ANSM - Mis à jour le : 16/05/2025

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Redirection vers le haut de page

**ANAPEN 150 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Redirection vers le haut de page

Adrénaline ..... 0,50 mg

Pour 1 ml.

Une dose de 0,3 ml contient 150 microgrammes d'adrénaline (épinéphrine).

Excipient(s) à effet notoire : métabisulfite de sodium (E223).

Une dose de 0,3 ml (150 microgrammes) contient 0,51 mg de métabisulfite de sodium (E223).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Redirection vers le haut de page

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution claire, incolore, pratiquement exempte de particules.

## 4. DONNEES CLINIQUES

Redirection vers le haut de page

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement d'urgence des symptômes du choc anaphylactique provoqué par les cacahuètes ou par d'autres aliments, médicaments, morsure ou piqûre d'insectes, autres allergènes, ainsi que du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Il est nécessaire que le patient dispose toujours de deux auto-injecteurs. En effet, dans certaines circonstances, une dose unique d'adrénaline peut ne pas suffire à inverser les effets d'une réaction allergique aiguë. Chez ces patients, une nouvelle dose peut être injectée après un délai de 5 à 15 minutes.

**Posologie**

La dose habituellement efficace se situe entre 5 à 10 microgrammes/kg de poids corporel mais des doses supérieures peuvent être nécessaires dans certains cas.

*Population pédiatrique*

**Utilisation chez l'enfant :**

La dose appropriée est de 150 microgrammes (ANAPEN 150 microgrammes/0,3 ml) ou 300 microgrammes (ANAPEN 300 microgrammes/0,3 ml) d'adrénaline selon le poids corporel de l'enfant et la décision du médecin. L'ANAPEN contenant la dose de 300 microgrammes (ANAPEN 300 microgrammes/0,3 ml) doit être prescrit chez les enfants et les adolescents de plus de 30kg.

Une injection supplémentaire peut être nécessaire chez les enfants dont le poids est élevé.

En l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes, une seconde injection avec un nouvel auto-injecteur d'ANAPEN peut être nécessaire 5 à 15 minutes après la première injection. Il est recommandé de prescrire 2 stylos d'ANAPEN aux patients qui devront toujours les avoir sur eux.

L'auto-injecteur ANAPEN 150 microgrammes/0,3 ml est conçu pour délivrer une dose unique de 150 microgrammes d'adrénaline.

L'utilisation n'est pas recommandée chez des enfants pesant moins de 15 kg sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin ; une dose inférieure à 150 microgrammes d'adrénaline ne pouvant être administrée avec précision chez ces enfants.

**Mode d'administration**

Injection intramusculaire.

ANAPEN est constitué d'une seringue préremplie d'adrénaline contenue dans un dispositif d'auto-injection. Le tout constitue un auto-injecteur.

L'injection d'ANAPEN doit être effectuée en intra-musculaire, sans attendre, dès l'apparition des signes précurseurs et symptômes du choc anaphylactique. Ceux-ci peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'exposition à l'allergène. Ils se manifestent le plus souvent par une urticaire, des bouffées de chaleur ou un angioœdème. Des réactions plus sévères peuvent toucher les systèmes circulatoire et pulmonaire.

Injecter ANAPEN uniquement dans la face antéro-latérale de la cuisse et non dans le muscle fessier. La zone d'injection peut être massée légèrement pendant 10 secondes après l'administration pour accélérer l'absorption. L'administration peut être pratiquée au travers des vêtements ou directement au contact de la peau.

L'auto-injecteur ANAPEN 150 microgrammes/0,3 ml est destiné à l'auto-administration immédiate par une personne présentant un antécédent de réaction anaphylactique. Il est conçu pour délivrer une dose unique de 150 microgrammes (0,3 ml) d'adrénaline. Pour des raisons de stabilité, un volume de 0,77 ml reste inutilisé dans la seringue après utilisation. Le dispositif ne doit cependant pas être réutilisé et doit être jeté avec les précautions de sécurité qui s'imposent.

Les patients / soignants doivent être informés que, après chaque utilisation d'ANAPEN :

- ils doivent appeler immédiatement une assistance médicale; appeler le 15 (pour la France) ou le 112 (numéro international), et demander l'intervention du SAMU en précisant « choc anaphylactique » **même si les symptômes s'améliorent (voir rubrique.4.4).**

- Les patients conscients doivent de préférence être allongés sur le dos avec les jambes relevées mais être en position assise si ils ont des difficultés respiratoires. Les patients inconscients doivent être placés sur le côté en position latérale de sécurité.

- Le patient doit si possible rester sous le contrôle d'une autre personne jusqu'à l'arrivée de l'assistance médicale.

## 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'adrénaline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations sur le métabisulfite de sodium). Il n'y a pas de contre-indication absolue connue à l'utilisation d'ANAPEN en cas d'urgence allergique.

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tous les patients qui ont une prescription d'ANAPEN devront être parfaitement formés afin d'en comprendre les indications et la méthode correcte d'administration (voir la rubrique 6.6). Il est également fortement recommandé de former l'entourage immédiat du patient (parents, personnels soignants, enseignants) à la manipulation correcte d'ANAPEN pour apporter un éventuel soutien en cas de situation d'urgence.

ANAPEN est uniquement indiqué comme traitement d'urgence. Un suivi médical est indispensable après administration afin de bénéficier d'une surveillance médicale attentive de l'épisode anaphylactique et recevoir un traitement complémentaire si nécessaire.

Le patient/soignant doit être informé de la possibilité d'un choc anaphylactique biphasique défini comme une récurrence des symptômes anaphylactiques survenant quelques heures plus tard après la résolution initiale.

Les patients souffrant d'asthme peuvent être plus à risque de réactions anaphylactiques sévères.

- Utiliser avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque, c'est-à-dire une maladie coronaire, une atteinte myocardique (déclenchement possible d'angine de poitrine), une insuffisance ventriculaire droite, des troubles du rythme cardiaque ou une tachycardie.

- Après administration d'adrénaline, des effets secondaires peuvent survenir chez des patients hyperthyroïdiens, cardiaques (angine de poitrine sévère, cardiomyopathie obstructive, arythmie ventriculaire et hypertension), souffrant de phéochromocytome, de glaucome, d'insuffisance rénale sévère, d'adénome prostatique avec rétention d'urine, d'hypercalcémie, d'hypokaliémie, chez les diabétiques, les personnes âgées et les femmes enceintes.

- Des injections locales répétées peuvent provoquer une nécrose au niveau des points d'injection par vasoconstriction.

- Une injection intravasculaire accidentelle peut entraîner une hémorragie cérébrale suite à une augmentation de la pression artérielle.

- Une injection accidentelle dans la main ou le pied peut par vasoconstriction provoquer un défaut d'irrigation sanguine de l'extrémité du membre concerné.

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

Les patients doivent être avertis des allergènes impliqués et doivent être suivis si possible afin d'identifier les allergènes spécifiques.

Chez les patients sensibilisés au métabisulfite de sodium, en particulier chez les asthmatiques, ANAPEN peut provoquer des réactions de type allergique (symptômes anaphylactique, bronchospasme). Les patients susceptibles de présenter ces réactions doivent être parfaitement

informés des circonstances dans lesquelles ANAPEN doit être utilisé.

### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés par les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs sérotoninergiques-noradrénergiques comme la venlafaxine, la sibutramine ou le milnacipran et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (augmentation brusque de la pression artérielle et risque d'arythmie), les agents bloquants COMT, les hormones thyroïdiennes, la théophylline, l'oxytocine, les parasympatholytiques, certains antihistaminiques (diphenhydramine, chlorphéniramine), le lévodopa et l'alcool.

Une hypertension artérielle sévère et une bradycardie peuvent se produire si l'adrénaline est administrée en association avec des médicaments bêtabloquants non sélectifs.

L'association à des médicaments sympathomimétiques peut potentialiser les effets de l'adrénaline.

Utiliser ANAPEN avec précaution chez les patients recevant un traitement pouvant favoriser une arythmie, par exemple : les digitaliques, la quinidine, les anesthésiques halogénés.

Les effets vasopresseurs de l'adrénaline peuvent être annulés par l'administration de vasodilatateurs à action rapide ou de médicaments bloquant les récepteurs alpha adrénergiques.

Les effets anti-anaphylactiques peuvent être antagonisés par des agents bêta-bloquants, en particulier les bêta-bloquants non sélectifs.

L'adrénaline inhibant la sécrétion d'insuline, il peut être nécessaire d'ajuster le traitement par l'insuline ou d'autres traitements hypoglycémiants.

### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

Aucune étude spécifique, contrôlée n'est disponible chez la femme enceinte.

L'adrénaline ne doit être utilisée chez la femme enceinte que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

L'adrénaline peut diminuer, de manière importante, le flux sanguin placentaire, ce qui peut aussi se produire lors d'un choc anaphylactique.

**Allaitement**

L'adrénaline n'est pas biodisponible par voie orale ; l'adrénaline excrétée dans le lait maternel ne devrait pas avoir d'effet chez le nourrisson.

### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison des symptômes consécutifs au choc anaphylactique, la conduite ou l'utilisation des machines n'est pas recommandée après l'administration d'adrénaline.

### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables dépendent de la sensibilité individuelle du patient et de la dose administrée.

A faible dose, les effets indésirables fréquents sont : palpitations, tachycardie, sueurs, nausées, vomissements, difficultés respiratoires, pâleur, étourdissements, faiblesse, tremblements, céphalées, inquiétude, nervosité, anxiété et refroidissement des extrémités.

Les effets moins fréquents sont : hallucinations, syncopes, hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique, mydriase, difficulté mictionnelle avec rétention urinaire, tremblements musculaires.

A forte dose ou chez les patients sensibles à l'adrénaline, les effets indésirables sont : arythmie cardiaque (fibrillation ventriculaire/arrêt cardiaque), accès d'hypertension artérielle (provoquant parfois une hémorragie cérébrale), voire une vasoconstriction (par exemple cutanée, des muqueuses et des reins).

ANAPEN contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions de type allergique dont des symptômes anaphylactiques voire un risque vital. Des crises d'asthme peu sévères chez certains patients sensibles au sulfite peuvent également se produire.

**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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

### 4.9. Surdosage

Un surdosage ou une injection intravasculaire accidentelle d'adrénaline peut provoquer une hémorragie cérébrale par augmentation brusque de la pression artérielle. La mort peut résulter d'un œdème pulmonaire aigu dû à la vasoconstriction périphérique et à la stimulation cardiaque.

Les effets vasopresseurs de l'adrénaline peuvent être antagonisés par l'administration de vasodilatateurs à action rapide ou de médicaments alpha-bloquants adrénergiques. Malgré ces mesures, en cas d'hypotension artérielle réactionnelle prolongée, il peut être nécessaire d'administrer un autre médicament vasopresseur telle que de la noradrénaline.

En cas de surdosage, un œdème pulmonaire aigu avec obstruction des voies respiratoires peut être traité par l'administration de médicaments alpha-bloquants adrénergiques à action rapide telle que la phentolamine et/ou la pratique de la ventilation assistée en pression positive.

Un surdosage d'adrénaline peut provoquer une bradycardie transitoire suivie d'une tachycardie pouvant conduire à une arythmie pouvant être fatale. Cette arythmie peut être traitée par l'administration de bêta-bloquants adrénergiques précédés ou associés à des alpha bloquants adrénergiques permettant de contrôler des effets circulatoires périphériques alpha adrénergiques.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Redirection vers le haut de page

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : stimulants cardiaques à l’exclusion des glycosides cardiaques, agents adrénergiques et dopaminergiques, adrénaline, code ATC : C01CA24**.

L'adrénaline est une catécholamine naturellement secrétée par la médullosurrénale en réponse à l'épuisement ou au stress. C'est une amine sympathomimétique à action directe, ayant des effets aussi bien sur les récepteurs alpha que bêta adrénergiques et dont les effets sur les organes cibles sont complexes. C'est le médicament de choix pour combattre les réactions d'hypersensibilité allergiques ou idiopathiques et l'anaphylaxie induite par l'effort.

**Mécanisme d’action**

L'adrénaline a une action vasoconstrictrice par stimulation alpha adrénergique importante. Elle permet de lutter contre la vasodilatation et l'excès de la perméabilité vasculaire responsables d'une perte liquidienne intravasculaire et une hypotension ; symptômes pharmaco-toxiques prépondérants du choc anaphylactique. Par son action stimulante des récepteurs bronchiaux bêta adrénergiques, l'adrénaline provoque une puissante bronchodilatation diminuant le sifflement respiratoire et la dyspnée. L'adrénaline diminue également le prurit, l'urticaire et l'angioœdème associés au choc

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'adrénaline est rapidement inactivée dans l'organisme, principalement par les enzymes hépatiques COMT et MAO.

