

Prilog I.

**Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina lijekova, puteva primjene,
podnositelja zahtjeva, nositelja odobrenja u državama članicama**

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Austrija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen Junior 150 Mikrogramm in 0,3 ml - Injektionslösung (Fertigspritze)	150 mikrograma/ 0,3ml	otopina za injekciju	u mišić
Austrija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen 300 Mikrogramm in 0,3 ml - Injektionslösung (Fertigspritze)	300 mikrograma /0,3ml	otopina za injekciju	u mišić
Austrija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen 500 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze	500 mikrograma /0,3ml	otopina za injekciju	u mišić
Austrija	Meda Pharma GmbH Guglgasse 15 1110 Wien Austria	epinefrin	EpiPen Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	150 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Austrija	Meda Pharma GmbH Guglgasse 15 1110 Wien Austria	epinefrin	EpiPen 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem FertigPen	300 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Austrija	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	epinefrinhidrogentarat	Jext 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	150 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Austrija	ALK Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	epinefrin hidrogentartarat	Jext 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	300 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Belgija	Meda Pharma sa-nv Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	epinefrin	Epipen	300 µg	otopina za injekciju	u mišić
Belgija	Meda Pharma sa-nv Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	epinefrin	Epipen junior	150 µg	otopina za injekciju	u mišić
Belgija	ALK-Abello Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	epinefrin hidrogentartarat	Jext	150 µg	otopina za injekciju	u mišić
Belgija	ALK-Abello Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	epinefrin hidrogentartarat	Jext	300 µg	otopina za injekciju	u mišić
Bugarska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen Junior	150 µg/0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Bugarska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen	300 µg/0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Bugarska	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 + Bad Homburg 61352 Germany	adrenalin	EpiPen Jr.	150 µg /0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Bugarska	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 + Bad Homburg 61352 Germany	adrenalin	EpiPen	300 µg /0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Hrvatska	Medical Intertrade d.o.o. Dr. Franje Tuđmana 3 Sveta Nedelja 10431 Croatia	epinefrin	EpiPen 0,3 mg otopina za injekciju	0,3 mg	otopina za injekciju	u mišić
Hrvatska	Medical Intertrade d.o.o. Dr. Franje Tuđmana 3 Sveta Nedelja 10431 Croatia	epinefrin	EpiPen Jr 0,15 mg otopina za injekciju	0,15 mg	otopina za injekciju	u mišić
Cipar	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen	300 µg/0,3ml	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Cipar	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen Junior	150 µg /0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Češka Republika	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 110 00 Prague 10 Czech Republic	epinefrin	Epipen 300 mikrogramů	0,3 mg po dozi (0,3 mg/0,3 ml)	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Češka Republika	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 110 00 Prague 10 Czech Republic	epinefrin	Epipen JR. 150 mikrogramů	0,15 mg po dozi (0,15 mg/0,3 ml)	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Češka Republika	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen injekční roztok 300 mikrogramů/0,3 ml (předplněná injekční stříkačka)	0,3 mg po dozi (0,3 mg/0,3 ml)	otopina za injekciju	u mišić
Češka Republika	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen Junior injekční roztok 150 mikrogramů/0,3 ml (předplněná injekční stříkačka)	0,15 mg po dozi (0,15 mg/0,3 ml)	otopina za injekciju	u mišić
Danska	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen	300 µg /0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Danska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen Junior	150 µg /0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Danska	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	adrenalin	EpiPen	0,3 mg/doza	otopina za injekciju	u mišić
Danska	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	adrenalin	EpiPen Jr.	0,15 mg/doza	otopina za injekciju	u mišić
Danska	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	adrenalin	Jext	150 µg	otopina za injekciju, napunjena brizgalica	u mišić
Danska	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	adrenalin	Jext	300 µg	otopina za injekciju, napunjena brizgalica	u mišić
Estonija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	ANAPEN	150 µg /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Estonija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	ANAPEN	300 µg / 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Estonija	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109, Riga LV-1058 Latvia	epinefrin	EPIPEN	150 µg / 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Estonija	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109, Riga LV-1058 Latvia	epinefrin	EPIPEN	300 µg / 0,3ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Finska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	ANAPEN	0,3 mg / 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Finska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	ANAPEN JUNIOR	0,15 mg / 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Finska	Meda Oy Vaisalantie 4 02130 Espoo Finland	adrenalin	EPIPEN	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Finska	Meda Oy Vaisalantie 4 02130 Espoo Finland	adrenalin	EPIPEN JR.	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Finska	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 B.O.BOX 408 2970 Horsholm Denmark	adrenalin tartarat	JEXT	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Finska	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 B.O.BOX 408 2970 Horsholm Denmark	adrenalin tartarat	JEXT	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Francuska	BIOPROJET PHARMA 9 Rue Rameau 75002 Paris France	adrenalin	ANAPEN 150 microgrammes/0,3 ml, solution for injection in pre-filled syringe	150 µg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Francuska	BIOPROJET PHARMA 9 Rue Rameau 75002 Paris France	adrenalin	ANAPEN 300 microgrammes/0,3 ml, solution for injection in pre-filled syringe	300 µg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Francuska	Meda Pharma 25 boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	adrenalin	EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml, solution for injection in pre-filled pen	0,15 mg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Francuska	Meda Pharma 25 boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	adrenalin	EPIPEN 0,30 mg/0,3 ml, solution for injection in pre-filled pen	0,30 mg/ 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Francuska	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8. 