

FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

EURneffy® 2 mg Nasenspray

1. Bezeichnung des Arzneimittels

EURneffy® 2 mg Nasenspray

Lösung in Einzeldosisbehältnis

2. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung

Jedes Einzeldosisbehältnis gibt 2 mg Adrenalin (Epinephrin) in 100 Mikrolitern ab.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Benzalkoniumchlorid 40 Mikrogramm pro Einzeldosisbehältnis.

Natriummetabisulfit 5 Mikrogramm pro Einzeldosisbehältnis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Nasenspray, Lösung

Die Lösung ist klar und farblos bis rosafarben-bräunlich.

Eine Lösung mit einem pH-Wert von 3,0 – 5,5 und einer Osmolalität von 325 – 560 mosm/kg.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

EURneffy wird angewendet zur Notfallbehandlung bei allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) aufgrund von Insektenstichen oder -bissen, Lebensmitteln, Arzneimitteln und anderen Allergenen sowie bei idiopathischer oder belastungsbedingter Anaphylaxie. Die Behandlung ist bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dieses Arzneimittel sollte bei den ersten Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion vom Typ I angewendet werden.

Die empfohlene Anfangsdosis ist eine einmalige nasale Gabe von 2 mg Adrenalin.

Der Patient sollte angewiesen werden, unverzüglich medizinische Notfallhilfe in Anspruch zu nehmen, um die anaphylaktische Reaktion engmaschig überwachen zu lassen, sowie für den Fall, dass eine weitere Behandlung erforderlich ist.

Wenn nach etwa 10 Minuten keine klinische Besserung eingetreten ist oder wenn nach der anfänglichen Behandlung eine Verschlechterung eintritt oder die Symptome erneut auftreten, sollten eine zweite Dosis in dasselbe Nasenloch gegeben und gleichzeitig medizinische Notfallmaßnahmen durchgeführt werden. Eine Höchstdosis von 4 mg (zwei Einzeldosen) darf gegeben werden, sofern keine Anweisung von medizinischem Fachpersonal zur Verabreichung zusätzlicher Dosen vorliegt. Es wird empfohlen, dass Patienten stets zwei Nasensprays zur Behandlung eines allergiebedingten Notfalls mit sich führen.

Ältere Menschen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach nasaler Verabreichung von Adrenalin bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren vor. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosierung bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EURneffy bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 30 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung in der Nase.

Dieses Arzneimittel ist eine gebrauchsfertige Nasenspray-Lösung in einem Einzeldosisbehältnis. Bei Aktivierung wird die gesamte Dosis abgegeben. Das Nasenspray darf nicht vorgepumpt und nicht in die Augen oder den Mund gesprüht werden.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss sofort nach der Anwendung verworfen und ersetzt werden, da es nur eine Dosis abgibt.

Hinweise für die Anwendung

Patienten und Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, die Gebrauchsanweisung in der Packungsbeilage sorgfältig zu lesen, um vollständige Anweisungen zur ordnungsgemäßen Verabreichung dieses Arzneimittels zu erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Der Patient/die Betreuungsperson sollte angewiesen werden, unverzüglich medizinische Notfallhilfe in Anspruch zu nehmen, um die anaphylaktische Reaktion engmaschig überwachen zu lassen, sowie für den Fall, dass eine weitere Behandlung erforderlich ist.

- Wenn sich die Symptome verschlimmern oder nach etwa 10 Minuten erneut auftreten oder wenn ein Fehler bei der Dosierung vermutet wird, sollte mit einem neuen Nasenspray eine zweite Dosis in dasselbe Nasenloch gegeben werden.
- Wenn eine zweite Dosis benötigt wird, aber nicht verfügbar ist, ist unverzüglich medizinische Notfallhilfe in Anspruch zu nehmen.
- Vorzugsweise sollten sich Patienten flach hinlegen und die Beine hochlagern; bei Atembeschwerden sollten sie sich jedoch hinsetzen. Bewusstlose Patienten sollten in die stabile Seitenlage gebracht werden.

Vollständige Anweisungen zur Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Keine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anweisungen für Patienten zum Zeitpunkt der Verschreibung

Ärzte, die dieses Arzneimittel verschreiben, sollten geeignete Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass der Patient die Indikation und Anwendung des Nasensprays vollumfänglich versteht. Der Arzt sollte die Packungsbeilage

und die Gebrauchsanweisung des Nasensprays mit dem Patienten durchgehen. Alle Patienten, denen dieses Arzneimittel verschrieben wird, sollten klare Anweisungen dazu erhalten, wie und wann das Arzneimittel anzuwenden ist (siehe Abschnitt 4.2). Es wird dringend empfohlen, auch die unmittelbaren Angehörigen (z. B. Eltern, Betreuungspersonen, Lehrer) des Patienten über die korrekte Anwendung dieses Arzneimittels aufzuklären, falls in einem Notfall Unterstützung benötigt wird.

