

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Förekomsten av anafylaxi är 4-50 fall per 100 000 personer per år (Lee & Vadas 2011) och livstidsrisken är 0,5-2 % (Simons et al. 2011). Frekvensen verkar öka: på 1980-talet var förekomsten 20 fall per 100 000 personer per år medan den på 1990-talet var 50 fall per 100 000 personer per år (Simons 2009). Ökningen verkar främst gälla anafylaxi som framkallats av födoämnen (Koplin et al. 2011). Risken är störst hos unga personer och kvinnor (Simons 2009, Lee et al. 2011).

För närvarande leder anafylaxi till ungefär 1 500 dödsfall per år (Neugut 2001) (4,7/1 000 000) i USA, 20 dödsfall per år i Storbritannien (0,33/1 000 000) och 15 dödsfall per år i Australien (0,64/1 000 000) (Lee et al. 2011). Dödligheten har sjunkit mellan 1970-talet och 2000-talet (Demain et al. 2010). I Australien förekommer dödsfall på grund av anafylaxi som framkallats av födoämnen främst hos kvinnor medan dödsfall på grund av insektbett främst förekommer hos män. Den vanligaste utlösande faktorn för dödsfall på grund av anafylaxi är läkemedel (Lee & Vadas 2011).

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

På grund av dess förmåga att motverka vasodilation (utvidgning av blodkärl), bronkkonstriktion (sammandragning av luftvägarna) och de flesta andra negativa effekter av anafylaktiska mediatorer samt att hindra att dessa fortsättningsvis frigörs från mastceller och basofiler (immunceller; Bochner & Lichtenstein 1991, Fisher 1992, Fisher 1995) är intramuskulärt injicerat adrenalin det bästa läkemedlet för behandling av systemiska anafylaktiska reaktioner oberoende av etiologi. Det råder konsensus om användningen av adrenalin som primärbehandling av anafylaxi, eftersom det är det enda farmakologiska ingripandet med bevisligen livräddande egenskaper (Rutkowski et al. 2012).

Det finns ingen tillgänglig data från placebokontrollerade eller jämförande kliniska studier med aktivt referensläkemedel. I en nödsituation tillåter varken de medicinska omständigheterna eller patientens tillstånd ett sedvanligt (skriftligt) tillståndsförfarande. Dessa kliniska situationer lämpar sig knappast för experimentella uppställningar av randomiserade, kontrollerade, blindade kliniska prövningar. De är heller inte lämpliga då det gäller krav på standardisering av behandlingsvillkor och övervakning av dessa.

