ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EURneffy 2 mg, aerozol do nosa, roztwór w pojemniku jednodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy pojemnik jednodawkowy zawiera adrenalinę (epinefrynę) w dawce 2 mg w 100 mikrolitrach

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Chlorek benzalkoniowy, 40 mikrogramów w jednym pojemniku jednodawkowym.

Sodu pirosiarczyn, 5 mikrogramów w jednym pojemniku jednodawkowym.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, roztwór

Roztwór jest zawarty w jednodawkowym aplikatorze aerozolu do nosa.

Roztwór o pH 3,0–5,5 i osmolalności 325–560 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek EURneffy jest wskazany w leczeniu ratunkowym reakcji alergicznych (anafilaksji) wywołanych przez użądlenia lub ugryzienia owadów, żywność, produkty lecznicze i inne alergeny, a także anafilaksji idiopatycznej lub wysiłkowej. Leczenie jest wskazane u osób dorosłych i dzieci o masie ciała ≥30 kg.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy należy podać przy pierwszych objawach ciężkiej reakcji alergicznej typu I.

Zalecana dawka początkowa to pojedyncze podanie 2 mg adrenaliny drogą donosową.

Pacjenta należy pouczyć, aby natychmiast zwrócił się o pilną pomoc medyczną w celu dokładnego monitorowania epizodu anafilaktycznego i na wypadek konieczności dalszego leczenia.

W przypadku braku poprawy klinicznej po około 10 minutach lub w razie pogorszenia lub nawrotu objawów po początkowym leczeniu należy podać drugą dawkę do tego samego nozdrza i jednocześnie udzielić medycznej pomocy ratunkowej. Można podać maksymalnie 4 mg (dwie dawki), chyba że

fachowy personel medyczny zaleci podanie kolejnych dawek. Zaleca się, aby pacjenci zawsze mieli przy sobie dwa aplikatory z aerozolem do nosa na wypadek reakcji alergicznej.

Osoby w podeszłym wieku
Nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące podania adrenaliny drogą donosową u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież
Zalecane dawkowanie u dzieci o masie ciała ≥30 kg jest takie samo jak u dorosłych.
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego EURneffy u dzieci o masie ciała poniżej 30 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania donosowego.

Ten produkt leczniczy to gotowy do użycia aerozol do nosa, roztwór w pojemniku jednodawkowym. Po aktywacji uwalnia całą dawkę. Nie należy rozpylać aerozolu na próbę ani w kierunku oczu lub ust.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku i należy go wyrzucić oraz wymienić na nowy natychmiast po zastosowaniu, ponieważ dostarcza tylko jedną dawkę.

Instrukcje dotyczące podawania
Pacjentów i opiekunów należy pouczyć, aby uważnie zapoznali się z instrukcją używania zawartą w ulotce dla pacjenta w celu uzyskania pełnych wskazówek dotyczących właściwego podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Pacjenta/opiekuna należy poinformować o potrzebie natychmiastowego zwrócenia się o pilną pomoc medyczną w celu dokładnego monitorowania epizodu anafilaktycznego i na wypadek konieczności dalszego leczenia.

- W przypadku nasilenia się objawów, ich nawrotu po około 10 minutach lub podejrzenia błędu w dawkowaniu należy zastosować nowe opakowanie aerozolu do nosa w celu podania drugiej dawki do tego samego nozdrza.
- Jeśli potrzebna jest druga dawka, ale nie jest ona dostępna, należy natychmiast zwrócić się o pilną pomoc medyczną.
- Najlepiej, aby pacjenci leżeli płasko z uniesionymi nogami, ale w przypadku trudności z oddychaniem powinni usiąść. Nieprzytomnego pacjenta należy położyć na boku w pozycji bocznej ustalonej.

Pełna instrukcja dotycząca stosowania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Brak.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zalecenia dla pacjentów w momencie przepisywania leku

Lekarz przepisujący ten produkt leczniczy powinien zadbać, aby pacjent dobrze zrozumiał wskazanie i sposób stosowania aerozolu do nosa. Lekarz powinien razem z pacjentem przeanalizować treść ulotki informacyjnej dla pacjenta i instrukcji użycia aerozolu do nosa. Wszyscy pacjenci, którym przepisano ten produkt leczniczy, powinni otrzymać jasne instrukcje dotyczące tego, jak i kiedy go stosować (patrz punkt 4.2). Zdecydowanie zaleca się również poinstruowanie osób z najbliższego otoczenia pacjenta (np. rodziców, opiekunów, nauczycieli), jak prawidłowo stosować produkt leczniczy, na wypadek gdyby potrzebna była pomoc w sytuacji nagłej.

W przypadku dzieci w wieku poniżej 12 lat opiekun powinien sam podać produkt leczniczy EURneffy lub upewnić się, że dziecko zostało odpowiednio przeszkolone w zakresie stosowania produktu i potrafi samodzielnie go sobie podać.

Produkt leczniczy można stosować nawet w przypadku przeziębienia lub niedrożnego nosa, choć profil farmakokinetyczny może być wówczas inny (patrz punkt 5.2).

Ostrzeżenia dla pacjentów dotyczące anafilaksji

Pacjentów należy pouczyć, jak rozpoznawać objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych i anafilaksji, które mogą wystąpić w ciągu kilku minut po ekspozycji i obejmować: uderzenia gorąca, niepokój, omdlenie, tachykardię, nitkowate lub niewyczuwalne tętno wskutek spadku ciśnienia krwi, drgawki, wymioty, biegunkę i skurcze w jamie brzusznej, mimowolne oddawanie moczu, świszczący oddech, duszność wskutek skurczu krtani, świąd, wysypki, pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy. Pacjenci ze współwystępującą astmą mogą być narażeni na większe ryzyko ciężkiej reakcji anafilaktycznej.

Zaleca się stosowanie adrenaliny przy pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawach ciężkich zdarzeń alergicznych prowadzących do anafilaksji. Pacjentów należy poinstruować, aby zawsze mieli adrenalinę przy sobie w sytuacjach potencjalnego ryzyka.

Pacjenta/opiekuna należy poinformować o możliwości wystąpienia anafilaksji dwufazowej, w której objawy najpierw ustępują, po czym kilka godzin później następuje nawrót. Należy zalecić pacjentowi, aby po każdym wystąpieniu ciężkiej reakcji alergicznej niezwłocznie zwracał się o pomoc medyczną.

Populacje narażone na zwiększone ryzyko związane ze stosowaniem adrenaliny

Należy zachować szczególną ostrożność, podając adrenalinę pacjentom z chorobami serca.

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania adrenaliny z produktami leczniczymi mogącymi uwrażliwiać serce na arytmie, np. digoksyną, diuretykami rtęciowymi lub chinidyną (patrz punkt 4.5). Adrenalina może wywoływać ból dławicowy u pacjentów z niewydolnością wieńcową.

Istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po podaniu adrenaliny pacjentom z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gruczolakiem gruczołu krokowego prowadzącym do zalegania moczu, hiperkalcemią i hipokaliemią. U pacjentów z chorobą Parkinsona adrenalina może wywołać przejściowe nasilenie objawów choroby, takich jak sztywność i drżenie.

Osoby z nadczynnością tarczycy, chorobami układu krążenia, nadciśnieniem lub cukrzycą, osoby w podeszłym wieku i kobiety w ciąży mogą być narażone na większe ryzyko działań niepożądanych po podaniu adrenaliny (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Pacjentów z wyżej wymienionymi chorobami lub inne osoby, które mogą odpowiadać za podanie produktu pacjentowi z ciężką reakcją alergiczną lub anafilaksją, należy starannie poinstruować co do okoliczności, w których ten ratujący życie produkt leczniczy powinien być stosowany.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Chlorek benzalkoniowy
Ten produkt leczniczy zawiera chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie lub obrzęk wewnątrz nosa, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania.

Sodu pirosiarczyn
Ten produkt leczniczy zawiera pirosiarczyn, który rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Adrenalina a inne produkty lecznicze

Zaleca się ostrożność u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze, które mogą uwrażliwiać serce na arytmie, takie jak digoksyna, diuretyki rtęciowe (np. chlormerodryna, merbafen, kwas mersalilowy, meraluryd, merkaptomeryna, merkurofilina, meretoksylina prokainowa) lub chinidyna.

Działanie adrenaliny mogą nasilać trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina), inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO; np. izokarboksazyd, fenelzyna, selegilina, tranylcypromina), inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (inhibitory COMT; np. entakapon, tolkapon, karbidopa-lewodopa-entakapon, opikapon), hormony tarczycy, teofilina, oksytocyna, parasympatykolityki (np. atropina, cyklopentolat, homatropina, hioscyna, tropikamid), niektóre leki przeciwhistaminowe (difenhydramina, chlorfeniramina), lewodopa i alkohol.

Działanie hipertensyjne adrenaliny

Hipertensyjnemu działaniu adrenaliny można przeciwdziałać za pomocą szybko działających leków rozszerzających naczynia lub blokujących receptory alfa-adrenergiczne, takich jak fentolamina.

Adrenalina a insulina

Adrenalina hamuje wydzielanie insuliny, a zatem zwiększa stężenie glukozy we krwi. Jest mało prawdopodobne, aby adrenalina podana w sytuacji nagłej miała trwały wpływ na stężenie glukozy we krwi, ale u pacjentów z cukrzycą otrzymujących adrenalinę może być konieczne zwiększenie dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Adrenalina a beta-adrenolityki

Stymulacja receptorów beta przez adrenalinę może być hamowana w przypadku jednoczesnego podawania beta-adrenolityków, np. propranololu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego EURneffy u kobiet w okresie ciąży.

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300–1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że adrenalina wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/noworodka. Choć jest ona substancją endogenną, a jej stężenie we krwi po podaniu produktu leczniczego EURneffy mieści się w prawidłowym zakresie fizjologicznym, adrenalina zwiększa ciśnienie krwi i częstość akcji serca, co może wpływać na płód.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Można rozważyć stosowanie tego produktu leczniczego w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących działania adrenaliny u kobiet karmiących piersią. Niemniej produkt leczniczy EURneffy można stosować u matek karmiących.

Nie wiadomo, czy adrenalina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Jednak ze względu na niewielką biodostępność po podaniu doustnym i krótki okres półtrwania narażenie niemowląt karmionych piersią najprawdopodobniej jest bardzo małe.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego EURneffy na płodność u ludzi.

Adrenalina jest substancją endogenną, a jej stężenie we krwi po podaniu produktu leczniczego EURneffy mieści się w prawidłowym zakresie fizjologicznym, dlatego jest mało prawdopodobne, aby miała ona jakikolwiek szkodliwy wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy EURneffy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie zaleca się, aby pacjenci z reakcją anafilaktyczną prowadzili pojazdy lub obsługiwali maszyny, ze względu na charakter reakcji anafilaktycznej.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane (zdarzenia bardzo częste, ≥10%) zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego EURneffy zgłoszono wyłącznie po podaniu drugiej dawki 2 mg (łącznie 4 mg); są to: podrażnienie gardła (18,8%), ból głowy (17,6%), dyskomfort w nosie (12,9%) oraz uczucie roztrzęsienia (10,6%). Żadne z działań niepożądanych leku zaobserwowanych w badaniach klinicznych nie miało charakteru ciężkiego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podsumowano na podstawie analizy zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych w podstawowych badaniach PK/PD z wykorzystaniem produktu leczniczego EURneffy 2 mg u dorosłych zdrowych ochotników, u pacjentów z alergiami typu 1 i u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Te działania niepożądane są uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

- bardzo często (≥1/10)
- często (od ≥1/100 do <1/10)
- niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100)
- rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1000)
- bardzo rzadko (<1/10 000)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 1: Działania niepożądane produktu leczniczego EURneffy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk
	Niezbyt często	Nastrój euforyczny Nerwowość
	Częstość nieznana	Dezorientacja[1] Zaburzenia pamięci[1] Reakcja paniczna[1]
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Drżenie
	Niezbyt często	Zawroty głowy Parestezja

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
		Dyskomfort w głowie Stan przedomdleniowy
	Częstość nieznana	Nadpobudliwość psychoruchowa[1] Senność[1]
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zwiększone łzawienie
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Częstość nieznana	Dławica piersiowa[1] Arytmie serca[1,2] Kardiomiopatia stresowa[1] Tachyarytmia[1] Tachykardia[1] Ektopia komorowa[1]
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze[1] Wazokonstrykcja[1]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Dyskomfort w nosie Podrażnienie gardła
	Często	Wyciek z nosa Obrzęk nosa Ból nosa Niedrożność nosa
	Niezbyt często	Ból jamy ustnej i gardła Świąd nosa Kichanie Parestezja wewnątrz nosa Dyskomfort w zatokach przynosowych Krwawienie z nosa Suchość błony śluzowej nosa Zaburzenia dotyczące błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności Parestezja w jamie ustnej Nadmierne wydzielanie śliny Ból zęba Dyskomfort dziąseł
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd
	Częstość nieznana	Parestezja[1]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie roztrzęsienia
	Niezbyt często	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej Zwiększona energia Zmęczenie Uczucie gorąca
Badania diagnostyczne	Często	Podwyższone ciśnienie krwi Zwiększona częstość akcji serca
	Niezbyt często	Podwyższona temperatura ciała

[1]Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych produktu leczniczego EURneffy, ale które stwierdza się w przypadku innych postaci użytkowych adrenaliny, w tym dożylnej, domięśniowej i podskórnej.

[2]Arytmie serca mogą być obserwowane po podaniu adrenaliny (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci 16 uczestników w wieku 8–17 lat o masie ciała powyżej 30 kg otrzymało produkt leczniczy EURneffy 2 mg. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: dyskomfort w nosie i parestezja wewnątrz nosa (25,0%); kichanie (18,8%); zmęczenie, uczucie roztrzęsienia, parestezja, ból nosa i wyciek z nosa (12,5%); krwawienie z nosa, zwiększone łzawienie, ból jamy ustnej i gardła oraz parestezja gardła (6,3%).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa u dzieci i osób dorosłych leczonych produktem leczniczym EURneffy 2 mg.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie adrenaliny może powodować silne bóle głowy, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności i niewyraźne widzenie. Znaczne przedawkowanie lub wstrzyknięcie do naczynia krwionośnego mogą również spowodować krwotok mózgowy wynikający z gwałtownego wzrostu ciśnienia krwi. Obrzęk płuc z powodu skurczu naczyń obwodowych w połączeniu ze stymulacją serca może także prowadzić do zgonu.

Postępowanie

Hipertensyjnemu działaniu adrenaliny można przeciwdziałać za pomocą szybko działających leków rozszerzających naczynia lub blokujących receptory alfa-adrenergiczne.

Jeżeli przedawkowanie adrenaliny wywołuje obrzęk płuc, który zaburza oddychanie, leczenie obejmuje podanie szybko działającego produktu leczniczego blokującego receptory alfa-adrenergiczne, takiego jak fentolamina, i (lub) okresową wentylację mechaniczną z dodatnim ciśnieniem.

Przedawkowanie adrenaliny może spowodować przejściową bradykardię, a następnie tachykardię, którym mogą towarzyszyć potencjalnie śmiertelne arytmie serca. Leczenie arytmii może polegać na podawaniu produktów leczniczych blokujących receptory beta-adrenergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca; leki wpływające na receptory adrenergiczne i dopaminergiczne
Kod ATC: C01CA24

Mechanizm działania

Adrenalina jest nieselektywnym agonistą wszystkich receptorów adrenergicznych, w tym receptorów alfa- i beta-adrenergicznych. Przyłączanie się do tych receptorów powoduje wiele działań w obrębie współczulnego układu nerwowego.

Działanie farmakodynamiczne

Oddziałując na receptory alfa-adrenergiczne, adrenalina zmniejsza rozszerzenie naczyń wywoływane przez histaminę. Adrenalina zmniejsza również przepuszczalność naczyń indukowaną przez histaminę, która występuje podczas anafilaksji.

Oddziałując na receptory beta-adrenergiczne w mięśniach gładkich oskrzeli, adrenalina powoduje rozkurcz tych mięśni.

Ponadto adrenalina łagodzi świąd, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy, a także może skutecznie redukować objawy ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego związane z anafilaksją.

Skuteczność kliniczna

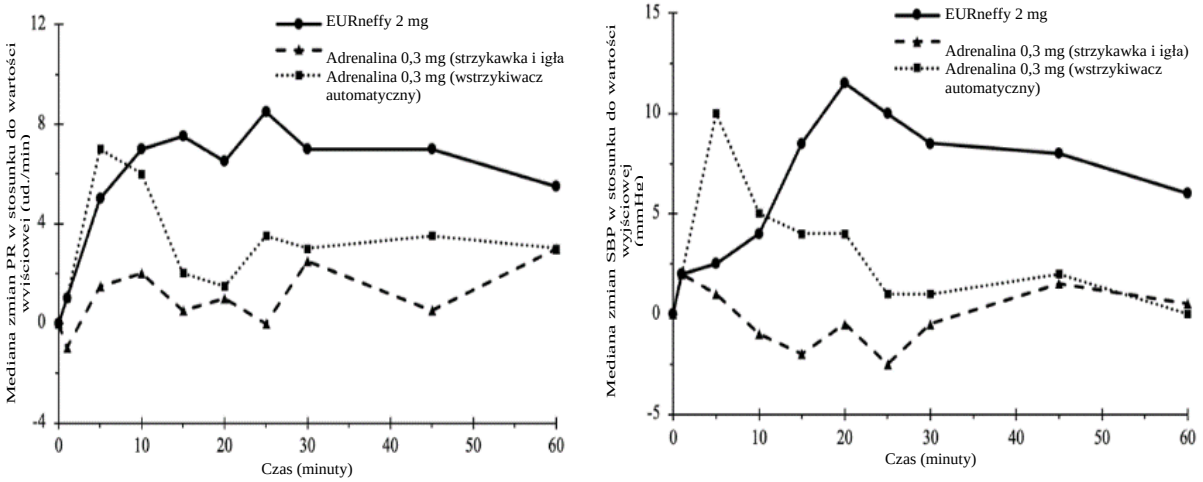
Poniżej opisano cztery kliniczne badania farmakologiczne produktu leczniczego EURneffy z udziałem osób dorosłych oraz jedno z udziałem dzieci o masie ciała co najmniej 30 kg.

Skurczowe ciśnienie krwi i częstość tętna u zdrowych osób dorosłych (badanie EPI 15)
Badanie EPI 15 przeprowadzono z udziałem zdrowych osób dorosłych (N = 42), u których porównano farmakokinetykę (PK) i farmakodynamikę (PD) adrenaliny (tj. częstość tętna (PR) i skurczowe ciśnienie krwi (SBP)) w następstwie podania:

- jednej dawki donosowej produktu leczniczego EURneffy 2 mg w porównaniu z jedną dawką adrenaliny 0,3 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (przy użyciu produktu podawanego za pomocą strzykawki i igły oraz produktu we wstrzykiwaczu automatycznym);
- dwóch dawek donosowych produktu leczniczego EURneffy 2 mg podanych w odstępie 10 minut w to samo nozdrze lub w oba nozdrza w porównaniu z dwoma dawkami adrenaliny 0,3 mg we wstrzyknięciu domięśniowym podanymi w odstępie 10 minut (za pomocą wstrzykiwacza automatycznego).

Po podaniu jednej dawki wszystkich produktów z adrenaliną zaobserwowano wzrost SBP i PR w stosunku do wartości wyjściowych, co przedstawiono na rysunku 1.

Rysunek 1 Mediana zmian częstości tętna (PR) i skurczowego ciśnienia krwi (SBP) w porównaniu z wartościami wyjściowymi po podaniu jednej dawki adrenaliny u osób zdrowych [badanie EPI 15]



Po podaniu dwóch dawek donosowych produktu leczniczego EURneffy (w to samo nozdrze lub w oba nozdrza) w porównaniu z dwoma dawkami adrenaliny we wstrzyknięciu domięśniowym (za pomocą wstrzykiwacza automatycznego) stwierdzono podobny trend w zakresie mediany/średniej SBP i PR.

Skurczowe ciśnienie krwi i częstość tętna u dorosłych pacjentów z alergią typu I bez anafilaksji (badanie EPI 17)
Badanie EPI 17 przeprowadzono z udziałem dorosłych pacjentów z alergią typu I bez anafilaksji (N = 42), u których porównywano PK i PD adrenaliny po samodzielnym podaniu jednej dawki donosowej produktu leczniczego EURneffy 2 mg oraz po podaniu przez personel medyczny jednej dawki adrenaliny 0,3 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (przy użyciu produktu do podawania za pomocą strzykawki i igły). W badaniu EPI 17 odpowiedzi w zakresie SBP i PR oceniano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 60 minut. Wyniki dotyczące odpowiedzi w zakresie SBP i PR w badaniu EPI 17 były podobne jak w badaniu EPI 15.

Skurczowe ciśnienie krwi i częstość tętna u dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (badania EPI 16 i EPI 18)
Badania EPI 16 i EPI 18 przeprowadzono u dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa poza sezonem alergicznym. Warunkiem uczestnictwa był sezonowy alergiczny nieżyt nosa potwierdzony podczas badań przesiewowych donosową próbą prowokacyjną z alergenem (ang. *nasal allergen challenge*, NAC) i brak objawów alergii przed leczeniem. Objawy alergicznego nieżytu nosa wywoływano za pomocą rozpylania znanego alergenu w nozdrzach uczestników, przy czym należało osiągnąć minimalną punktację w skali całościowej oceny objawów nosowych (ang. *Total Nasal Symptom Score*, TNSS) wynoszącą ≥5 na 12, z elementem niedrożności wynoszącym ≥2 na 3.

Do badania EPI 16 włączono 36 uczestników. W tym badaniu w układzie naprzemiennym uczestnicy otrzymywali adrenalinę w każdym z poniższych trybów:

- jedna dawka donosowa produktu leczniczego EURneffy 2 mg bez donosowej próby prowokacyjnej z alergenem (NAC);
- jedna dawka donosowa produktu leczniczego EURneffy 2 mg po zastosowaniu NAC w celu wywołania nieżytu/niedrożności nosa;
- jedna dawka adrenaliny 0,3 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (przy użyciu strzykawki i igły) bez NAC;
- jedna dawka adrenaliny 0,5 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (przy użyciu strzykawki i igły) bez NAC.

W badaniu EPI 16 odpowiedzi w zakresie SBP i PR oceniano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 60 minut. Wyniki wykazały, co następuje:

- Mediana SBP i PR dla produktu leczniczego EURneffy z NAC początkowo wzrosła względem wartości wyjściowej, ale po 5–15 minutach od podania mediany odpowiedzi były mniejsze niż w przypadku użycia EURneffy bez NAC.
- Mediana odpowiedzi w zakresie SBP była początkowo wyższa dla produktu leczniczego EURneffy z NAC niż dla domięśniowego wstrzyknięcia adrenaliny bez NAC przez 20 minut, po czym osiągnęła poziom porównywalny ze wstrzyknięciem bez NAC w ciągu 60 minut od podania.
- Mediana odpowiedzi w zakresie PR była początkowo wyższa dla produktu leczniczego EURneffy z NAC niż dla wstrzyknięcia adrenaliny bez NAC przez pierwsze 5 minut od podania, po czym osiągnęła poziom liczbowo niższy w ciągu 60 minut od podania.

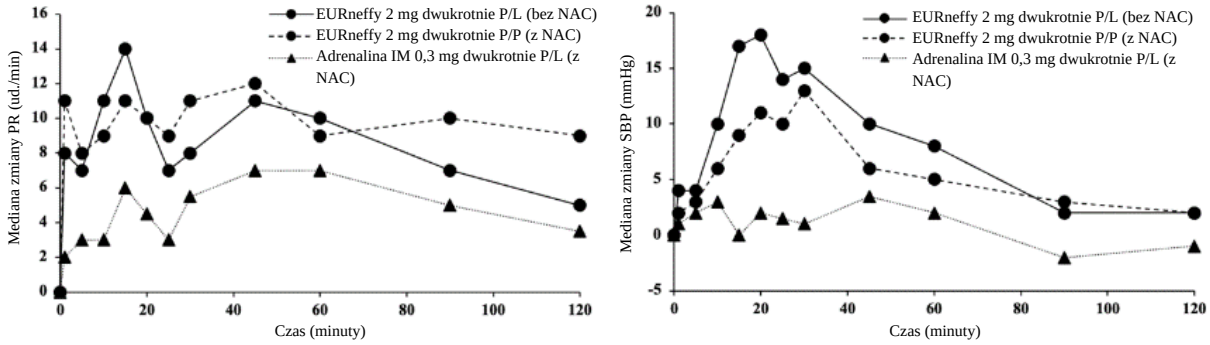
Do badania EPI 18 włączono 43 uczestników. W tym badaniu w układzie naprzemiennym uczestnicy otrzymywali dwie dawki adrenaliny w odstępie 10 minut w każdym z poniższych trybów:

- dwie dawki donosowe produktu leczniczego EURneffy 2 mg (do obu nozdrzy — prawego (P) i lewego (L)) bez NAC;

- dwie dawki adrenaliny 0,3 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (IM; przy użyciu strzykawki i igły, w oba uda (P/L)) bez NAC;
- dwie dawki donosowe produktu leczniczego EURneffy 2 mg (do tego samego nozdrza (P/P) lub obu nozdrzy (P/L)) po zastosowaniu NAC w celu wywołania alergicznego nieżytu/ niedrożności nosa;
- dwie dawki adrenaliny 0,3 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (przy użyciu strzykawki i igły, w oba uda (P/L)) po zastosowaniu NAC w celu wywołania alergicznego nieżytu/ niedrożności nosa.

W badaniu EPI 18 odpowiedzi w zakresie SBP i PR oceniano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 60 minut. Wyniki wykazały, co następuje:

Rysunek 2: Mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowych skurczowego ciśnienia krwi (SBP) i częstości tętna (ang. *pulse rate*, PR) po podaniu dwóch dawek adrenaliny w odstępie 10 minut w prawe i lewe nozdrze (P/L) lub prawe i prawe nozdrze (P/P) u uczestników z alergicznym nieżytem nosa z zastosowaniem lub bez zastosowania donosowej próby prowokacyjnej z alergenem (NAC) [badanie EPI 18]



Dzieci i młodzież

Skurczowe ciśnienie krwi i częstość tętna u dzieci z alergią typu I bez anafilaksji (badanie EPI 10)

Badanie EPI 10 prowadzono w jednej grupie dzieci o masie ciała co najmniej 30 kg (zakres wieku: 8–17 lat) z alergią typu I bez anafilaksji (N = 21), u których oceniano PK i PD adrenaliny po podaniu jednej dawki donosowej produktu leczniczego EURneffy 2 mg. Mediana zmiany SBP i PR w stosunku do wartości wyjściowych w ciągu 60 minut po podaniu była liczbowo niższa niż u zdrowych osób dorosłych, które otrzymały taką samą dawkę produktu leczniczego EURneffy w badaniu EPI 15.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego EURneffy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu reakcji alergicznych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu jednej dawki donosowej produktu leczniczego EURneffy 2 mg profil średnich geometrycznych stężenia adrenaliny w osoczu w czasie mieścił się zasadniczo w zakresie wartości po podaniu jednej dawki adrenaliny 0,3 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (przy użyciu produktu ze strzykawką i igłą oraz produktu we wstrzykiwaczu automatycznym) po 60 minutach od podania. Zintegrowane parametry farmakokinetyczne adrenaliny podsumowano w tabeli 2.

Tabela 2: Średnie (CV%) i średnie geometryczne parametrów PK w osoczu po podaniu jednej lub dwóch dawek adrenaliny (analiza zintegrowana)

Parametry podania	N	t_{max} (min) mediana (zakres)	C_{max} (pg/ml)		AUC_{last} (min*pg/ml)	
			Średnia (%CV)	Śr. geom.	Średnia (%CV)	Śr. geom.
EURneffy 2 mg IN (podanie przez fachowy personel medyczny)	78	20,5 (2–150)	485 (70,6)	361	40 900 (67,5)	32600
EURneffy 2 mg IN (podanie samodzielne)	32	30 (10 - 240)	448 (67.1)	342	50365 (55.5)	41077
EURneffy 2 mg IN (dzieci i młodzież)	16	25.0 (2.5 - 120)	540 (70.7)	433	35500 (76.3)	27800
EURneffy 2 mg dwukrotnie (L/P)	39	30 (6–150)	1000 (93,1)	706	86 000 (77)	66700
EURneffy 2 mg dwukrotnie (P/P)	39	30 (4–150)	992 (75,3)	729	86 500 (60,5)	69900
Adrenalina 0,3 mg IM	178	45 (3.9 -360)	277 (65.4)	234	27900 (38.7)	26100
Adrenalina 0,3 mg IM dwukrotnie	70	45 (6–180)	436 (48,8)	386	47 500 (32,6)	45300
EpiPen 0,3 mg	77	10 (2–45)	581 (75,6)	447	31 600 (39,3)	29200
EpiPen 0,3 mg dwukrotnie	78	20 (4–360)	754 (64,7)	630	55 000 (47,9)	29200

IN: donosowo; IM: domięśniowo

Adrenalina wykazuje szybki początek działania po podaniu. Podana donosowo zdrowym ochotnikom adrenalina podlega szybkiemu wchłanianiu po podaniu zarówno jednorazowym, jak i wielokrotnym, przy czym czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 20–30 minut. U osób z nieżytem nosa (niedrożnością i obrzękiem nosa) adrenalina wchłania się szybciej, osiągając maksymalne stężenie w ciągu około 10 minut.

