

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 avril 2019

*adrénaline***EIPEN 0,15 mg/0,3 ml, solution injectable, stylo pré-rempli**

B/2 (CIP : 34009 275 647 5 8)

EIPEN 0,30 mg/0,3 ml, solution injectable, stylo pré-rempli

B/2 (CIP : 34009 275 649 8 7)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	C01CA24 (adrénaline)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Les auto-injecteurs EIPEN (adrénaline) sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères (choc anaphylactique) provoquées par ex. par des morsures ou piqûres d'insectes, des aliments, médicaments ou autres allergènes, ainsi que dans le traitement du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	01/10/2013 (procédure décentralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	C C01 C01C C01CA C01CA24	Système cardiovasculaire Thérapeutique cardiaque Cardiotoniques à l'exception des glycosides Agents adrénergiques et dopaminergiques adrénaline

02 CONTEXTE

Examen des spécialités EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml et EPIPEN 0,30 mg/0,3 ml inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 18 juin 2014 (JO du 18 juin 2014).

Dans son avis précédent (8 janvier 2014), la commission a considéré que le service médical rendu par EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml et 0,30 mg/0,3 ml était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Les auto-injecteurs EPIPEN (adrénaline) sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères (choc anaphylactique) provoquées par ex. par des morsures ou piqûres d'insectes, des aliments, médicaments ou autres allergènes, ainsi que dans le traitement du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse Cochrane¹ qui a évalué l'efficacité de l'adrénaline administrée lors d'anaphylaxie. En l'absence d'étude contrôlée versus placebo, les auteurs n'ont pu tirer de conclusion de cette méta-analyse.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

■ Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance (Addendum Clinical Overview) couvrant la période du 24 juillet 2013 au 26 juillet 2017.

■ Des modifications du RCP sont survenues depuis la dernière évaluation par la Commission (cf. annexe). Il est désormais précisé que :

« Il est recommandé de prescrire 2 stylos d'Epipen aux patients qui devront toujours les avoir sur eux. » et que « Tous les patients qui ont une prescription d'Epipen devront être parfaitement formés afin d'en comprendre les indications et la méthode correcte d'administration. Il est également fortement recommandé de former l'entourage immédiat du patient (parents, personnels soignants, enseignants) à la manipulation correcte d'Epipen pour apporter un éventuel soutien en cas de situations d'urgence. »

■ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile automne 2018), le nombre de prescriptions d'EPIPEN est estimé à environ 30 000.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les réactions allergiques sévères et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 janvier 2014, la place d'EPIPEN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006312.

² Haute Autorité de Santé – Rapport d'élaboration – Conduite à tenir après le traitement d'urgence en cas de suspicion d'anaphylaxie – Octobre 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201311/anaphylaxie_document_de_travail_message_cles.pdf

³ Gloaguen A., Cesareo E., Vaux J., Valdenaire G., Ganansia O., Renolleau S. et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A) . Ann F Med Urg.2016.5:342-64.

⁴ Simons FE., Arduzzo LR., Dimov V. et al. World Allergy Organization anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. Int Arch Allergy Immunol.2013.162:193-204

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 janvier 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le choc anaphylactique est une manifestation grave qui engage le pronostic vital. C'est une urgence médicale absolue ; le pronostic vital dépendant de la rapidité de l'instauration du traitement.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités représentées par ANAPEN, EMERADE et JEXT.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu d'EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml et 0,30 mg/0,3 ml reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux d'EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml et 0,30 mg/0,3 ml dans les indications et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Les différences entre le RCP du 01/10/2013 et celui du 18/12/2017 sont signalées par le surlignage :

en jaune, les modifications en date du 24/03/2015,

en vert, les modifications en date du 19/12/2016,

en bleu, les modifications en date du 18/12/2017.

