

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

EpiPen 0,3 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 1 mg adrenalina (epinefrina). Pojedinačna doza (0,3 ml) sadrži 0,3 mg (300 mikrograma) adrenalina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: natrijev metabisulfit (E223) 0,5 mg/dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (napravi za automatsko injektiranje).
Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

EpiPen (adrenalin) je indiciran u hitnom liječenju teških alergijskih reakcija (anafilaksija) na ubode ili ugrize kukaca, hranu, lijekove i druge alergene, kao i idiopatske ili tjelesnim naporom inducirane anafilaksije.

EpiPen je namijenjen za trenutnu primjenu u odraslih bolesnika te djece i adolescenata s tjelesnom težinom većom od 30 kg za koje je utvrđeno da imaju povećan rizik od anafilaksije, uključujući pojedince koji imaju anafilaktičke reakcije u povijesti bolesti.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Pedijatrijska populacija:

Uobičajena pedijatrijska doza je 0,01 mg/kg tjelesne težine. Međutim, liječnik koji propisuje lijek može propisati doze manje ili veće od navedenih na temelju pozorne procjene svakoga pojedinog bolesnika te prepoznavanja životno ugrožavajuće prirode reakcija za koje se ovaj lijek propisuje. Doza niža od 150 mikrograma ne može se primijeniti s EpiPen adrenalinskom napravom za automatsko injektiranje. Liječnik treba razmotriti primjenu drugih oblika adrenalina za ubrizgavanje, ako smatra da su za malu djecu potrebne niže doze.

Djeca i adolescenti tjelesne težine veće od 30 kg:

Uobičajena doza je 0,3 mg za intramuskularnu primjenu.

Djeca tjelesne težine između 15 kg i 30 kg:*

Uobičajena doza je 0,15 mg za intramuskularnu primjenu.

*Za te bolesnike dostupna je EpiPen Jr naprava za automatsko injektiranje koja sadrži 0,15 mg adrenalina po dozi.

Djeca tjelesne težine manje od 15 kg:

Prikladnost EpiPen Jr mora se procijeniti individualno. Ne preporučuje se primjena u djece čija je tjelesna težina manja od 7,5 kg osim u životno ugrožavajućim situacijama i po preporuci liječnika.

Odrasli:

Uobičajena doza za odrasle je 0,3 mg adrenalina primijenjenog intramuskularno.

Početnu dozu treba primijeniti čim se prepoznaju simptomi anafilaksije.

U slučaju izostanka kliničkog poboljšanja ili u slučaju pogoršanja stanja, druga dodatna injekcija EpiPena može se dati 5 – 15 minuta nakon prve injekcije. Preporučuje se da se bolesniku propišu dvije EpiPen naprave za automatsko injektiranje koje treba imati sa sobom u svakom trenutku.

Nakon injekcije bolesnik se mora posavjetovati s liječnikom kako bi se poduzele odgovarajuće mjere za daljnju procjenu i/ili liječenje.

Liječnik koji propisuje EpiPen napravu za automatsko injektiranje mora osigurati da bolesnik razumije indikacije za primjenu lijeka i ispravan način primjene.

Stoga, liječnik treba detaljno prokomentirati s bolesnikom uputu o lijeku te mu objasniti kako pravilno rukovati napravom za automatsko injektiranje i koji su mogući simptomi anafilaktičkoga šoka.

Način primjene

Za intramuskularnu primjenu u anterolateralnu stranu bedra; nije za primjenu u stražnjicu.

Namijenjen je ubrizgavanju kroz odjeću ili izravno kroz kožu (vidjeti dio 6.6.).

Bolesnika/njegovatelja treba educirati da nakon svake upotrebe EpiPena:

- Treba potražiti hitnu liječničku pomoć, zatražiti vozilo hitne pomoći i naglasiti da je riječ o „anafilaksiji“ **čak i ako se čini da se simptomi povlače (vidjeti dio 4.4.)**
- Bolesnici u svjesnom stanju trebaju leći s podignutim nogama, ili uspravno sjesti ako imaju poteškoće s disanjem. Bolesnike u nesvijesti treba položiti u bočni položaj.
- Ako je moguće, bolesnik bi trebao pričekati dolazak liječničke pomoći u društvu druge osobe.

