanie anafylaktickej epizódy a v prípade, že je potrebná ďalšia liečba.

Ak sa príznaky po približne 10 minútach naďalej zhoršujú alebo sa opakujú, alebo ak dôjde k akejkoľvek chybe pri podávaní, použite nový nosový sprej EURneffy na podanie druhej dávky do rovnakej nosovej dierky a urýchlene vyhľadajte lekársku pomoc.



V prípade náhodného zmrazenia nosový sprej nebude fungovať. Nechajte nosový sprej rozmrazovať aspoň jednu hodinu; nepoužívajte, ak je obsah stále zmrazený alebo nie je úplne rozmrazený. Zmrazenie nemá vplyv na čas použiteľnosti výrobku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1846/001
EU/1/24/1846/002
EU/1/24/1846/003

EU/1/24/1846/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. august 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu