

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EpiPen 300 microgram/dosis, oplossing voor injectie in een voorgevulde pen 1 mg/ml.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 1 mg adrenaline (epinefrine). Een enkele dosis (0,3 ml) bevat 300 microgram (0,3 mg) adrenaline.

Hulpstof met bekend effect:
natriummetabisulfaat (E223) 0,5 mg/dosis,
natriumchloride 1,8 mg/dosis.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (auto-injector).
Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EpiPen (adrenaline) auto-injectoren zijn geïndiceerd bij de noodbehandeling van ernstige allergische reacties (anafylaxie) op insectensteken of -beten, voedsel, geneesmiddelen en andere allergenen, en tevens bij idiopathische of door inspanning geïnduceerde anafylaxie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Pediatrische patiënten

De gebruikelijke dosis voor pediatrische patiënten is 0,01 mg/kg lichaamsgewicht. Echter, de voorschrijvend arts heeft de mogelijkheid om meer of minder dan deze hoeveelheid voor te schrijven gebaseerd op zorgvuldige afweging bij iedere individuele patiënt en de herkenning van de levensbedreigende aard van de reacties voor welke de auto-injector wordt voorgeschreven. Een dosering lager dan 150 microgram kan niet met EpiPen auto-injector worden toegediend. De arts moet andere vormen van injecteerbare adrenaline overwegen als er behoefte is aan lagere doses bij kleine kinderen.

Kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht boven 30 kg:

De gebruikelijke dosis is 300 microgram voor intramusculair gebruik.

Kinderen met een lichaamsgewicht tussen 15 en 30 kg:*

De gebruikelijke dosis is 150 microgram voor intramusculair gebruik.

* EpiPen junior 150 microgram/dosis welke 150 microgram adrenaline per dosis bevat is beschikbaar voor deze patiënten.

Kinderen met een lichaamsgewicht minder dan 15 kg:

Op individuele basis moet worden vastgesteld of EpiPen junior geschikt is. Het gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 7,5 kg wordt niet aanbevolen, tenzij het een levensbedreigende situatie betreft en onder medisch toezicht.

Volwassenen

De gebruikelijke dosis is 300 microgram voor intramusculair gebruik.

De eerste dosis dient te worden toegediend zodra de symptomen van anafylaxie worden herkend.

Wanneer klinische verbetering uitblijft of bij verslechtering, kan 5-15 minuten na de eerste injectie een tweede injectie met een extra EpiPen worden toegediend. Voor dergelijke gevallen wordt aanbevolen dat patiënten twee EpiPen-pennen krijgen voorgeschreven en dat zij deze pennen altijd bij zich dragen.

De voorschrijvende arts dient ervoor te zorgen dat patiënten de indicatie en de correcte manier van toediening begrijpen.

Daarom moet de arts de bijsluiter, het correcte gebruik van de auto-injector en de mogelijke symptomen van een anafylactische shock in detail met de patiënt bespreken.

Wijze van toediening

EpiPen auto-injector is bedoeld voor onmiddellijke toediening aan patiënten bij wie een verhoogd risico van anafylaxie is vastgesteld, waaronder mensen met een geschiedenis van anafylactische reacties.

Voor intramusculaire toediening in het anterolaterale deel van de dij, niet in de bilspier. Het is ontworpen voor injecties door de kleding heen of direct door de huid.

Zie rubriek "6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies".

De patiënt/verzorger moet worden meegedeeld dat na elk gebruik van EpiPen:

- Men moet bellen voor onmiddellijke medische hulp, vragen om een ambulance en "anafylaxie" doorgeven **zelfs als de symptomen lijken te verbeteren (zie rubriek 4.4)**.
- Patiënten bij bewustzijn dienen bij voorkeur plat te liggen met de voeten omhoog, maar moeten zitten in geval van ademhalingsmoeilijkheden. Bewusteloze patiënten moeten op hun zij worden geplaatst in de stabiele zijligging.
- Indien mogelijk moet iemand bij de patiënt blijven tot medische hulp arriveert.

4.3 Contra-indicaties

Er zijn geen absolute contra-indicaties bekend voor het gebruik van EpiPen bij een allergische noodsituatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle patiënten die EpiPen krijgen voorgeschreven moeten een grondige uitleg krijgen zodat zij goed op de hoogte zijn van de indicaties voor het gebruik en de juiste wijze van toediening (zie rubriek 6.6). Het wordt sterk aangeraden ook de mensen in de directe omgeving van de patiënt (bijv. ouders, zorgverleners, leerkrachten) het juiste gebruik van EpiPen aan te leren, voor als de patiënt hulp nodig heeft in noodsituaties.

De patiënt moet de instructie krijgen om onmiddellijk na het toedienen van de eerste dosis 112 te bellen, te vragen om een ambulance met de melding anafylaxie teneinde medische hulp te krijgen om de anafylactische reactie goed te volgen en indien nodig verder te behandelen.

De auto-injector moet in het anterolaterale deel van het dijbeen worden geïnjecteerd. Patiënten dienen er op gewezen te worden nooit in de bilspier te injecteren.

Indien de injectie wordt gegeven door een verzorger moet het been van de patiënt geïmmobiliseerd worden tijdens de injectie om het risico op verwondingen aan het been, een verbogen naald of andere verwondingen te minimaliseren. Het product is voor éénmalig gebruik en een gebruikte pen mag nooit opnieuw gebruikt worden.

Adrenaline wordt gewoonlijk met extreme voorzichtigheid toegediend aan patiënten met een hartziekte. Bij deze patiënten en patiënten die leiden aan diabetes, hyperthyreoïdie, hypertensie en oudere personen moet adrenaline alleen worden voorgeschreven als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico. Als gevolg van een verhoogd risico op bijwerkingen na toediening van adrenaline moet men extra voorzichtig zijn bij patiënten met nauwehoekglaucoom, ernstige nierfunctiestoornis, prostaatadenoom waardoor urine achterblijft, hypercalciëmie en hypokaliëmie. Adrenaline wordt geassocieerd met een tijdelijke verergering van de symptomen van Parkinson zoals stijfheid en tremor in patiënten met de ziekte van Parkinson.

De patiënt/verzorger moet worden geïnformeerd over de mogelijkheid van bifasische anafylaxie die wordt gekenmerkt door initieel verdwijnen gevolgd door opnieuw optreden van de symptomen enkele uren later.

Astmapatiënten kunnen een verhoogd risico hebben op een ernstige anafylactische reactie.

Een onbedoelde injectie in handen of voeten resulterend in perifere ischemie is gerapporteerd. Patiënten kunnen behandeling nodig hebben na de onbedoelde injectie.

Bij patiënten met een dikke onderhuidse vetlaag bestaat er een risico dat adrenaline het spierweefsel niet bereikt wat resulteert in een suboptimaal effect (zie rubriek 5.2). Een tweede injectie met een extra EpiPen kan nodig zijn (zie rubriek 4.2.).

EpiPen bevat natriummetabisulfiet dat in zeldzame gevallen ernstige

overgevoeligheidsreacties kan veroorzaken. Bij gevoelige mensen, met name bij patiënten die ook astma hebben kunnen anafylactische symptomen en bronchospasmen optreden. Patiënten in deze omstandigheden moeten zorgvuldig worden geïnstrueerd in welke situatie EpiPen moet worden gebruikt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, en is daarom in principe natriumvrij.

Patiënten dienen te worden gewaarschuwd met betrekking tot verwante allergenen en moeten, zodra mogelijk, worden onderzocht, zodat hun specifieke allergenen kunnen worden gekarakteriseerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die het hart gevoelig maken voor aritmieën, inclusief digitalis en kinidine. Het effect van adrenaline kan gepotentiëerd worden door tricyclische antidepressiva, monoamine oxidase remmers (MAO-inhibitoren) en catechol-O-methyltransferaseremmers (COMT-remmers), thyroid hormonen, theofyline, oxytocine, parasymptolytica, sommige antihistaminica (difenyhydramine, chloorfeniramine), levodopa, alcohol.

Adrenaline remt de afscheiding van insuline en verhoogt daardoor het bloedglucose gehalte. Het kan nodig zijn voor diabetes patiënten die adrenaline krijgen om de dosis insuline of orale hypoglycemische geneesmiddelen te verhogen.

Waarschuwing: het β -stimulerend effect kan tegengegaan worden bij gelijktijdige behandeling met β -blokkers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Klinische ervaring bij de behandeling van zwangeren is beperkt. Tijdens zwangerschap dient adrenaline alleen te worden toegepast als het mogelijke voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Na orale toediening is adrenaline niet biologisch beschikbaar. Adrenaline die eventueel in de moedermelk wordt uitgescheiden heeft naar verwachting geen effect op de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Omdat adrenaline een stof is die van nature in het lichaam voorkomt, is het onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel schadelijke effecten heeft op de fertiliteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid en het besturen van machines worden beïnvloed door symptomen van de anafylactische shock en daarom wordt patiënten aanbevolen niet te gaan rijden of machines te besturen na toediening van adrenaline.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen als gevolg van de alfa en bèta receptor activiteit van adrenaline kunnen symptomen geven zoals tachycardie en hypertensie, evenals ongewenste effecten op het centrale zenuwstelsel.

De evaluatie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende informatie wat betreft frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Frequentie niet bekend	Infecties op de plaats van injectie*
Psychische stoornissen	Frequentie niet bekend	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Frequentie niet bekend	Hoofdpijn, duizeligheid, tremor
Hartaandoeningen	Zelden	Stresscardiomyopathie
	Frequentie niet bekend	Tachycardie, cardiale aritmie, palpitaties, angina pectoris, ventriculair fibrilleren
Bloedvataandoeningen	Frequentie niet bekend	Hypertensie, bleekheid, perifere ischemie na onbedoelde injectie van de pen in handen of voeten
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Frequentie niet bekend	Ademhalingsproblemen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Frequentie niet bekend	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Frequentie niet bekend	Hyperhidrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Frequentie niet bekend	Asthenie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Frequentie niet bekend	Verwondingen na onbedoelde injectie [#]

Onbedoelde injecties of verkeerd gebruik kunnen leiden tot verwondingen op de plaats van injectie, die resulteren in blauwe plekken, bloedingen, verkleuring, erytheem of verwondingen aan botten.

* Zeldzame gevallen van ernstige huid- en wekedeleninfecties, waaronder necrotiserende fasciitis en myonecrose veroorzaakt door Clostridia (gasgangreen) zijn gemeld, vanuit de post-marketing ervaring.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb,

Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosis of onbedoelde intravasculaire injectie van adrenaline kan een cerebrale bloeding veroorzaken door een scherpe verhoging van de bloeddruk. Fatale ongelukken kunnen ook het gevolg zijn van pulmonair oedeem veroorzaakt door perifere vasoconstrictie in combinatie met cardiale stimulatie.

Oedeem van de longen kan behandeld worden met α -blokkerende geneesmiddelen zoals fentolamine. In het geval van aritmieën kunnen deze behandeld worden met β -blokkerende geneesmiddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hartstimulantia excl. hartglycosiden, adrenerge en dopaminerge middelen.

ATC code: C01CA24

Adrenaline is een catecholamine die het sympathische zenuwstelsel stimuleert (zowel alfa als bèta receptoren) door welke het hartritme, hartvolume en coronaire circulatie wordt verhoogd. Adrenaline veroorzaakt door zijn werking op bèta receptoren in bronchiale gladde spieren relaxatie van de bronchiale gladde spieren waardoor dyspnoe en benauwdheid worden verzacht.

Adrenaline wordt snel geïnactiveerd en een groot gedeelte van de dosis wordt als metabolieten in de urine uitgescheiden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Adrenaline komt van nature voor en wordt geproduceerd door het bijniermers en uitgescheiden als respons op inspanning en stress. Het wordt snel geïnactiveerd in het lichaam, voornamelijk door de enzymen COMT en MAO. De lever is rijk aan deze enzymen en is een belangrijk, hoewel niet essentieel, orgaan in het afbreek proces. Een groot gedeelte van de adrenaline dosis wordt als metabolieten in de urine uitgescheiden.

De plasma halfwaardetijd van adrenaline is ongeveer 2.5 minuut. Hoewel, bij subcutane of intramusculaire toediening vertraagt lokale vasoconstrictie de absorptie, zodat het effect sluipend is en veel langer aanhoudt dan de halfwaardetijd zou voorspellen. Lichte massage rond de injectieplaats wordt geadviseerd.

In een farmacokinetische studie volgens het cross-over principe met 35 gezonde proefpersonen, die gegroepeerd waren volgens verschillende diktes van de subcutane vetlaag van de dij en per geslacht opgesplitst werd een enkelvoudige toediening van een 0,3 mg/0,3 ml injectie in het antero-laterale gedeelte van de middendij met een EpiPen Auto-Injector vergeleken met een handmatig toegediende dosis met een injectiespuit waarbij per

proefpersoon de lengte van de naald werd aangepast om de spierlaag te bereiken.

De resultaten laten zien dat vrouwelijke proefpersonen met een dikke subcutane vetlaag (>20 mm huid-tot-spier-afstand onder maximale druk) een tragere adrenaline absorptiesnelheid hadden, wat gereflecteerd werd in een trend dat een lagere plasmaspiegel bereikt werd bij deze proefpersonen in de eerste 10 minuten na de injectie (zie rubriek 4.4.). Echter, de algehele adrenaline blootstelling van 0 tot 30 minuten ($AUC_{0-30min}$) was voor alle personen die EpiPen gebruikten hoger dan de blootstelling na handmatige toediening met de injectiespuit. Belangrijk: een trend richting hogere plasma adrenaline concentraties die volgen na EpiPen gebruik in vergelijking tot handmatige intramusculaire injectie in gezonde proefpersonen die goed doorbloed subcutaan weefsel hebben kan niet altijd geëxtrapoleerd worden naar patiënten met een vastgestelde anafylactische shock waarbij er sprake kan zijn van een omleiding van bloed van de huid naar de beenspieren. De mogelijkheid van bestaande vasoconstrictie tijdens het toedienen van de injectie moet daarom in overweging genomen worden.

Zowel de inter-persoonlijke als de intrapersoonlijke variabiliteit was echter hoog in deze studie en derhalve kan geen harde conclusie getrokken worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen relevante preklinische data beschikbaar.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriummetabisulfaat (E223)
Zoutzuur (voor instellen pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Adrenaline en zijn zouten worden snel afgebroken in aanwezigheid van oxiderende agentia. De oxidatie kan worden vertraagd door anti-oxidantia. De oplossing wordt donkerder bij blootstelling aan licht of lucht.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de injector in de kartonnen doos om deze voor licht te beschermen. Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Controleer de oplossing periodiek door het kijkvenster om er zeker van te zijn dat de oplossing helder en kleurloos is. Verwerp en vervang de auto-injector als de oplossing

verkleurd is of een neerslag bevat of als de expiratiedatum is verstreken. De expiratiedatum is zichtbaar op het etiket en de auto-injector moet niet worden gebruikt na deze datum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het automatische injectiesysteem bestaat uit een glazen huls, afgesloten door een rubber zuiger aan de ene zijde en aan de andere zijde door een rubber diafragma, dat in een aluminium afdichting zit met daaraan bevestigd een naald van roestvrij staal. De glazen huls bevat de adrenaline-oplossing.

De auto-injector toedieningshulpmiddel:

Glazen huls

Type I, borosilicaat glas

Diafragma, zuiger:

PH 701/50/zwart (butyl rubber zuiger)

Naald, afdichting, koker:

naald: gesiliconeerd type 304 roestvrijstaal, lengte verborgen en uitgestoken naald na activatie is ongeveer 15 mm.

afdichting: geanodiseerd 3003 aluminium legering

koker: synthetisch poly-isopreen

De auto-injector bevat 2 ml oplossing voor injectie. Iedere auto-injector geeft één dosis (0,3 ml) van 300 microgram adrenaline af.

Verpakkingsgrootten:

1 auto-injector.

2 x 1 auto-injector.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. De auto-injector moet na gebruik onmiddellijk weggegooid worden.

Tijdens de instructie van de patiënt in het correcte gebruik van de EpiPen kan de voorschrijvend arts gebruik maken van de EpiPen TrainerPen (zonder oplossing voor injectie en naald).

De EpiPen auto-injector bevat 2 ml adrenaline oplossing 1 mg/ml, die ontworpen is om een enkele dosis (0,3 ml) van 300 microgram adrenaline af te leveren indien geactiveerd. Na activatie blijft er 1,7 ml achter in de auto-injector.

Verwijder de blauwe veiligheidsdop niet voordat de auto-injector daadwerkelijk wordt gebruikt.

Plaats het oranje uiteinde van de EpiPen auto-injector nooit op of in de buurt van uw duim, vingers of handen. Een onbedoelde injectie in hand of vinger resulterend in perifere ischemie is gerapporteerd. Zie paragraaf 4.4. De EpiPen auto-injector moet tegen de zijkant van het dijbeen worden gestoten. De injectie wordt onmiddellijk eenmaal geactiveerd, als het oranje uiteinde van de EpiPen auto-injector in contact komt met de huid of een ander oppervlak.

De EpiPen auto-injector is ontworpen voor eenvoudig gebruik door de leek en moet beschouwd worden als eerste hulp. De auto-injector hoeft alleen maar tegen de zijkant van het dijbeen te worden gestoten vanaf een afstand van ongeveer 10 cm. Een preciezere plaatsing is niet nodig. Door de EpiPen tegen het dijbeen te stoten wordt door een veer een zuiger geactiveerd, die de verborgen naald in het dijbeen drukt en een dosis adrenaline komt vrij.

1. Pak de EpiPen auto-injector in de goede hand met de duim dichtbij de blauwe veiligheidsdop.
2. Verwijder de blauwe veiligheidsdop door deze recht omhoog te trekken met de andere hand.
3. Houd de EpiPen auto-injector op een afstand van ongeveer 10 cm van de zijkant van het dijbeen. Het oranje uiteinde moet naar het dijbeen gericht zijn.
4. Stoot ferm in de zijkant van het dijbeen zodat de EpiPen auto-injector een rechte hoek (een 90 graden hoek) vormt met het dijbeen
5. Houd 3 seconden stevig op de plaats. De injectie is nu klaar en het venster op de auto-injector is verduisterd. De EpiPen auto-injector moet worden verwijderd (de oranje naaldhuls zal uitschuiven en de naald bedekken) en veilig worden weggegooid.
6. Masseer de injectieplaats zachtjes gedurende 10 seconden.

Een klein belletje kan zichtbaar zijn in de EpiPen auto-injector. Dit heeft geen invloed op het gebruik of de effectiviteit van het product.

De verpakking bevat een gebruiksaanwijzing.

Zie rubriek 4.2 voor instructies voor de patiënt/verzorger met betrekking tot maatregelen die moeten worden genomen na elk gebruik van de EpiPen auto-injector.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

RVG 32727

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/

HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 april 2006

Datum van laatste hernieuwing: 25 oktober 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.6: 10 nov 2021