PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EURneffy 1 mg nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu
EURneffy 2 mg nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

EURneffy 1 mg nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

Jeden jednodávkový obal obsahuje 1 mg epinefrinu (adrenalinu) ve 100 mikrolitrech roztoku.

EURneffy 2 mg nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

Jeden jednodávkový obal obsahuje 2 mg epinefrinu (adrenalinu) ve 100 mikrolitrech roztoku.

Pomocné látky se známým účinkem

Benzalkonium-chlorid 40 mikrogramů v jednodávkovém obalu.
Disiřičitan sodný 5 mikrogramů v jednodávkovém obalu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, roztok

Roztok je čirý a bezbarvý až růžovohnědý.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek EURneffy je indikován k urgentní léčbě alergických reakcí (anafylaxe) způsobených bodnutím nebo štípnutím hmyzem, potravinami, léčivými přípravky a dalšími alergeny, jakož i idiopatické anafylaxe nebo anafylaxe vyvolané fyzickou námahou. Léčba je určena pro dospělé, dospívající a děti od 4 let s tělesnou hmotností vyšší než 15 kg.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tento léčivý přípravek má být podán při prvních známkách těžké alergické reakce typu I.

Doporučená počáteční dávka je u dětí starších 4 let a s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg jednorázové nosní podání 1 mg epinefrinu.

Doporučená počáteční dávka u dospělých a dětí starších 4 let s tělesnou hmotností od 30 kg a více je jednorázové nosní podání 2 mg epinefrinu.

Pacienta je třeba poučit, že má okamžitě vyhledat rychlou lékařskou pomoc za účelem pečlivého sledování anafylaktické příhody a pro případ, že bude nutná další léčba.

Pokud po přibližně 10 minutách nedojde ke klinickému zlepšení nebo pokud se příznaky zhorší nebo se po podání první dávky znovu objeví, je třeba podat druhou dávku do stejné nosní dírky a poskytnout rychlou lékařskou pomoc.

Dospělým a dětem starším 4 let s tělesnou hmotností nad 30 kg lze podat maximálně 4 mg (dvě dávky 2 mg epinefrinu), pokud zdravotnický pracovník nedá pokyn k podání dalších dávek.
Dětem starším 4 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg lze podat maximálně 2 mg (dvě dávky 1 mg epinefrinu), pokud zdravotnický pracovník nedá pokyn k podání dalších dávek. Doporučuje se, aby pacienti u sebe vždy měli dva nosní spreje pro případ alergické pohotovosti.

Starší pacienti
U pacientů ve věku 65 let a starších nejsou k dispozici žádné farmakokinetické (PK) údaje po nosním podání epinefrinu. Úprava dávky není nutná.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku EURneffy u dětí mladších 4 let s tělesnou hmotností nižší než 15 kg nebyly stanoveny.

Způsob podání

Pouze nosní podání.

Tento léčivý přípravek je nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu připravený k použití. Po aktivaci dodá celou dávku. Nosní sprej se nemá aktivovat předem a nemá se stříkat do očí ani úst.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a musí být ihned po použití zlikvidován a nahrazen, protože dodává pouze jednu dávku.

Návod k podání
Pacienty a pečovatele je třeba poučit, že si mají pečlivě přečíst návod k použití v příbalové informaci, ve kterém jsou uvedeny úplné pokyny, jak tento léčivý přípravek správně podávat (viz bod 4.4).

Pacienta/pečovatele je třeba informovat, že mají okamžitě vyhledat rychlou lékařskou pomoc za účelem pečlivého sledování anafylaktické příhody a pro případ, že bude nutná další léčba.

- Pokud se příznaky zhorší nebo se přibližně po 10 minutách znovu objeví nebo pokud existuje podezření na chybu v dávkování, je třeba použít nový nosní sprej a podat druhou dávku do stejné nosní dírky.
- Pokud je nutná druhá dávka, ale není k dispozici, je třeba okamžitě vyhledat rychlou lékařskou pomoc.
- Pacienti mají pokud možno ležet na zádech se zvednutýma nohama. Pokud však mají dýchací potíže, je třeba, aby se posadili. Pacienty v bezvědomí je třeba uložit na bok do stabilizované polohy.

Úplný návod k použití léčivého přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Žádné.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokyny pro pacienty při předepisování přípravku

Lékař, který tento léčivý přípravek předepisuje, má přijmout vhodná opatření, aby se ujistil, že pacient důkladně porozuměl indikaci a použití nosního spreje. Lékař má s pacientem prostudovat příbalovou informaci a návod k použití nosního spreje. Všechny pacienty, kterým je tento léčivý přípravek předepsán, je třeba jasně poučit, jak a kdy mají přípravek používat (viz bod 4.2). Důrazně se

doporučuje poučit o správném používání tohoto léčivého přípravku také nejbližší okolí pacienta (např. rodiče, pečovatele, učitele) pro případ, že by byla nutná jejich pomoc v naléhavých případech.

Dětem mladším 12 let má přípravek EURneffy podat pečovatel nebo je třeba zjistit, že je dítě o používání přípravku EURneffy řádně poučeno a je plně schopno si jej podat samo.

Pacienti s rýmou nebo nosní kongescí mohou tento léčivý přípravek používat i při těchto stavech, farmakokinetický profil však může být odlišný (viz bod 5.2).

Upozornění pro pacienty ohledně anafylaxe

Pacienti je třeba poučit, aby dokázali rozpoznat příznaky systémových alergických reakcí a anafylaxe, které se mohou objevit během několika minut po expozici a mezi něž mohou patřit návaly horka, obavy, synkopa, tachykardie, nitkovitý nebo nehmatný puls spojený s poklesem krevního tlaku, záchvaty křečí, zvracení, průjem a křeče v břiše, mimovolné vyprazdňování, sípot, dyspnoe způsobená spasmem hrtanu, pruritus, vyrážka, kopřivka nebo angioedém. U pacientů se souběžným astmatem může existovat zvýšené riziko těžké anafylaktické reakce.

U malých dětí jsou příznaky systémových alergických reakcí a anafylaxe podobné stejným těmto příznakům u jiných věkových skupin. Pečovatelé mají být poučeni, jak rozeznat příznaky systémových alergických reakcí a anafylaxe, ke kterým často patří kožní a/nebo gastrointestinální příznaky. Rozpoznání příznaků u malých dětí může být obtížné, protože tyto příznaky mohou často připomínat běžné chování (např. vtlačování jazyka mezi zuby, tahání se za uši, fixace na pečovatele, náhlé ukončení hry, pláč, vyplivování/chrlení po jídle, zvýšená sekrece, řídká stolice, ospalost/malátnost po jídle, zčervenání v obličeji doprovázené horečkou nebo záchvaty pláče, škrábání, podrážděnost), což vede při nevhodné interpretaci k nesprávnému diagnostikování anafylaxe.

Epinefrin se doporučuje použít při prvních známkách nebo příznacích těžké alergické reakce vedoucí k anafylaxi. Pacienty je třeba poučit, že v situacích potenciálního rizika mají mít vždy u sebe epinefrin.

Pacienta/pečovatele je třeba informovat o možnosti bifázické anafylaxe, která je charakterizována počátečním odezněním příznaků, po němž se příznaky znovu objeví o několik hodin později. Pacienta je třeba poučit, že po jakékoli těžké alergické reakci má vždy okamžitě vyhledal lékařskou pomoc.

Populace se zvýšeným rizikem při použití epinefrinu

Při podávání epinefrinu pacientům s onemocněním srdce je třeba mimořádné opatrnosti.

Použití epinefrinu s léčivými přípravky, které mohou senzibilizovat srdce a vést k arytmii, např. digoxin, rtuťová diuretika nebo chinidin, se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5). U pacientů s koronární insuficiencí může epinefrin vyvolat anginózní bolest.

U pacientů s vysokým nitroočním tlakem, těžkou poruchou funkce ledvin, adenomem prostaty vedoucím k reziduální moči, hyperkalcemií a hypokalemií existuje po podání epinefrinu riziko nežádoucích účinků. U pacientů s Parkinsonovou chorobou může být epinefrin spojen s přechodným zhoršením příznaků této nemoci, jako je ztuhlost a třes.

U osob s hypertyreózou, kardiovaskulárním onemocněním, hypertenzí nebo diabetem a u starších osob a těhotných žen může po podání epinefrinu existovat vyšší riziko vzniku nežádoucích účinků (viz body 4.6 a 4.8).

Tyto pacienty a/nebo jakékoli jiné osoby, které by tento léčivý přípravek mohly podat pacientovi s těžkou alergickou reakcí nebo anafylaxí, je třeba pečlivě poučit o tom, kdy má být tento život zachraňující léčivý přípravek použit.

Pomocné látky se známým účinkem

Benzalkonium-chlorid
Tento léčivý přípravek obsahuje benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění nebo otok nosní sliznice, zvláště pokud je používán dlouhodobě.

Disiřičitan sodný
Tento léčivý přípravek obsahuje disiřičitan, který může vzácně způsobit těžké hypersenzitivní reakce a bronchospasmus.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Epinefrin a jiné léčivé přípravky

U pacientů, kterým jsou podávány léčivé přípravky, které mohou senzibilizovat srdce a vést k arytmii, včetně digoxinu, rtuťových diuretik (jako je chlormerodrin, merbafen, kyselina mersalylová, meralurid, merkaptomerin, merkurofylin, merethoxylin prokain) nebo chinidinu, je třeba opatrnosti.

Účinky epinefrinu mohou být zesíleny tricyklickými antidepresivy (např. imipraminem) a inhibitory monoaminooxidázy (inhibitory MAO) (jako je isokarboxazid, fenelzin, selegilin, tranylcypromin) a inhibitory katechol-O-methyltransferázy (inhibitory COMT) (jako je entakapon, tolkapon, karbidopa-levodopa-entakapon, opikapon), hormony štítné žlázy, theofylinem, oxytocinem, parasympatolytiky (jako je atropin, cyklopentolát, homatropin, skopolamin, tropikamid), určitými antihistaminiky (difenhydraminem, chlorfeniraminem), levodopou a alkoholem.

Presorické účinky epinefrinu

Presorické účinky epinefrinu lze potlačit rychle působícími vazodilatancii nebo alfa-adrenergními blokátory, jako je fentolamin.

Epinefrin a inzulin

Epinefrin inhibuje sekreci inzulinu a zvyšuje tak hladinu glukózy v krvi. Je nepravděpodobné, že by epinefrin podaný v akutním naléhavém případě měl trvalý vliv na hladinu glukózy v krvi, u pacientů s diabetem, kterým je podán epinefrin, však může být nutné zvýšit dávku inzulinu nebo perorálních hypoglykemických léčivých přípravků.

Epinefrin a beta-blokátory

Beta-stimulační účinek epinefrinu může být potlačen současnou léčbou beta-blokátory, např. propranololem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o účinku přípravku EURneffy u těhotných žen nejsou k dispozici.

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (300–1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu epinefrinu. Epinefrin je sice endogenní látka a jeho hladiny v krvi po podání přípravku EURneffy jsou v normálním fyziologickém rozmezí, zvyšuje však krevní tlak a srdeční frekvenci, což může mít vliv na plod.

Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání tohoto léčivého přípravku v těhotenství lze zvážit, pokud je nezbytně nutné.

Kojení

Údaje o účinku epinefrinu u kojících žen nejsou k dispozici. Přípravek EURneffy však lze u kojících žen použít.

Není známo, zda se epinefrin a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Vzhledem k nízké perorální biologické dostupnosti a krátkému poločasu se však očekává, že expozice u kojených dětí bude velmi nízká.

Fertilita

Údaje o účinku přípravku EURneffy na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

Epinefrin je endogenní látka a jeho hladiny v krvi po podání přípravku EURneffy jsou v normálním fyziologickém rozmezí, a proto je nepravděpodobné, že by měl škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EURneffy může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje kvůli nežádoucím účinkům, které se mohou vyskytnout při jeho podání (viz bod 4.8), nicméně pacientům s anafylaktickou reakcí se kvůli této reakci nedoporučuje řídit ani obsluhovat stroje, protože mohou mít příznaky způsobené anafylaktickou reakcí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky po podání přípravku EURneffy patří podráždění v krku, bolest hlavy, nosní diskomfort a pocit nervozity, všechny byly klasifikovány jako velmi časté a hlášeny u více než 1 pacienta z 10.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou shrnuty na základě analýzy sloučených údajů o bezpečnosti z primárních studií PK/farmakodynamiky (PD) při použití přípravku EURneffy 1 mg a 2 mg u pediatrické populace a dospělých zdravých dobrovolníků, u pacientů s alergiemi typu I a u pacientů s alergickou rinitidou. Jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence podle následující konvence:

- velmi časté (≥ 1/10),
- časté (≥ 1/100 až < 1/10),
- méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100),
- vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000),
- velmi vzácné (< 1/10 000),
- není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky identifikované u přípravku EURneffy

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy	časté	úzkost
	méně časté	euforická nálada nervozita
	není známo	dezorientace[1] porucha paměti[1] panická reakce[1]
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolest hlavy
	časté	třes parestezie

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	méně časté	závrať mírná bolest hlavy presynkopa
	není známo	psychomotorická hyperaktivita[1] somnolence[1]
Poruchy oka	méně časté	zvýšené tvorba slz
Srdeční poruchy	časté	palpitace
	není známo	angina pectoris[1] srdeční arytmie[1,2] stresová kardiomyopatie[1] tachyarytmie[1] tachykardie[1] komorová ektopie[1]
Cévní poruchy	není známo	hypertenze[1] vazokonstrikce[1]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi časté	nosní diskomfort podráždění v krku
	časté	rinorea otok nosní sliznice rinalgie nazální kongesce nazální pruritus
	méně časté	orofaryngeální bolest kýchání intranazální parestezie diskomfort v oblasti paranazálních dutin epistaxe suchost v nose suchost v hrdle kongesce horních cest dýchacích parestézie hltanu zvýšená sekrece v horních cestách dýchacích
Gastrointestinální poruchy	méně časté	nauzea orální hypestezie hypersekrece slin bolest zubů diskomfort v oblasti dásní
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté	pruritus
	není známo	parestezie[1]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	pocit nervozity
	méně časté	diskomfort v oblasti hrudníku zvýšení energie únava pocit horka
Vyšetření	časté	zvýšený krevní tlak zvýšená srdeční frekvence
	méně časté	zvýšená tělesná teplota

[1] Nežádoucí účinky, které nebyly v klinických studiích s přípravkem EURneffy pozorovány, ale o nichž je známo, že se vyskytují u jiných přípravků obsahujících epinefrin, včetně přípravků podávaných intravenózně, intramuskulárně a subkutánně.

[2] Po podání epinefrinu může dojít k srdeční arytmii (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V klinické studii u pediatrických subjektů bylo 80 subjektů ve věku 4 až 17 let s tělesnou hmotností vyšší než 15 kg léčeno přípravkem EURneffy. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly u subjektů s tělesnou hmotností mezi 15 kg a 30 kg: nosní kongesce (19,0 %), kongesce horních cest dýchacích (14,3 %), suchost v krku, suchost v nose a parestezie (každé 9,5 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly u subjektů s tělesnou hmotností od 30 kg léčených přípravkem EURneffy 1 mg: nosní diskomfort a onemocnění nosní sliznice (každé 19,2 %) a rinalgie (7,7 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly u subjektů s tělesnou hmotností od 30 kg léčených přípravkem EURneffy 2 mg: nosní diskomfort a intranazální parestezie (19,0 %); kýchání (14,3 %); epistaxe, únava, pocit nervozity, parestezie a rinalgie (9,5 %).

Mezi pediatrickou a dospělou populací léčenou přípravkem EURneffy nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování epinefrinem může způsobit silnou bolest hlavy, bolest na hrudi, závrať, nauzeu a rozmazané vidění. Výrazné předávkování nebo injekční podání přípravku do cévy může v důsledku prudkého zvýšení krevního tlaku způsobit také krvácení do mozku. Plicní edém v důsledku periferního zúžení cév v kombinaci se stimulací srdce může vést i k úmrtí.

Léčba

Presorické účinky epinefrinu lze potlačit rychle působícími vazodilatancii nebo alfa-adrenergními blokátory.

Pokud předávkování epinefrinem vyvolá plicní edém, který narušuje dýchání, léčba spočívá v podání rychle působícího alfa-adrenergního blokátoru, jako je fentolamin, a/nebo v intermitentním přetlakovém dýchání.

Předávkování epinefrinem může způsobit přechodnou bradykardii následovanou tachykardií, které mohou být doprovázeny potenciálně fatální srdeční arytmií. Léčba arytmie může spočívat v podávání beta-adrenergních blokátorů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčba srdečních onemocnění, adrenergní a dopaminergní látky
ATC kód: C01CA24

Mechanismus účinku

Epinefrin je neselektivní agonista všech adrenergních receptorů, včetně alfa-adrenergních a beta-adrenergních receptorů. Vazba na tyto receptory spouští řadu činností sympatického nervového systému.

Farmakodynamické účinky

Epinefrin svým působením na alfa-adrenergní receptory snižuje vazodilataci vyvolanou histaminem. Epinefrin také snižuje vaskulární permeabilitu vyvolanou histaminem, ke které dochází při anafylaxi.

Epinefrin svým působením na beta-adrenergní receptory v hladké svalovině průdušek způsobuje relaxaci hladké svaloviny průdušek.

Epinefrin také zmírňuje pruritus, kopřivku a angioedém a může být účinný při zmírňování gastrointestinálních a genitourinárních příznaků spojených s anafylaxí.

Klinická účinnost

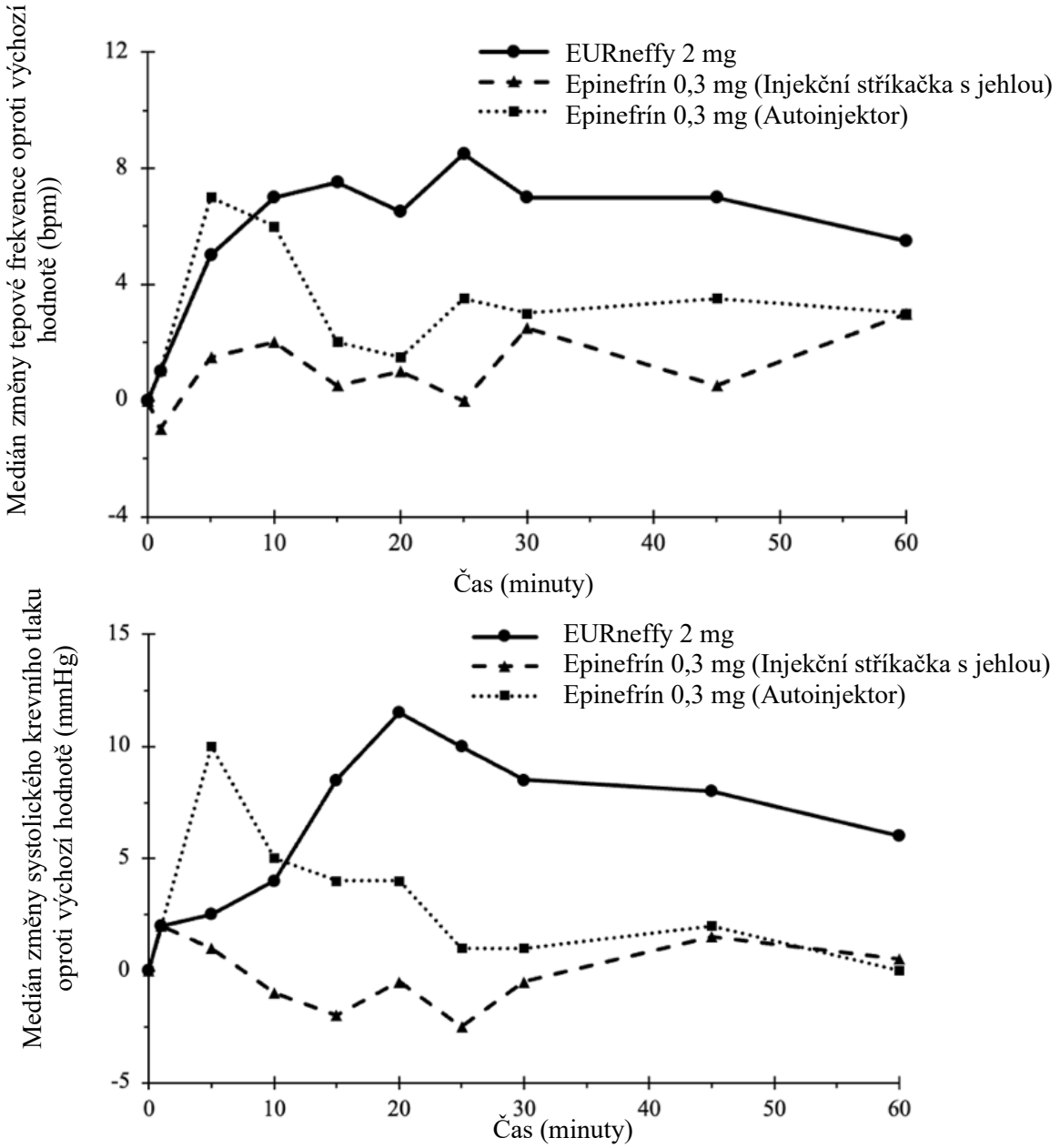
Níže jsou popsány čtyři klinické farmakologické studie přípravku EURneffy u dospělých a jedna klinická farmakologická studie u dětí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší.

Systolický krevní tlak a tepová frekvence u zdravých dospělých subjektů (studie EPI 15)
Studie EPI 15 byla provedena u zdravých dospělých subjektů (n = 42). Porovnávala PK a PD (konkrétně tepovou frekvenci a systolický krevní tlak) epinefrinu:

- po podání jedné dávky přípravku EURneffy 2 mg do nosu s farmakokinetikou a farmakodynamikou po injekčním podání (pomocí injekční stříkačky a autoinjektoru) jedné intramuskulární dávky 0,3 mg epinefrinu,
- po podání dvou dávek přípravku EURneffy 2 mg do nosu s odstupem 10 minut do stejné nosní dírky, nebo do různých nosních dírek s farmakokinetikou a farmakodynamikou po injekčním podání (pomocí autoinjektoru) dvou intramuskulárních dávek 0,3 mg epinefrinu s odstupem 10 minut.

Výsledky po podání jedné dávky prokázaly u všech přípravků obsahujících epinefrin zvýšení systolického krevního tlaku a tepové frekvence oproti výchozí hodnotě, jak ukazuje obrázek 1.

Obrázek 1: Medián změny tepové frekvence a systolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě po podání jedné dávky epinefrinu u zdravých subjektů (studie EPI 15)



Z výsledků po podání dvou dávek přípravku EURneffy do nosu (do stejné nosní dírky, nebo do různých nosních dírek) ve srovnání se dvěmi injekčně podanými (pomocí autoinjektoru) intramuskulárními dávkami epinefrinu vyplynul podobný trend, pokud jde o medián/průměr odpovědí z hlediska systolického krevního tlaku a tepové frekvence.

Systolický krevní tlak a tepová frekvence u dospělých pacientů s alergií typu I bez anafylaxe (studie EPI 17)
Studie EPI 17 byla provedena u dospělých pacientů s alergií typu I bez anafylaxe (n = 42). Porovnávala farmakokinetiku a farmakodynamiku epinefrinu po samopodání jedné dávky přípravku EURneffy 2 mg do nosu s jednou intramuskulární dávkou 0,3 mg epinefrinu podanou injekčně zdravotnickými pracovníky (pomocí injekční stříkačky). Ve studii EPI 17 byly odpovědi z hlediska systolického krevního tlaku a tepové frekvence hodnoceny jako změna oproti výchozí hodnotě

v průběhu 60 minut. Výsledky odpovědí z hlediska systolického krevního tlaku a tepové frekvence byly ve studii EPI 17 podobné jako ve studii EPI 15.

Systolický krevní tlak a tepová frekvence u dospělých pacientů s alergickou rinitidou (studie EPI 16 a EPI 18)
Studie EPI 16 a EPI 18 byly provedeny u dospělých subjektů se sezónní alergickou rinitidou mimo sezónu alergií. Subjekty musely mít sezónní alergickou rinitidu, která byla potvrzena nazálním provokačním testem) alergenem (*NAC, nasal allergen challenge*) během screeningu, a před léčbou neměly žádné příznaky alergie. Příznaky alergické rinitidy byly vyvolány nastříknutím známého alergenu do nosních dírek subjektu, u něhož muselo být dosaženo minimálního skóre Total Nasal Symptom Score (celkového skóre nosních příznaků) ≥ 5 bodů z 12 a u komponenty překrvení ≥ 2 body ze 3.

Do studie EPI 16 bylo zařazeno 36 subjektů. V této zkřížené studii byl subjektům podán epinefrin, a to takto:

- jedna dávka přípravku EURneffy 2 mg podaná do nosu bez provedení NAC,
- jedna dávka přípravku EURneffy 2 mg podaná do nosu po provedení nazálního provokačního testu alergenem k vyvolání alergické rinitidy / nazální kongesce,
- jedna intramuskulární dávka 0,3 mg epinefrinu podaná injekčně (pomocí přípravku s injekční stříkačkou a jehlou) bez provedení nazálního provokačního testu alergenem,
- jedna intramuskulární dávka 0,5 mg epinefrinu podaná injekčně (pomocí přípravku s injekční stříkačkou a jehlou) bez provedení nazálního provokačního testu alergenem.

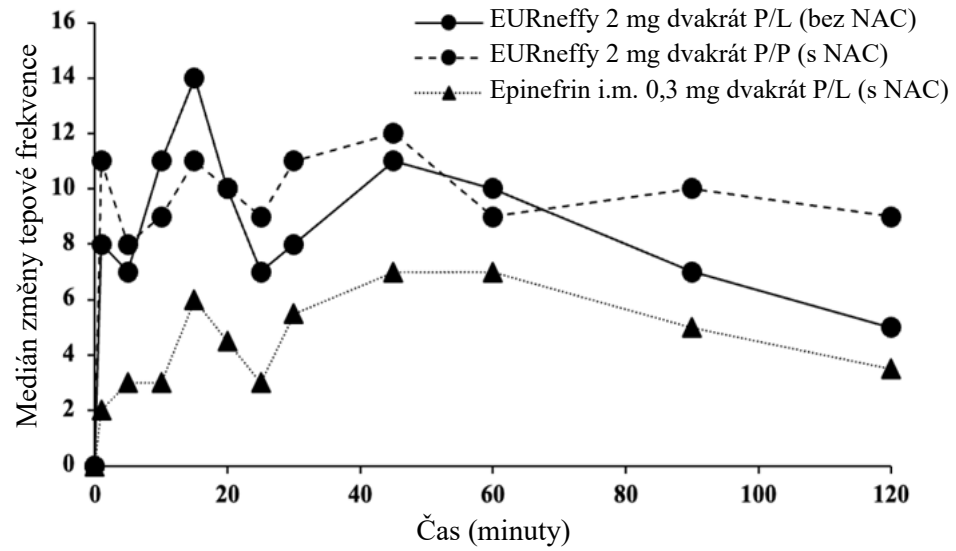
Ve studii EPI 16 byly odpovědi z hlediska systolického krevního tlaku a tepové frekvence hodnoceny jako změna oproti výchozí hodnotě v průběhu 60 minut. Z výsledků vyplynulo toto:

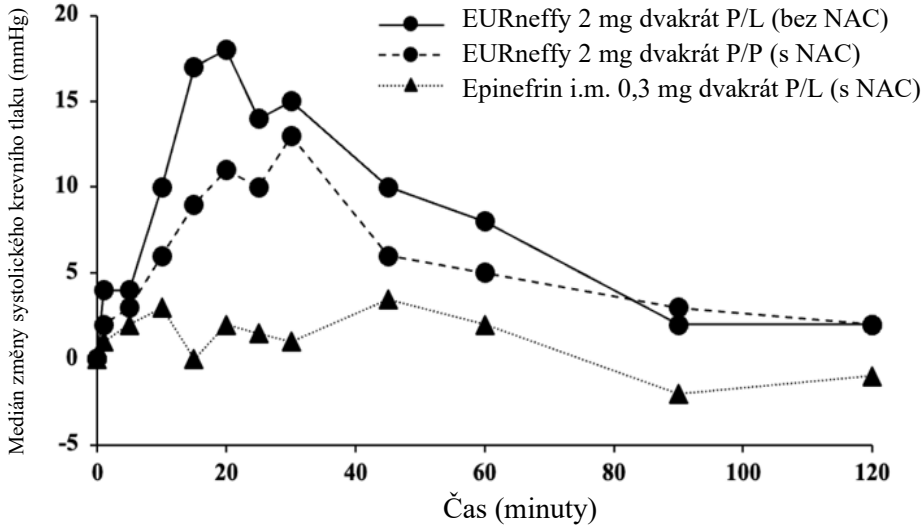
- Mediány systolického krevního tlaku a tepové frekvence při podání přípravku EURneffy po provedení nazálního provokačního testu alergenem se zpočátku oproti výchozí hodnotě zvýšily, ale po 5 až 15 minutách po podání byly nižší než při použití přípravku EURneffy bez provedení nazálního provokačního testu alergenem.
- Medián odpovědi z hlediska systolického krevního tlaku při podání přípravku EURneffy po provedení nazálního provokačního testu alergenem byl zpočátku vyšší než medián odpovědi z hlediska systolického krevního tlaku při podání intramuskulárního injekčního epinefrinu bez provedení nazálního provokačního testu alergenem (po dobu 20 minut), poté však byl u obou způsobů podání srovnatelný (do 60 minut po podání).
- Medián odpovědi z hlediska tepové frekvence při podání přípravku EURneffy po provedení nazálního provokačního testu alergenem byl zpočátku vyšší než při injekčním podání epinefrinu bez provedení nazálního provokačního testu alergenem (během prvních 5 minut po podání), poté však byl z numerického hlediska nižší než medián odpovědi z hlediska tepové frekvence při injekčním podání epinefrinu bez provedení nazálního provokačního testu alergenem (do 60 minut po podání).

