

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 *Tietoa sairauden esiintyvyydestä*

Anafylaksian ilmaantuvuus on 4–50 tapausta 100 000 henkilöä kohden vuodessa (Lee ja Vadas 2011), elinikäinen riski on 0,5–2 % (Simons ym. 2011). Ilmaantumistiheys näyttää olevan kasvussa: 1980-luvulla ilmaantuvuus oli 20 tapausta 100 000 henkilöä kohden vuodessa ja 1990-luvulla 50 tapausta 100 000 henkilöä kohden vuodessa (Simons 2009). Ilmaantuvuuden suureneminen johtuu etupäässä ruoka-aineiden aiheuttamasta anafylaksiasta (Koplin ym. 2011). Riski on suurin nuorilla henkilöillä ja naisilla (Simons 2009, Lee ym. 2011).

Tällä hetkellä anafylaksia aiheuttaa Yhdysvalloissa noin 1 500 (4,7/1 000 000) (Neugut 2001), Isossa-Britanniassa noin 20 (0,33/1 000 000) ja Australiassa noin 15 (0,64/1 000 000) kuolemaa vuodessa (Lee ym. 2011). Kuolleisuus on pienentynyt 1970-luvun ja 2000-luvun välisenä aikana (Demain et al. 2010). Australiassa ruoka-aineiden aiheuttamasta anafylaksiasta johtuvia kuolemia ilmenee etupäässä naisilla ja hyönteisenpiston aiheuttamia kuolemia etupäässä miehillä. Kuolemaan johtavan anafylaksian laukaisee tavallisimmin lääkitys (Lee ja Vadas 2011).

VI.2.2 *Yhteenvedo hoidon hyödyistä*

Lihakseen pistettävä adrenaliini on paras vaihtoehto systeemisten anafylaktisten reaktioiden hoitoon riippumatta niiden etiologiasta. Tämä johtuu sen kyvystä estää vasodilataatiota (verisuonten laajenemista), bronkokonstriktiota (keuhkoputkien supistumista) ja useimpia muita anafylaktisen reaktion välittäjäaineiden haitallisia vaikutuksia, sekä estää lisää näitä välittäjäaineita vapautumasta syöttösoluista ja basofiileista (immuunijärjestelmän soluja; Bochner ja Lichtenstein 1991, Fisher 1992, Fisher 1995). Adrenaliinin käytöstä anafylaksian ensilinjan hoitona ollaan yksimielisiä, koska se on ainoa henkeä pelastavaksi osoitettu farmakologinen hoito (Rutkowski ym. 2012).

Lumekontrolloiduista tai aktiivisella vertailulääkeaineella tehdyistä vertailevista kliinisistä tutkimuksista peräisin olevaa tietoa ei ole. Olosuhteet tai potilaan tila eivät mahdollista tavanomaisen (kirjallisen) tietoisuuden suostumuksen pyytämistä kiireellisesti hoidettavilta potilailta. Tällainen kliininen ympäristö tuskin sopii satunnaistettujen, kontrolloitujen, sokkoutettujen kliinisten tutkimusten tutkimusympäristöksi, kun huomioidaan myös hoito-olosuhteiden standardisoinnin ja valvonnan tarve.