4.3. Kontraindikacije

Nema poznatih apsolutnih kontraindikacija za primjenu EpiPena tijekom alergijskog hitnog stanja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sve bolesnike kojima je propisan EpiPen treba detaljno podučiti kako bi razumjeli indikacije za upotrebu i ispravan način primjene (vidjeti dio 6.6). Osobito se preporučuje educirati osobe iz bolesnikove neposredne okoline (npr. roditelje, skrbnike, učitelje) za pravilnu upotrebu EpiPena u slučaju da je u hitnoj situaciji potrebna njihova podrška.

Bolesnika treba savjetovati da nazove broj 112, zatraži hitnu pomoć, navede anafilaksiju kao razlog traženja hitne medicinske pomoći odmah nakon primjene prve doze, kako bi se pažljivo nadzirala anafilaktička epizoda i daljnje liječenje po potrebi.

Napravu za automatsko injektiranje treba ubrizgati u anterolateralnu stranu bedra. Pacijente treba uputiti da napravu za automatsko injektiranje ne primjenjuju u stražnjicu.

U slučaju da napravu za automatsko injektiranje ubrizgava njegovatelj, potrebno je osigurati imobilizaciju bolesnikove noge tijekom ubrizgavanja kako bi se umanjio rizik laceracije na mjestu ubrizgavanja. Iglu ni u kojem slučaju ne treba ponovno umetati.

Adrenalin se obično primjenjuje s iznimnim oprezom u bolesnika koji boluju od srčanih bolesti. Adrenalin se smije propisati tim bolesnicima, kao i bolesnicima koji boluju od dijabetesa, hipertireoze, hipertenzije i starijim osobama samo ako očekivana dobrobit opravdava mogući rizik.

Nakon primjene adrenalina postoji rizik od javljanja nuspojava u bolesnika s visokim intraokularnim tlakom, teškim oštećenjem funkcije bubrega, adenomom prostate koji dovodi do retencije mokraće, hiperkalcemijom i hipokalemijom. U bolesnika s Parkinsonovom bolešću, adrenalin može biti povezan s prolaznim pogoršanjem simptoma Parkinsonove bolesti poput rigidnosti i tremora.

Bolesnika/njegovatelja treba obavijestiti o mogućnosti bifazne anafilaksije koju karakterizira početno olakšanje, s povratkom simptoma nakon nekoliko sati.

U bolesnika s astmom postoji povećani rizik od teške anafilaktičke reakcije.

Prijavljena su slučajna ubrizgavanja u šake ili stopala koja su rezultirala perifernom ishemijom. Bolesnicima će nakon slučajnog ubrizgavanja možda biti potrebno liječenje.

U bolesnika s debelim potkožnim masnim tkivom, postoji rizik da adrenalin ne može prodrijeti u mišićno tkivo što rezultira suboptimalnim učinkom (vidjeti dio 5.2.). Možda će biti potrebna druga injekcija s dodatnim EpiPenom (vidjeti dio 4.2.).

Bolesnike treba upozoriti na srodne alergene i kad god je moguće, provesti ispitivanje kojim bi se utvrdili njihovi specifični alergeni.

EpiPen sadrži natrijev metabisulfit (E223) i natrijev klorid

EpiPen sadrži natrijev metabisulfit koji rijetko može prouzročiti teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke simptome i bronhospazam u podložnih osoba, osobito onih s anamnezom astme. Bolesnike s tim stanjima mora se pažljivo obavijestiti o okolnostima u kojima treba primjenjivati EpiPen.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potreban je oprez u bolesnika koji primaju lijekove koji mogu senzibilizirati srce na aritmije, uključujući digitalis i kinidin. Učinke adrenalina mogu pojačati triciklički antidepressivi, inhibitori monoaminoksidaze (MAO-inhibitori) te inhibitori katekol-O-metil transferaze (COMT inhibitori), tireoidni hormoni, teofilin, oksitocin, parasimpatolitici, određeni antihistaminici (difenhidramin, klorfeniramin), levodopa i alkohol.

