

## **Příloha I**

**Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace, způsoby podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech**

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Rakousko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen Junior 150 Mikrogramm in 0,3 ml - Injektionslösung (Fertigspritze)	150 µg /0,3ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Rakousko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen 300 Mikrogramm in 0,3 ml - Injektionslösung (Fertigspritze)	300 µg /0,3ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Rakousko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen 500 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze	500 µg /0,3ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Rakousko	Meda Pharma GmbH Guglgasse 15 1110 Wien Austria	Epinephrine	EpiPen Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	150 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Rakousko	Meda Pharma GmbH Guglgasse 15 1110 Wien Austria	Epinephrine	EpiPen 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem FertigPen	300 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Rakousko	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinephrine hydrotartrat	Jext 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	150 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Rakousko	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinephrine hydrotartrat	Jext 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	300 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Belgie	Meda Pharma sa-nv Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	Epinephrine	Epipen	300 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Belgie	Meda Pharma sa-nv Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	Epinephrine	Epipen junior	150 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Belgie	ALK-Abello Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinephrine Bitartrate	Jext	150 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Belgie	ALK-Abello Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinephrine Bitartrate	Jext	300 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Bulharsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen Junior	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Bulharsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Bulharsko	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 + Bad Homburg 61352 Germany	Adrenaline	EpiPen Jr.	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Bulharsko	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 + Bad Homburg 61352 Germany	Adrenaline	EpiPen	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Chorvatsko	Medical Intertrade d.o.o. Dr. Franje Tuđmana 3 Sveta Nedjelja 10431 Croatia	Epinephrine	EpiPen 0,3 mg otopina za injekciju	0,3 mg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Chorvatsko	Medical Intertrade d.o.o. Dr. Franje Tuđmana 3 Sveta Nedjelja 10431 Croatia	Epinephrine	EpiPen Jr 0,15 mg otopina za injekciju	0,15 mg	Injekční roztok	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Kypr	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen	300 mcg/0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Kypr	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen Junior	150 mcg/0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Česká republika	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 110 00 Prague 10 Czech Republic	Epinephrine	Epipen 300 mikrogramů	0,3 mg v dávce (0,3 mg/0,3 ml)	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Česká republika	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 110 00 Prague 10 Czech Republic	Epinephrine	Epipen JR. 150 mikrogramů	0,15 mg v dávce (0,15 mg/0,3 ml)	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Česká republika	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen injekční roztok 300 mikrogramů/0,3 ml (předplněná injekční stříkačka)	0,3 mg v dávce (0,3 mg/0,3 ml)	Injekční roztok	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Česká republika	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen Junior injekční roztok 150 mikrogramů/0,3 ml (předplněná injekční stříkačka)	0,15 mg v dávce (0,15 mg/0,3 ml)	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Dánsko	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Dánsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen Junior	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Dánsko	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	Adrenaline	EpiPen	0,3 mg/dávka	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Dánsko	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	Adrenaline	EpiPen Jr.	0,15 mg/dávka	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Dánsko	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenaline	Jext	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Dánsko	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenaline	Jext	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Estonsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	ANAPEN	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Estonsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	ANAPEN	300 µg / 0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Estonsko	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109, Riga LV-1058 Latvia	Epinephrine	EPIPEN	150 µg / 0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Estonsko	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109, Riga LV-1058 Latvia	Epinephrine	EPIPEN	300 µg /0, 3ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Finsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	ANAPEN	0,3 mg / 0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Finsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	ANAPEN JUNIOR	0,15 mg / 0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Finsko	Meda Oy Vaisalantie 4 02130 Espoo Finland	Adrenaline	EPIPEN	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Finsko	Meda Oy Vaisalantie 4 02130 Espoo Finland	Adrenaline	EPIPEN JR.	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Finsko	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 B.O.BOX 408 2970 Horsholm Denmark	Adrenaline tartrate	JEXT	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Finsko	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 B.O.BOX 408 2970 Horsholm Denmark	Adrenaline tartrate	JEXT	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Francie	BIOPROJET PHARMA 9 Rue Rameau 75002 Paris France	Adrenaline	ANAPEN 150 microgrammes/0,3 ml, solution for injection in pre-filled syringe	150 µg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání



<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Francie	BIOPROJET PHARMA 9 Rue Rameau 75002 Paris France	Adrenaline	ANAPEN 300 microgrammes/0,3 ml, solution for injection in pre-filled syringe	300 µg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Francie	Meda Pharma 25 boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	Adrenaline	EIPEN 0,15 mg/0,3 ml, solution for injection in pre-filled pen	0,15 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Francie	Meda Pharma 25 boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	Adrenaline	EIPEN 0,30 mg/0,3 ml, solution for injection in pre-filled pen	0,30 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Francie	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8. 2970 Horsholm Denmark	Adrenaline	JEXT 150 microgrammes, solution for injection in pre-filled pen	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Francie	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8. 2970 Horsholm Denmark	Adrenaline	JEXT 300 microgrammes, solution for injection in pre-filled pen	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Německo	ALK-ABELLO A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinephrine	JEXT 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,3 mg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Německo	ALK-ABELLO A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinephrine	JEXT 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,15 mg /0,15 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Německo	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Buisness Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen 300 Mikrogramm Injektionslösung	300 µg/ 0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Německo	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Buisness Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung	150 µg/ 0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Německo	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Epinephrine	Fastjekt	2 mg/ 2 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Německo	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Epinephrine	FASTJEKT Junior	0,5 mg/ 1 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Německo	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Epinephrine	Emerade 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Německo	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Epinephrine	Emerade 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Německo	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Epinephrine	Emerade 500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Recko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	ANAPEN	300 µg/ 0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Recko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	ANAPEN	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Recko	DOCTUM FARMAKEYTIKI K. GIOKARIS & SIA A.E., 1st Km Leof. Paianias- Markopoulou, 19002 Paiania, Greece	Epinephrine	FASTPEN	0,15 mg/3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Řecko	DOCTUM FARMAKEYTIKI K. GIOKARIS & SIA A.E., 1st Km Leof. Paianias-Markopoulou, 19002 Paiania, Greece	Epinephrine	FASTPEN	0,30 mg/0,3ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Maďarsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	ANAPEN 300 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Maďarsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	ANAPEN JUNIOR 150 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Maďarsko	Meda Pharma Hungary Kft. Váci út 91. Budapest H-1139 Hungary	Adrenaline	EPIPEN 300 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Maďarsko	Meda Pharma Hungary Kft. Váci út 91. Budapest H-1139 Hungary	Adrenaline	EPIPEN JUNIOR 150 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Island	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline (Epinephrine)	Anapen	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Island	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline (Epinephrine)	Anapen Junior	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Island	Meda AB Pipers väg 2A, Box 906 SE-170 09, Solna Sweden	Adrenaline (Epinephrine)	EpiPen	300 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Island	Meda AB Pipers väg 2A, Box 906 SE-170 09, Solna Sweden	Adrenaline (Epinephrine)	EpiPen Junior	150 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Island	ALK-Abelló A/S Bøge Alle 6-8, 2970 Horsholm Denmark	Adrenaline bítartrat (Epinephrine bítartrat)	Jext	150 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Island	ALK-Abelló A/S, Bøge Alle 6-8, 2970 Horsholm Denmark	Adrenaline bitartrat (Epinephrine bitartrat)	Jext	300 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Irsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline (epinephrine) BP	Anapen 300 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	300 µg v 0,3ml roztoku	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Irsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline (epinephrine) BP	Adrenaline (epinephrine) BP	150 µg v 0,3ml roztoku	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Irsko	Meda Health Sales Ireland Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne, Co. Meath Ireland	Adrenaline Ph. Eur.	Epipen 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 µg v 0,3ml roztoku	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Irsko	Meda Health Sales Ireland Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne, Co. Meath Ireland	Adrenaline Ph. Eur.	Epipen Junior 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Irsko	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline (as adrenaline tartrate)	Jext 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Irsko	ALK-Abello A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline (as adrenaline tartrate)	Jext 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Itálie	MEDA PHARMA S.P.A. Viale Brenta 18 20139 Milano Italy	Adrenaline	FASTJEKT	330 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Itálie	MEDA PHARMA S.P.A. Viale Brenta 18 20139 Milano Italy	Adrenaline	FASTJEKT	165 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Itálie	ALK-ABELLÓ A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline tartrate	JEXT	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Itálie	ALK-ABELLÓ A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline tartrate	JEXT	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Itálie	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	CHENPEN	300 µg	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Parenterální podání
Itálie	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	CHENPEN	150 µg	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Parenterální podání
Lotyšsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen 150 micrograms/0,3 ml solution for injection in pre-filled syringe	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Lotyšsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen 300 micrograms/0,3 ml solution for injection in pre-filled syringe	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Lotyšsko	Meda Pharma SIA Vienibas gatve 109 Riga, LV-1058 Latvia	Epinephrine	Epipen 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Lotyšsko	Meda Pharma SIA Vienibas gatve 109 Riga, LV-1058 Latvia	Epinephrine	Epipen 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání



<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Litva	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen	300 µg / 0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Litva	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinephrine	Anapen	150 µg / 0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Litva	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109 Riga LV-1058 Latvia	Epinephrine	Epipen	300 µg / 0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Litva	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109 Riga LV-1058 Latvia	Epinephrine	Epipen	150 µg / 0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Lucembursko	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton Salisbury SP2 0AH United kingdom	Adrenaline	Anapen	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Lucembursko	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton Salisbury SP2 0AH United kingdom	Adrenaline	Anapen	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Lucembursko	Meda Pharma GmbH&Co.KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenaline (hydrochloride)	Fastjekt	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Lucembursko	Meda Pharma GmbH&Co.KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenaline (hydrochloride)	Fastjekt junior	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Lucembursko	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Adrenaline (tartrate)	Jext	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Lucembursko	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Adrenaline (tartrate)	Jext	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Malta	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen 300 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Malta	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen Junior 150 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Norsko	Lincoln Medical limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH Great Britain	Adrenaline	Anapen	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Norsko	Lincoln Medical limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH Great Britain	Adrenaline	Anapen Junior	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Norsko	Meda AS Askerveien 61 Postboks 194 1371 Asker Norway	Adrenaline	EpiPen	300 µg	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Norsko	Meda AS Askerveien 61 Postboks 194 1371 Asker Norway	Adrenaline	EpiPen Jr	150 µg	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Norsko	ALK-Abelló AS Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenaline tartrate	Jext	150 µg	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Norsko	ALK-Abelló AS Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenaline tartrate	Jext	300 µg	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Polsko	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa	Adrenaline	Adrenalina WZF	300 µg /0,3 ml	Infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce/předplněné m peru	Intramuskulární podání
Polsko	Lincoln Medical Limited Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen	300 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Polsko	Lincoln Medical Limited Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen Junior	150 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Polsko	Meda Pharma GmbH & Co. KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenaline	EpiPen Jr.	150 µg / dávka	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Polsko	Meda Pharma GmbH & Co. KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenaline	EpiPen Senior	300 µg / dávka	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Portugalsko	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton SP2 0AH Salisbury United Kingdom	Adrenaline	Anapen 0,15 mg/0,3 ml	0,15 mg/0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Portugalsko	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton SP2 0AH Salisbury United Kingdom	Adrenaline	Anapen 0,3 mg/0,3 ml	0,3 mg/0,3 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Portugalsko	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	Adrenaline	EpiPen	0,15 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Portugalsko	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	Adrenaline	EpiPen	0,3 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Rumunsko	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe Germany	Adrenaline(epinefrine)	EpiPen 150 micrograme	150 µg /dávka	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Rumunsko	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe Germany	Adrenaline (epinefrine)	EpiPen 300 micrograme	300 µg /dávka	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Slovenská republika	Meda Pharma spol. s r. o. Trnavská cesta 50 821 02 Bratislava Slovak Republic	Epinephrine	EpiPen	300 µg/dávka	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Slovenská republika	Meda Pharma spol. s r. o. Trnavská cesta 50 821 02 Bratislava Slovak Republic	Epinephrine	EpiPen Jr.	150 µg/dávka	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Slovenská republika	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Epinephrine	Jext 150 mikrogramov	150 µg/dávka	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Slovenská republika	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Epinephrine	Jext 300 mikrogramov	300 µg/dávka	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Slovinsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United kingdom	Adrenaline	Anapen 300 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Slovinsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United kingdom	Adrenaline	Anapen za otroke 150 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Slovinsko	Meda Pharma GmbH & Co. KG, Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenaline	Epipen 300 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku	300 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Slovinsko	Meda Pharma GmbH & Co. KG, Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenaline	Epipen za otroke 150 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku	150 µg /0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Španělsko	MEDA PHARMA, SAU Avda. de Castilla, 2 Edificio Berlín 2ª planta Parque Empresarial San Fernando 28830 San Fernando de Henares (Madrid) Spain	Adrenaline	Altellus 150 microgramos niños, solución inyectable en pluma precargada	0,15 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Španělsko	MEDA PHARMA, SAU Avda. de Castilla, 2 Edificio Berlín 2ª planta Parque Empresarial San Fernando 28830 San Fernando de Henares (Madrid) Spain	Adrenaline	Altellus 300 microgramos adultos solución inyectable en pluma precargada	0,30 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Španělsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen 0,15 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada	0,15 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Španělsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen 0,30 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada	0,30 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Španělsko	ALK ABELLÓ, S/A Bloque Alle, 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline tartrate	Jext 150 microgramos solución inyectable en pluma precargada	0,15 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Španělsko	ALK ABELLÓ, S/A Bloque Alle, 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline tartrate	Jext 300 microgramos solución inyectable en pluma precargada	0,30 mg/0,3 ml	Injekční roztok v předplněném peru	Intramuskulární podání
Švédsko	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenaline	EpiPen	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání
Švédsko	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenaline	EpiPen jr	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání
Švédsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP20AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen	0,3 mg/dávka	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání
Švédsko	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP20AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen Junior	0,15 mg/dávka	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání



<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Švédsko	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline tartrate	Jext	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání
Švédsko	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline tartrate	Jext	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání
Švédsko	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenaline tartrate	Emerade	500 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání
Švédsko	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenaline tartrate	Emerade	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání
Švédsko	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenaline tartrate	Emerade	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Švédsko	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenaline	Nepipe	300 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání
Švédsko	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenaline	Nepipe Junior	150 µg	Injekční roztok v předplněném peru	Parenterální podání
Nizozemsko	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen, oplossing voor injectie	0,3 µg /dávka	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Nizozemsko	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenaline	Anapen junior, oplossing voor injectie	0,15 µg /dávka	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Nizozemsko	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM Amstelveen The Netherlands	Adrenaline	EpiPen Junior 150 microgram/dosis	0,15 µg /dávka	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání
Nizozemsko	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM Amstelveen The Netherlands	Adrenaline	EpiPen 300 microgram/dosis	0,3 µg /dávka	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Nizozemsko	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline	Jext 150 microgram, oplossing voor injectie	0,15 µg /dávka	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Nizozemsko	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenaline	Jext 300 microgram, oplossing voor injectie	0,3 µg /dávka	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Velká Británie	Alk Abello A-S Boge Alle 6-8 Hersholm 2970 Denmark	Adrenaline tartrate	Jext 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Velká Británie	Alk Abello A-S Boge Alle 6-8. Hersholm 2970 Denmark	Adrenaline tartrate	Jext 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Velká Británie	Aurum Pharmaceuticals Limited, Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	Adrenaline acid tartrate	Adrenaline (epinephrine) 1 in 1000 solution for injection BP auto-injector	1 in 1000	Injekční roztok	Intramuskulární podání /subkutánní aplikaci
Velká Británie	Meda Pharmaceuticals Limited, Skyway House Parsonage Road, Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Adrenaline	Epipen auto-injecto 0.3mg	0,3 mg	Injekční roztok	Intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Velká Británie	Meda Pharmaceuticals Limited Skyway House, Parsonage Road, Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Adrenaline	Epipen auto-injector 0.15mg	0,15 mg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Velká Británie	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenaline tartrate	Emerade 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Velká Británie	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenaline tartrate	Emerade 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Velká Británie	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenaline tartrate	Emerade 500 micrograms solution for injection in pre-filled pen	500 µg	Injekční roztok	Intramuskulární podání

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny registrací**

## Vědecké závěry

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Autoinjektory byly vynalezeny v 60. letech 20. století v rámci vojenského výzkumu ve Spojených státech amerických (USA). Původně se používaly k terénnímu podávání atropinu, protijedu proti nervovým přípravkům v biologických zbraních. První adrenalinové autoinjektory (AAI) byly vyvinuty a zavedeny na trh léčivých přípravků přibližně před 25 lety v USA. Adrenalinové autoinjektory jsou indikovány v rámci neodkladné léčby závažných alergických reakcí (anafylaxe), např. na hmyzí píchnutí či kousnutí, potraviny, léčiva a další alergeny, i u idiopatické či zátěží navozené anafylaxe.