2970 Horsholm Denmark	adrenalin	JEXT 150 microgrammes, solution for injection in pre-filled pen	150 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Francuska	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8. 2970 Horsholm Denmark	adrenalin	JEXT 300 microgrammes, solution for injection in pre-filled pen	300 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Njemačka	ALK-ABELLO A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	epinefrin	JEXT 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,3 mg / 0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Njemačka	ALK-ABELLO A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	epinefrin	JEXT 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,15 mg / 0,15 ml	otopina za injekciju	u mišić
Njemačka	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Buisiness Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen 300 Mikrogramm Injektionslösung	300 µg/ 0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Njemačka	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Buisness Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung	150 µg/ 0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Njemačka	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	epinefrin	Fastjekt	2 mg/ 2 ml	otopina za injekciju	u mišić
Njemačka	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	epinefrin	FASTJEKT Junior	0,5 mg/ 1 ml	otopina za injekciju	u mišić
Njemačka	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	epinefrin	Emerade 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	otopina za injekciju	u mišić
Njemačka	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	epinefrin	Emerade 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Njemačka	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	epinefrin	Emerade 500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	otopina za injekciju	u mišić
Grčka	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	ANAPEN	300 µg / 0,3ml	otopina za injekciju	u mišić
Grčka	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	ANAPEN	150 µg / 0,3ml	otopina za injekciju	u mišić
Grčka	DOCTUM FARMAKEYTIKI K. GIOKARIS & SIA A.E., 1st Km Leof. Paianias- Markopoulou, 19002 Paiania, Greece	epinefrin	FASTPEN	0,15 mg/3ml	otopina za injekciju	u mišić
Grčka	DOCTUM FARMAKEYTIKI K. GIOKARIS & SIA A.E., 1st Km Leof. Paianias- Markopoulou, 19002 Paiania, Greece	epinefrin	FASTPEN	0,30 mg/0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Mađarska	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	ANAPEN 300 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	300 mikrograma/ 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Mađarska	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	ANAPEN JUNIOR 150 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	150 mikrograma/ 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Mađarska	Meda Pharma Hungary Kft. Váci út 91. Budapest H-1139 Hungary	adrenalin	EPIPEN 300 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	300 mikrograma/ 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Mađarska	Meda Pharma Hungary Kft. Váci út 91. Budapest H-1139 Hungary	adrenalin	EPIPEN JUNIOR 150 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	150 mikrograma/ 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Island	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin (epinefrin)	Anapen	300 mikrograma/ 0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Island	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin (epinefrin)	Anapen Junior	150 mikrograma/ 0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Island	Meda AB Pipers väg 2A, Box 906 SE-170 09, Solna Sweden	adrenalin (epinefrin)	EpiPen	300 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Island	Meda AB Pipers väg 2A, Box 906 SE-170 09, Solna Sweden	adrenalin (epinefrin)	EpiPen Junior	150 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Island	ALK-Abelló A/S Bøge Alle 6-8, 2970 Horsholm Denmark	adrenalinhidrogentar tarat (epinefrinhidrogentar tarat)	Jext	150 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Island	ALK-Abelló A/S, Bøge Alle 6-8, 2970 Horsholm Denmark	adrenalinhidrogentar tarat (epinefrinhidrogentar tarat)	Jext	300 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Irska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin (epinefrin) BP	Anapen 300 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	300 mikrograma in 0,3 ml otopine	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Irska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin (epinefrin) BP	Adrenaline (epinephrine) BP	150 mikrograma in 0,3 ml otopine	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Irska	Meda Health Sales Ireland Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne, Co. Meath Ireland	adrenalin Ph. Eur.	Epipen 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 mikrograma in 0,3 ml otopine	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Irska	Meda Health Sales Ireland Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne, Co. Meath Ireland	adrenalin Ph. Eur.	Epipen Junior 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Irska	ALK-Abello A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalin (u obliku adrenalintartrata)	Jext 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Irska	ALK-Abello A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalin (u obliku adrenalintartrata)	Jext 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Italija	MEDA PHARMA S.P.A. Viale Brenta 18 20139 Milano Italy	adrenalin	FASTJEKT	330 µg	otopina za injekciju u napunjenom injektoru	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Italija	MEDA PHARMA S.P.A. Viale Brenta 18 20139 Milano Italy	adrenalin	FASTJEKT	165 µg	otopina za injekciju u napunjenom injektoru	u mišić
Italija	ALK-ABELLÓ A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalin tartrat	JEXT	300 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Italija	ALK-ABELLÓ A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalin tartrat	JEXT	150 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Italija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	CHENPEN	300 µg	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	parenteralno
Italija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	CHENPEN	150 µg	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	parenteralno