Dessa faktum ska beaktas vid utvärdering av omfattningen och beskaffenheten av klinisk dokumentation och/eller dess lämplighet. Trots detta antyder de samlade farmakologiska och medicinska erfarenheterna/bevisen genomgående på att adrenalin är den bästa behandlingen för anafylaxi.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Adrenalin är allmänt erkänt den viktigaste primärbehandlingen vid allvarliga allergiska nödsituationer, eftersom det betraktas som det enda farmakologiska ingripandet som är livräddande. Därför finns inga kända absoluta kontraindikationer för att använda EpiPen och brist på information anses inte relevant.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Apparatfel	<p>Detta medicineringsfel kan förekomma på grund av tekniska problem med apparaten. Om autoinjektorn inte fungerar utsätts patienten för en potentiellt livshotande situation.</p> <p>Därför anses medicineringsfelet vara en viktig känd risk.</p>	<p>Om en autoinjektor inte fungerar i en kritisk situation måste patienten få en annan EpiPen-injektor eller någon annan akutbehandling. För att optimera behandlingen vid anafylaxi ska patienten alltid bära med sig mer än en autoinjektor.</p> <p>Dubbelförpackning av EpiPen-autoinjektor finns tillgänglig för att optimera behandlingen av anafylaxi. Orsaken till detta är att en andra injektion kan vara nödvändig efter 5-15 minuter om ingen klinisk förbättring sker eller om tillståndet försämras efter den första injektionen. Påståendet att bära med sig två autoinjektorer har stöd i produktinformationen (produktresumén och bipacksedeln) för EpiPen. Här uppges att ifall symtomen inte förbättras eller de försämras inom 5-15 minuter efter den första injektionen kan en andra dos EpiPen vara nödvändig.</p> <p>För att säkerställa att personal och patienter/vårdgivare ska kunna ge produkten på basen av instruktionerna i produktinformationen erbjuder innehavaren av godkännande för försäljning ett omfattande</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		utbildningsmaterial (övningsapparat, audiovisuellt övningsmaterial, checklista för förskrivare).
Oavsiktlig injektion	<p>Oavsiktliga injektioner i tummen, fingrarna eller handen kan leda till ischemiska effekter. Inverkan av en oavsiktlig injektion på den enskilda patienten beror på reaktionens förlopp och allvarlighetsgrad. Oavsiktliga injektioner kan inträffa hos patienten själv eller hos vårdpersonal då de försöker behandla patienten. Om injektionen inte administreras på rätt sätt leder feladministreringen till att patienten som lider av anafylaxi utsätts för en betydande risk.</p> <p>Därför anses medicineringsfelet vara en viktig känd risk.</p>	<p>Tillräckliga instruktionen och övning är viktigt för att kunna använda adrenalin autoinjektor på rätt sätt, särskilt bland yngre patienter. Därför innehåller bipacksedeln omfattande instruktioner för användning av EpiPen-autoinjektor. För att säkerställa att vårdpersonal och patienter/vårdgivare ska kunna ge produkten på basen av instruktionerna i produktinformationen erbjuder innehavaren av godkännande för försäljning dessutom ett omfattande utbildningsmaterial (övningsapparat, audiovisuellt övningsmaterial, checklista för förskrivare).</p> <p>Därtill anges det i produktresumén att läkaren ska säkerställa att patienten vet när och hur produkten ska användas.</p>
Utebliven effekt (på grund av felhantering eller utebliven effekt utan att felhantering eller apparatfel har rapporterats)	<p>Utebliven effekt av adrenalin vid en anafylaktisk nödsituation utsätter patienten för en potentiellt livshotande fara.</p> <p>Därför anses utebliven effekt vara en viktig känd risk.</p>	<p>Patienten ska instrueras väl i hur EpiPen-autoinjektor används och ha ett tillräckligt antal EpiPen-autoinjektorer till hands. Tidiga ingripanden med intramuskulärt adrenalin är det viktigaste för framgångsrik behandling av patienter med en anafylaktisk reaktion. För patienter som inte svarar på behandlingen kan behandling i ambulans eller på akutmottagning krävas. I bipacksedeln uppmanas patienten att alltid söka medicinsk hjälp omedelbart efter att de använt EpiPen,</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		<p>d.v.s. uppsöka läkare eller närmaste sjukhus.</p> <p>Dubbelförpackning av EpiPen-autoinjektor finns tillgänglig för att optimera behandlingen av anafylaxi. Orsaken till detta är att en andra injektion kan vara nödvändig efter 5-15 minuter om ingen klinisk förbättring sker eller om tillståndet försämras efter den första injektionen. Påståendet att bära med sig två autoinjektorer av EpiPen har stöd i produktinformationen (produktresumén och bipacksedeln). Här uppges att ifall symtomen inte förbättras eller de försämras inom 5-15 minuter efter den första injektionen kan en andra dos EpiPen vara nödvändig.</p> <p>I avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet" i produktresumén uppges att patienten ska instrueras att ringa 112 och begära ambulans samt uppge anafylaktisk chock och uppsöka akut medicinsk vård omedelbart efter administrering av den första dosen. Detta för att säkerställa snabb övervakning av den anafylaktiska episoden och ytterligare behandling efter behov. Dessutom uppges att det hos patienter med tjockt subkutant fettlager finns en risk för att adrenalinet inte når muskelvävnaden vilket resulterar i suboptimal effekt.</p> <p>För att försäkra att vårdspersonal och</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		patienter/vårdgivare ska lyckas ge produkten på basen av instruktionerna i produktinformationen erbjuder innehavaren av godkännande för försäljning dessutom ett omfattande utbildningsmaterial (övningsapparat, audiovisuellt övningsmaterial, checklista för förskrivare).

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
Allvarliga allergiska reaktioner av natriummetabisulfit som finns i EpiPen	Natriummetabisulfit kan i sällsynta fall orsaka svåra överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska symtom och bronkospasm hos känsliga individer, särskilt de med tidigare känd astma.
Allvarliga kardiovaskulära biverkningar hos känsliga patienter	Viktiga kliniska riskfaktorer avseende allvarliga kardiovaskulära biverkningar av EpiPen (Jr.) innefattar andra samtidiga sjukdomar såsom befintligt högt blodtryck eller hjärtklaffsjukdomar.