Regulační orgán pro léčivé přípravky a zdravotnické výrobky Spojeného království (MHRA) provedl přezkoumání veškerých registrovaných adrenalinových autoinjektorů za účelem vyhodnocení nejúčinnějšího místa pro injekci, srozumitelnosti návodů k použití i nejvhodnější délky jehly autoinjektoru pro zajištění intramuskulárního (i.m.) podání injekce adrenalinu. Klíčovým zjištěním přezkoumání byla skutečnost, že neexistují pevné důkazy o tom, že prostředky pro podání dodávají adrenalin u všech pacientů intramuskulárně. To, zda podání proběhne subkutánní nebo intramuskulární cestou, je ovlivněno důležitými faktory, jako jsou variabilní hloubka uložení svalů pod kůží (STMD), pohlaví, délka jehly a samotný mechanismus prostředku. Záležitost byla poté předána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES.

Použití adrenalinu k léčbě anafylaxe je zavedeno jako doporučená první linie léčby. Účinnost adrenalinu v léčbě anafylaxe je dostatečně podložena náhodnými i retrospektivními důkazy. Bezpečnost adrenalinu je také dobře prokázána a u intramuskulárního (i.m.) podání byl prokázán obzvláště silný bezpečnostní profil. Jako preferovaná cesta podání v neodkladné situaci byla stanovena i.m. cesta, ačkoli v závažných případech může být indikováno i intravenózní podání. Publikované klinické údaje naznačují, že rychlost absorpce je při podkožním (s.c.) podání adrenalinu pomalejší.

Výbor CHMP zvážil celkové dostupné neklinické i klinické důkazy týkající se podávání adrenalinu z adrenalinových autoinjektorů a vzal v úvahu i to, zda informace o přípravku obsahují jasný a podrobný návod k vhodnému použití. Výbor CHMP vzal v úvahu také výsledky konzultací se zdravotnickými pracovníky, odborníky a Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

Obecně se uznává, že z hlediska dosahování rychlosti vzestupu a hladin adrenalinu v plazmě, které jsou při léčbě anafylaxe nejúčinnější, je i.m. podání lepší než s.c. podání. Neexistuje ovšem dostatečné množství důkazů, které by zaručovaly, že u autoinjektorů, které jsou v EU v současnosti registrované, dochází, byť za optimálních podmínek, u všech pacientů k i.m. podání adrenalinu, ani že je i v případě i.m. podání léčivého přípravku zajištěna z jedné injekce dostatečná expozice. Jestliže je i.m. podání při jedné injekci nedostatečné, doporučuje se podání druhé injekce.

Většina důkazů o prostupu adrenalinu do tkání je založena na neklinických údajích s použitím želatinového nebo prasečího modelu. I když u těchto neklinických modelů bylo prokázáno, že adrenalin je vystřelován ve větším či menším rozsahu až za špičku jehly, je výbor CHMP toho názoru, že zůstává otázkou, jak reprezentativní jsou tyto modely z hlediska lidské tkáně.

Výsledky ze studií farmakokinetiky (Simons, 1998<sup>1</sup>, 2001<sup>2</sup>) podporují doporučení z pokynů (např. pokynu pro resuscitaci ve Spojeném království) v tom smyslu, že preferovanou cestou podání při léčbě anafylaxe je intramuskulární injekce, protože pro zajištění nefatálního výsledku je důležitá rychlá odezva.

<sup>1</sup> 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*. Leden 1998

<sup>2</sup> 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

Hlavní dostupné klinické údaje jsou zaměřeny na průkaz hloubky uložení svalu pod kůží (STMD) u dospělých i dětí a výbor CHMP konstatoval, že mezi studii nepanuje shoda, přičemž v některých studiích nebyla zjištěna korelace mezi hloubkou STMD a indexem tělesné hmotnosti (BMI) nebo hmotností (Song (2005)<sup>3</sup>, Stecher (2009)<sup>4</sup>), zatímco v jiných studiích korelace nalezena byla (Bhalla (2013)<sup>5</sup>, Bewick (2013)<sup>6</sup>).

Existuje nicméně shoda, že u mnoha pacientů, jak u dospělých, tak u dětí, je obecně hloubka STMD větší než délka jehel v současné době dostupných adrenalinových autoinjektorů.

Hloubka STMD je jediným faktorem, který ovlivňuje, zda se adrenalin dostane do svalové vrstvy či nikoliv. Výbor CHMP souhlasí s tím, že existuje řada faktorů, které mohou ovlivňovat, zda je adrenalin při použití adrenalinového autoinjektoru podán do svalu nebo do podkožní tkáně.

Dalším faktorem je délka jehly, přičemž pokyny Rady pro resuscitaci ve Spojeném království doporučují pro intramuskulární injekci optimálně jehlu o délce 25 mm; výbor CHMP nicméně konstatoval, že tyto pokyny jsou sepsány pro použití v nemocničních podmínkách, ve kterých zdravotničtí pracovníci obecně injikují adrenalin s použitím manuální jehly a injekční stříkačky, nikoli pomocí autoinjektoru.

Svou úlohu mohou hrát i další faktory, například mechanismus účinku (s pružinou či bez ní) a metoda podání použitá u prostředku (napřáhnutí a zabodnutí nebo umístění a stisknutí), úhel umístění na kůži a síla použitá k aktivaci prostředku. Výbor CHMP konstatoval, že mezi studii nepanuje shoda ohledně stlačení tkáně. Někteří výzkumníci jsou toho názoru, že i když je délka jehly kratší než hloubka STMD, je i.m. injekce stále možná, jelikož fyzické stlačení podkožní tkáně silou prostředku může pomoci překonat nedostatečnou délku jehly. Na druhé straně jiní výzkumníci vyjadřují názor, že stlačení postihuje převážně sval spíše než podkožní tkáň a že nedostatečná délka jehly tedy stlačení překonána není. Je také nutné vzít v úvahu překonání bariéry fascia lata – vazivové tkáně obklopující sval. Dokud nebudou tyto nejasnosti vyřešeny, bude u člověka potřeba nalézt rozhodnější důkazy o rychlosti a rozsahu podání adrenalinu do krevního oběhu po použití různých adrenalinových autoinjektorů, z čehož bude možné odvodit místo podání.

Výbor CHMP vzal na vědomí, že velmi důležité je také dodržení postupu ze strany pacientů / pečujících osob při použití autoinjektorů, o čemž poskytují ve své studii důkazy Brown J. a kol. (2015)<sup>7</sup>. Skutečnost, že 15 % matek nebylo schopno z autoinjektoru úspěšně „vypálit“, dokládá, že je nutno zlepšit pomůcky pro zácvek pacientů a že zácvek je nutné v pravidelných intervalech opakovat. Výbor CHMP se shodl na obrovském významu vhodného zácviku jak pacientů / pečujících osob, tak zdravotnických pracovníků, i obsáhlých vzdělávacích materiálů.

Výbor CHMP konstatoval, že chybějí klinické důkazy z randomizovaných, kontrolovaných studií, což je důsledkem logistických i etických problémů souvisejících s prováděním takových studií v neodkladných situacích, zejména při kontrole placebem. Výbor CHMP byl nicméně toho názoru, že by měly být zváženy studie farmakokinetiky či farmakodynamiky u zdravých dobrovolníků reprezentujících široké spektrum fenotypů, případně zobrazovací studie u zdravých dobrovolníků, zaměřené na objasnění vlivu různých faktorů na distribuci, expozici a aktivitu adrenalinu při podání cestou adrenalinového autoinjektoru.

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Bhalla, M.C., B.D. Gable, J.A. Frey, M.R. Reichenbach, and S.T. Wilber, Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy. *Am J Emerg Med*, 2013.

<sup>6</sup> 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

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

Výbor CHMP požádal odborníky o doporučení ohledně realizovatelnosti provádění zobrazovacích nebo farmakokinetických studií nebo jakýchkoli jiných studií či testů, které by mohly být provedeny, a požádal také o doporučení výboru PRAC ohledně databází nebo jiných zdrojů údajů, které by mohly obsahovat informace o vlastním používání prostředku.

Odborníci se při konzultacích jednomyslně shodli na tom, že studie farmakokinetiky by byla vhodná za účelem získání informací o optimálních parametrech podání; skupina také konstatovala možnost, že v téže studii by mohly být shromažďovány i farmakodynamické údaje. Výbor PRAC usoudil, že v EU nejsou zjištěny žádné zdroje údajů, které by u adrenalinových autoinjektorů umožňovaly formální epidemiologický přístup k hodnocení vlastního používání nebo selhání prostředku.

Výbor CHMP konstatoval, že informace o přípravku se u různých autoinjektorů obecně ve vysoké míře shodují, zejména v hlavních sděleních týkajících se například okamžitého vyhledání lékařské pomoci po podání jedné injekce, opatrnosti při použití u určitých populací pacientů a skutečnosti, že adrenalin by měl být podáván intramuskulárně, aby se maximalizovala pravděpodobnost pozitivního výsledku léčby anafylaxe. Výbor CHMP nicméně usoudil, že několik bodů si zasluhuje další objasnění.

Výbor CHMP proto doporučil změnit informace o přípravku tak, aby odrážely nejistotu ohledně dostatečnosti podání jedné injekce u všech uvedených epizod a doporučovaly předepisovat pacientům dvě pera, která by s sebou pacienti měli neustále nosit, zahrnovaly doporučení, aby osoby z nejbližšího okolí pacienta byly zaškoleny na používání adrenalinových autoinjektorů, a obsahovaly informace o délce jehly. Výbor CHMP dále doporučil, aby byla prostřednictvím plánů řízení rizik předložena a odsouhlasena další opatření k minimalizaci rizik včetně vzdělávacích materiálů. Vzdělávací materiály zahrnují mimo jiné záchvatový prostředek, instruktážní audiovizuální materiál a seznam bodů pro předepisující lékaře s cílem usnadnit diskusi mezi předepisujícím lékařem a pacientem a poskytnout dostatečné množství informací o optimálním způsobu použití, podání a skladování přípravku.

Výbor CHMP dále uložil povinnost provést studii farmakokinetiky/farmakodynamiky za účelem objasnění vlivu různých faktorů na distribuci, expozici a aktivitu adrenalinu při podání cestou autoinjektoru a vyjádřil podporu možné studii hodnotící účinnost navrhovaných opatření k minimalizaci rizik a provedení pozorovací studie zaměřené na hodnocení použití a incidence absence účinnosti či selhání prostředku.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik zůstává u adrenalinových autoinjektorů příznivý za předpokladu, že budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku a výše uvedená další opatření k minimalizaci rizik.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u adrenalinových autoinjektorů;
- výbor CHMP zvážil veškeré dostupné neklinické i klinické údaje informující o tom, zda je adrenalin podáván cestou autoinjektoru podáván intramuskulárně či subkutánně, včetně údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci, konzultací se zdravotnickými pracovníky, odborníky a Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC);
- výbor CHMP usoudil, že účinnost adrenalinu při léčbě anafylaxe je dostatečně podložena náhodnými i retrospektivními důkazy, že bezpečnost adrenalinu je také dobře prokázána a že byl prokázán silný bezpečnostní profil, zejména u i.m. podání;



- výbor CHMP usoudil, že jako preferovaná cesta podání adrenalinu v neodkladných situacích je stanovena intramuskulární cesta, ačkoli u závažných případů může být indikováno intravenózní podání;
- výbor CHMP usoudil, že existuje více faktorů, které mohou ovlivnit, zda je adrenalin při použití adrenalinového autoinjektoru podán do svalu či podkožní tkáň, například délka jehly, mechanismus působení prostředku, úhel umístění na kůži, síla použitá k aktivaci prostředku a dodržení postupu ze strany pacienta / pečující osoby. Zácvik a poučení jak pacientů / pečujících osob, tak zdravotnických pracovníků jsou považovány za velmi významné;
- výbor CHMP konstatoval, že u by různých autoinjektorů bylo přínosné aktualizovat informace o přípravku tak, aby zahrnovaly upozornění a opatření pro použití týkající se nejistoty ohledně dostatečnosti podání jedné injekce u všech uvedených epizod a doporučení předepisovat pacientům dvě pera, která by s sebou pacienti měli neustále nosit, zácviků osob z nejbližšího okolí pacienta a informací o délce jehly;
- výbor CHMP dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření k minimalizaci rizik, například vzdělávací materiály, které mají být předloženy a odsouhlaseny prostřednictvím plánů řízení rizik. Výbor CHMP také dospěl k závěru, že je nutné provést studii farmakokinetiky/farmakodynamiky za účelem objasnění vlivu různých faktorů na distribuci, expozici a aktivitu adrenalinu při podání cestou adrenalinového autoinjektoru;

výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik adrenalinových autoinjektorů zůstává příznivý za předpokladu, že budou dodrženy podmínky rozhodnutí o registraci a budou vzaty do úvahy změny informací o přípravku a další doporučená opatření k minimalizaci rizik.

Výbor CHMP proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES doporučuje změnu registrace pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I, přičemž potřebné úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III.

Podmínky ovlivňující rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV.

### **Příloha III**

#### **Úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací**

*Poznámka:*

Odpovídající části souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou výsledkem referral procedury.

Informace o přípravku má být následně aktualizována kompetentními úřady členské země a ve spolupráci s referenčním členským státem pro léčivé přípravky schválené podle Kapitoly 4 nadpisu III směrnice 2001/83/EC.

## **Pro všechny adrenalinové auto-injektory uvedené v příloze I**

### **A. Souhrn údajů o přípravku**

#### **Bod 4.2 - Dávkování a způsob podání**

*[Tato část by měla být změněna tak, aby odrážela následující text]*

*[...]*

Pokud po první dávce nedojde ke klinickému zlepšení stavu, nebo pokud se stav zhorší, může být po 5-15 minutách od první aplikace nezbytná aplikace druhé injekce [smyslený název]. Je doporučeno, aby lékař pacientovi předepsal dvě pera [smyslený název], které by s sebou nosil za všech okolností.

*[...]*

#### **Bod 4.4 - Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

*[Tato část by měla být změněna tak, aby odrážela následující text]*

*[...]*

Všichni pacienti, kterým byl předepsán [smyslený název], mají být důkladně poučeni tak, aby aby dobře rozuměli indikacím a správnému způsobu aplikace (viz bod 6.6). Důrazně se doporučuje také proškolení blízké osoby pacienta (např. rodiče, opatrovníky, učitelé) jak správně použít [smyslený název] v případě, že je potřeba ho použít v nouzové situaci.

*[...]*

#### **Bod 6.5 - Druh obalu a obsah balení**

*[Tato část by měla být změněna tak, aby odrážela odkrytou délku jehly zařízení]*

*[Bude dokončeno na národní úrovni]*

## Pro všechny adrenalinové auto-injektory uvedené v příloze I

### B. Příbalová informace

#### Bod 3 – Jak se [smyšlený název] používá

*[Tato část by měla být změněna tak, aby odrážela následující text]*

[...]

Někdy nemusí k úplnému odvrácení závažné alergické reakce stačit jediná dávka adrenalinu. Z tohoto důvodu Vám Váš lékař může předepsat více než jeden [smyšlený název]. Pokud se příznaky 5-15 min. po první injekci stále nezlepšily, nebo se zhoršily, Vy nebo osoba, která je s Vámi můžete aplikovat druhou injekci. Z tohoto důvodu byste měli s sebou vždy nosit více než jeden [smyšlený název].

[...]

Doporučuje se, aby také Vaši rodinní příslušníci, pečovatelé nebo učitelé byli poučeni jak správně používat [smyšlený název].

[...]

#### Bod 6 – Obsah balení a další informace

[...]

#### Jak přípravek [smyšlený název] vypadá a co obsahuje toto balení

*[Tato část by měla být změněna tak, aby odrážela odkrytou délku jehly zařízení]*

*[Bude dokončeno na národní úrovni]*

## Pro EpiPen/Nepipe a související názvy

### B. Příbalová informace

#### Bod 3 – Jak se [smyšlený název] používá

[...]

*Držitel/é rozhodnutí o registraci mají předložit lepší diagram v návodu k použití. Je třeba zvětšit jeho velikost a zajistit, aby bylo jasně ukázáno, že injekce má být aplikována do anterolaterální oblasti stehna.*

[...]

**Příloha IV**  
**Podmínky registrace**

## Podmínky registrace

Příslušné národní orgány členských států nebo případně referenčního členského státu (referenčních členských států) zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili tyto podmínky:

Podmínky	Datum
<p>Každý držitel rozhodnutí o registraci pro adrenalinové autoinjektory musí provést studii farmakokinetiky/farmakodynamiky zaměřenou na objasnění vlivu různých faktorů na distribuci, expozici a aktivitu adrenalinu při podání cestou adrenalinového autoinjektoru.</p> <p>Protokol musí být předložen příslušným národním orgánům:</p> <p>Závěrečná zpráva ze studie musí být předložena příslušným národním orgánům:</p>	<p>Do 6 měsíců od rozhodnutí Komise pro tento postup</p> <p>Do 20 měsíců od rozhodnutí Komise pro tento postup</p>
<p>Držitelé rozhodnutí o registraci pro adrenalinové autoinjektory musejí předložit příslušným národním orgánům plán řízení rizik obsahující klíčové prvky popsané ve zprávě o hodnocení výboru CHMP (včetně vzdělávacích materiálů). Vzdělávací materiály by měly zajistit, aby byli zdravotničtí pracovníci a pacienti / pečující osoby schopni přípravek úspěšně podat na základě návodu v informacích o přípravku.</p>	<p>Do 6 měsíců od rozhodnutí Komise pro tento postup</p>