Nämä seikat tulee ottaa huomioon, kun arvioidaan kliinisen dokumentaation määrää ja laatua sekä sen sopivuutta. Kertyneet farmakologiaan pohjaavat perusteet sekä kliininen kokemus/näyttö osoittavat joka tapauksessa yhtäpitävästi, että adrenaliini on anafylaksian paras hoitovaihtoehto.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Adrenaliini tunnustetaan yleisesti tärkeimmäksi ensilinjan hoidoksi kiireellistä hoitoa vaativissa vaikeissa allergiatapauksissa, koska se tunnustetaan ainoaksi farmakologiseksi hoitomuodoksi, joka on osoitettu henkeä pelastavaksi. Sen vuoksi EpiPen-valmisteen käytölle ei ole tunnettuja ehdottomia vasta-aiheita, eikä tämän tiedon puuttumisen katsota olevan olennaista.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Antolaitteen toimintahäiriö	<p>Lääkitysvirhe voi tapahtua antolaitteeseen liittyvän teknisen ongelman vuoksi. Autoinjektorin toimintahäiriö aiheuttaa potilaalle mahdollisesti henkeä uhkaavan vaaran.</p> <p>Siksi tämän lääkitysvirheen katsotaan olevan tärkeä tunnistettu riski.</p>	<p>Jos yksi autoinjektorin ei toimi kriittisessä tilanteessa, potilas tarvitsee toisen EpiPen-injektion tai kiireellistä lääkohoitoa jossain muussa muodossa. Anafylaksian hoidon optimoimiseksi potilaalla pitää olla aina mukanaan enemmän kuin yksi autoinjektorin. EpiPen-autoinjektorin kaksoispakkauksella varautumisen tarkoituksena on anafylaksian hoidon optimoiminen, sillä jos kliininen tila ei parane tai jos se heikkenee, 5–15 minuutin kuluttua saatetaan tarvita toinen injektio. EpiPenin tuoteinformaatioidokumentit (valmisteyhteenveto ja pakkausseloste) tukevat kahden autoinjektorin mukana kuljettamista. Niiden mukaan saatetaan tarvita toinen EpiPen-annos, jos oireet eivät ole lievittyneet tai ne ovat pahentuneet 5–15 minuutin kuluessa ensimmäisestä injektioista.</p> <p>Sen varmistamiseksi, että ammattilaiset ja potilaat/huoltajat pystyvät antamaan lääkettä onnistuneesti</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		<p>tuoteinformaatioissa kuvattujen ohjeiden mukaisesti, myyntiluvan haltijalla on tarjolla valikoima koulutusmateriaalia (harjoittelulaite, audiovisuaalista ohjemateriaalia, tarkistuslista lääkkeen määrääjälle).</p>
<p>Vahingossa tapahtunut injektio</p>	<p>Peukaloon, muihin sormiin tai käteen vahingossa tehty injektio saattaa johtaa iskeemisiin vaikutuksiin. Yksilökohtaiset vaikutukset riippuvat siitä, miten vahinkoinjektio on tapahtunut ja miten vaikea sen aiheuttama reaktio on. Vahinkoinjektioita voi sattua potilaille itselleen tai terveydenhuollon ammattilaisille, kun he yrittävät hoitaa potilasta. Jos injektiota ei ole annettu oikein, tämä annosteluvirhe aiheuttaa anafylaksiasta kärsivälle potilaalle merkittävän riskin.</p> <p>Siksi tämän lääkitysvirheen katsotaan olevan tärkeä tunnistettu riski.</p>	<p>Asianmukainen opastus ja koulutus on tärkeää adrenaliiniautoinjektorien oikean käytön kannalta, etenkin nuorten potilaiden kyseessä ollessa. Siksi pakkauselosteessa on kattavat ohjeet EpiPen-autoinjektorin käyttöön. Lisäksi myyntiluvan haltijalla on tarjolla valikoima koulutusmateriaalia sen varmistamiseksi, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat osaavat annostella valmistetta onnistuneesti tuoteinformaatioissa olevien ohjeiden mukaisesti (harjoittelulaite, audiovisuaalista ohjemateriaalia, tarkistuslista lääkkeen määrääjälle).</p> <p>Lisäksi valmisteyhteenvedossa kehoitetaan lääkäreitä varmistamaan, että potilas ymmärtää käyttöaiheet ja oikean annostelutavan.</p>
<p>Tehon puuttuminen (väärän käsittelyn vuoksi tai teho puuttuu, vaikka antolaitetta ei ole raportoitu käsitellyn väärin tai siinä ei ole raportoitu olleen toimintahäiriötä)</p>	<p>Adrenaliinin tehon puuttuminen kiireellistä hoitoa vaativassa anafylaksiassa aiheuttaa potilaalle mahdollisesti henkeä uhkaavan vaaran.</p> <p>Tämän vuoksi tehon puuttumisen katsotaan olevan tärkeä tunnistettu riski.</p>	<p>Potilaat pitää kouluttaa hyvin EpiPen-autoinjektorin käyttöön ja heillä pitää olla saatavillaan riittävä määrä EpiPen-autoinjektoreita. Erityisesti varhainen lihaksensisäinen adrenaliinihoito on mitä tärkeintä sellaisten potilaiden hoidon onnistumisen kannalta,</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		<p>joilla on anafylaktinen reaktio. Hoitoon reagoimattomat potilaat saattavat tarvita hoitoa ambulanssissa tai ensiapuasemalla. Pakkausselosteessa potilaita kehoitetaan hakeutumaan lääkäriin tai sairaalaan jatkohoitoon välittömästi EpiPen-valmisteen käytön jälkeen.</p> <p>EpiPen-autoinjektorin kaksoispakkauksella varautumisen tarkoituksena on anafylaksian hoidon optimoiminen, sillä jos kliininen tila ei parane tai jos se heikkenee, 5–15 minuutin kuluttua saatetaan tarvita toinen injektio. EpiPenin tuoteinformaatiodokumentit (valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste) tukevat kahden autoinjektorin mukana kuljettamista. Niiden mukaan saatetaan tarvita toinen EpiPen-annos, jos oireet eivät ole lievittyneet tai ne ovat pahentuneet 5–15 minuutin kuluessa ensimmäisestä injektioista.</p> <p>Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet” todetaan, että potilaat täytyy ohjeistaa soittamaan välittömästi ensimmäisen annoksen annostelun jälkeen hätänumeroon (112), kutsumaan ambulanssi sekä kertomaan anafylaksiasta kiireellisen lääkärin hoidon saamiseksi, anafylaktisen jakson huolelliseksi</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		<p>tarkkailemiseksi ja tarvittavan jatkohoidon saamiseksi. Lisäksi mainitaan, että jos potilaalla on paksu ihonalainen rasvakudos, on riski, ettei adrenaliini pääse lihaskudokseen saakka. Tällöin optimaalista vaikutusta ei saavuteta.</p> <p>Lisäksi myyntiluvanhaltijalla on tarjolla valikoima koulutusmateriaalia sen varmistamiseksi, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat osaavat annostella valmistetta onnistuneesti tuoteinformaatiossa olevien ohjeiden mukaisesti (harjoittelulaite, audiovisuaalista ohjemateriaalia, tarkistuslista lääkkeen määräjälle).</p>