Information som saknas

Ingen.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Alla frågeställningar gällande säkerhet och rutinmässiga riskminimeringsåtgärder, inklusive särskilda varningar i produktresumén, CCDS eller bipackssedeln har beaktats.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder för följande risker är:

Viktiga kända risker: Apparatfel

Riskminimeringsåtgärder
<p><u>Mål och motivering:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Målet med riskminimeringsåtgärden är att följa upp antalet apparatfel och att försäkra att

den livshotande situationen kan behandlas på lämpligt sätt även om apparaten inte fungerar.

Sammanfattning av de viktigaste ytterliga riskminimeringsåtgärderna

Utbildningsmaterialet omfattar:

- En övningsapparat som ger förskrivare och patienter/vårdgivaren möjlighet att bekanta sig med apparaten och administreringssättet för den ordinerade adrenalin autoinjektorn före faktisk användning. Med övningsapparaten kan man exakt efterlikna den riktiga apparatens användning, men den innehåller ingen aktiv substans eller nål. Den kan också återställas och användas upprepade gånger.
- Audio-visuellt instruktionsmaterial som i detalj beskriver hur produkten ska användas och de olika stegen vid administrering.
- En checklista för förskrivare som strävar till att underlätta diskussionen mellan förskrivaren och patienten samt att erbjuda tillräcklig information avseende optimal användning, administrering och förvaring av produkten.

Den förbättrade autoinjektorn har tagits i bruk i alla de Europeiska länder där EpiPen är godkänd för försäljning.

Viktiga kända risker: Oavsiktlig injektion

Riskminimeringsåtgärder

Mål och motivering:

- Att säkerställa rätt hantering av EpiPen-autoinjektor och därmed undvika icke önskvärda effekter på grund av oavsiktliga injektioner.
- Autoinjektorn har nyligen fått en ny design för att göra den lättare och säkrare att hantera samt för att vara mera ergonomisk. Den har också fått en ny mekanism för att skydda nålen efter användning. Detta hindrar oavsiktliga nålstick och möjliggör säker kassering av autoinjektorn.
- Utbildningsmaterialet är till för att säkerställa att vårdpersonal och patienter/vårdgivare ska kunna administrera produkten på basen av instruktionerna i produktinformationen.

Sammanfattning av de viktigaste ytterliga riskminimeringsåtgärderna

Utbildningsmaterialet omfattar:

- En övningsapparat som ger förskrivare och patienter/vårdgivaren möjlighet att bekanta sig med apparaten och administreringssättet för den ordinerade adrenalin autoinjektorn före faktisk användning. Med övningsapparaten kan man exakt efterlikna den riktiga apparatens användning, men den innehåller ingen aktiv substans eller nål. Den kan också återställas och användas upprepade gånger.
- Audio-visuellt instruktionsmaterial som i detalj beskriver hur produkten ska användas och de olika stegen vid administrering.
- En checklista för förskrivare som strävar till att underlätta diskussionen mellan förskrivaren och patienten samt att erbjuda tillräcklig information avseende optimal användning, administrering och förvaring av produkten.

Den förbättrade autoinjektorn har tagits i bruk i alla Europeiska länder.

Viktiga kända risker: Utebliven effekt på grund av felhantering eller utebliven effekt utan att felhantering eller apparatfel har rapporterats