Adrenalin inhibira izlučivanje inzulina, čime povisuje razinu glukoze u krvi. Možda će biti nužno povisiti dozu inzulina ili oralnih hipoglikemičkih lijekova bolesnicima s dijabetesom koji primaju adrenalin.

Oprez: Istodobno liječenje β -blokatorima može inhibirati β -stimulirajući učinak.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kliničko iskustvo u liječenju trudnica je ograničeno. Adrenalin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako očekivana korist opravdava mogući rizik za fetus.

Dojenje

Adrenalin nije dostupan u peroralnom obliku; ne očekuje se da male količine adrenalina koje se izlučuju mlijekom imaju ikakav učinak na dojenčad.

Plodnost

Budući da je adrenalin tvar koja se prirodno pojavljuje u tijelu, nije vjerojatno da bi ovaj lijek imao bilo kakve štetne učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne preporučuje se da bolesnici voze ili upravljaju strojevima nakon primjene adrenalina, dok god su prisutni simptomi anafilaktičkoga šoka.

4.8. Nuspojave

Nuspojave povezane s utjecajem adrenalina na aktivnost alfa i beta-receptora mogu uključivati simptome kao što su tahikardija i hipertenzija te nuspojave od strane središnjega živčanog sustava.

Evaluacija nuspojava temelji se na sljedećim podacima o učestalosti:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	nepoznato	infekcija na mjestu ubrizgavanja*
Psihijatrijski poremećaji	nepoznato	anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	nepoznato	glavobolja, omaglica, tremor
Srčani poremećaji	rijetko	stresna kardiomiopatija
	nepoznato	tahikardija, srčana aritmija, palpitacije, angina pectoris, ventrikularna fibrilacija**

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	nepoznato	infekcija na mjestu ubrizgavanja*
Krvožilni poremećaji	nepoznato	hipertenzija, bljedoća, periferna ishemija nakon slučajnog ubrizgavanja brizgalicom u ruke ili noge
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	nepoznato	plućni edem, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	nepoznato	mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	hiperhidroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	nepoznato	astenija ozljeda na mjestu primjene injekcije***

* nakon stavljanja lijeka na tržište, zabilježeni su rijetki slučajevi infekcija kože i mekih tkiva, uključujući nekrotizirajući fasciitis i mionekrozu uzrokovanu klostridijom (plinska gangrena)

** zabilježeni su slučajevi ventrikularne fibrilacije s fatalnim ishodom

*** nehoteično ili nepažljivo primijenjene injekcije mogu dovesti do ozljeda na mjestu primjene što dovodi do stvaranja modrica, krvarenja, promjene boje kože, eritema ili ozljede kosti

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Predoziranje ili nenamjerna intravaskularna injekcija adrenalina može prouzročiti moždano krvarenje zbog naglog porasta krvnog tlaka. Plućni edem, koji nastaje zbog periferne vaskularne konstrikcije zajedno sa srčanom stimulacijom, može rezultirati smrtnim ishodom.

Plućni edem može se liječiti α -blokatorima kao što je fentolamin. Ako se pojavi aritmija, ona se može liječiti β -blokatorima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na srce, adrenergici i dopaminergici; ATK oznaka: C01CA24

Adrenalin je katekolamin koji stimulira simpatički živčani sustav (i alfa-receptore i beta-receptore) kojim se povisuje srčani ritam, srčani izbačaj i koronarna cirkulacija. Adrenalin svojim djelovanjem na beta-receptore na bronhijalnim glatkim mišićima prouzrokuje opuštanje bronhijalnih glatkih mišića koje ublažava piskanje i dispneju.