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
EpiPen-valmisteen sisältämän natriummetabisulfiitin aiheuttama vakava allerginen reaktio	Natriummetabisulfiitti voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa alltiille henkilöille, erityisesti jos aiemmin on todettu astma, vaikean yliherkkyyksireaktion mukaan lukien anafylaktisia oireita ja bronkospasmin.
Vakava sydän- ja verenkiertoelimistön haittatapahtuma potilailla, joilla on altistavia tekijöitä	Tärkeitä EpiPen (Jr.) -hoidon aikaisten vakavien sydän- ja verenkiertoelimistön haittatapahtumien riskitekijöitä ovat muut samanaikaiset sairaudet, kuten olemassaoleva kohonnut verenpaine tai sydämen läppävika.

Puuttuvat tiedot

Ei ole.

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista

tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Kaikkiin turvahuoliin liittyvät tavanomaiset riskienminimointitoimet, mukaan lukien erityisvaroitukset valmisteyhteenvedossa, CCDS:ssä tai pakkausselosteessa, on huomioitu.

Tällaisia lisätoimia seuraavien riskien minimoimiseksi ovat:

Tärkeä tunnistettu riski: Antolaitteen toimintahäiriö

Riskien minimoinnin lisätoimet
<u>Tavoite ja perustelu:</u> <ul style="list-style-type: none">• Riskienminimointimenetelmän tavoite on tarkkailla laitevikojen määrää ja varmistaa, että myös laitevirian sattuessa henkeä uhkaava tilanne voidaan hoitaa asianmukaisesti.
<u>Pääasiallisten riskien lisäminimointitoimien kuvauksen tiivistelmä:</u> <p>Koulutusmateriaali sisältää:</p> <ul style="list-style-type: none">• Harjoittelulaitteen, joka auttaa lääkkeen määrääjiä ja potilaita/hoitajia tutustumaan lääkärin määräämän adrenaliiniautoinjektorin antolaitteeseen ja annostelumenetelmään ennen sen varsinaista käyttöä. Harjoittelulaitteella voi jäljitellä tarkasti varsinaisen antolaitteen käyttöä, mutta se ei sisällä vaikuttavaa ainetta tai neulaa, ja se voidaan aktivoida uudelleen sekä käyttää useita kertoja.• Audiovisuaalisen ohjemateriaalin, joka selittää yksityiskohtaisesti, miten valmistetta käytetään ja annostelun eri vaiheet.• Lääkkeen määrääjille kohdistetun tarkistuslistan, jonka tarkoituksena on edesauttaa lääkkeen määrääjän ja potilaan välistä keskustelua ja antaa riittävästi tietoa valmisteen optimaalisesta käytöstä, annostelusta ja säilytyksestä.
Parannettu autoinjektorin on tuotu markkinoille kaikissa Euroopan maissa, joissa EpiPen-valmisteella on myyntilupa.