Bei Kindern mit einem Alter von unter 12 Jahren sollte die Betreuungsperson EURneffy verabreichen oder sich davon überzeugen, dass das Kind ordnungsgemäß in der Anwendung von EURneffy unterwiesen wurde und vollständig in der Lage ist, es selbst zu verabreichen.

Erkältete Patienten oder Patienten mit einer verstopften Nase können dieses Arzneimittel auch unter diesen Umständen anwenden, jedoch kann das pharmakokinetische Profil abweichen (siehe Abschnitt 5.2).

Warnhinweise für Patienten über Anaphylaxie

Die Patienten sollten aufgeklärt werden, damit sie Symptome von systemischen allergischen Reaktionen und Anaphylaxie erkennen können, die innerhalb von Minuten nach der Exposition auftreten können und mitunter Hitzewallungen, Angst, Ohnmacht, Tachykardie, dünnen oder nicht messbaren Puls im Zusammenhang mit einem Abfall des Blutdrucks, Krampfanfälle, Erbrechen, Diarrhö und Bauchkrämpfe, unfreiwillige Blasenentleerung, Giemen, Dyspnoe aufgrund von Kehlkopfkrämpfen, Pruritus, Ausschläge, Urtikaria oder Angioödem umfassen. Bei Patienten, die außerdem an Asthma leiden, kann das Risiko schwerer anaphylaktischer Reaktionen erhöht sein.

Adrenalin wird zur Anwendung bei ersten Anzeichen oder Symptomen schwerer allergischer Ereignisse, die zu Anaphylaxie führen, empfohlen. Patienten sollten angewiesen werden,

Adrenalin in Situationen, in denen potenzielle Risiken bestehen, stets mit sich zu führen.

Der Patient/die Betreuungsperson sollte über die Möglichkeit einer biphasischen Anaphylaxie informiert werden, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie anfänglich abklingt und dann die Symptome einige Stunden später erneut auftreten. Der Patient sollte angewiesen werden, nach einer schweren allergischen Reaktion stets unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Populationen mit erhöhten Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Adrenalin

Bei der Verabreichung von Adrenalin bei Patienten mit einer Herzerkrankung ist äußerste Vorsicht geboten.

Die Anwendung von Adrenalin zusammen mit Arzneimitteln, die das Herz gegenüber Arrhythmien sensibilisieren können, z. B. Digoxin, Quecksilberdiuretika oder Chinidin, wird in der Regel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Anginaschmerz kann bei Patienten mit Koronarinsuffizienz durch Adrenalin induziert werden.

Bei Patienten mit hohem Augeninnendruck, schwerer Nierenfunktionsstörung sowie einem Prostataadenom, das zu Restharn führt, Hyperkalzämie und Hypokaliämie besteht das Risiko von Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Adrenalin. Bei Patienten mit Morbus Parkinson kann Adrenalin mit einer vorübergehenden Verschlechterung der Parkinson-Symptome wie Steifigkeit und Tremor einhergehen.

Personen mit Hyperthyreose, kardiovaskulärer Erkrankung, Hypertonie oder Diabetes, ältere Personen und Schwangere können ein höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Adrenalin aufweisen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Patienten mit diesen Erkrankungen und/oder andere Personen, die sich in

der Situation befinden könnten, dieses Arzneimittel einem Patienten mit einer schweren allergischen Reaktion oder Anaphylaxie zu verabreichen, sollten im Hinblick auf die Umstände, unter denen dieses lebensrettende Arzneimittel angewendet werden sollte, sorgfältig instruiert werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Benzalkoniumchlorid

Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid, das Reizungen oder Schwellungen in der Nase verursachen kann, insbesondere bei langfristiger Anwendung.

Natriummetabisulfit

Dieses Arzneimittel enthält Metabisulfit, das in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmus verursachen kann.

Die Anwendung des Arzneimittels EURneffy 2 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Adrenalin und andere Arzneimittel

Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die das Herz für Arrhythmien sensibilisieren können, einschließlich Digoxin, Quecksilberdiuretika (z. B. Chlormerodrin, Merbaphen, Mersalylsäure, Merallurid, Mercaptomerin, Mercurophyllin, Merethoxyllin-Procaïn) oder Chinidin, ist Vorsicht geboten.

Die Wirkung von Adrenalin kann durch trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin) und Monoaminooxidasehemmer (MAO-Hemmer) (z. B. Isocarboxazid, Phenelzin, Selegilin, Tranylcypromin) und Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer) (z. B. Entacapon, Tolcapon, Carbidopa-Levodopa-Entacapon, Opicapon), Schilddrüsenhormone, Theophyllin, Oxytocin, Parasymphatholytika (z. B. Atropin, Cyclopentolat, Homatropin, Hyoscin, Tropicamid), bestimmte Antihistaminika (Diphenhydramin, Chlorpheniramin), Levodopa und Alkohol verstärkt werden.