Do studie EPI 18 bylo zařazeno 43 subjektů. V této zkřížené studii byly subjektům podány dvě dávky epinefrinu s odstupem 10 minut, a to takto:
- dvě dávky přípravku EURneffy 2 mg podané do nosu (do různých nosních dírek (pravé/levé; (P/L)) bez provedení nazálního provokačního testu alergenem,
- dvě intramuskulární dávky epinefrinu 0,3 mg podané injekčně (pomocí přípravku s injekční stříkačkou a jehlou; do opačného stehna (pravého/levého; (P/L)) bez provedení nazálního provokačního testu alergenem,
- dvě dávky přípravku EURneffy 2 mg podané do nosu (buď do stejné nosní dírky (pravé/pravé; (P/P)), nebo do různých nosních dírek (P/L)) po provedení nazálního provokačního testu alergenem k vyvolání alergické rinitidy / nazální kongesce,
- dvě intramuskulární dávky epinefrinu 0,3 mg podané injekčně (pomocí přípravku s injekční stříkačkou a jehlou; do opačného stehna (pravého/levého; (P/L)) po provedení nazálního provokačního testu alergenem k vyvolání alergické rinitidy / nazální kongesce.

Ve studii EPI 18 byly odpovědi z hlediska systolického krevního tlaku a tepové frekvence hodnoceny jako změna oproti výchozí hodnotě v průběhu 60 minut. Z výsledků vyplynulo toto:

Obrázek 2: Medián změny systolického krevního tlaku a tepové frekvence oproti výchozí hodnotě po podání dvou dávek epinefrinu s odstupem 10 minut do pravé a levé nosní dírky (P/L) nebo do pravé a poté opět do pravé nosní dírky (P/P) u subjektů s alergickou rinitidou, u nichž byl proveden nazální provokační test alergenem (s NAC), nebo u nichž tento test proveden nebyl (bez NAC) (studie EPI 18)





Pediatrická populace

Systolický krevní tlak a tepová frekvence u pediatrických pacientů s alergií typu I bez anafylaxe (studie EPI 10)

Studie EPI 10 byla jednoramenná studie provedená u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností buď od 15 kg do 30 kg nebo od 30 kg (věkové rozmezí: 4 až 17 let) s alergií typu I bez anafylaxe (n = 80). Studie hodnotila PK a PD epinefrinu po podání jedné dávky přípravku EURneffy 0,65 mg, 1 mg nebo

2 mg do nosu. Pediatrickým pacientům s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg byla podána dávka přípravku EURneffy 0,65 mg (n=12) nebo 1 mg (n=21) a pacientům s tělesnou hmotnosti od 30 kg a více byla podána dávka přípravku EURneffy 1 mg (n=26) nebo 2 mg (n=21). Medián změny systolického krevního tlaku a tepové frekvence oproti výchozí hodnotě byl v průběhu 60 minut po podání dávky oproti výchozímu bodu výrazně vyšší, ale z numerického hlediska nižší než u zdravých dospělých, kterým byla podána stejná dávka přípravku EURneffy ve studii EPI 15. Informace o výsledcích PK u pediatrické populace naleznete v bodě 5.2.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem EURneffy u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě alergických reakcí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jedné dávky přípravku EURneffy 2 mg do nosu byl geometrický průměr profilu plazmatické koncentrace epinefrinu v čase celkově v rozmezí tohoto profilu po injekčním podání (pomocí injekční stříkačky a autoinjektoru) jedné intramuskulární dávky 0,3 mg epinefrinu 60 minut po podání. Integrované farmakokinetické parametry epinefrinu jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2: Průměr (CV %) a geometrický průměr plazmatických farmakokinetických parametrů po jedné nebo dvou dávkách epinefrinu (integrovaná analýza)

Léčba	n	t_{max} (min) medián (rozmezí)	C_{max} (pg/ml)		$AUC_{konečná}$ (min.pg/ml)	
			Průměr (CV %)	Geometrický prům.	Průměr (CV %)	Geometrický prům.
EURneffy 2 mg (podání zdrav. pracovníkem)	78	20,5 (2–150)	485 (70,6)	361	40 900 (67,5)	32 600
EURneffy 2 mg (podání pacientem)	32	30 (10 - 240)	448 (67,1)	342	50 365 (55,5)	41 077
EURneffy 2 mg (pediatričtí pacienti)	16	25,0 (2,5 - 120)	540 (70,7)	433	35 500 (76,3)	27 800
EURneffy 1 mg (pediatričtí pacienti 15-30 kg)	21	20,0 (2,50-61,5)	651 (64,2)	520	35 100 (57,3)	29 500
EURneffy 2 mg dvakrát (L/P)	39	30 (6–150)	1 000 (93,1)	706	86 000 (77)	66 700
EURneffy 2 mg dvakrát (P/P)	39	30 (4–150)	992 (75,3)	729	86 500 (60,5)	69 900
Epinefrin 0,3 mg intramuskulárně	178	45 (3,9 -360)	277 (65,4)	234	27 900 (38,7)	26 100
Epinefrin 0,3 mg intramuskulárně dvakrát	70	45 (6–180)	436 (48,8)	386	47 500 (32,6)	45 300
Epinefrinový autoinjektor 0,3 mg	77	10 (2–45)	581 (75,6)	447	31 600 (39,3)	29 200
Epinefrinový autoinjektor 0,3 mg dvakrát	78	20 (4–360)	754 (64,7)	630	55 000 (47,9)	29 200

AUC: oblast pod křivkou; C_{max}: maximální pozorovaná koncentrace; CV: variační koeficient; Geo. mean: geometrický průměr; HCP: zdravotnický pracovník; L: levá; N: počet subjektů; R: pravá, t_{max}: čas potřebný pro dosažení C_{max}..

Epinefrin začíná po podání působit velmi rychle. Po nosním podání zdravým dobrovolníkům se epinefrin rychle vstřebával po jednorázovém i opakovaném podání, přičemž maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo za 20 až 30 minut. U subjektů s rinitidou (kongescí a otokem nosní sliznice) se epinefrin vstřebává rychleji a maximální koncentrace je pozorována přibližně za 10 minut.

Biotransformace

Epinefrin je v těle rychle inaktivován, většinou v játrech enzymy katechol-O-methyltransferázou (*COMT, catechol-O-methyltransferase*) a monoaminooxidázou (*MAO*, *monoamine oxidase*).

Eliminace

Velká část dávky epinefrinu se vylučuje jako metabolity močí. Eliminace probíhá především prostřednictvím metabolismu v játrech a sympatických nervových zakončeních, malé množství se vylučuje v nezměněné podobě močí. Plazmatický poločas po nosním podání je přibližně 2 až 3 minuty.

Pediatrická populace

Pediatričtí pacienti s alergií typu I bez anafylaxe (studie EPI 10)
Pediatrickým pacientům s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg (n=21) byl podán přípravek EURneffy 1 mg a s tělesnou hmotností od 30 kg (n=47) přípravek EURneffy 1 mg (n=26) nebo 2 mg (n=21). PK epinefrinu u pediatrických pacientů obou hmotnostních skupin bylo mírně vyšší než u expozice stejné dávce přípravku EURneffy u dospělých, což prokazuje srovnatelnou absorpci přípravku u dětí. U pediatrických pacientů s alergií typu I s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší (věkové rozmezí: 8 až 17 let) byl po podání jedné dávky 2 mg přípravku EURneffy do nosu geometrický průměr profilu plazmatické koncentrace epinefrinu v čase podobný jako u zdravých dospělých, kterým byla podána stejná dávka během 15 minut po podání (v jiné studii), a poté byl mírně vyšší než u zdravých dospělých. Podobný trend byl pozorován u pediatrických pacientů s alergiemi I. typu o hmotnosti 15 až 30 kg (věkové rozmezí: 4 až 11 let) po podání jedné dávky 1 mg přípravku EURneffy do nosu (viz tabulka 2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané u přípravku EURneffy a epinefrinu z vědecké literatury neodhalují na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Dodecylmaltosid
Dihydrát dinatrium-edetátu
Benzalkonium-chlorid
Disiřičitan sodný (E 223)
Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

EURneffy 1 mg

2 roky

EURneffy 2 mg

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Při náhodném zmražení nosní sprej nefunguje. Nosní sprej nechte rozmrazit po dobu alespoň jedné hodiny. Pokud je obsah stále zmrazený nebo není zcela rozmrazený, nepoužívejte jej. Zmrazení nemá vliv na dobu použitelnosti přípravku.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky ze skla třídy I uzavřené šedou bromobutylovou pryžovou zátkou, zakomponované do spreje pro rozprašování jednotlivých dávek. Zařízení je beztlakový dávkovač, který vystříkne jednu dávku nosního spreje.

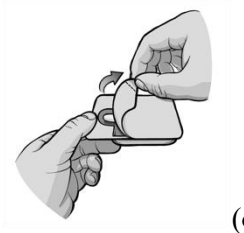
Velikost balení: balení s 2 jednodávkovými nosními spreji
balení s 1 jednodávkovým nosním sprejem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití

A: Pro podání je třeba nosní sprej vyjmout z obalu. Obal tahem otevřete (viz obrázek 1A).



(obrázek 1A)

B: Držte nosní sprej palcem na spodní části pístu a prsty na obou stranách trysky (viz obrázek 1B).

- Nevytahujte píst ani na něj netlačte.
- Sprej netestujte ani nevystřikujte předem. Každý nosní sprej obsahuje pouze jednu dávku.



(obrázek 1B)

C: Vložte špičku nosního spreje do nosní dírky, dokud se prsty nedotknete nosu (viz obrázek 1C).

- Držte trysku namířenou přímo do nosu směrem k čelu.
- Nosní sprej nenaklánějte k vnitřní nebo vnější stěně nosu.



(obrázek 1C)

D: Pevně zatlačte na píst, dokud nezapadne a nevystříkne do nosní dírky (viz obrázek 1D).



(obrázek 1D)

Co nedělat:

Nosní sprej nenaklánějte k vnitřní nebo vnější stěně nosu.



Okamžitě vyhledejte rychlou lékařskou pomoc za účelem pečlivého sledování anafylaktické příhody a pro případ, že bude nutná další léčba.

Pokud se příznaky po přibližně 10 minutách nadále zhoršují nebo se znovu objeví nebo pokud došlo k chybě v podání, podejte druhou dávku pomocí nového nosního spreje přípravku EURneffy do stejné nosní dírky jako první dávku a vyhledejte rychlou lékařskou pomoc.



Při náhodném zmražení nosní sprej nefunguje. Nosní sprej nechte rozmrazit po dobu alespoň jedné hodiny. Pokud je obsah stále zmrazený nebo není zcela rozmrazený, nepoužívejte jej. Zmrazení nemá vliv na dobu použitelnosti přípravku.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1846/001
EU/1/24/1846/002
EU/1/24/1846/003
EU/1/24/1846/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.