La majorité d'une dose d'adrénaline est excrétée sous forme de métabolites par voie urinaire.

La demi-vie plasmatique est d'environ 2 à 3 minutes. Cependant, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la vasoconstriction locale peut légèrement retarder l'absorption et les effets peuvent durer plus longtemps que ne le suggère la demi-vie plasmatique.

Afin d’étudier les paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et la profondeur de l'injection d'adrénaline avec ANAPEN, une étude de PK/PD randomisée, ouverte et croisée a été conduite.

L’impact de l’administration d’adrénaline au niveau de deux sites d’injection dans la cuisse, chez 18 volontaires hommes de poids normal, en utilisant soit ANAPEN, soit une seringue préremplie, a été étudiée. De plus, l’administration d’ANAPEN a été étudiée chez 12 femmes en surpoids. La profondeur du dépôt en adrénaline a été mesurée par échographie, l'adrénaline plasmatique a été mesurée par spectrométrie de masse- CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) et la fréquence cardiaque (FC) a été mesurée à l'aide d'un moniteur Holter.

Les réponses pharmacocinétiques et cardiovasculaires à l’adrénaline dans ces deux cohortes ont été bien corrélées, à la fois dans le temps et en amplitude relative. Les concentrations plasmatiques d'adrénaline ont montré un double pic, avec en parallèle des changements de la FC. Le premier pic, d'une importance potentiellement vitale dans le traitement de l'anaphylaxie, est survenu environ 10 minutes après l'injection, la Cmax et l'ASC (aire sous la courbe) étant significativement plus élevées avec ANAPEN qu'avec les seringues préremplies à aiguilles plus longues. L'amplitude du second pic, qui a duré jusqu'à 2 h, n’a pas été modifiée en fonction du contexte. De manière inattendue, chez les femmes en surpoids traitées par une administration d’ANAPEN au niveau du tiers antéro-inférieur de la cuisse, bien que l'injection soit sous-cutanée, l'amplitude du premier pic était similaire à celle observée chez les hommes et la biodisponibilité globale a été renforcée.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

L’adrénaline a été largement utilisée depuis des années pour le traitement des réactions anaphylactiques. Il n’existe pas d’autre donnée pré-clinique utile au prescripteur ne figurant pas déjà dans le RCP.

# 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Redirection vers le haut de page

## 6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, métabisulfite de sodium (E223), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3. Durée de conservation

15 mois.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver l'auto-injecteur dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en seringue préremplie en verre (obturée à une extrémité par un piston de caoutchouc, l'autre extrémité se termine par la gaine protectrice de l'aiguille) contenue dans un dispositif d'auto-injection à usage unique. L'auto-injecteur délivre 0,3 ml de solution.

Seringue :

BD (Becton Dickinson) : verre borosilicaté type 1, 27G 1/2"

Longueur d'aiguille exposée : 10 mm ± 1.5 mm

Diaphragme :

BD (Becton Dickinson) : chlorobutyl noir PH 701/50

Boite de 1 ou 2 auto-injecteurs dans une barquette de protection thermoformée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Voir rubrique 4.2 pour les instructions dispensées au patient/soignant concernant les actions à mener après chaque utilisation d'ANAPEN.

## Mode d'emploi

### A. Différentes parties de l'auto-injecteur ANAPEN :

Avant d'utiliser l'auto-injecteur ANAPEN, le patient doit connaître les différentes parties de l'auto-injecteur. Elles sont présentées dans le schéma :

**Bouchon noir protecteur**

- **Bague pivotante sur la fenêtre d'inspection de la solution :** le patient tourne cette bague pour aligner les lentilles devant la fenêtre d'inspection de la solution.

- **Fenêtre d'inspection de la solution :** avant l'injection, le patient vérifie par cette fenêtre que la solution est claire et prête à l'emploi.

- **Indicateur d'injection :** avant l'injection, le patient peut observer par cette fenêtre un piston en plastique blanc qui indique que l'auto-injecteur ANAPEN n'a pas été déclenché par erreur ou n'est pas défectueux. Après l'injection, l'indicateur d'injection devient rouge, ce qui indique que l'auto-injecteur ANAPEN s'est correctement déclenché.

- **Bouchon noir protecteur de l'aiguille (réversible) :** ce bouchon protège l'aiguille lorsque le patient n'utilise pas l'auto-injecteur ANAPEN. Avant l'injection, le patient tire sur le bouchon protecteur de l'aiguille pour l'enlever. Après l'injection, le patient retourne le bouchon noir protecteur de l'aiguille et le replace sur la même extrémité de l'auto-injecteur ANAPEN afin de recouvrir l'aiguille.

- **Bouchon gris de sécurité :** il recouvre le bouton déclencheur rouge. Il empêche d'appuyer par erreur sur le bouton déclencheur.

**Le patient ne doit pas retirer le bouchon noir protecteur de l'aiguille ou le bouchon gris de sécurité avant d'avoir besoin d'utiliser l'auto-injecteur ANAPEN.**

## B. Vérification de l'auto-injecteur ANAPEN :

Avant d'utiliser l'auto-injecteur ANAPEN, le patient doit vérifier le dispositif en procédant comme suit :

1. Tourner la bague pivotante pour aligner les lentilles sur la fenêtre d'inspection de la solution comme indiqué par les flèches.
2. Regarder par la **fenêtre d'inspection de la solution**. Vérifier que la solution est limpide et incolore.

   Si la solution présente un aspect trouble, coloré ou contient des particules, l'auto-injecteur ANAPEN devra être éliminé.
3. S'assurer que l'**indicateur d'injection** n'est pas rouge. L'indicateur rouge signifie que l'auto-injecteur ANAPEN a déjà été déclenché et qu'il doit être éliminé.
4. Retourner la bague pivotante comme indiqué par les flèches pour s'assurer que la fenêtre d'inspection de la solution est bien recouverte. Replacer l'auto-injecteur ANAPEN dans son carton d'emballage jusqu'à ce qu'il ait besoin d'être utilisé.

## C. Utilisation de l'auto-injecteur ANAPEN :

Si le bouchon noir protecteur de l'aiguille a été retiré, le patient **ne doit pas poser son pouce, ses doigts ou sa main sur l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille) de l'auto-injecteur ANAPEN.**

Pour utiliser l'auto-injecteur ANAPEN, le patient doit suivre les étapes suivantes :

1. Enlever le bouchon noir protecteur de l'aiguille en tirant fortement dans le sens de la flèche ; cela permet également de retirer une gaine grise de protection de l'aiguille.
2. Enlever le bouchon gris de sécurité du bouton rouge déclencheur en tirant dans le sens de la flèche.
3. Appuyer l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille) de l'auto-injecteur ANAPEN sur la face externe de la cuisse. Il est possible d'utiliser ANAPEN à travers un vêtement léger, tel que du jean, du coton ou du polyester.
4. Appuyer sur le bouton rouge déclencheur de façon à entendre un « clic ». Maintenir en position pendant 10 secondes. Retirer lentement l'auto-injecteur de la cuisse puis masser légèrement le site d'injection.

5. **L'indicateur d'injection est passé au rouge**, ce qui indique que l'injection est terminée. Si l'indicateur d'injection n'est pas rouge, recommencer l'injection avec un autre auto-injecteur ANAPEN.
6. Après l'injection, l'aiguille dépasse du dispositif. Pour la recouvrir, replacer la partie large du bouchon noir protecteur de l'aiguille en l'enclenchant sur l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille) de l'auto-injecteur ANAPEN (comme indiqué par la flèche).

**Immédiatement après l'utilisation d'ANAPEN, le patient doit appeler les urgences, demander le SAMU et dire qu'il fait un « choc anaphylactique ». Le patient doit expliquer aux personnels médicaux qu'il/elle a reçu une injection d'adrénaline dans le muscle de la cuisse et leur montrer la boîte et les instructions d'utilisation.**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Redirection vers le haut de page

**BIOPROJET PHARMA**
9 RUE RAMEAU
75002 PARIS

#### 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Redirection vers le haut de page

- 34009 361 570 7 1 : 0,3 ml en seringue préremplie (verre). Boîte de 1 auto-injecteur.
- 34009 361 573 6 1 : 0,3 ml en seringue préremplie (verre). Boîte de 2 auto-injecteurs.

#### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Redirection vers le haut de page

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Redirection vers le haut de page

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 11. DOSIMETRIE

Redirection vers le haut de page

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Redirection vers le haut de page

Sans objet.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I