

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EpiPen 300 microgram oplossing voor injectie in voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De EpiPen (adrenaline) auto-injector is aangewezen bij de noodbehandeling van ernstige allergische reacties (anafylaxie) op insectensteken of -beten, voedingsmiddelen of geneesmiddelen en op andere allergenen evenals bij idiopatische anafylaxie of anafylaxie veroorzaakt door lichaamsbeweging.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Pediatrische patiënten

De gebruikelijke pediatrie dosis is 0,01 mg/kg lichaamsgewicht. Echter, de voorschrijvende arts heeft de mogelijkheid om meer of minder dan deze dosis voor te schrijven op basis van een zorgvuldige beoordeling van elke individuele patiënt en het herkennen van de levensbedreigende aard van de reacties waarvoor deze wordt beschreven. Een dosering lager dan 150 microgram adrenaline kan met EpiPen auto-injector niet toegediend worden. De arts moet overwegen om gebruik te maken van een andere vorm van injecteerbare adrenaline indien hij een lagere dosis bij kleine kinderen nodig acht.

Kinderen en jongeren die meer dan 30 kg wegen:

De aanbevolen dosis is 300 microgram intramusculair.

Kinderen met een lichaamsgewicht tussen 15 en 30 kg*:

De aanbevolen dosis is 150 microgram intramusculair.

*Voor deze patiënten is EpiPen Junior 150 microgram, oplossing voor injectie in voorgevulde pen die 150 microgram adrenaline per dosis bevat, beschikbaar.

Kinderen die minder wegen dan 15 kg:

De geschiktheid van EpiPen Junior moet individueel beoordeeld worden.

Het gebruik bij kinderen die minder wegen dan 7,5 kg wordt niet aanbevolen, tenzij in een

situatie waarin het leven van het kind bedreigd wordt en op medisch advies.

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 300 microgram adrenaline intramusculair.

Een initiële dosis moet toegediend worden zodra de symptomen van anafylaxie herkend worden.

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 arts die de EpiPen voorgevulde spuit voorschrijft, dient zich ervan te vergewissen dat de patiënt de instructies voor het gebruik begrijpt en de juiste wijze van toediening beheerst. Daarom dient de arts de bijsluiter te verklaren, het juiste gebruik van de voorgevulde pen uit te leggen en de mogelijke symptomen van een anafylactische shock in detail met de patiënt te bespreken.

Wijze van toediening

EpiPen auto-injector is bedoeld voor onmiddellijke toediening bij de patiënten die een verhoogd risico hebben op anafylaxie, met inbegrip van patiënten die vroeger reeds anafylactische reacties hadden.

Voor intramusculaire toediening ter hoogte van het anterolaterale gedeelte van de dij, niet in de bil. De automatische spuit is ontworpen om te injecteren door de kleding heen of rechtstreeks in de huid.

Zie rubriek 6.6 'Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies'

De patiënt/zorgverstreker dient geïnformeerd te worden dat na elk gebruik van EpiPen:

- Ze onmiddellijk medische bijstand dienen te vragen, een ambulance te bellen en de staat van anafylaxie te melden **zelfs indien de symptomen lijken te verbeteren (zie rubriek 4.4)**
- Patiënten die bewust zijn, bij voorkeur met de voeten omhoog moeten gaan liggen. In geval ze echter ademhalingsmoeilijkheden hebben, kunnen ze blijven zitten. Bewusteloze patiënten moeten in een stabiele zijligging geplaatst worden.
- Indien mogelijk, een andere persoon bij de patiënt dient te blijven tot de medische hulp aankomt.

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 dient aangeleerd te worden dat hij onmiddellijk na de toediening van de eerste dosis EpiPen de 112 moet bellen, een ambulance moet vragen en de staat van anafylaxie moet melden om een nauwkeurige evaluatie van de anafylactische reactie te krijgen en zoals

vereist wordt, een verdere behandeling te krijgen.

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.

In geval van injectie door de hulpverlener moet het been van de patiënt worden geïmmobiliseerd tijdens de injectie om het risico op laceratie op de plaats van injectie te verkleinen.

Het product is enkel bestemd voor eenmalig gebruik en de gebruikte pen mag nooit opnieuw worden gebruikt.

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 potentieel voordeel opweegt tegen het potentieel risico. Bij patiënten met een hoge intra-oculaire druk, ernstige nierinsufficiëntie, prostaatadenoom die leidt tot residuele urine, hypercalciëmie en hypokaliëmie bestaat een risico op bijwerkingen na de toediening van epinefrine. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson, kan epinefrine geassocieerd worden met een tijdelijke verergering van de Parkinson symptomen zoals stijfheid en tremor.

De patiënt of de zorgverstreker moet worden geïnformeerd over de mogelijkheid van een bifasische anafylactische reactie die gekenmerkt wordt door een eerste resolutie, gevolgd door een herhaling van de symptomen enkele uren later.

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

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 subcutane vetlaag, bestaat het risico dat de adrenaline het spierweefsel niet bereikt, resulterend in een suboptimale werking (zie rubriek 5.2). Een tweede injectie met een extra EpiPen kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

EpiPen bevat natriummetabisulfiet welke in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties kan veroorzaken. In gevoelige mensen, met name bij patiënten die ook astma hebben kunnen anafylactische symptomen en bronchospasme optreden. Patiënten in deze omstandigheden moeten zorgvuldig worden geïnstrueerd in welke situatie EpiPen moet worden gebruikt.

EpiPen bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat betekent dat het als 'natrium-vrij' kan worden beschouwd.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd over gerelateerde allergenen en dienen, zo spoedig mogelijk onderzocht te worden om hun specifieke allergenen te bepalen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die hartritmestoornissen kunnen veroorzaken, inclusief digitalis, kwikdiuretica of kinidine. Het effect van adrenaline kan versterkt worden door tricyclische antidepressiva, monoamineoxidaseremmers (MAO-inhibitoren), catechol-O-methyltransferase (COMT remmers), schildklierhormonen, theofylline, oxytocine, parasymphoetica, bepaalde antihistaminica (diphenhydramine, chlorpheniramine), levodopa en 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 zwangere vrouwen is beperkt. Adrenaline mag tijdens de zwangerschap enkel gebruikt worden als de verwachte voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Adrenaline wordt bij orale toediening niet opgenomen, vandaar dat adrenaline die via de moedermelk uitgescheiden wordt, naar verwachting geen gevolgen kan hebben voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Adrenaline is een stof die van nature in het lichaam aanwezig is, vandaar dat het onwaarschijnlijk is dat dit geneesmiddel schadelijke gevolgen op de vruchtbaarheid zou hebben.

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 onderstaande frequenties:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)
- Zeer zelden ($< 1/10000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Frequentie niet bekend	Infectie op de plaats van injectie *
Psychische stoornissen	Niet bekend	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Hoofdpijn, duizeligheid, tremor
Hartaandoeningen	Zelden	Stress cardiomyopathie
	Niet bekend	Tachycardie, hartritmestoornissen, hartkloppingen, angina pectoris, ventrikelfibrilleren

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypertensie, bleekheid, perifere ischemie na accidentele injectie in de handen of voeten
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Ademhalingsproblemen
Maag- darmstelselaandoeningen	Niet bekend	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Hyperhidrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Asthenie,
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Niet bekend	Accidenteel letsel door de naald#

Accidentele injecties of verkeerd gebruik kunnen letsels op de plaats van injectie veroorzaken, wat kan leiden tot blauwe plekken, bloeding, verkleuring, erytheem of skeletletsel

* In de post-marketingbewaking zijn zeldzame gevallen van ernstige huid- en wekedeleninfecties met inbegrip van necrotiserende fasciitis en spier necrose veroorzaakt door Clostridia (gasgangreen) gerapporteerd.

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

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Een overdosis of onbedoelde intravasculaire injectie van adrenaline kan een cerebrale bloeding veroorzaken door een plotselinge stijging van de bloeddruk. Een pulmonair oedeem, veroorzaakt door perifere vasoconstrictie in combinatie met cardiale stimulatie, kan ook leiden tot een fatale afloop.

Oedeem van de longen kan behandeld worden met α -blokkerende geneesmiddelen zoals fentolamine. Hartritmestoornissen kunnen behandeld worden met β -blokkerende geneesmiddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hartstimulantia exclusief 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 dyspneu en benauwdheid worden verzacht.

Adrenaline wordt snel geïnactiveerd en een groot deel van de dosis adrenaline wordt onder de vorm van metabolieten via de urine uitgescheiden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Adrenaline komt van nature voor en wordt geproduceerd door het bijniemerg 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 plasmahalfwaardetijd van adrenaline is ongeveer 2,5 minuten. 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. Er wordt aangeraden de plaats van injectie zachtjes te masseren.