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Latvija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen 150 micrograms/0,3 ml solution for injection in pre-filled syringe	150 mikrograma /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Latvija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen 300 micrograms/0,3 ml solution for injection in pre-filled syringe	300 mikrograma /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Latvija	Meda Pharma SIA Vienibas gatve 109 Riga, LV-1058 Latvia	epinefrin	Epipen 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Latvija	Meda Pharma SIA Vienibas gatve 109 Riga, LV-1058 Latvia	epinefrin	Epipen 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Litva	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen	300 mikrograma / 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Litva	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	epinefrin	Anapen	150 mikrograma / 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Litva	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109 Riga LV-1058 Latvia	epinefrin	Epipen	300 mikrograma / 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Litva	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109 Riga LV-1058 Latvia	epinefrin	Epipen	150 mikrograma / 0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Luksemburg	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton Salisbury SP2 OAH United kingdom	adrenalin	Anapen	150 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Luksemburg	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton Salisbury SP2 OAH United kingdom	adrenalin	Anapen	300 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Luksemburg	Meda Pharma GmbH&Co.KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	adrenalin (klorid)	Fastjekt	300 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Luksemburg	Meda Pharma GmbH&Co.KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	adrenalin (klorid)	Fastjekt junior	150 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Luksemburg	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	adrenalin (tartarat)	Jext	150 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Luksemburg	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	adrenalin (tartarat)	Jext	300 µg	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Malta	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen 300 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	300 mikrograma /0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Malta	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen Junior 150 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	150 mikrograma /0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Norveška	Lincoln Medical limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH Great Britain	adrenalin	Anapen	300 mikrograma /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Norveška	Lincoln Medical limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH Great Britain	adrenalin	Anapen Junior	150 mikrograma /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Norveška	Meda AS Askerveien 61 Postboks 194 1371 Asker Norway	adrenalin	EpiPen	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Norveška	Meda AS Askerveien 61 Postboks 194 1371 Asker Norway	adrenalin	EpiPen Jr	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Norveška	ALK-Abelló AS Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	adrenalin tartarat	Jext	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Norveška	ALK-Abelló AS Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	adrenalin tartarat	Jext	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Poljska	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa	adrenalin	Adrenalina WZF	300 µg /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki/brizgalici	u mišić
Poljska	Lincoln Medical Limited Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen	300 µg	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Poljska	Lincoln Medical Limited Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen Junior	150 µg	otopina za injekciju	u mišić
Poljska	Meda Pharma GmbH & Co. KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	adrenalin	EpiPen Jr.	150 µg / dose	otopina za injekciju	u mišić
Poljska	Meda Pharma GmbH & Co. KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	adrenalin	EpiPen Senior	300 µg / dose	otopina za injekciju	u mišić
Portugal	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton SP2 0AH Salisbury United Kingdom	adrenalin	Anapen 0,15 mg/0,3 ml	0,15 mg/0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Portugal	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton SP2 0AH Salisbury United Kingdom	adrenalin	Anapen 0,3 mg/0,3 ml	0,3 mg/0,3 ml	otopina za injekciju	u mišić
Portugal	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	adrenalin	Epipen	0,15 mg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Portugal	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	adrenalin	EpiPen	0,3 mg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Rumunjska	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe Germany	adrenalin (epinefrin)	EpiPen 150 micrograme	150 mikrograma /dose	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Rumunjska	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe Germany	adrenalin (epinefrin)	EpiPen 300 micrograme	300 mikrograma /dose	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Slovačka Republika	Meda Pharma spol. s r. o. Trnavská cesta 50 821 02 Bratislava Slovak Republic	epinefrin	EpiPen	300 µg/doza	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Slovačka Republika	Meda Pharma spol. s r. o. Trnavská cesta 50 821 02 Bratislava Slovak Republic	epinefrin	EpiPen Jr.	150 µg/doza	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Slovačka Republika	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	epinefrin	Jext 150 mikrogramov	150 µg/ddoza	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Slovačka Republika	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	epinefrin	Jext 300 mikrogramov	300 µg/doza	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Slovenija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United kingdom	adrenalin	Anapen 300 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	300 µg /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Slovenija	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United kingdom	adrenalin	Anapen za otroke 150 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	150 µg /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Slovenija	Meda Pharma GmbH & Co. KG, Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	adrenalin	Epipen 300 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku	300 µg /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Slovenija	Meda Pharma GmbH & Co. KG, Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	adrenalin	Epipen za otroke 150 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku	150 µg /0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Španjolska	MEDA PHARMA, SAU Avda. de Castilla, 2 Edificio Berlín 2ª planta Parque Empresarial San Fernando 28830 San Fernando de Henares (Madrid)	adrenalin	Altellus 150 microgramos niños, solución inyectable en pluma precargada	0,15 mg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Španjolska	MEDA PHARMA, SAU Avda. de Castilla, 2 Edificio Berlín 2ª planta Parque Empresarial San Fernando 28830 San Fernando de Henares (Madrid) Spain	adrenalin	Altellus 300 microgramos adultos solución inyectable en pluma precargada	0,30 mg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Španjolska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen 0,15 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada	0,15 mg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Španjolska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen 0,30 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada	0,30 mg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Španjolska	ALK ABELLÓ, S/A Bloque Alle, 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalintartarat	Jext 150 microgramos solución inyectable en pluma precargada	0,15 mg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić
Španjolska	ALK ABELLÓ, S/A Bloque Alle, 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalintartarat	Jext 300 microgramos solución inyectable en pluma precargada	0,30 mg/0,3 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Švedska	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	adrenalin	EpiPen	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	paranteralno
Švedska	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	adrenalin	EpiPen jr	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	paranteralno
Švedska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP20AH United Kingdom	adrenalin	Anapen	0,3 mg/doza	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	paranteralno
Švedska	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP20AH United Kingdom	adrenalin	Anapen Junior	0,15 mg/doza	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	paranteralno
Švedska	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalin tartarat	Jext	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	paranteralno
Švedska	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalin tartarat	Jext	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	paranteralno

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Švedska	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	adrenalin tartarat	Emerade	500 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	paranteralno
Švedska	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	adrenalin tartarat	Emerade	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	paranteralno
Švedska	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	adrenalin tartarat	Emerade	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	paranteralno
Švedska	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	adrenalin	Nepipe	300 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	paranteralno
Švedska	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	adrenalin	Nepipe Junior	150 mikrograma	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	paranteralno

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Nizozemska	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen, oplossing voor injectie	0,3 mikrograma /doza	otopina za injekciju	u mišić
Nizozemska	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	adrenalin	Anapen junior, oplossing voor injectie	0,15 mikrograma / doza	otopina za injekciju	u mišić
Nizozemska	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM Amstelveen The Netherlands	adrenalin	EpiPen Junior 150 microgram/dosis	0,15 mikrograma / doza	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Nizozemska	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM Amstelveen The Netherlands	adrenalin	EpiPen 300 microgram/dosis	0,3 mikrograma / doza	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	u mišić
Nizozemska	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalin	Jext 150 microgram, oplossing voor injectie	0,15 mikrograma / doza	otopina za injekciju	u mišić
Nizozemska	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	adrenalin	Jext 300 microgram, oplossing voor injectie	0,3 mikrograma / doza	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina	Alk Abello A-S Boge Alle 6-8 Hersholm 2970 Denmark	adrenalin	Jext 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Ujedinjena Kraljevina	Alk Abello A-S Boge Alle 6-8. Hersholm 2970 Denmark	adrenalin	Jext 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Ujedinjena Kraljevina	Aurum Pharmaceuticals Limited, Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	adrenalin	Adrenaline (epinephrine) 1 in 1000 solution for injection BP auto-injector	1 in 1000	otopina za injekciju	u mišić/ potkožno
Ujedinjena Kraljevina	Meda Pharmaceuticals Limited, Skyway House Parsonage Road, Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	adrenalin	Epipen auto-injecto 0.3mg	0,3 mg	otopina za injekciju	u mišić
Ujedinjena Kraljevina	Meda Pharmaceuticals Limited Skyway House, Parsonage Road, Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	adrenalin	Epipen auto-injector 0.15mg	0,15 mg	otopina za injekciju	u mišić
Ujedinjena Kraljevina	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	adrenalin	Emerade 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	INN	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	adrenalin tartarat	Emerade 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić
Ujedinjena Kraljevina	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	adrenalin tartarat	Emerade 500 micrograms solution for injection in pre-filled pen	500 mikrograma	otopina za injekciju	u mišić

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Automatske brizgalice razvijene su u 1960.-ima nakon vojnog istraživanja u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u). Izvorno su korišteni za primjenu na području atropina, protulijek za živčana sredstva u biološkom oružju. Prve automatske brizgalice za adrenalin (AAI-ovi) razvijene su i stavljene u promet na tržište lijekova otprilike prije 25 godina u SAD-u. Automatske brizgalice za adrenalin indicirane su za primjenu u hitnim terapijama ozbiljnih alergijskih reakcija (anafilakse), primjerice uboda insekata ili ugrize, hranu, lijekove ili druge alergene kao i na idiopatsku ili vježbanjem uzrokovanu anafilaksu.

Regulatorna agencija za lijekove i zdravstvene proizvode Ujedinjene Kraljevine (MHRA) provela je pregled svih odobrenih automatskih brizgalica za adrenalin kako bi ocijenila najdjelotvorniju lokaciju za ubrizgavanje, jasnoću uputa za primjenu kao i najprimjereniju dužinu igle za automatsku brizgalicu sa ciljem intramišićne (IM) isporuke adrenalinske injekcije. Ključni nalaz pregleda bio je da nije postojao robusni dokaz za proizvode za primjenu isporučuju adrenalin intramišićno u svih bolesnika. Varijabilnost u dubini kože u odnosu na mišić (STMD), spol, dužinu igle i sami mehanizam uređaja su važni faktori koji utvrđuju je li put isporuke IM ili SC. Predmet je zatim upućen Odboru za lijekove za primjenu u ljudi (CHMP-u) na pregled u skladu sa člankom 31 Direktive 2001/83/EZ.

Uporaba adrenalina za liječenje anafilakse utvrđena je kao preporučena prva linija terapije. Djelotvornost adrenalina u terapiji anafilakse je dobro podržana anekdotalnim i retrospektivnim dokazom. Sigurnost adrenalina je također dobro utvrđena, te je dokazan posebno snažan sigurnosni profil s intramišićnim (IM) primjenom. IM je utvrđen kao preferirani put primjene u hitnim situacijama, iako intravenozna primjena može biti indicirana u ozbiljnim slučajevima. Objavljeni klinički podaci indiciraju da je stopa apsorpcije produljena ako se adrenalin isporučuje potkožno (SC).

CHMP razmotrio je ukupnost dostupnih nekliničkih i kliničkih dokaza za isporuku adrenalina iz automatskih brizgalica za adrenalin te sadrže li informacije o proizvodu jasne i detaljne upute za primjerenu uporabu. CHMP je također razmotrio rezultate konzultacija s zdravstvenim djelatnicima, stručnjacima i Odborom za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC-om).

Široko je prihvaćeno da IM isporuka je superiorna u odnosu na SC isporuku u postizanju stope povišenja i koncentracije adrenalina u plazmi koja je najdjelotvornija za liječenje anafilakse. No, postoji nedovoljno dokaza kako bi se osigurala, čak i u optimalnim okolnostima, IM isporuka adrenalina svim bolesnicima s trenutno dostupnim automatskim brizgalicama odobrenima u EU i, čak ako se lijek isporučuje IM-om, da će izlaganje jednoj injekciji biti dovoljno. Ako IM isporuka nije dovoljna s jednom injekcijom, preporučuje se primjena druge injekcije.

Većina dokaza za prodiranje adrenalina u tkivo oslanja se na nekliničke podatke uz primjenu želatinastog modela ili svinjskog modela. Iako su ovi neklinički modeli pokazali da je adrenalin ubrizgan dalje od vrška igle u većem ili manjem omjeru, CHMP je bio mišljenja da ostaje upitno koliko su ovi modeli reprezentativni za ljudsko tkivo.

Rezultati PK ispitivanja (Simons, 1998.¹, 2001.²) podupiru preporuku sadržanu u smjernicama (primjerice Smjernice za oživljavanje Ujedinjenog Kraljevstva) prema kojoj je intramišićna injekcija preferirani put primjene u terapiji anafilakse kao brzi odgovor u osiguravanju nesmrtonosnog ishoda.

¹ F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Janet R Roberts, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, and Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *Journal of allergy and clinical immunology*. January 1998.

² F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, and Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. *Journal of allergy and clinical immunology* 108(5); 2001, 871-873

Glavni dostupni klinički podaci usredotočeni su na dokazivanje dubine kože u odnosu na mišić (STMD) u odraslih osoba i djece, te je CHMP zaključio da postoji nekonzistentnost u ispitivanjima s pojedinim nalazima vezanima uz nepostojanje korelacije između STMD-a i indeksa tjelesne mase (BMI-a) ili tjelesne težine (Song (2005.)³, Stecher (2009.)⁴) i drugih nalaza vezanih uz korelaciju (Bhalla (2013.)⁵, Bewick (2013.)⁶).

No, postoji dogovor da je općenito STMD veći od dužine igle trenutno dostupnih automatskih brizgalica za adrenalin u mnogo bolesnika, kako odraslih tako i djece.

STMD je jedini faktor koji utječe na to hoće li adrenalin dosegnuti mišićni sloj. CHMP je suglasan da mnogi čimbenici mogu utjecati na to isporučuje li se adrenalin mišićima ili potkožnom tkivu prilikom korištenja automatskog ubrizgivača adrenalina.