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli RCP du 1 ^{er} Octobre 2013	EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli RCP du 24 mars 2015, du 5 juillet 2016 et du 18/12/2017 (RCP en vigueur)
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
Les auto-injecteurs EPIPEN (adrénaline) sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères (choc anaphylactique) provoquées par des morsures ou piqûres d'insectes, des aliments, des médicaments ou autres allergènes, ainsi que dans le traitement du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique.	Les auto-injecteurs EPIPEN (adrénaline) sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères (choc anaphylactique) provoquées par des morsures ou piqûres d'insectes, des aliments, des médicaments ou autres allergènes, ainsi que dans le traitement du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique.
Les auto-injecteurs EPIPEN sont destinés à une administration immédiate chez les patients qui ont un risque élevé de réaction allergique sévère, y compris ceux présentant des antécédents de réactions anaphylactiques.	Les auto-injecteurs EPIPEN sont destinés à une administration immédiate chez les patients qui ont un risque élevé de réaction allergique sévère, y compris ceux présentant des antécédents de réactions anaphylactiques.
4.2 Posologie et modes d'administration	4.2 Posologie et modes d'administration
<u>Posologie :</u>	<u>Posologie :</u>
<u>Population pédiatrique</u>	<u>Population pédiatrique</u>
	La dose pédiatrique habituelle selon le poids du patient est de 0,01 mg/kg. Cependant, le médecin peut prescrire des doses supérieures ou inférieures sur la base de l'évaluation minutieuse de chaque patient et la prise en compte de la menace sur le risque vital des réactions pour lesquelles ce traitement est décrit. Le stylo Auto-injecteur d'adrénaline Epipen ne peut délivrer une dose inférieure à 150 microgrammes. Le médecin devra envisager d'utiliser d'autres formes d'adrénaline injectable si des doses inférieures sont nécessaires pour de petits enfants.

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli RCP du 1 ^{er} Octobre 2013	EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli RCP du 24 mars 2015, du 5 juillet 2016 et du 18/12/2017 (RCP en vigueur)
<i>Enfants et adolescents de plus de 30kg* :</i> La dose usuelle est de 300 microgrammes en intramusculaire. * Pour ces patients l'auto-injecteur Epipen contenant 300 microgrammes d'adrénaline par dose est disponible. <i>Enfants entre 15 kg et 30 kg :</i> La dose usuelle est de 150 microgrammes en intramusculaire. * Pour ces patients l'auto-injecteur EPIPEN contenant 150 microgrammes d'adrénaline par dose est disponible. <i>Enfants de moins de 15 kg :</i> Une dose inférieure à 150 microgrammes ne peut être administrée avec une précision suffisante chez des enfants de moins de 15 kg ; l'utilisation n'est donc pas recommandée sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin. La dose pédiatrique habituelle dans le traitement d'urgence de réaction allergique est de 150 microgrammes d'adrénaline en intramusculaire selon le selon le poids corporel du patient (0,01 mg/kg). Cependant, le médecin peut prescrire des doses supérieures ou inférieures sur la base de l'évaluation minutieuse de chaque patient et la prise en compte de la menace sur le risque vital des réactions pour lesquelles ce traitement est décrit. Le stylo Auto-injecteur d'adrénaline Epipen ne peut délivrer une dose inférieure à 150 microgrammes. Le médecin devra envisager d'utiliser d'autres formes d'adrénaline injectable si des doses inférieures sont nécessaires pour de petits enfants. <u>Adultes</u> La dose usuelle est de 300 microgrammes en intramusculaire. L'injection initiale doit être effectuée dès l'apparition des symptômes de choc anaphylactique. En l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes, une seconde injection avec un nouvel auto-injecteur Epipen peut être nécessaire 5 à 15 minutes après la première injection.	<i>Enfants et adolescents de plus de 30kg* :</i> La dose usuelle est de 300 microgrammes en intramusculaire. * Pour ces patients l'auto-injecteur Epipen contenant 300 microgrammes d'adrénaline par dose est disponible. <i>Enfants entre 15 kg et 30 kg :</i> La dose usuelle est de 150 microgrammes en intramusculaire. * Pour ces patients l'auto-injecteur EPIPEN contenant 150 microgrammes d'adrénaline par dose est disponible <i>Enfants de moins de 15 kg :</i> Une dose inférieure à 150 microgrammes ne peut être administrée avec une précision suffisante chez des enfants de moins de 15 kg ; l'utilisation n'est donc pas recommandée sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin. La dose pédiatrique habituelle dans le traitement d'urgence de réaction allergique est de 150 microgrammes d'adrénaline en intramusculaire selon le selon le poids corporel du patient (0,01 mg/kg). La pertinence de l'utilisation d'Epipen 0,15 mg/ 0,3 ml doit être évaluée au cas par cas. Chez l'enfant de moins de 7,5 kg l'utilisation n'est pas recommandée sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin. <u>Adultes</u> La dose usuelle est de 300 microgrammes en intramusculaire. L'injection initiale doit être effectuée dès l'apparition des symptômes de choc anaphylactique. En l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes, une seconde injection avec un nouvel auto-injecteur Epipen peut être nécessaire 5 à 15 minutes après la première injection.

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli
RCP du 1^{er} Octobre 2013

Le patient devra consulter un médecin après administration afin de bénéficier d'une surveillance médicale et/ou du traitement complémentaire.

Le médecin qui prescrit un auto-injecteur Epipen, solution injectable en stylo prérempli doit s'assurer que le patient en a compris parfaitement les indications et le mode d'administration.

Le médecin devra donc informer en détails le patient sur la notice, le mode d'emploi de l'auto-injecteur et les symptômes possibles du choc anaphylactique.

Mode d'administration

L'administration doit se faire en intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse, pas dans la fesse. Elle peut être pratiquée au travers des vêtements ou directement au contact de la peau.

Voir rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation.

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli
RCP du 24 mars 2015, du 5 juillet 2016 et du 18/12/2017 (RCP en vigueur)

Il est recommandé de prescrire 2 stylos d'Epipen aux patients qui devront toujours les avoir sur eux.

~~Le patient devra consulter un médecin après administration afin de bénéficier d'une surveillance médicale et/ou du traitement complémentaire.~~

Le médecin qui prescrit un auto-injecteur Epipen, solution injectable en stylo prérempli doit s'assurer que le patient en a compris parfaitement les indications et le mode d'administration.

Le médecin devra donc informer en détails le patient sur la notice, le mode d'emploi de l'auto-injecteur et les symptômes possibles du choc anaphylactique.

Mode d'administration

Les auto-injecteurs Epipen sont destinés à une administration immédiate chez les patients qui ont un risque élevé de réaction allergique sévère, y compris ceux présentant des antécédents de réactions anaphylactiques.

L'administration doit se faire en intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse, pas dans la fesse. Elle peut être pratiquée au travers des vêtements ou directement au contact de la peau.

Voir rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation.

Le patient/ soignant doit être informé qu'après chaque utilisation d'Epipen :

- Il doit appeler les secours pour demander une assistance médicale immédiate et une ambulance, et indiquer qu'il s'agit d'un choc anaphylactique, même si les symptômes semblent s'améliorer (voir rubrique 4.4).**
- S'il est conscient, le patient doit de préférence s'allonger avec les pieds surélevés, ou rester assis s'il présente des difficultés respiratoires. Le patient inconscient doit être allongé sur le côté en position de sécurité.**
- Si possible, le patient doit rester sous la surveillance d'une autre personne jusqu'à l'arrivée des secours.**

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli RCP du 1 ^{er} Octobre 2013	EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli RCP du 24 mars 2015, du 5 juillet 2016 et du 18/12/2017 (RCP en vigueur)
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
Le patient devra être informé de la nécessité de composer le 15 (pour la France) ou le 112, de demander une ambulance, d'indiquer qu'il a fait un choc anaphylactique afin de bénéficier, immédiatement après l'administration de la première dose, du suivi médical nécessaire comprenant la surveillance de l'épisode anaphylactique et les traitements complémentaires. Les auto-injecteurs doivent être utilisés dans la face antérolatérale de la cuisse et non dans le muscle fessier. L'adrénaline est habituellement administrée avec une grande prudence aux patients présentant une pathologie cardiaque. L'adrénaline ne doit être prescrite à ces patients, ainsi qu'aux patients atteints de diabète, d'hyperthyroïdie ou d'hypertension et aux patients âgés, que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. Chez les patients présentant une pression intraoculaire importante, une insuffisance rénale sévère, un adénome prostatique conduisant à des fuites urinaires, une hypercalcémie et une hypokaliémie, l'administration d'adrénaline peut entraîner un risque d'apparition d'effets indésirables. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, l'adrénaline peut être associée à une dégradation transitoire des symptômes parkinsoniens comme la rigidité et le tremblement.	Tous les patients qui ont une prescription d'Epipen devront être parfaitement formés afin d'en comprendre les indications et la méthode correcte d'administration (voir rubrique 6.6). Il est également fortement recommandé de former l'entourage immédiat du patient (parents, personnels soignants, enseignants) à la manipulation correcte d'Epipen pour apporter un éventuel soutien en cas de situations d'urgence. Le patient devra être informé de la nécessité de composer le 15 (pour la France) ou le 112, de demander une ambulance, d'indiquer qu'il a fait un choc anaphylactique afin de bénéficier, immédiatement après l'administration de la première dose, du suivi médical nécessaire comprenant la surveillance de l'épisode anaphylactique et les traitements complémentaires. Les auto-injecteurs doivent être utilisés dans la face antérolatérale de la cuisse et non dans le muscle fessier. Si l'injection est exécutée par un personnel soignant, la jambe du patient doit être immobilisée pendant l'injection pour minimiser le risque de laceration, aiguille recourbée ou autres lésions. Le stylo est à usage unique et en aucun cas il ne doit être réutilisé. L'adrénaline est habituellement administrée avec une grande prudence aux patients présentant une pathologie cardiaque. L'adrénaline ne doit être prescrite à ces patients, ainsi qu'aux patients atteints de diabète, d'hyperthyroïdie ou d'hypertension et aux patients âgés, que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. Chez les patients présentant une pression intraoculaire importante, une insuffisance rénale sévère, un adénome prostatique conduisant à des fuites urinaires, une hypercalcémie et une hypokaliémie, l'administration d'adrénaline peut entraîner un risque d'apparition d'effets indésirables. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, l'adrénaline peut être associée à une dégradation transitoire des symptômes parkinsoniens comme la rigidité et le tremblement. Le patient/soignant doit être informé de la possibilité d'un choc anaphylactique biphasique, caractérisé par une résolution initiale suivie d'une récurrence des symptômes quelques heures plus tard. Les patients avec un asthme concomitant peuvent présenter un plus grand

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli
RCP du 1^{er} Octobre 2013

Une injection accidentelle dans la main ou le pied, entraînant une ischémie périphérique, a été rapportée. Un traitement peut être nécessaire après une injection accidentelle.

Chez les patients présentant une couche graisseuse sous-cutanée épaisse, l'adrénaline risque de ne pas atteindre le tissu musculaire aboutissant à une diminution de l'efficacité.

EPIPEN contient du métabisulfite de sodium et peut rarement provoquer des réactions allergiques sévères telles que des réactions anaphylactiques ou un bronchospasme chez les patients sensibilisés, en particulier chez les patients asthmatiques. Les patients sensibilisés aux sulfites doivent être soigneusement informés des circonstances dans lesquelles EPIPEN doit être utilisé.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il est donc considéré « sans sodium ».

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'activation par l'adrénaline des récepteurs alpha et bêta peuvent inclure des symptômes tels qu'une tachycardie et une hypertension, ainsi que des effets indésirables sur le système nerveux central.

La fréquence des effets indésirables est évaluée de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections psychiatriques	Inconnue	Anxiété
Affections du système nerveux	Inconnue	Maux de tête, étourdissements, tremblements
Affections cardiaques	Rare	Cardiomyopathie de stress

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli
RCP du 24 mars 2015, du 5 juillet 2016 et du 18/12/2017 (RCP en vigueur)

risque de réaction anaphylactique sévère.

Une injection accidentelle dans la main ou le pied, entraînant une ischémie périphérique, a été rapportée. Un traitement peut être nécessaire après une injection accidentelle.

Chez les patients présentant une couche graisseuse sous-cutanée épaisse, l'adrénaline risque de ne pas atteindre le tissu musculaire aboutissant à une diminution de l'efficacité.

EPIPEN contient du métabisulfite de sodium et peut rarement provoquer des réactions allergiques sévères telles que des réactions anaphylactiques ou un bronchospasme chez les patients sensibilisés, en particulier chez les patients asthmatiques. Les patients sensibilisés aux sulfites doivent être soigneusement informés des circonstances dans lesquelles EPIPEN doit être utilisé.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il est donc considéré « sans sodium ».

Les patients doivent être mis en garde à propos des facteurs allergènes liés et doivent être testés dans la mesure du possible afin de déterminer les allergènes spécifiques responsables.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'activation par l'adrénaline des récepteurs alpha et bêta peuvent inclure des symptômes tels qu'une tachycardie et une hypertension, ainsi que des effets indésirables sur le système nerveux central.

La fréquence des effets indésirables est évaluée de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Inconnue	Infection au niveau du site d'injection*
Affections psychiatriques	Inconnue	Anxiété
Affections du système	Inconnue	Maux de tête, étourdissements,

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli
RCP du 1^{er} Octobre 2013

	Inconnue	Tachycardie, arythmie cardiaque
Affections vasculaires	Inconnue	Hypertension, ischémie périphérique faisant suite à l'injection accidentelle dans les mains ou les pieds
Affections gastro-intestinales	Inconnue	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Inconnue	Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inconnue	Asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'adrénaline est une substance naturellement produite par la médulo-surrénale en réponse à l'épuisement ou au stress. Elle est rapidement inactivée dans l'organisme, principalement par les enzymes COMT et MAO. Le foie est un organe riche en ces enzymes ; c'est donc un organe important du processus de dégradation, bien que non indispensable. Une grande partie de la dose d'adrénaline est excrétée sous forme de métabolites par voie urinaire.

La demi-vie plasmatique de l'adrénaline est d'environ 2,5 minutes. Cependant, après administration d'adrénaline par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la vasoconstriction locale retarde l'absorption, de sorte que les effets peuvent durer bien plus longtemps que ne le suggère la demi-vie plasmatique. Il est conseillé de masser la zone injection.

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli
RCP du 24 mars 2015, du 5 juillet 2016 et du 18/12/2017 (RCP en vigueur)

nerveux		tremblements
Affections cardiaques	Rare	Cardiomyopathie de stress
	Inconnue	Tachycardie, arythmie cardiaque
Affections vasculaires	Inconnue	Hypertension, ischémie périphérique faisant suite à l'injection accidentelle dans les mains ou les pieds
Affections gastro-intestinales	Inconnue	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Inconnue	Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inconnue	Asthénie

* De rares cas d'infections sérieuses de la peau et du tissu mou, y compris des fasciites nécrosantes et des myonécroses causées par Clostridia (gangrène gazeuse) sont connus depuis la commercialisation

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'adrénaline est une substance naturellement produite par la médulo-surrénale en réponse à l'épuisement ou au stress. Elle est rapidement inactivée dans l'organisme, principalement par les enzymes COMT et MAO. Le foie est un organe riche en ces enzymes ; c'est donc un organe important du processus de dégradation, bien que non indispensable. Une grande partie de la dose d'adrénaline est excrétée sous forme de métabolites par voie urinaire.

La demi-vie plasmatique de l'adrénaline est d'environ 2,5 minutes. Cependant, après administration d'adrénaline par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la vasoconstriction locale retarde l'absorption, de sorte que les effets peuvent durer bien plus longtemps que ne le suggère la demi-vie plasmatique. Il est conseillé de masser **doucement** la zone injection.

EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli RCP du 1 ^{er} Octobre 2013	EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli RCP du 24 mars 2015, du 5 juillet 2016 et du 18/12/2017 (RCP en vigueur)
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Le conditionnement primaire/système de fermeture consiste en une cartouche de verre, scellée à une extrémité par un piston en caoutchouc et à l'autre extrémité par un diaphragme en caoutchouc inséré dans un moyeu en aluminium auquel est fixée une aiguille en acier inoxydable. Le médicament se trouve dans la cartouche en verre. Auto-injecteur (dispositif d'administration) : <u>Cartouche en verre :</u> Type I, verre borosilicaté <u>Diaphragme - bouchon :</u> PH 701/50/noir (piston en caoutchouc butyle) <u>Aiguille - moyeu - tube :</u> Aiguille : acier inoxydable siliconisé Moyeu : alliage d'aluminium anodisé 3003 Tube : polyisoprène synthétique L'auto-injecteur contient 2 ml de solution injectable. Chaque auto-injecteur délivre une seule dose (0,3 ml) de 150 microgrammes d'adrénaline. Présentations : 1 auto-injecteur. 2 x 1 auto-injecteur. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Le conditionnement primaire/système de fermeture consiste en une cartouche de verre, scellée à une extrémité par un piston en caoutchouc et à l'autre extrémité par un diaphragme en caoutchouc inséré dans un moyeu en aluminium auquel est fixée une aiguille en acier inoxydable. Le médicament se trouve dans la cartouche en verre. Auto-injecteur (dispositif d'administration) : <u>Cartouche en verre :</u> Type I, verre borosilicaté <u>Diaphragme - bouchon :</u> PH 701/50/noir (piston en caoutchouc butyle) <u>Aiguille - moyeu - tube :</u> Aiguille : acier inoxydable siliconisé type 304, longueur d'aiguille exposée et protégée après activation environ 13 mm Moyeu : alliage d'aluminium anodisé 3003 Tube : polyisoprène synthétique L'auto-injecteur contient 2 ml de solution injectable. Chaque auto-injecteur délivre une seule dose (0,3 ml) de 150 microgrammes d'adrénaline. Présentations : 1 auto-injecteur. 2 x 1 auto-injecteur. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation À usage unique. L'auto-injecteur doit être jeté immédiatement après utilisation. Pour former le patient à la bonne utilisation d'EPIPEN, le médecin prescripteur peut s'aider d'un EPIPEN ® TRAINER (dispositif de démonstration sans solution injectable ni aiguille). L'auto-injecteur Epipen 0,15 mg/0,3 ml, solution injectable en stylo pré-rempli contient 2 ml de solution injectable d'adrénaline à 0,5 mg/ml conçue pour délivrer une seule dose (0,3 ml) de 150 microgrammes d'adrénaline lors de son activation. Après activation de l'auto-injecteur, un volume de 1,7 ml reste dans l'auto-injecteur. Ne pas enlever l'opercule bleu de sécurité avant d'être prêt à l'injection. Ne jamais poser votre pouce, vos doigts ou votre main sur ou à proximité de	6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation À usage unique. L'auto-injecteur doit être jeté immédiatement après utilisation. Pour former le patient à la bonne utilisation d'EPIPEN, le médecin prescripteur peut s'aider d'un EPIPEN ® TRAINER (dispositif de démonstration sans solution injectable ni aiguille). L'auto-injecteur Epipen 0,15 mg/0,3 ml, solution injectable en stylo pré-rempli contient 2 ml de solution injectable d'adrénaline à 0,5 mg/ml conçue pour délivrer une seule dose (0,3 ml) de 150 microgrammes d'adrénaline lors de son activation. Après activation de l'auto-injecteur, un volume de 1,7 ml reste dans l'auto-injecteur. Ne pas enlever l'opercule bleu de sécurité avant d'être prêt à l'injection. Ne jamais poser votre pouce, vos doigts ou votre main sur ou à proximité de

**EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli
RCP du 1^{er} Octobre 2013**

l'extrémité orange de l'auto-injecteur EPIPEN. Une injection accidentelle dans la main ou dans un doigt, entraînant une ischémie périphérique, a été rapportée. Voir rubrique 4.4. Utiliser l'auto-injecteur EPIPEN sur la face extérieure de la cuisse. Le dispositif d'injection est immédiatement activé dès que l'extrémité orange de l'auto-injecteur EPIPEN entre en contact avec la peau ou une autre surface.

Les auto-injecteurs EPIPEN sont conçus de manière à être utilisés facilement par une personne non professionnelle et doivent être utilisés comme une mesure de premiers soins. Il suffit de placer l'auto-injecteur à environ 10 cm de la face extérieure de la cuisse et de l'enfoncer fermement. Il n'est pas nécessaire de choisir un endroit bien précis sur la face extérieure de la cuisse. Lorsque l'auto-injecteur EPIPEN a été enfoncé contre la cuisse, un piston à ressort est libéré ; celui-ci pousse dans le muscle de la cuisse l'aiguille qui était cachée afin d'administrer une dose d'adrénaline :

1. Prenez l'auto-injecteur EPIPEN dans votre main dominante en plaçant le pouce près de l'opercule de sécurité bleu.
 2. De l'autre main, retirez l'opercule de sécurité bleu.
 3. Tenez l'auto-injecteur EPIPEN à environ 10 cm de la face extérieure de la cuisse. L'extrémité orange est dirigée vers l'extérieure de la cuisse.
 4. Enfoncez fermement l'auto-injecteur EPIPEN dans la face extérieure de la cuisse à angle droit (90°).
 5. Maintenez fermement l'auto-injecteur contre la cuisse pendant 5 secondes. L'injection est maintenant terminée et la fenêtre de contrôle du liquide de l'auto-injecteur apparaît opaque. Retirez l'auto-injecteur EPIPEN (l'extrémité orange se déploie pour recouvrir l'aiguille) et jetez-le conformément aux règles de sécurité.
 6. Massez doucement la zone d'injection pendant 10 secondes.
- Il peut y avoir une petite bulle dans l'auto-injecteur EPIPEN, sans influence sur l'utilisation ni sur l'efficacité du produit.
- Un mode d'emploi est inclus dans l'emballage.
- Voir la rubrique 4.2 pour les instructions à donner au patient / soignant concernant les mesures à prendre après chaque utilisation de l'auto-injecteur EPIPEN.

**EPIPEN 0,15 MG et 0,30MG / 0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli
RCP du 24 mars 2015, du 5 juillet 2016 et du 18/12/2017 (RCP en vigueur)**

l'extrémité orange de l'auto-injecteur EPIPEN. Une injection accidentelle dans la main ou dans un doigt, entraînant une ischémie périphérique, a été rapportée. Voir rubrique 4.4. Utiliser l'auto-injecteur EPIPEN sur la face extérieure de la cuisse. Le dispositif d'injection est immédiatement activé dès que l'extrémité orange de l'auto-injecteur EPIPEN entre en contact avec la peau ou une autre surface.

Les auto-injecteurs EPIPEN sont conçus de manière à être utilisés facilement par une personne non professionnelle et doivent être utilisés comme une mesure de premiers soins. Il suffit de placer l'auto-injecteur à environ 10 cm de la face extérieure de la cuisse et de l'enfoncer fermement. Il n'est pas nécessaire de choisir un endroit bien précis sur la face extérieure de la cuisse. Lorsque l'auto-injecteur EPIPEN a été enfoncé contre la cuisse, un piston à ressort est libéré ; celui-ci pousse dans le muscle de la cuisse l'aiguille qui était cachée afin d'administrer une dose d'adrénaline :

1. Prenez l'auto-injecteur EPIPEN dans votre main dominante en plaçant le pouce près de l'opercule de sécurité bleu.
 2. De l'autre main, retirez l'opercule de sécurité bleu.
 3. Tenez l'auto-injecteur EPIPEN à environ 10 cm de la face extérieure de la cuisse. L'extrémité orange est dirigée vers l'extérieure de la cuisse.
 4. Enfoncez fermement l'auto-injecteur EPIPEN dans la face extérieure de la cuisse à angle droit (90°).
 5. Maintenez fermement l'auto-injecteur contre la cuisse pendant **5 secondes**. L'injection est maintenant terminée et la fenêtre de contrôle du liquide de l'auto-injecteur apparaît opaque. Retirez l'auto-injecteur EPIPEN (l'extrémité orange se déploie pour recouvrir l'aiguille) et jetez-le conformément aux règles de sécurité.
 6. Massez **doucement** la zone d'injection pendant 10 secondes.
- Il peut y avoir une petite bulle dans l'auto-injecteur EPIPEN, sans influence sur l'utilisation ni sur l'efficacité du produit.
- Un mode d'emploi est inclus dans l'emballage.
- Voir la rubrique 4.2 pour les instructions à donner au patient / soignant concernant les mesures à prendre après chaque utilisation de l'auto-injecteur EPIPEN.**