Tärkeä tunnistettu riski: Vahingossa tapahtunut injektio

Riskien minimoinnin lisätoimet
<u>Tavoite ja perustelu:</u> <ul style="list-style-type: none">• Varmistaa EpiPen-autoinjektorin oikea käsittely ja välttää siten vahingossa tapahtuneista injektioista aiheutuvat ei-toivotut vaikutukset.• Autoinjektorin on hiljattain muotoiltu uudelleen, jotta käsittely olisi helpompaa ja turvallisempaa. Muotoilu on ergonomisempi ja antolaitteeseen on lisätty uusi käytön jälkeinen neulansuojausmekanismi. Tämä estää vahingossa tapahtuvat neulanpistot ja mahdollistaa autoinjektorin turvallisen hävittämisen.• Koulutusmateriaali varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat osaavat annostella valmistetta onnistuneesti tuoteinformaatiossa olevien ohjeiden mukaisesti
<u>Pääasiallisten riskien lisäminimointitoimien kuvauksen tiivistelmä:</u> <p>Koulutusmateriaali sisältää:</p> <ul style="list-style-type: none">• Harjoittelulaitteen, joka auttaa lääkkeen määrääjiä ja potilaita/hoitajia tutustumaan määrätyn adrenaliiniautoinjektorin antolaitteeseen ja annostelumenetelmään ennen sen varsinaista käyttöä. Harjoittelulaitteella voi jäljitellä tarkasti varsinaisen antolaitteen käyttöä, mutta se ei sisällä vaikuttavaa ainetta tai neulaa, ja se voidaan aktivoida uudelleen sekä

<p>käyttää useita kertoja.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Audiovisuaalisen ohjemateriaalin, joka selittää yksityiskohtaisesti, miten valmistetta käytetään ja annostelun eri vaiheet. • Lääkkeen määrääjille kohdistetun tarkistuslistan, jonka tarkoituksena on edesauttaa lääkkeen määrääjän ja potilaan välistä keskustelua ja antaa riittävästi tietoa valmisteen optimaalisesta käytöstä, annostelusta ja säilytyksestä.
Parannettu autoinjektori on tuotu markkinoille kaikissa Euroopan maissa.

Tärkeä tunnistettu riski: Tehon puuttuminen väärän käsittelyn vuoksi tai teho puuttuu, vaikka antolaitetta ei ole raportoitu käsitellyn väärin tai siinä ei ole raportoitu toimintahäiriötä

<p>Riskien minimoinnin lisätoimet</p> <p><u>Tavoite ja perustelu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Varmistaa EpiPen-autoinjektorin oikea annos ja estää vanhentuneen lääkkeen annostelu ja siten edesauttaa potilaan hoidosta saamaa hyötyä. • Hyväksytyssä valmisteyhteenvedossa mainitaan, että 5–15 minuuttia ensimmäisen hoitokerran jälkeen saatetaan tarvita toinen injektio. • Joskus potilas ei tiedä, onko hän annostellut valmisteen onnistuneesti. Uudelleen muotoillun autoinjektorin tarkistusikkuna toimii myös visuaalisena osoittimena siitä, että adrenaliiniannos on annettu. Valmiin injektion jälkeen tarkistusikkuna peittyi. • Koulutusmateriaali varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat osaavat annostella valmistetta onnistuneesti tuoteinformaatiossa olevien ohjeiden mukaisesti
<p><u>Pääasiallisten riskien lisäminimointitoimien kuvauksen tiivistelmä:</u></p> <p>Koulutusmateriaali sisältää:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Harjoittelulaitteen, joka auttaa lääkkeen määrääjiä ja potilaita/hoitajia tutustumaan lääkärin määräämän adrenaliiniautoinjektorin antolaitteeseen ja annostelumenetelmään ennen sen varsinaista käyttöä. Harjoittelulaitteella voi jäljitellä tarkasti varsinaisen antolaitteen käyttöä, mutta se ei sisällä vaikuttavaa ainetta tai neulaa, ja se voidaan aktivoida uudelleen sekä käyttää useita kertoja. • Audiovisuaalisen ohjemateriaalin, joka selittää yksityiskohtaisesti, miten valmistetta käytetään ja annostelun eri vaiheet. • Lääkkeen määrääjille kohdistetun tarkistuslistan, jonka tarkoituksena on edesauttaa lääkkeen määrääjän ja potilaan välistä keskustelua ja antaa riittävästi tietoa valmisteen optimaalisesta käytöstä, annostelusta ja säilytyksestä.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus/toiminta Tyyppi, otsikko ja luokka (1–3)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila (suunniteltu, aloitettu)	Väli- ja loppuraporttien aikataulu (suunniteltu tai toteutunut)
PK/PD-tutkimus: Farmakokineettinen/ farmakodynaaminen	Vertailla adrenaliinin farmakokinetiikkaa / imeytymistä (AUC, C _{max} , t _{max}), kun	<u>Turvahuoli:</u> Tehon puuttuminen	Tutkimus on suunniteltu. Ei vielä hyväksytty.	<u>Tutkimusraportti:</u> 12 kuukautta hyväksymisen