Dužina igle je drugi faktor te Smjernice za oživljavanje Ujedinjene Kraljevine preporučaju iglu od 25 mm kao optimalnu iglu za intramišićnu injekciju; no CHMP je napomenuo da su ove smjernice pisane za primjenu u bolničkom okruženju gdje zdravstveni djelatnici načelno ubrizgavaju adrenalin uz primjenu ručne igle i štrcaljke, a ne automatsku brizgalicu.

Drugi čimbenici, poput mehanizma djelovanja (punjeno oprugom ili ne) i metoda primjene (zamah i ubod ili postavljanje i pritisak) uređajem, kut postavljanja na kožu i sila koja se primjenjuje za aktiviranje uređaja također igraju ulogu. CHMP je istaknuo nekonzistentnost u ispitivanjima s obzirom na ulogu koju igra kompresija tkiva. Pojedini istraživači bili su mišljenja da čak i ako se dužina igle skrati u odnosu na STMD, IM injekcija je još uvijek moguća budući da se fizička kompresija potkožnoga tkiva silom uređaja može pomoći u prevladavanju nedostatka dužine igle. S druge strane, drugi istražitelji izrazili su mišljenje da kompresija može ovisno o preferenci uključivati mišić a ne potkožno tkivo i stoga se nedostatak igle ne prevladava kompresijom. Potrebno je uzeti u obzir i barijeru fascia lata - fibroznog tkiva koje okružuje mišić. Sve dok se ove nesigurnosti ne uklone postoji potreba za čvršćim dokazima u ljudi vezano uz brzinu i razmjer isporuke adrenalina u cirkulaciju nakon primjene različitih automatskih brizgalica za adrenalin, od kojih može biti moguća interferencija mjesta isporuke.

CHMP potvrdio je važnost sukladnosti bolesnika/skrbnika s primjenom automatskih brizgalica, što je dokazano ispitivanjem Brown J et al (2015.)⁷. Činjenica da 15% majki nije bilo u stanju uspješno „pokrenuti“ automatsku brizgalicu uspješno potvrđuje da se alati za obuku bolesnika moraju poboljšati te da se trening treba ponoviti u redovitim intervalima. CHMP je suglasan da su ispravni trening kako bolesnika/pružatelja skrbi tako i zdravstvenih profesionalaca i opsežni edukacijski materijali od iznimne važnosti.

CHMP je primjetio manjak kliničkih dokaza iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja, uslijed logističkih i etičkih problema uključenih u provođenje takvih ispitivanja u hitnim situacijama, posebice u slučaju placebo kontroliranih ispitivanja. No, CHMP je bio mišljenja da treba uzeti u obzir PK i PD ispitivanja u zdravih dobrovoljaca koji predstavljaju široki spektar fenotipova, ili ispitivanja oslikavanja u zdravih dobrovoljaca kako bi razumjeli utjecaj različitih čimbenika na distribuciju, izlaganje i aktivnost adrenalina prilikom primjene putem automatske brizgalice adrenalina.

³ Song T, Nelson M, Chang J, et al. Adequacy of the epinephrine auto-injector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94: 539-542

⁴ Dawn Stecher, Blake Bulloch, Justin Sales, Carrie Schaefer and Laine Keahey. Epinephrine Auto-injectors: Is Needle Length Adequate for Delivery of Epinephrine Intramuscularly? *Paediatrics*. 2009, 124(1):p65-70

⁵ Bhalla, M.C., B.D. Gable, J.A. Frey, M.R. Frey, M.R. Wilber, Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy. *Am J Emerg Med*, 2013.

⁶ Daniel C. Bewick, MD, Neville B. Wright, MD, Richard S. Pumphrey, MD, Peter D. Arkwright, MD, DPhil. Anatomic and anthropometric determinants of intramuscular versus subcutaneous administration in children with epinephrine autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract Month* 2013. Clinical Communication

⁷ Brown J, Tuthill D, Alfaham M et al. (2013) A randomised maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices. *Paediatr. Allergy Immunol*. 00: 1-5.

CHMP je zatražio savjet o provedivosti provođenja oslikavanja ili PK ispitivanja ili bilo kojih drugih ispitivanja ili testova koji bi se mogli provesti kao i savjeta PRAC-a o potencijalnim bazama podataka ili drugim izvorima podataka koji mogu sadržati informacije o stvarnoj primjeni uređaja.

Savjetovani stručnjaci su se jednoglasno složili da bi PK ispitivanja provedena u ljudi bila djelotvorna kako bi se prikupile informacije o optimalnim parametrima za primjenu; grupa je također napomenula mogućnost prikupljanja PD podataka u ovom istom ispitivanju. PRAC je zaključio da nema identificiranih izvora podataka koji bi dozvolili formalni epidemiološki pristup za ocjenu stvarne primjene ili kvara uređaja automatskih brizgalica adrenalina u EU.

CHMP je zaključio da općenito postoji visoki stupanj konzistencije između informacija o proizvodu za različite automatske brizgalice posebice u vezi s glavnim porukama poput traženja hitne medicinske pomoći odmah nakon jedne primjene, primjena opreza u određene populacije bolesnika i da se adrenalin treba primijeniti intramišićno kako bi se maksimizirala mogućnost pozitivnog ishoda za liječenje anafilakse. No, CHMP je zaključio da nekoliko točaka zahtjeva daljnje pojašnjenje.

CHMP je stoga preporučio dopunu informacija o proizvodu, kako bi se prikazale određene nesigurnosti vezane uz to da li bi jedna primjena bila dostatna za bilo koju danu epizodu i savjet da se bolesnicima propisuju dvije brizgalice koje trebaju nositi u svakom trenutku, kako bi se uključila preporuka da se neposredne osobe u kontaktu s bolesnicima također obuče za primjenu AAI i da se uključe informacije o dužini igle. CHMP je također preporučio daljnje mjere za smanjivanje rizika, uključujući edukacijske materijale, koji će se dostaviti i usuglasiti putem planova za upravljanje rizicima. Edukacijski materijali uključuju, no nisu ograničeni na uređaje za trening, instrukcijski audio-visualni materijal i kontrolni popis za propisivače kojem je cilj omogućiti raspravu između propisivača i bolesnika kako bi se pružile dovoljne informacije o optimalnom načinu primjene, primjenu i pohranjivanju lijeka.

Nadalje, CHMP je nametnuo PK/PD ispitivanje kako bi se razumio utjecaj različitih čimbenika na distribuciju, izlaganje i aktivnost adrenalina kada se primjenjuje putem automatske brizgalice adrenalina i potiče mogućnost da ispitivanje ocijeni djelotvornost predloženih mjera za smanjivanje rizika i da se provede observacijsko ispitivanje kako bi se ocijenila primjena i incidencija nedostatka djelotvornosti i kvara uređaja.

CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za automatsku brizgalicu za adrenalin ostaje pozitivan, te je predmetom usuglađenih izmjena u informacijama o lijeku i prethodno navedene dodatne mjere za smanjivanje rizika.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- je CHMP razmotrio postupak proveden prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ za automatske brizgalice adrenalina,
- je CHMP razmotrio ukupnost dostupnih nekliničkih i kliničkih podataka kako bi izvijestio isporučuje li se primjena adrenalina putem automatske brizgalice intramišićno ili potkožno, uključujući podneske dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, konzultacije s zdravstvenim djelatnicima, stručnjacima i Odborom za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC-a).
- je zaključio da je djelotvornost adrenalina u terapiji anafilakse dobro podržana od strane anekdotalnih i retrospektivnih dokaza, te da je sigurnost adrenalina dobro utvrđena, i da je dokazan snažan profil sigurne primjene posebice s IM primjenom.

- je CHMP zaključio kako je IM utvrđen kao preferirani put primjene adrenalina u hitnim situacijama, iako se intravenozna primjena može indicirati u teškim slučajevima.
- je CHMP zaključio da su prisutni višestruki čimbenici koji mogu utjecati na to hoće li se adrenalin isporučivati u mišić ili potkožno tkivo kada se koristi automatska brizgalica za adrenalin; i to dužina igle, mehanizam djelovanja uređaja, kut postavljanja na kožu, sila koja se koristi za aktiviranje proizvoda i sukladnost bolesnika/pružatelja skrbi. Obuka i edukacija bolesnika/pružatelja skrbi i zdravstvenih djelatnika smatrani su od najvećeg značaja.
- je CHMP zaključio kako bi informacije o proizvodu za različite automatske brizgalice imale koristi od ažuriranja kojim bi se uključila upozorenja i mjere opreza o nesigurnostima vezanima uz dostatnost jedne primjene za navedene epizode i savjet da se bolesnicima trebaju propisivati dvije brizgalice koje trebaju nositi u svakom trenutku, obuku neposredno povezanih osoba s bolesnicima i uključenje informacija o dužini igle.
- CHMP je zaključio da postoji potreba za daljnjim mjerama za smanjivanje rizika poput edukacijskih materijala koje je potrebno dostaviti i suglasiti putem planova za upravljanje rizikom. CHMP je također zaključio da postoji potreba za uključivanjem PK/PD ispitivanja kako bi se razumio utjecaj različitih čimbenika za distribuciju, izlaganje i djelovanje adrenalina u slučaju primjene putem automatske brizgalice za adrenalin.

CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za automatsku brizgalicu za adrenalin ostaje povoljan, što je predmetom uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet i uzimajući u obzir izmjene u informacijama o proizvodu kao i ostale preporučene mjere za smanjivanje rizika.

Stoga, u skladu sa člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova navedenih u Prilogu I. za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III.

Uvjeti koji utječu na izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet navedeni su u Prilogu IV.

Prilog III.

Izmjene određenih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku

Napomena:

Ove izmjene Sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku ishod su arbitražnog postupka.

Informacije o lijeku mogu se naknadno ažurirati od strane nadležnih tijela država članica u suradnji s referentnom državom članicom, na odgovarajući način, te u skladu s postupcima opisanim u Poglavlju 4 Dijela III Direktive 2001/83/EC.

Za sve adrenalinske autoinjektore navedene u Dodatku I

A. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

[Ovaj je dio potrebno izmijeniti da uključuje sljedeći tekst]

[...]

U slučaju izostanka kliničkog poboljšanja ili u slučaju pogoršanja stanja, druga dodatna injekcija [zaštićeni naziv] može se dati 5- 15 minuta nakon prve injekcije. Preporučuje se da se bolesniku propiše dvije [zaštićeni naziv] brizgalice koje treba imati sa sobom u svakom trenutku.

[...]

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Ovaj je dio potrebno izmijeniti da uključuje sljedeći tekst]

[...]

Sve bolesnike kojima je propisan [zaštićeni naziv] treba detaljno podučiti kako bi razumjeli indikacije za upotrebu i ispravan način primjene (vidjeti dio 6.6). Osobito se preporučuje educirati osobe iz bolesnikove neposredne okoline (npr. roditelje, skrbnike, učitelje) za pravilnu upotrebu [zaštićeni naziv] u slučaju da je u hitnoj situaciji potrebna njihova podrška.

[...]

Dio 6.5 – Vrsta i sadržaj spremnika

[Ovaj je dio potrebno izmijeniti da navodi dužinu izložene igle proizvoda]

[Dopuniti na nacionalnoj razini]

Za sve adrenalinske autoinjektore navedene u Dodatku I

B. Uputa o lijeku

Dio 3 – Kako primjenjivati [zaštićeni naziv]

[Ovaj je dio potrebno izmijeniti da uključuje sljedeći tekst]

[...]

Ponekad jedna doza adrenalina možda neće biti dovoljna kako bi se potpuno poništio učinak ozbiljne alergijske reakcije. Zbog toga će vam vaš liječnik propisati više od jednog [zaštićeni naziv]. Ako se vaši simptomi ne poboljšaju ili dođe do njihovog pogoršanja unutar 5- 15 minuta nakon prve injekcije, vi ili osoba s vama treba vam dati drugu injekciju. Zbog toga trebate u svakom trenutku imati sa sobom više od jednog [zaštićeni naziv].

[...]

Preporučuje se da članovi vaše obitelji, skrbnici ili učitelji također budu obučeni za ispravnu primjenu [zaštićeni naziv].

[...]

Dio 6 – Sadržaj pakiranja i druge informacije

[...]

Kako [zaštićeno ime] izgleda i sadržaj pakiranja

[Ovaj je dio potrebno izmijeniti da navodi dužinu izložene igle proizvoda]

[Dopuniti na nacionalnoj razini]

Za EpiPen/Nepipe i pridružena imena

B. Uputa o lijeku

Dio 3 – Kako primjenjivati [zaštićeni naziv]

[...]

[Nositelj(i) odobrenja treba(ju) dostaviti poboljšani dijagram u uputama za upotrebu (povećati veličinu) vodeći računa da je jasno prikazano da je injiciranje potrebno učiniti u anterolateralnu stranu bedra]

[...]

Prilog IV.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nacionalna nadležna tijela države članice (država članica) ili referentne države članice (referentnih država članica), ako je primjenjivo, trebaju osigurati da nositelj(i) odobrenja ispune sljedeće uvjete:

Uvjeti	Datum
<p>Svaki nositelj odobrenja za stavljanje u promet automatske brizgalice za adrenalin provest će PK/PD ispitivanje kako bi razumio utjecaj različitih čimbenika za distribuciju, izlaganje i aktivnost adrenalina kada se primjenjuje putem automatske brizgalice za adrenalin.</p> <p>Protokol treba dostaviti nacionalnim nadležnim tijelima:</p> <p>završno izvješće ispitivanja treba dostaviti nacionalnim nadležnim tijelima:</p>	<p>u roku od 6 mjeseci od odluke Komisije o ovom postupku</p> <p>u roku od 20 mjeseci od odluke Komisije o ovom postupku</p>
<p>Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet za automatske brizgalice za adrenalin dostavit će nacionalnim nadležnim tijelima plan upravljanja rizikom koji sadrži ključne elemente opisane u izvješću ocjene CHMP-a (uključujući edukacijske materijale). Edukacijski materijali trebaju osigurati da zdravstveni djelatnici i bolesnici/pružatelji skrbi mogu uspješno primjenjivati proizvod na temelju uputa u informacijama o proizvodu.</p>	<p>U roku od 6 mjeseci od odluke Komisije o ovom postupku</p>