Riskminimeringsåtgärder
<p><u>Mål och motivering:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Att säkerställa rätt dos och förvaring av EpiPen-autoinjektor samt att förhindra att utgången läkemedel används och därmed främja nyttan av behandlingen för patienten. • I den godkända produktresumén anges att en andra injektion kan vara nödvändig 5-15 minuter efter den första behandlingen. • Ibland vet patienterna inte om de har lyckats administrera produkten korrekt. Siktfnöstret på den nya autoinjektorn fungerar också som en visuell indikator på att adrenalindosen har avgetts. När injektionen är klar är siktfnöstret mörkt. • Utbildningsmaterialet är till för att säkerställa att vårdpersonal och patienter/vårdgivare ska kunna administrera produkten på basen av instruktionerna i produktinformationen.
<p><u>Sammanfattning av de viktigaste ytterliga riskminimeringsåtgärderna</u></p> <p>Utbildningsmaterialet omfattar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En övningsapparat som ger förskrivare och patienter/vårdgivaren möjlighet att bekanta sig med apparaten och administrerings sättet för den ordinerade adrenalin autoinjektorn före faktisk användning. Med övningsapparaten kan man exakt efterlikna den riktiga apparatens användning, men den innehåller ingen aktiv substans eller nål. Den kan också återställas och användas upprepade gånger. • Audio-visuellt instruktionsmaterial som i detalj beskriver hur produkten ska användas och de olika stegen vid administrering. • En checklista för förskrivare som strävar till att underlätta diskussionen mellan förskrivaren och patienten samt att erbjuda tillräcklig information avseende optimal användning, administrering och förvaring av produkten.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie/aktivitet Typ, titel och kategori (1-3)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet	Status (planerad, inledd)	Planerat datum för interimsoch slutrapport (planerad eller verklig)
<p><u>PK/PD-studie:</u></p> <p>Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) studie för att utvärdera exponeringen för adrenalin efter intramuskulär administrering av Fastjekt®-autoinjektor (0,3 mg; Mylan)</p>	<p>Att jämföra adrenalins farmakokinetik / absorption (AUC, C_{max}, t_{max}) efter intramuskulär administrering med antingen EpiPen (adrenalin) autoinjektor (0,3 mg) eller vanlig spruta och</p>	<p><u>Säkerhetsfrågor:</u></p> <p>Utebliven effekt (när ingen felhantering eller apparatfel har rapporterats)</p>	<p>Studien är planerad. Ännu inte godkänd.</p>	<p><u>Studierapport:</u></p> <p>12 månader efter godkännandet.</p>

hos frivilliga vuxna med varierande avstånd mellan hud och muskel i låret	<p>nål i mitten på främre låret hos friska frivilliga.</p> <p>Att jämföra adrenalins farmakokinetik / absorption efter administrering med antingen EpiPen eller placebospruta som ges i främre låret.</p> <p>Att jämföra farmakodynamiska parametrar: hjärtfrekvens, systoliskt/ diastoliskt blodtryck.</p>			
---	---	--	--	--

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Studien som nämns ovan är inget villkor för godkännandet av försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
02	28.5.2013	<p><u>Identifierade risker:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Autoinjektorn fungerar inte i en kritisk situation 2. Oavsiktlig injektion 3. Ingen eller minskad effekt av injektionen <p><u>Eventuella risker:</u> Inga</p> <p><u>Information som saknas:</u> Ingen.</p>	<p>Inkluderat uppföljning av effektiviteten av utbildningsmaterialet för EpiPen med hjälp av en undersökning.</p> <p>Inga ytterligare identifierade risker eller eventuella risker jämfört med den tidigare versionen.</p>

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
03	Ej relevant	<p><u>Identifierade risker:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Autoinjektorn fungerar inte i en kritisk situation 2. Oavsiktlig injektion 3. Ingen eller minskad effekt av injektionen <p><u>Eventuella risker:</u> Inga</p> <p><u>Information som saknas:</u> Ingen.</p>	<p>Anpassad till det nya EU-RMP formatet och uppdaterad avseende erfarenheter efter marknadsintroduktion.</p> <p>Inga ytterligare identifierade risker eller eventuella risker jämfört med den tidigare versionen.</p>
04		<p><u>Identifierade risker:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Apparatfel 2. Oavsiktlig injektion 3. Utebliven effekt på grund av felhantering eller utebliven effekt utan att felhantering eller apparatfel har rapporterats <p><u>Eventuella risker:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Allvarlig allergisk reaktion av natriummetabisulfid som finns i EpiPen 2. Allvarliga kardiovaskulära biverkningar hos känsliga patienter <p><u>Information som saknas:</u> Ingen</p>	<p>RMP uppdaterad enligt brevet från BfArM avseende brister och EMA förlikningsförfarandet.</p> <p>Utbildningsmaterialet, produktresumén och bipacksedeln uppdaterades enligt utredningsprotokollet.</p> <p>PK/PD studie kommer att utföras efter godkännandet.</p>