Vasopressorische Wirkungen von Adrenalin

Den vasopressorischen Wirkungen von Adrenalin kann durch schnell wirkende Vasodilatoren oder Alpha-Adrenorezeptorblocker wie Phentolamin entgegengewirkt werden.

Adrenalin und Insulin

Adrenalin hemmt die Sekretion von Insulin und erhöht damit den Blutzuckerspiegel. Es ist unwahrscheinlich, dass Adrenalin in einer akuten Notfallsituation eine anhaltende Wirkung auf den Blutzuckerspiegel hat, aber bei Diabetikern, die Adrenalin erhalten, kann es notwendig sein, die Dosis des Insulins oder der oralen Antidiabetika zu erhöhen.

Adrenalin und Betablocker

Die beta-stimulierende Wirkung von Adrenalin kann durch gleichzeitige Behandlung mit Betablockern, z. B. Propranolol, gehemmt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Wirkung von EURneffy bei Schwangeren vor.

Eine mäßige Menge an Daten zu schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1 000 Schwangerschaftsausgängen) deutet nicht auf Fehlbildungen oder eine fetale/neonatale Toxizität von Adrenalin hin. Wenngleich Adrenalin eine endogene Substanz ist und die Konzentrationen im Blut nach der Verabreichung von EURneffy innerhalb normaler physiologischer Bereiche liegen, erhöht Adrenalin Blutdruck und Herzfrequenz, was den Fötus beeinflussen kann.

Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann, falls erforderlich, während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Adrenalin bei stillenden Müttern vor. EURneffy kann jedoch bei stillenden Müttern angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Adrenalin oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der schlechten oralen Bioverfügbarkeit und der kurzen Halbwertszeit dürfte die Exposition bei den gestillten Säuglingen jedoch sehr gering sein.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von EURneffy auf die menschliche Fertilität vor.

Adrenalin ist eine endogene Substanz, und die Konzentrationen im Blut nach Verabreichung von EURneffy liegen innerhalb normaler physiologischer Bereiche, sodass es unwahrscheinlich ist, dass es zu nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität kommt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

EURneffy hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wird nicht empfohlen, dass Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion erleiden, ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (sehr häufige Ereignisse $\geq 10\%$), die in klinischen Studien mit EURneffy beobachtet wurden, wurden erst nach der zweiten Dosis von 2 mg (4 mg insgesamt) berichtet und umfassen Halsschmerzen (18,8%), Kopfschmerzen (17,6%), Nasenbeschwerden (12,9%) und Gefühl der Zerfahrenheit (10,6%). Keine der in den klinischen Studien beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen war schwerwiegend.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden auf der Grundlage der Analyse gepoolter Sicherheitsdaten aus primären PK/PD-Studien zusammengefasst, in denen EURneffy 2 mg bei erwachsenen gesunden Probanden und bei Patienten mit Typ-I-Allergien und mit allergischer Rhinitis angewendet wurde. Sie werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit nach folgender Konvention eingestuft:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Prüfung mit pädiatrischen Patienten wurden 16 Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren mit einem Körpergewicht von mehr als 30 kg mit EURneffy 2 mg behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Beschwerden an der Nase und intranasale Parästhesie (25,0 %); Niesen (18,8 %); Ermüdung, Gefühl der Zerfahrenheit, Parästhesie, Rhinalgie und Rhinorrhö (12,5 %); Epistaxis, verstärkte Tränensekretion, Schmerzen im Oropharynx und Parästhesie im Pharynxbereich (6,3 %).

Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen den mit EURneffy 2 mg behandelten pädiatrischen und erwachsenen Populationen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Tabelle 1: Im Zusammenhang mit EURneffy festgestellte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angst
	Gelegentlich	euphorische Stimmung, Nervosität
	Nicht bekannt	Desorientiertheit ¹ , eingeschränktes Erinnerungsvermögen ¹ , Panikreaktion ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Tremor
	Gelegentlich	Schwindelgefühl, Parästhesie, Kopfschmerzen, Präsynkope
	Nicht bekannt	psychomotorische Hyperaktivität ¹ , Somnolenz ¹
Augenerkrankungen	Gelegentlich	verstärkte Tränensekretion
Herzkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Nicht bekannt	Angina ¹ , Herzarrhythmien ^{1,2} , Stress-Kardiomyopathie ¹ , Tachyarrhythmie ¹ , Tachykardie ¹ , ventrikuläre Ektopie ¹
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertonie ¹ , Vasokonstriktion ¹
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Nasenbeschwerden, Halsschmerzen
	Häufig	Rhinorrhö, Nasenödeme, Rhinalgie, Nasenverstopfung
	Gelegentlich	oropharyngeale Schmerzen, Juckreiz in der Nase, Niesen, intranasale Parästhesie, Beschwerden der Nasennebenhöhlen, Epistaxis, Trockenheit der Nase, Störung der Nasenschleimhäute
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit, orale Parästhesie, Hypersalivation, Zahnschmerzen, Zahnfleischbeschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Pruritus
	Nicht bekannt	Parästhesie ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Gefühl der Zerrahrenheit
	Gelegentlich	Brustkorbschmerzen, vermehrte Energie, Müdigkeit, Hitzegefühl
Untersuchungen	Häufig	erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz
	Gelegentlich	erhöhte Körpertemperatur

¹ Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit EURneffy nicht beobachtet wurden, aber bekanntermaßen bei anderen Adrenalin-Formulierungen, einschließlich intravenöser, intramuskulärer und subkutaner Verabreichung, auftreten.