<p>(PK/PD) tutkimus, joka selvittää adranaliinialtistusta Fastjekt[®]-autoinjektorilla (0,3 mg; Mylan) annetun lihaksensisäisen annostelun jälkeen aikuisilla koehenkilöillä, joilla on vaihteleva ihon ja lihaskudoksen välinen etäisyys reidessä.</p>	<p>EpiPen (adrenaliini) autoinjektorilla (0,3 mg) tai tavanomaisella ruiskulla ja neulalla annetaan lihaksensisäinen annos reiden keski-etusivuosaan terveille koehenkilöille.</p> <p>Verrata adrenaliinin farmakokinetiikkaa / imeytymistä EpiPen-injektorista tai lumelääkeruiskusta, kun valmiste annostellaan reiden keski-etusivuosaan.</p> <p>Vertailla farmakodynaamisia parametreja: sydämen syketaajuus, systolinen/diastolinen verenpaine.</p>	<p>(vaikka antolaitetta ei ole raportoitu käsittelyn väärin tai siinä ei ole raportoitu toimintahäiriötä)</p>		<p>jälkeen.</p>
--	--	---	--	-----------------

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Yllämainittu tutkimus ei ole myyntiluvan ehto.

VI.2.7 Yhteenvedo riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
02	28.5.2013	<p><u>Tunnistetut riskit:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Autoinjektor ei toimi kriittisessä tilanteessa 2. Vahingossa tapahtunut injektio 3. Injektiolla ei vaikutusta tai heikentynyt vaikutus <p><u>Mahdolliset riskit:</u> Ei ole</p>	<p>Lisätty EpiPen-valmisteen koulutusmateriaalin vaikuttavuuden seuranta kyselytutkimuksen avulla.</p> <p>Ei uusia tunnistettuja tai mahdollisia riskejä</p>

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
		<u>Puuttuvat tiedot:</u> Ei ole	aiempaan versioon verrattuna.
03	Ei saatavilla	<u>Tunnistetut riskit:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Autoinjektori ei toimi kriittisessä tilanteessa 2. Vahingossa tapahtunut injektio 3. Injektiolla ei vaikutusta tai heikentynyt vaikutus <u>Mahdolliset riskit:</u> Ei ole <u>Puuttuvat tiedot:</u> Ei ole	Muokattu uuden EU-RMP-muotoilun mukaisesti ja päivitetty markkinoilletulon jälkeisiä tietoja. Ei uusia tunnistettuja tai mahdollisia riskejä aiempaan versioon verrattuna.
04		<u>Tunnistetut riskit:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antolaitteen toimintahäiriö 2. Vahingossa tapahtunut injektio 3. Tehon puute väärän käsittelyn vuoksi tai tehon puute, vaikka antolaitteen väärää käsittelyä tai toimintahäiriötä ei ollut raportoitu <u>Mahdolliset riskit:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vakava allerginen reaktio EpiPen-valmisteen sisältämälle natriummetabisulfiitille 2. Vakavat sydän- ja verenkiertoelimistön haittatapahtumat potilailla, joilla on altistavia tekijöitä. <u>Puuttuvat tiedot:</u> Ei ole	RMP päivitetty BfArM:n puutteita koskevan kirjeen ja EMA:n lausunnon perusteella. Koulutusmateriaali, valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste päivitettiin arviointiraportin perusteella. PK/PD-tutkimus tehdään hyväksynnän jälkeen.