Metabolizm

Adrenalina jest szybko inaktywowana w organizmie, głównie w wątrobie za pośrednictwem enzymów katecholo-O-metylotransferazy (COMT) i monoaminooksydazy (MAO).

Eliminacja

Znaczna część dawki adrenaliny jest wydalana w postaci metabolitów z moczem. Eliminacja odbywa się głównie w wyniku metabolizmu zachodzącego w wątrobie i zakończeniach nerwów współczulnych, a niewielka ilość jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w osoczu po podaniu donosowym wynosi około 2–3 minut.

Dzieci i młodzież

Dzieci z alergiami typu I bez anafilaksji (badanie EPI 10)
U dzieci z alergiami typu I o masie ciała co najmniej 30 kg (zakres wieku: 8–17 lat) po podaniu jednej donosowej dawki 2 mg produktu leczniczego EURneffy profil średnich geometrycznych stężenia adrenaliny w osoczu w czasie był podobny jak u zdrowych osób dorosłych po otrzymaniu tej samej dawki w ciągu około 15 minut po podaniu (w innym badaniu), a następnie stawał się nieco wyższy niż u zdrowych osób dorosłych (patrz tabela 2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z literatury naukowej na temat postaci farmaceutycznej produktu leczniczego EURneffy oraz adrenaliny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Dodecylomaltozyd
Disodu edetynian
Chlorek benzalkoniowy
Sodu pirosiarczyn (E 223)
Kwas chlorowodorowy, stężony (do regulacji pH)
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

W razie przypadkowego zamrożenia aplikator z aerozolem do nosa nie będzie działał. Pozostawić aerozol do nosa do rozmrożenia na co najmniej godzinę; nie stosować, jeżeli zawartość jest nadal zamrożona lub nie rozmroziła się całkowicie. Zamrożenie nie wpływa na okres ważności produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do nosa w pojemniku zawierającym pojedynczą dawkę umieszczonym w jednorazowym aplikatorze z aerozolem do nosa.

Wielkość opakowania: Opakowanie zawierające 2 aplikatory z aerozolem do nosa
Opakowanie zawierające 1 aplikator z aerozolem do nosa

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja używania

A: W celu podania wyjąć aerozol do nosa z opakowania, rozrywając opakowanie (patrz rysunek 1A).



(Rysunek 1A)

B: Trzymać aerozol do nosa kciukiem przyłożonym od spodu do tłoka i dwoma palcami po obu stronach dyszy (patrz rysunek 1B).

- Nie pociągać ani nie naciskać tłoka.
- Nie rozpylać produktu testowo ani na próbę; aplikator zawiera tylko jedną dawkę aerozolu do nosa.



(Rysunek 1B)

C: Wprowadzić końcówkę aplikatora do nozdrza, aż palce dotkną nosa (patrz rysunek 1C).

- Trzymać dyszę prosto wewnątrz nosa, skierowaną ku czołu.
- Nie pochylać aplikatora ku wewnętrznej ani zewnętrznej ścianie nosa.



(Rysunek 1C)

D: Mocno popchnąć tłok, aż ruszy do góry, rozpylając lek w nozdrzu (patrz rysunek 1D).



(Rysunek 1D)

Czego nie robić:

Nie pochylać aplikatora ku wewnętrznej ani zewnętrznej ścianie nosa.



Niezwłocznie zwrócić się o pilną pomoc medyczną w celu dokładnego monitorowania epizodu anafilaktycznego i na wypadek konieczności dalszego leczenia.

W przypadku dalszego nasilania się lub nawrotu objawów po około 10 minutach lub błędnego podania użyć nowego aplikatora produktu leczniczego EURneffy w celu podania drugiej dawki aerozolu do nosa do tego samego nozdrza co za pierwszym razem, a następnie zwrócić się o pilną pomoc medyczną.



W razie przypadkowego zamrożenia aplikator z aerozolem do nosa nie będzie działał. Pozostawić aerozol do nosa do rozmrożenia na co najmniej godzinę; nie stosować, jeżeli zawartość jest nadal zamrożona lub nie rozmroziła się całkowicie. Zamrożenie nie wpływa na okres ważności produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ARS Pharmaceuticals IRL, Limited
The Black Church
Saint Mary’s Place North
Dublin 7
Co. Dublin
D07 P4AX
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu