POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Epipen 300 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 1 mg adrenalina (epinefrina). Enkratni odmerek (0,3 ml) vsebuje 300 mikrogramov (0,3 mg) adrenalina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: natrijev metabisulfit (E223) 0,5 mg/odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (avtoinjektor)
Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Avtoinjektorji Epipen (adrenalin) so indicirani za urgentno zdravljenje hudih alergijskih reakcij (anafilaksij) na pike ali ugrize žuželk, hrano, zdravila in druge alergene, kot tudi za idiopatično ali s telesnim naporom povzročeno anafilaksijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Običajni pediatrični odmerek je 0,01 mg/kg telesne mase. Zdravnik, ki bo predpisal zdravilo, lahko predpiše tudi večji ali manjši odmerek, pri čemer mora upoštevati skrbno oceno vsakega posameznega bolnika in prepoznavanje za življenje ogrožajočih vrst reakcij, za katere je predpisano zdravilo. Odmerka, manjšega od 150 mikrogramov, z avtoinjektorjem adrenalina Epipen ne moremo injicirati. V primeru majhnih otrok, pri katerih so potrebni manjši odmerki, mora zdravnik razmisliti o uporabi drugih oblik adrenalina za injiciranje.

Otroci in mladostniki s telesno maso, večjo od 30 kg:
Običajni odmerek za intramuskularno uporabo je 300 mikrogramov.

Otroci s telesno maso med 15 kg in 30 kg*:
Običajni odmerek za intramuskularno uporabo je 150 mikrogramov.
* Za te bolnike je na voljo zdravilo Epipen za otroke, avtoinjektor, ki vsebuje 150 mikrogramov adrenalina na odmerek.

Otroci s telesno maso, manjšo od 15 kg:
Primernost uporabe zdravila Epipen za otroke je treba presoditi za vsak primer posebej. Uporaba pri otrocih, ki tehtajo manj kot 7,5 kg, ni priporočljiva, razen v za življenje ogrožajočih primerih in po nasvetu zdravnika.

Odrasli
Običajni odmerek za intramuskularno uporabo je 300 mikrogramov.

Začetni odmerek je treba injicirati nemudoma ob pojavu simptomov anafilaksije.

Če se klinični znaki ne izboljšajo ali če pride do poslabšanja, se lahko 5–15 minut po prvi injekciji da druga injekcija z dodatnim odmerkom zdravila Epipen. Priporočljivo je, da se bolnikom predpišeta dva injekcijska peresnika zdravila Epipen, ki ju morajo imeti vedno pri sebi.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo Epipen (avtoinjektor), mora zagotoviti, da bolnik razume indikacije za uporabo avtoinjektorja in pravilen način uporabe avtoinjektorja.
Zdravnik se mora z bolnikom podrobno pogovoriti o navodilu za uporabo, pravilnem rokovanju z avtoinjektorjem in možnih simptomih anafilaktičnega šoka.

Način uporabe
Avtoinjektorji Epipen so namenjeni takojšnji uporabi pri bolnikih z znanim večjim tveganjem anafilaksije, vključno s posamezniki z anamnezo anafilaktičnih reakcij.

za intramuskularno uporabo v anterolateralni del stegna, ne v mišičje zadnjice
Avtoinjektor je zasnovan tako, da se lahko zdravilo injicira skozi oblačila ali neposredno skozi kožo.

Glejte poglavje 6.6 »Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom«.

Bolnika/skrbnika je treba seznaniti s tem, da mora po vsaki uporabi zdravila Epipen storiti naslednje:
- nemudoma poklicati zdravniško pomoč, prositi za prihod reševalnega vozila in povedati, da gre za "anafilaksijo", **čeprav se zdi, da se simptomi izboljšujejo (glejte poglavje 4.4)**.
- bolnik, ki je pri zavesti, mora po možnosti ležati na hrbtu z dvignjenimi nogami. Če bolnik težko diha, naj se usede. Nezavestnega bolnika je treba namestiti v bočni položaj za nezavestnega,
- če je le mogoče, naj nekdo počaka z bolnikom do prihoda zdravniške pomoči.

4.3 Kontraindikacije

Absolutne kontraindikacije pri uporabi zdravila Epipen v primeru nujne pomoči pri alergijah niso znane.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsem bolnikom, ki se jim predpiše zdravilo Epipen, je treba podati podrobne informacije in poskrbeti, da razumejo indikacije za uporabo in pravilen način uporabe zdravila (glejte poglavje 6.6). Zelo priporočljivo je tudi, da se s temi informacijami seznanijo tudi bližnje osebe bolnika (npr. starši, skrbniki, učitelji), da se zagotovi pravilna uporaba zdravila Epipen v primeru, da bolnik potrebuje pomoč v za življenje ogrožajoči situaciji.

Bolnika je treba poučiti, da takoj po uporabi prvega odmerka pokliče številko 112, prosi za prihod reševalnega vozila in pove, da potrebuje nujno medicinsko pomoč zaradi anafilaksije.S tem se zagotovi natančno spremljanje anafilaktične epizode in nadaljnje zdravljenje.

Zdravilo je treba injicirati v anterolateralni predel stegna. Bolnikom je treba svetovati, naj ne injicirajo v zadnjico.

V primerih, ko zdravilo injicira skrbnik, je treba poskrbeti, da je bolnikova noga med injiciranjem imobilizirana, s čimer se zmanjša tveganje za pojav laceracije noge, ukrivljenja igle ali drugih poškodb. Zdravilo je samo za enkratno uporabo, v nobenem primeru se uporabljenega avtoinjektorja ne sme ponovno uporabiti.

Velika previdnost je potrebna pri aplikaciji adrenalina bolnikom z boleznijo srca. Tem bolnikom in bolnikom, ki imajo diabetes, hipertiroidizem, hipertenzijo in starejšim posameznikom se adrenalin predpiše le, če potencialne koristi uporabe odtehtajo potencialno tveganje.

Po uporabi epinefrina pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT ali kateholaminergično polimorfno ventrikularno tahikardijo so poročali o primerih podaljšanja intervala QTc in torsade de pointes.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, adenomom prostate z zastajanjem urina, hiperkalciemijo in hipokaliemijo obstoja tveganje za pojav neželenih reakcij po uporabi adrenalina.

Pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja adrenalin povzroči razširitev zenice (midriazo), kar lahko z nadaljnjim zoženjem drenažnega kota sproži akutno epizodo zaprtega zakotja.

Nasprotno pa pri glavkomu odprtega zakotja adrenalin (epinefrin) znižuje intraokularni tlak z zmanjšanjem nastajanja očesne tekočine in povečanjem odtoka skozi trabekularno mrežo.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je uporaba adrenalina lahko povezana s prehodnim poslabšanjem Parkinsonovih simptomov, kot so togost in tresenje.

Bolnik/skrbnik mora biti seznanjen z možnostjo pojava bifazne anafilaksije, za katero je značilno, da začetnemu izboljšanju po nekaj urah sledi ponovitev simptomov.

Pri bolnikih s sočasno astmo obstaja povečano tveganje za pojav hude anafilaktične reakcije.

Poročali so o nenamernem injiciranju v dlani ali stopala, ki lahko povzroči periferno ishemijo. Po nenamernem injiciranju bodo bolniki morda potrebovali zdravljenje.

Pri bolnikih z debelo podkožno plastjo maščobe obstaja tveganje, da adrenalin ne doseže mišičnega tkiva in je zato učinek suboptimalen (glejte poglavje 5.2). Morda bo potrebna še ena injekcija zdravila Epipen (glejte poglavje 4.2).

Natrijev metabisulfit
Zdravilo Epipen vsebuje natrijev metabisulfit, ki lahko redko povzroči resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi simptomi in bronhospazmom pri občutljivih posameznikih, še posebej pri tistih z anamnezo astme. Bolnike s temi boleznimi moramo natančno poučiti o okoliščinah, v katerih se lahko uporablja zdravilo Epipen.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Bolnike je treba opozoriti glede sorodnih alergenov in jih, kadar je to mogoče, pregledati, da se določijo njihovi specifični alergeni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek srčnih aritmij, vključno z digitalisom in kinidinom. Učinke adrenalina lahko okrepijo triciklični antidepresivi, zaviralci monoaminooksidaz (zaviralci MAO) in zaviralci katehol-O-metiltransferaze (zaviralci COMT), hormoni ščitnice, teofilin, oksitocin, parasimpatikolitiki, določeni antihistaminiki (difenhidramin, klorfeniramin), levodopa in alkohol.

Adrenalin zavira izločanje insulina, kar povzroči povišanje vrednosti glukoze v krvi. Morda bo pri sladkornih bolnikih, ki prejemajo adrenalin, potrebno povečati njihove odmerke insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Alfa- in beta-stimulacijski učinki adrenalina se lahko antagonizirajo med sočasnim zdravljenjem z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa in beta ali s parasimpatomimetiki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Klinične izkušnje z zdravljenjem nosečnic so omejene. Adrenalin se lahko med nosečnostjo uporabi le, če potencialne koristi uporabe odtehtajo potencialno tveganje za plod.

Dojenje
Adrenalin po peroralnem vnosu ni biološko uporaben. Ni pričakovati, da bi adrenalin, ki se izloči v materino mleko, imel kakršen koli učinek na dojenega dojenčka.

Plodnost
Ker je adrenalin učinkovina, ki je naravno prisotna v telesu, je malo verjetno, da bi imelo to zdravilo kakršne koli škodljive učinke na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po uporabi adrenalina ni priporočljivo, da bolniki vozijo ali upravljajo stroje, saj so lahko pri bolnikih še vedno prisotni simptomi anafilaktičnega šoka.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, povezani z aktivnostjo adrenalina na alfa in beta receptorje, lahko vključujejo simptome, kot so tahikardija in hipertenzija, kot tudi neželene učinke na centralni živčni sistem.

Ocena neželenih učinkov temelji na naslednjih pogostnostih:
- zelo pogosti (≥ 1/10)
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)
- občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)
- redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
- zelo redki (< 1/10 000)
- neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Infekcijske in parazitske bolezni	neznana pogostnost	okužbe na mestu injiciranja*
Psihiatrične motnje	neznana pogostnost	anksioznost
Bolezni živčevja	neznana pogostnost	glavobol, omotičnost, tremor
Srčne bolezni	redki	stresna kardiomiopatija
	neznana pogostnost	tahikardija, srčne aritmije, palpitacije, angina pektoris, ventrikularna fibrilacija
Žilne bolezni	neznana pogostnost	hipertenzija, bledica, periferna ishemija po nenamernem injiciranju z avtoinjektorjem v dlani ali stopala (glejte poglavje 4.4)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neznana pogostnost	težave z dihanjem
Bolezni prebavil	neznana pogostnost	navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	neznana pogostnost	hiperhidroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neznana pogostnost	astenija
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	neznana pogostnost	nenamerna poškodba z iglo[#]

* v obdobju trženja zdravila so poročali o redkih primerih resnih okužb kože in mehkih tkiv, vključno z nekrotizirajočim fasciitisom in mionekrozo, ki jo povzročajo klostridiji (plinska gangrena).
# neželeni učinki, ki se pojavijo zaradi nenamernega injiciranja lahko vključujejo pospešen srčni utrip, lokalne reakcije, vključno z bledico na mestu injiciranja, občutek mraza in hipestezijo ali poškodbo na mestu injiciranja, kar vodi do modrice, krvavitve, spremembe barve, eritema ali poškodbe kosti

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Prevelik odmerek ali nenamerno intravensko injiciranje adrenalina lahko povzroči krvavitev v možganih zaradi nenadnega zvišanja krvnega tlaka. Če periferna vaskularna konstrikcija in stimulacija srca izzoveta pljučni edem, lahko nastopi smrt.
Pljučni edem lahko zdravimo z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, kot je fentolamin. V primeru aritmije lahko zdravimo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spodbujevalci srčne funkcije brez kardiotoničnih glikozidov; adrenergiki in dopaminergiki
Oznaka ATC: C01CA24

Adrenalin je kateholamin, ki stimulira simpatični živčni sistem (tako alfa kot beta adrenergične receptorje), s čimer se povečajo srčni utrip, srčni iztis in koronarni pretok.
Adrenalin s svojim delovanjem na beta adrenergične receptorje bronhialnih gladkih mišic povzroči sprostitev bronhialnih gladkih mišic, kar lajša piskanje v prsih in dispnejo.
Adrenalin se hitro inaktivira, velik del odmerka adrenalina se izloči z urinom v obliki presnovkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Adrenalin je naravno prisotna snov, ki jo proizvaja sredica nadledvične žleze in izloča kot odziv na napor ali stres. V telesu se hitro inaktivira, predvsem z encimoma COMT in MAO. Jetra so bogata s tema dvema encimoma in so pomemben organ, čeprav ne nujen, v postopku razgradnje. Velik del odmerka adrenalina se izloči z urinom v obliki presnovkov.

Razpolovni čas adrenalina v plazmi je približno 2,5 min. V primeru subkutane ali intramuskularne uporabe pa lahko lokalna vazokonstrikcija zakasni absorbcijo, in se zato učinki pojavijo kasneje in trajajo veliko dalj časa, kot kaže razpolovni čas. Priporoča se nežna masaža mesta injiciranja.

V farmakokinetični študiji so 35 zdravim prostovoljcem, ki so bili razdeljeni v skupine glede na različno stopnjo debeline podkožne plasti maščobe in po spolu, aplicirali enkratno 0,3 mg/0,3 ml

injekcijo v anterolateralni del stegna z avtoinjektorjem Epipen. Navzkrižno so jih primerjali z ročno apliciranim odmerkom z injekcijo z iglami, namenjenimi za aplikacijo v mišično plast. Rezultati kažejo, da imajo osebe z debelo plastjo podkožne maščobe (> 20 mm razdalje med kožo in mišico pod največjim pritiskom) počasnejšo stopnjo absorpcije adrenalina (glejte poglavje 4.4). Vsekakor je celokupna izpostavljenost adrenalinu od 0 do 30 min ($AUC_{0\text{-}30\ min}$) pri vseh skupinah oseb, ki so prejeli zdravilo Epipen, presegala izpostavljenost pri dajanju z injekcijsko iglo. Pomembno je, da se trend k večjim plazemskim koncentracijam adrenalina po uporabi zdravila Epipen v primerjavi z dajanjem z injekcijsko iglo pri zdravih posameznikih, ki imajo dobro prekrvavljeno podkožno tkivo, ne more nujno ekstrapolirati na bolnike v anafilaktičnem šoku, pri katerih lahko obstaja preusmeritev krvi izi kože v mišice nog. Zato je treba upoštevati možnost za obstoječo kožno vazokonstrikcijo v času injiciranja.
Variabilnost med osebami in pri posamezni osebi je bila v tej študiji velika, zato grobih zaključkov ni mogoče postaviti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih podatkov, pomembnih za zdravnika, ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev metabisulfit (E223)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Adrenalin in njegove soli se v raztopini z oksidanti hitro razgradijo. Oksidacijo lahko inhibiramo z dodatkom antioksidantov. Raztopina potemni ob izpostavljenosti zraku ali svetlobi.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Periodično preverjajte raztopino z gledanjem skozi okence na avtoinjektorju, skozi katero je vidna raztopina, in se prepričajte, da je raztopina bistra in brezbarvna. Zavrzite in zamenjajte avtoinjektor, če je raztopina obarvana ali vsebuje delce oziroma najkasneje do izteka roka uporabnosti. Datum izteka roka uporabnosti je naveden na nalepki in avtoinjektorja po tem datumu ne smemo uporabljati.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Stična ovojnina/zapiralni sistem je sestavljen iz steklenega vložka, ki je zaprt z gumijastim batom na eni strani in gumijasto prepono, ki je bila vstavljena v aluminijasto spojko s pritrjeno nerjavečo jekleno iglo, na drugi strani. Steklen vložek vsebuje zdravilo.

Avtoinjektor - pripomoček za apliciranje:

<u>Vsebnik - stekleni vložek:</u>
borosilikatno steklo tipa I

Prepona - zamašek:
PH 701/50/črn (bat iz butilne gume)

Igla – spojka - plašč:
Igla: silikonizirano, nerjaveče jeklo tipa 304, izpostavljena in zaščitena dolžina igle po aktivaciji približno 15 mm
Spojka: eloksirana 3003 aluminijeva zlitina
Plašč: sintetični poliizopren

Avtoinjektor vsebuje 2 ml raztopine za injiciranje. En avtoinjektor zagotavlja enkratni odmerek (0,3 ml) 300 mikrogramov adrenalina.

Velikosti pakiranj:
1 avtoinjektor
2 x 1 avtoinjektor

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Avtoinjektorje je treba takoj po uporabi zavreči.

Zdravnik, ki je predpisal zdravilo, lahko pri usposabljanju bolnika o pravilni uporabi zdravila Epipen uporabi "Epipen NAPRAVO ZA USPOSABLJANJE" (ne vsebuje raztopine za injiciranje in je brez igle).

Avtoinjektor Epipen vsebuje 2 ml raztopine za injiciranje z 1 mg/ml adrenalina in je zasnovan tako, da ob aktiviranju zagotovi enkratni odmerek (0,3 ml) 300 mikrogramov adrenalina. Po aktivaciji avtoinjektorja ostane v avtoinjektorju 1,7 ml raztopine.

Modre varnostne zaporke ne odstranimo, dokler nismo pripravljeni na uporabo.

Pod nobenim pogojem ne postavite na ali blizu oranžnega konca avtoinjektorja Epipen vaših palcev, prstov ali rok. Poročali so o nenamernem injiciranju v dlan ali stopalo, ki lahko povzroči periferno ishemijo. Glejte poglavje 4.4. Avtoinjektor Epipen je treba uporabiti na zunanji strani stegna. Injekcija se aktivira takoj, ko oranžni konec avtoinjektorja Epipen pride v stik s kožo ali katero koli drugo površino.

Avtoinjektorji Epipen so namenjeni za enostavno uporabo s strani laične osebe in jih je treba obravnavati kot prvo pomoč. Avtoinjektor je treba le trdno pritisniti/zabosti v zunanji del stegna iz razdalje približno 10 cm. Natančna namestitev na zunanji del stegna ni potrebna. Ko je avtoinjektor Epipen pritisnjen ob stegno, se sprosti z vzmetjo aktiviran bat, ki potisne prikrito iglo v stegensko mišico in izloči odmerek adrenalina:

1. Avtoinjektor Epipen primite z dominantno roko, s palcem najbližje modri varnostni zaporki.
2. Odstranite modro varnostno zaporko tako, da jo z drugo roko potegnete naravnost navzgor.
3. Avtoinjektor Epipen držite v razdalji približno 10 cm stran od zunanje strani stegna. Oranžna konica mora biti obrnjena proti zunanji strani stegna.
4. Trdno pritisnite/zabodite v zunanjo stran stegna, tako da je avtoinjektor Epipen pod pravim kotom (pod kotom 90 stopinj) glede na zunanjo stran stegna.
5. Trdno držite na mestu 3 sekunde. Injiciranje je zdaj končano in zorno okno avtoinjektorja je zatemnjeno. Avtoinjektor Epipen je treba odstraniti (oranžen pokrovček igle se bo podaljšal in zakril iglo) in varno zavreči.
6. Mesto injiciranja nežno masirajte 10 sekund.

V avtoinjektorju Epipen se lahko pojavi majhen mehurček. Ta nima nobenega vpliva bodisi na uporabo ali učinkovitost zdravila.

Navodilo za uporabo je priloženo pakiranju.

Za navodila, ki jih je treba posredovati bolniku/skrbniku glede tega, kako ravnati po vsaki uporabi avtoinjektorja Epipen, glejte poglavje 4.2.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00552/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 12. 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 14. 12. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09. 07. 2026