Adrenalin se brzo inaktivira te se većina doze adrenalina izlučuje u urin metabolitima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Adrenalin je tvar koja se prirodno pojavljuje i koju proizvodi srž nadbubrežne žlijezde, a izlučuje se kao odgovor na napor ili stres. Brzo se inaktivira u tijelu, većinom enzimima COMT i MAO. Jetra je bogata tim enzimima te je važno, iako ne i ključno tkivo u procesu razgradnje. Većina doze adrenalina izlučuje se u urinu metabolitima.

Poluvijek adrenalina u plazmi je otprilike 2,5 min. Međutim, pri primjeni supkutanim ili intramuskularnim putem lokalna vazokonstrikcija usporava apsorpciju, tako da se pojavljuju slabiji učinci koji traju puno dulje nego što bi se to temeljem poluvijeka moglo predvidjeti.

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom na 35 zdravih ispitanika, koji su bili podijeljeni u skupine po debljini potkožnog masnog tkiva na bedru te prema spolu, primijenjena je jedna injekcija od 0,3 mg/0,3 ml pomoću EpiPen naprave za automatsko injektiranje u anterolateralan, srednji dio bedra te je uspoređena u križnom dizajnu s isporučenom dozom nakon ručne primjene štrcaljke s iglama individualiziranim za isporuku u mišićno tkivo. Rezultati su pokazali kako žene s debljim potkožnim masnim tkivom (udaljenost kože od mišića > 20 mm pod maksimalnom kompresijom) imaju sporiju brzinu apsorpcije adrenalina, što se odrazilo na trend smanjenja izloženosti u plazmi kod ovih ispitanika u prvih 10 minuta nakon injektiranja (vidjeti dio 4.4.). Međutim, ukupna izloženost adrenalina od 0 do 30 min ($AUC_{0-30min}$) za sve skupine ispitanika koji su primili EpiPen premašila je izloženost koja je posljedica isporuke primjenom štrcaljke. Važno je napomenuti da se trend povećanja koncentracije adrenalina u plazmi nakon primjene EpiPena u usporedbi s ručnom intramuskularnom injekcijom u zdravih ispitanika, koji imaju dobro perfundirano potkožno tkivo, ne može nužno ekstrapolirati na bolesnike s utvrđenim anafilaktičkim šokom kod kojih može doći do preusmjerenja krvi s kože na mišiće nogu. Mogućnost postojeće kožne vazokonstrikcije u vrijeme injektiranja također treba uzeti u obzir.

Međutim, zbog visoke varijabilnosti među ispitanicima i unutar ispitanika u ovom ispitivanju, nije moguće definirati čvrste zaključke.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje pretklinički podaci od važnosti za propisivača.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev metabisulfit (E223)
kloridna kiselina (za prilagodbu pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Adrenalin i njegove soli brzo se uništavaju u otopini s oksidirajućim sredstvima. Oksidacija se može inhibirati dodatkom antioksidansa. Otopina potamni nakon izlaganja zraku ili svjetlu.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla. Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Pogledom kroz prozorčić jedinice redovito provjeravajte otopinu kako biste bili sigurni da je bistra i bezbojna. Uklonite i zamijenite napravu za automatsko injektiranje ako je otopina promijenila boju ili sadrži čestice ili najkasnije pri isteku roka valjanosti. Rok valjanosti naveden je na naljepnici i napravi za automatsko injektiranje se ne smije upotrebljavati nakon toga datuma.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Primarni spremnik/sigurnosni sustav sastoji se od staklenog uložka zatvorenoga gumenim klipom na jednome kraju i gumenom membranom koja je umetnuta u aluminijski pokrov s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika na drugome kraju. Stakleni uložak sadrži lijek.

Naprava za automatsko injektiranje sastoji se od:

- spremnika sa staklenim uloškom: tip I, borosilikatno staklo
- membrane – zatvarača: PH 701/50/crna (butilni gumeni klip)
- igle – pokrova – obloge:
 - igla: silikonizirani nehrđajući čelik, tip 304, duljina izložene i zaštićene igle nakon aktivacije iznosi oko 15 mm
 - pokrov: anodizirana aluminijska legura 3003
 - obloga: sintetički poliizopren.

Naprava za automatsko injektiranje sadrži 2 ml otopine za injekciju. Svaka naprava za automatsko injektiranje aktivacijom oslobađa jednu pojedinačnu dozu (0,3 ml) od 0,3 mg adrenalina.

Veličine pakiranja:

1 naprava za automatsko injektiranje.

2 x 1 naprava za automatsko injektiranje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Naprave za automatsko injektiranje se mora ukloniti odmah nakon primjene.

Tijekom davanja uputa bolesniku o ispravnoj primjeni EpiPena, liječnik koji propisuje lijek može upotrebljavati „EpiPen za vježbu” (ne sadrži otopinu za injekciju ni iglu).

EpiPen naprava za automatsko injektiranje sadrži 2 ml injekcije adrenalina 1 mg/ml koji pri aktiviranju isporučuje pojedinačnu dozu (0,3 ml) od 0,3 mg adrenalina. Nakon aktivacije naprave za automatsko injektiranje, 1,7 ml otopine ostaje u napravi za automatsko injektiranje.

Ne uklanjajte plavi sigurnosni zatvarač dok niste spremni za primjenu.

Ni pod kojim uvjetima nemojte stavljati narančasti kraj EpiPen naprave za automatsko injektiranje na svoje palce, prste ili šake, ni u njihovu blizinu. Prijavljena su slučajna ubrizgavanja u šake ili stopala koja su za posljedicu imala perifernu ishemiju (vidjeti dio 4.4). EpiPen naprava za automatsko

injektiranje se mora primijeniti na vanjskoj strani bedra. Injekcija se aktivira trenutačno kada narančasti kraj EpiPen naprave za automatsko injektiranje dođe u kontakt s bilo kojom površinom kože ili drugom površinom.

EpiPen naprave za automatsko injektiranje su dizajnirani za laku primjenu laika te se moraju smatrati prvom pomoći. Napravu za automatsko injektiranje treba jednostavno čvrsto ubosti u vanjski dio bedra s udaljenosti od otprilike 10 cm. Nema potrebe za preciznijim određivanjem mjesta uboda na vanjskoj strani bedra. Kada je EpiPen naprava za automatsko injektiranje zabodena u bedro, otpušta se oprugom aktivirani klip gurajući skrivenu iglu u bedreni mišić te otpušta dozu adrenalina.

1. Uzmite EpiPen napravu za automatsko injektiranje dominantnom rukom tako da je palac najbliži plavom sigurnosnom zatvaraču.
2. Drugom rukom skinite plavi sigurnosni zatvarač.
3. Držite EpiPen napravu za automatsko injektiranje na udaljenosti od otprilike 10 cm od vanjske strane bedra. Narančasti vrh treba biti usmjeren prema vanjskoj strani bedra.
4. Čvrsto ubodite vanjsko bedro tako da je EpiPen naprava za automatskim injektiranjem pod pravim kutom (kutom od 90 stupnjeva) na vanjsku stranu bedra.
5. Čvrsto držite na mjestu 3 sekunde. Ubrizgavanje je gotovo i prozorčić za provjeru naprave za automatsko injektiranje je zatamnjen. EpiPen napravu za automatsko injektiranje treba ukloniti na siguran način (narančasti pokrov za iglu proširit će se da pokrije iglu).

U EpiPen napravi za autoinjektiranje može se pojaviti mali mjehurić. To nema utjecaja na primjenu ili učinkovitost lijeka. Iako većina tekućine (oko 90 %) ostaje u EpiPen nakon primjene, ona se ne može ponovno upotrijebiti. No, predviđena doza lijeka je primljena ako se narančasti vrh igle produljio i prozorčić za provjeru se zatamnio.

Pogledati dio 4.2 za upute o postupcima nakon svake upotrebe EpiPena koje treba prenijeti bolesniku/njegovatelju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-299251328

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.02.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16.03.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.07.2021.