In een farmacokinetische studie bij 35 gezonde proefpersonen, die in groepen werden ingedeeld naargelang van de dikte van de subcutane vetlaag in de dij en volgens het geslacht, werd één enkele injectie met 0,3 mg/0,3 ml toegediend anterolateraal halverwege de dij met een EpiPen-auto-injector en in een cross-overstudie vergeleken met een manueel met een spuitje toegediende dosis met een aangepaste naald voor injectie in de spierlaag. Bij vrouwelijke proefpersonen met een dikke subcutane vetlaag (afstand van de huid tot de spier bij maximale compressie > 20 mm) werd adrenaline trager geabsorbeerd, wat resulteerde in een veeleer lagere plasmablootstelling bij die proefpersonen tijdens de eerste tien minuten na de injectie (zie rubriek 4.4). De totale blootstelling aan adrenaline van 0 tot 30 min. ($AUC_{0-30\text{min}}$) in alle groepen die EpiPen hadden gekregen, was echter hoger dan de blootstelling na injectie met een spuitje. Belangrijk is ook dat de plasmaconcentraties van adrenaline veeleer hoger waren na EpiPen dan na een manuele intramusculaire injectie bij gezonde proefpersonen met een goed doorbloed subcutaan weefsel, maar dat kan daarom nog niet worden doorgetrokken na patiënten met een bewezen anafylactische shock, bij wie het bloed van de huid naar de spieren van het been kan worden afgeleid. Daarom moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een vooraf bestaande vasoconstrictie in de huid op het ogenblik van de injectie.

De variabiliteit tussen de verschillende proefpersonen en bij een gegeven proefpersoon was echter hoog in deze studie en daarom kunnen geen stevige conclusies worden getrokken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver.

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 antioxidantia. De oplossing wordt donkerder bij blootstelling aan licht of lucht.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De auto-injector in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. 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 expiratedatum is verstreken. De vervaldatum 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 patroon, afgesloten door een rubberen zuiger aan de ene zijde en aan de andere zijde door een rubberen diafragma, dat in een aluminium afdichting zit met daaraan bevestigd een naald van roestvrij staal. De glazen patroon bevat het product.

Het toedieningshulpmiddel voor automatische injectie:

Glazen patroon:

Type I, borosilicaat glas

Diafragma, stop:

PH 701/50/zwart (butyl rubber zuiger)

Naald, afdichting, koker:

Naald: gesiliconeerd type 304 roestvrij staal, de blootgestelde en verborgen naaldlengte na activatie bedraagt ongeveer 15 mm

Afdichting: geanodiseerd 3003 aluminiumlegering

Koker: synthetisch polyisopreen

De auto-injector (eenmalige dosis) bevat 2 ml oplossing voor injectie. Elke auto-injector levert een eenmalige dosis (0,3 ml) van 300 microgram adrenaline af.

Verpakkingen:

1 auto-injector

2 x 1 auto-injector

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Om de patiënt het juiste gebruik van de EpiPen aan te leren, kan de voorschrijvende arts gebruik maken van de “EpiPen TRAINER” (die geen oplossing voor injectie of naald bevat).

De EpiPen auto-injector bevat 2 ml adrenaline oplossing voor injectie 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 nooit het oranje uiteinde van de EpiPen auto-injector nooit op of in de buurt van uw duim, vingers of handen. Er werd gerapporteerd dat een onbedoelde injectie in handen of vingers kan resulteren in perifere ischemie. (zie rubriek 4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen). De EpiPen auto-injector moet tegen de zijkant van het dijbeen worden gestoten. De injectie wordt onmiddellijk geactiveerd zodra 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 de dijbeenspier drukt en een dosis adrenaline van 300 microgram vrijgeeft.

1. Pak de auto-injector in de goede hand met de duim dichtbij de blauwe veiligheidsdop.
2. Verwijder de blauwe veiligheidsdop door hem met de andere hand recht naar boven te trekken.
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 volledig en het kijkvenster van de auto-injector is niet meer doorzichtig. De EpiPen auto-injector moet worden verwijderd (de oranje naaldkap zet uit zodat de naald bedekt wordt) en veilig worden weggegooid.
6. De plaats van injectie **zachtjes** masseren gedurende 10 seconden.

Een kleine luchtbel 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 waarin instructies gegeven worden betreffende de te nemen maatregelen door de patiënt/verzorgers na elk gebruik van de EpiPen Auto-injector.

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

Viatris Healthcare
Terhulpseseesteeweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

EpiPen 300 microgram oplossing voor injectie in voorgevulde pen: BE193916

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 1996

Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023

Datum van goedkeuring: 03/2023