² Herzrhythmusstörungen können nach Verabreichung von Adrenalin auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Adrenalin kann zu schweren Kopfschmerzen, Brustkorbschmerz, Schwindelgefühl, Übelkeit und verschwommenem Sehen führen. Signifikante Überdosierungen oder Injektionen in ein Blutgefäß können darüber hinaus

zu Hirnblutungen führen, die durch einen starken Anstieg des Blutdrucks verursacht werden. Außerdem können Todesfälle durch ein Lungenödem infolge einer peripheren vaskulären Verengung in Verbindung mit einer Stimulation des Herzens verursacht werden.

Behandlung

Den vasopressorischen Wirkungen von Adrenalin kann durch schnell wirkende Vasodilatoren oder Alpha-Adrenorezeptorblocker entgegengewirkt werden.

Wenn eine Überdosierung von Adrenalin ein Lungenödem auslöst, das die Atmung beeinträchtigt, besteht die Behandlung aus einem schnell wirkenden Alpha-Adrenorezeptorblocker wie Phentolamin und/oder intermittierender Überdruckbeatmung.

Eine Adrenalin-Überdosierung kann eine vorübergehende Bradykardie, gefolgt von einer Tachykardie, verursachen, und diese Wirkungen können mit potenziell tödlichen Herzrhythmusstörungen einhergehen. Die Behandlung von Arrhythmien kann in der Verabreichung von Beta-Adrenorezeptor-Blockern bestehen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, adrenerge und dopaminerge Mittel

ATC-Code: C01CA24

Wirkmechanismus

Adrenalin ist ein nicht selektiver Agonist aller Adrenorezeptoren, einschließlich Alpha- und Beta-Adrenorezeptoren. Die Bindung an diese Rezeptoren löst eine Reihe von Wirkungen des sympathischen Nervensystems aus.

Pharmakodynamische Wirkungen

Durch seine Wirkung auf Alpha-Adrenorezeptoren vermindert Adrenalin die Histamin-induzierte Vasodilatation. Adrenalin reduziert außerdem die Histamin-induzierte Gefäßpermeabilität, die während der Anaphylaxie auftritt.

Adrenalin führt durch seine Wirkung auf Beta-Adrenorezeptoren in der glatten Bronchialmuskulatur zu einer Entspannung derselben.

Adrenalin lindert auch Pruritus, Urtikaria und Angioödem und kann bei der Linderung von gastrointestinalen und urogenitalen

Symptomen im Zusammenhang mit Anaphylaxie wirksam sein.

Klinische Wirksamkeit

Im Folgenden werden vier klinisch-pharmakologische Studien mit EURneffy bei Erwachsenen und eine klinisch-pharmakologische Studie bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr beschrieben.

Systolischer Blutdruck und Pulsfrequenz bei gesunden erwachsenen Probanden (Studie EPI 15)

Die Studie EPI 15 wurde bei gesunden erwachsenen Probanden (n = 42) durchgeführt und verglich die Pharmakokinetik (PK) und die Pharmakodynamik (PD) (d. h. Herzfrequenz (HF) und systolischer Blutdruck (SBD)) von Adrenalin nach folgenden Dosierungen:

- Eine nasale Dosis von 2 mg EURneffy bis eine intramuskuläre Dosis von 0,3 mg Adrenalin-Injektion (unter Verwendung eines Medizinprodukts mit Spritze und Nadel und eines Autoinjektor-Medizinprodukts).
- Zwei nasale Dosen von 2 mg EURneffy, verabreicht im Abstand von 10 Minuten in entweder dasselbe Nasenloch oder jeweils eine Dosis pro Nasenloch, bis zwei intramuskuläre Dosen von 0,3 mg Adrenalin-Injektion (unter Verwendung eines Autoinjektors), verabreicht im Abstand von 10 Minuten.

Die Ergebnisse nach einer Dosis aller Adrenalin-Präparate zeigten einen Anstieg des SBD und der HF gegenüber dem Ausgangswert, wie in Abbildung 1 dargestellt.

Die Ergebnisse nach zwei nasalen Dosen von EURneffy (in dasselbe Nasenloch oder jeweils eine Dosis pro Nasenloch) im Vergleich zu zwei intramuskulären Dosen von Adrenalin-Injektionen (unter Verwendung eines Autoinjektors) zeigten einen ähnlichen Trend beim medianen/mittleren Ansprechen im Hinblick auf SBD und HF.

Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz bei erwachsenen Patienten mit Typ-I-Allergie ohne Anaphylaxie (Studie EPI 17)

Die Studie EPI 17 wurde bei erwachsenen Patienten mit Typ-I-Allergie ohne Anaphylaxie (n = 42) durchgeführt, in der die PK und PD von Adrenalin nach Selbstverabreichung einer nasalen Dosis von 2 mg EURneffy mit der PK und PD bei einer vom Personal verabreichten Dosis einer intramuskulären Adrenalin-Injektion von 0,3 mg (unter Verwendung eines Medizinprodukts mit Spritze und Nadel) verglichen wurden. In der Studie EPI 17 wurde das Ansprechen im Hinblick auf SBD und HF als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über einen Zeitraum von 60 Minuten beurteilt. Die Ergebnisse bezüglich des Ansprechens im Hinblick auf SBD und HF in der Studie EPI 17 waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie EPI 15.

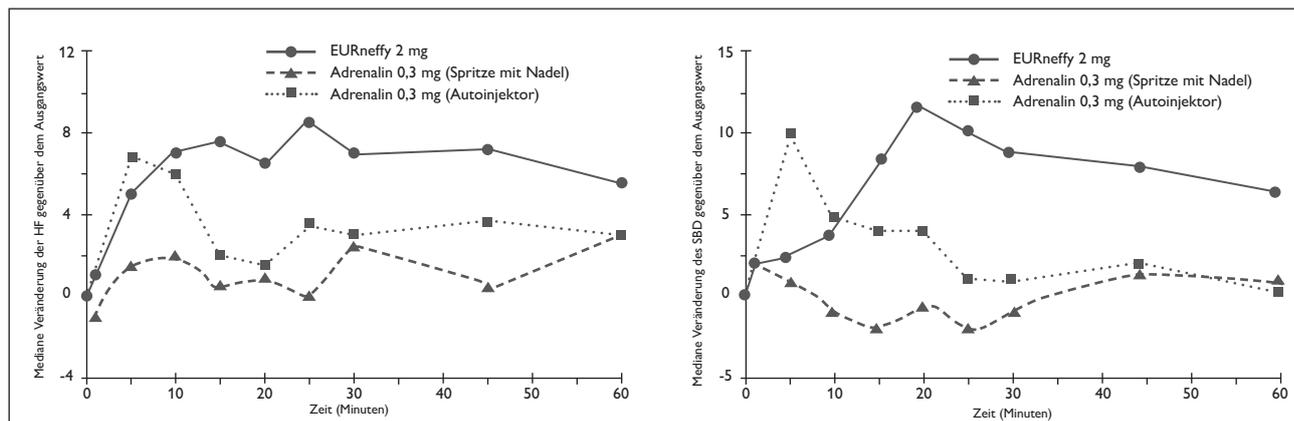
Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz bei erwachsenen Patienten mit allergischer Rhinitis (Studien EPI 16 und EPI 18)

Studie EPI 16 und Studie EPI 18 wurden bei erwachsenen Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis außerhalb der Allergiesaison durchgeführt. Die Studienteilnehmer mussten eine saisonale allergische Rhinitis aufweisen, die beim Screening mit einer nasalen Allergenprovokation (NAC) bestätigt wurde, und wiesen vor der Behandlung keine allergischen Symptome auf. Symptome einer allergischen Rhinitis wurden durch Sprühen des bekannten Allergens in die Nasenlöcher des Patienten induziert, bei denen ein Gesamt-Nasensymptom-Score (Total Nasal Symptom Score, TNSS) von ≥ 5 von 12 mit einer Stauungskomponente von ≥ 2 von 3 erreicht werden musste.

In die Studie EPI 16 wurden 36 Studienteilnehmer aufgenommen. In dieser Crossover-Studie erhielten die Patienten Adrenalin in einer der folgenden Dosierungen:

- Eine nasale Dosis von 2 mg EURneffy ohne nasale Allergenprovokation (NAC).
- Eine nasale Dosis von 2 mg EURneffy nach einer NAC zur Induktion von Rhinitis/Nasenverstopfung.
- Eine intramuskuläre Dosis von 0,3 mg Adrenalininjektion (unter Verwendung einer Spritze mit Nadel) ohne NAC.

Abbildung 1: Veränderung der mittleren Herzfrequenz (HF) und des systolischen Blutdrucks (SBD) gegenüber dem Ausgangswert nach einer Adrenalindosis bei gesunden Probanden [Studie EPI 15]



- Eine intramuskuläre Dosis von 0,5 mg Adrenalininjektion (unter Verwendung einer Spritze mit Nadel) ohne NAC.

In der Studie EPI 16 wurde das Ansprechen im Hinblick auf SBD und HF als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über einen Zeitraum von 60 Minuten beurteilt. Die Ergebnisse zeigten folgendes:

- Mediane(r) SBD und HF für EURneffy mit NAC stiegen zunächst gegenüber dem Ausgangswert an, aber das mediane Ansprechen war nach 5 bis 15 Minuten nach der Dosis geringer als bei der Anwendung von EURneffy ohne NAC.
- Das mediane SBD-Ansprechen für EURneffy mit NAC war anfänglich, und zwar über einen Zeitraum von 20 Minuten, höher als das mediane SBD-Ansprechen für die intramuskuläre Adrenalininjektion ohne NAC. Danach glich sich das mediane SBD-Ansprechen für EURneffy mit NAC bis 60 Minuten nach der Dosisgabe auf ein Niveau an, das mit dem der Adrenalininjektion ohne NAC vergleichbar war.
- Das mediane HF-Ansprechen für EURneffy mit NAC war anfangs in den ersten 5 Minuten nach der Dosis höher als bei der Adrenalininjektion ohne NAC,

dann aber bis 60 Minuten nach der Dosis numerisch niedriger als das mediane HF-Ansprechen für die Adrenalin-Injektion ohne NAC.

An der Studie EPI 18 nahmen 43 Patienten teil. In dieser Crossover-Studie erhielten die Patienten zwei Dosen Adrenalin, die im Abstand von jeweils 10 Minuten in den folgenden Dosierungen verabreicht wurden:

- Zwei nasale Dosen von 2 mg EURneffy (jeweils eine Dosis pro Nasenloch (rechts (R)/links (L)) ohne NAC.
- Zwei intramuskuläre (i.m.) Dosen von 0,3 mg Adrenalininjektion (unter Verwendung einer Spritze mit Nadel; in den gegenüberliegenden Oberschenkel (R/L)) ohne NAC.
- Zwei nasale Dosen von EURneffy 2 mg (entweder im selben Nasenloch (R/R) oder in gegenüberliegenden Nasenlöchern (R/L)) nach NAC zur Auslösung einer allergischen Rhinitis/ Nasenverstopfung.
- Zwei intramuskuläre Dosen von 0,3 mg Adrenalininjektion (unter Verwendung einer Spritze mit Nadel); in den gegenüberliegenden Oberschenkel (R/L) nach NAC zur Induktion von allergischer Rhinitis/ Nasenverstopfung.

In der Studie EPI 18 wurde das Ansprechen im Hinblick auf SBD und HF als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über einen Zeitraum von 60 Minuten beurteilt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt.

Kinder und Jugendliche

Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz bei pädiatrischen Patienten mit Typ-I-Allergie ohne Anaphylaxie (Studie EPI 10)

Bei der Studie EPI 10 handelte es sich um eine einarmige Studie, die mit Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr (Altersbereich: 8 bis 17 Jahre) mit Typ-I-Allergie ohne Anaphylaxie (n = 21) durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden die PK und die PD von Adrenalin nach einer nasalen Dosis von 2 mg EURneffy bewertet. Die mediane Veränderung von SBD und HF gegenüber dem Ausgangswert während der 60 Minuten nach der Dosis war numerisch geringer als bei gesunden Erwachsenen, die in der Studie EPI 15 dieselbe Dosis EURneffy erhielten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EURneffy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von allergischen Reaktionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Abbildung 2: Mediane Veränderung des systolischen Blutdrucks (SBD) und der Herzfrequenz (HF) nach zwei Adrenalin-Dosen, verabreicht im Abstand von 10 Minuten in das rechte und das linke Nasenloch (R/L) oder in das rechte und nochmals das rechte Nasenloch (R/R) bei Patienten mit allergischer Rhinitis mit und ohne nasale Allergenprovokation (NAC) [Studie EPI 18]

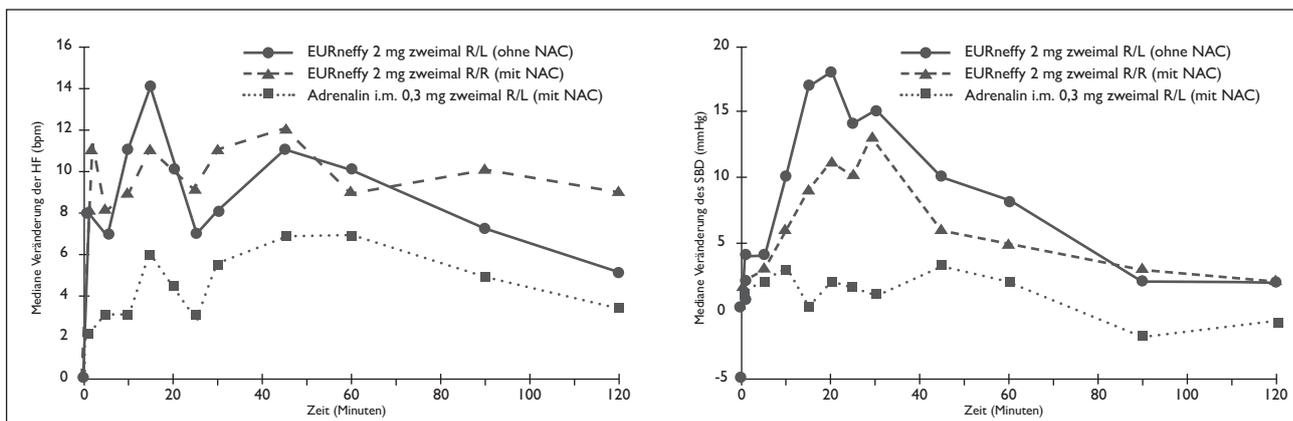


Tabelle 2: Mittelwert (VK%) und geometrischer Mittelwert der Plasma-PK-Parameter nach einer oder zwei Adrenalinindosen (integrierte Analyse)

Behandlung	N	t _{max} (min) Median (Bereich)	C _{max} (pg/ml)		AUC _{last} (min*pg/ml)	
			Mittelwert (%VK)	Geo- metrischer Mittelwert	Mittelwert (%VK)	Geo- metrischer Mittelwert
EURneffy 2 mg i.n. (Verabreichung durch Arzt)	78	20,5 (2 – 150)	485 (70,6)	361	40.900 (67,5)	32.600
EURneffy 2 mg i.n. (Selbstverabreichung)	32	30 (10 - 240)	448 (67,1)	342	50.365 (55,5)	41.077
EURneffy 2 mg i.n. (pädiatrische Patienten)	16	25 (2,5 - 120)	540 (70,7)	433	35.500 (76,3)	27.800
EURneffy 2 mg zweimal (L/R)	39	30 (6 – 150)	1.000 (93,1)	706	86.000 (77)	66.700
EURneffy 2 mg zweimal (R/R)	39	30 (4 – 150)	992 (75,3)	729	86.500 (60,5)	69.900
Adrenalin 0,3 mg i.m.	178	45 (3,9 -360)	277 (65,4)	234	27.900 (38,7)	26.100
Adrenalin 0,3 mg i.m. zweimal	70	45 (6 – 180)	436 (48,8)	386	47.500 (32,6)	45.300
EpiPen 0,3 mg	77	10 (2 – 45)	581 (75,6)	447	31.600 (39,3)	29.200
EpiPen 0,3 mg zweimal	78	20 (4 – 360)	754 (64,7)	630	55.000 (47,9)	29.200

i.n.: intranasal; i.m.: intramuskulär

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer nasalen Dosis von 2 mg EURneffy lag der geometrische Mittelwert des Plasma-Adrenalin-Konzentrations-Zeit-Profiles insgesamt innerhalb des Bereichs, der nach einer intramuskulären Dosis von 0,3 mg Adrenalin-Injektion (unter Verwendung eines Medizinprodukts mit Spritze und Nadel und eines Autoinjektor-Medizinprodukts) 60 Minuten nach der Dosis erreicht wurde. Die integrierten pharmakokinetischen Parameter von Adrenalin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Adrenalin hat nach der Verabreichung eine rasch einsetzende Wirkung. Nach der nasalen Verabreichung an gesunde Probanden wurde Adrenalin sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Gabe rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration innerhalb von 20 bis 30 Minuten erreicht war. Bei

Patienten mit Rhinitis (Verstopfung und Nasenödem) wird Adrenalin schneller resorbiert, wobei die maximale Konzentration innerhalb von etwa 10 Minuten beobachtet wird.

Biotransformation

Adrenalin wird im Körper, vor allem in der Leber, durch die Enzyme Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO) rasch inaktiviert.

Elimination

Ein Großteil einer Adrenalinindosis wird als Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über den Metabolismus der Leber und der sympathischen Nervenenden, wobei eine geringe Menge unverändert über den Urin ausgeschieden wird. Die Plasma-Halbwertszeit nach nasaler Verabreichung beträgt etwa 2 bis 3 Minuten.

Kinder und Jugendliche

Pädiatrische Patienten mit Typ-I-Allergien ohne Anaphylaxie (Studie EPI 10)

Bei pädiatrischen Patienten mit

Typ-I-Allergien mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr (Altersbereich: 8 bis 17 Jahre) war nach einer einzelnen nasalen 2 mg-Dosis von EURneffy der geometrische Mittelwert des Plasma-Adrenalin-Konzentrations-Zeit-Profiles innerhalb von ca. 15 Minuten nach der Dosis dem von gesunden Erwachsenen ähnlich, die die gleiche Dosis erhielten (in einer anderen Studie), und stieg dann auf einen geringfügig höheren Wert als der von gesunden Erwachsenen an (siehe Tabelle 2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zur EURneffy-Formulierung und zu Adrenalin auf Grundlage der wissenschaftlichen Literatur keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Dodecylmaltosid
- Dinatriumedetat
- Benzalkoniumchlorid
- Natriummetabisulfit (E 223)
- Salzsäure, konzentriert (zur pH-Wert-Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Wenn das Nasenspray versehentlich eingefroren wird, funktioniert es nicht. Lassen Sie das Nasenspray mindestens eine Stunde lang auftauen; verwenden Sie es nicht, wenn der Inhalt noch eingefroren oder nicht vollständig aufgetaut ist. Das Einfrieren hat keine Auswirkungen auf die Haltbarkeit des Arzneimittels.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas vom Typ I, verschlossen mit einem Stopfen aus grauem Bromobutylgummi und dann eingefügt in ein Einzeldosis-Sprühgerät. Das Gerät ist ein nicht unter Druck stehender Spender, der eine Einzeldosis des Nasensprays abgibt.

Packungsgröße:

- Packung mit 2 Einzeldosis-Nasensprays
- Packung mit 1 Einzeldosis-Nasenspray

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

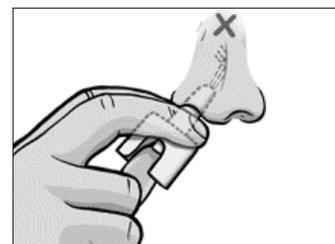
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gebrauchsanweisung

- A: Für die Verabreichung sollte das Nasenspray aus der Verpackung entnommen werden, indem die Verpackung durch Abziehen der Folie geöffnet wird (siehe Abbildung 1A).
- B: Halten Sie das Nasenspray mit Ihrem Daumen am unteren Ende des Kolbens und jeweils einem Finger auf beiden Seiten des Sprühkopfes fest (siehe Abbildung 1B).
 - Ziehen Sie nicht am Kolben bzw. drücken Sie ihn nicht.
 - Geben Sie keine Test- oder Vorab-Sprühstöße ab; jedes Nasenspray enthält nur eine Dosis.
- C: Führen Sie die Spitze des Nasensprays in ein Nasenloch ein, bis Ihre Finger Ihre Nase berühren (siehe Abbildung 1C).
 - Halten Sie den Sprühkopf in der Nase gerade, sodass er zu Ihrer Stirn zeigt.
 - Neigen Sie das Nasenspray nicht zur inneren oder äußeren Nasenwand hin.
- D: Drücken Sie den Kolben kräftig nach oben, bis er nach oben einrastet und einen Sprühstoß in das Nasenloch abgibt (siehe Abbildung 1D).

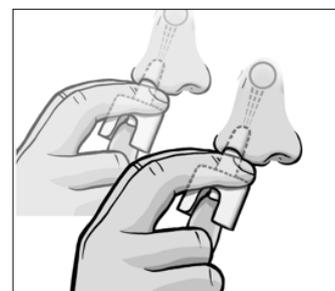
Bitte beachten:

Neigen Sie das Nasenspray nicht zur inneren oder äußeren Nasenwand hin.



Nehmen Sie sofort medizinische Notfallhilfe in Anspruch, um die anaphylaktische Reaktion engmaschig überwachen zu lassen, sowie für den Fall, dass eine weitere Behandlung erforderlich ist.

Wenn sich die Symptome nach etwa 10 Minuten weiter verschlechtern oder erneut auftreten oder ein Fehler bei der Verabreichung auftritt, verwenden Sie ein neues EURneffy-Nasenspray, um eine zweite Dosis in dasselbe Nasenloch wie bei der ersten Dosis zu verabreichen, und nehmen Sie sofort medizinische Notfallhilfe in Anspruch.



Wenn das Nasenspray versehentlich eingefroren wird, funktioniert es nicht. Lassen Sie das Nasenspray mindestens eine Stunde lang auftauen; verwenden Sie es nicht, wenn der Inhalt noch eingefroren oder nicht vollständig aufgetaut ist. Das Einfrieren hat keine Auswirkungen auf die Haltbarkeit des Arzneimittels.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

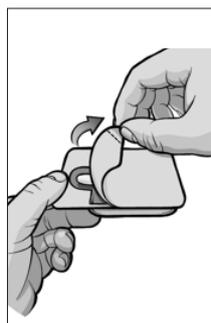


Abbildung 1A



Abbildung 1B



Abbildung 1C

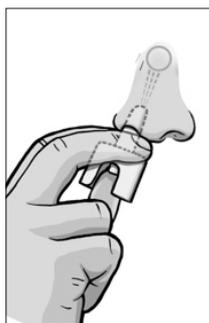


Abbildung 1D

7. Inhaber der Zulassung

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Dänemark

8. Zulassungsnummer(n)

EU/1/24/1846/001
EU/1/24/1846/002

9. Datum der Erteilung der Erstzulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. August 2024

10. Stand der Information

März 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Örtlicher Vertreter

ALK-Abelló Arzneimittel GmbH
Friesenweg 38
22763 Hamburg

13. Weitere Informationen

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Über das Scannen des QR-Codes oder über www.EURneffy.eu können alle aktuellen Schulungsmaterialien abgerufen werden.





FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
