

## **Anexo I**

**Lista dos nomes dos medicamentos, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração, titulares da autorização da introdução no mercado nos Estados Membros**

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen Junior 150 Mikrogramm in 0,3 ml - Injektionslösung (Fertigspritze)	150 Microgramas /0,3ml	Solução injetável	Via intramuscular
Áustria	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 300 Mikrogramm in 0,3 ml - Injektionslösung (Fertigspritze)	300 Microgramas /0,3ml	Solução injetável	Via intramuscular
Áustria	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 500 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze	500 Microgramas /0,3ml	Solução injetável	Via intramuscular
Áustria	Meda Pharma GmbH Guglgasse 15 1110 Wien Austria	Epinefrina	EpiPen Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	150 Microgramas	Solução injetável	Via intramuscular
Áustria	Meda Pharma GmbH Guglgasse 15 1110 Wien Austria	Epinefrina	EpiPen 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem FertigPen	300 Microgramas m	Solução injetável	Via intramuscular
Áustria	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina hidrotartarato	Jext 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	150 Microgramas m	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina hidrotartarato	Jext 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	300 Microgramas m	Solução injetável	Via intramuscular
Bélgica	Meda Pharma sa-nv Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	Epinefrina	Epipen	300 µg	Solução injetável	Via intramuscular
Bélgica	Meda Pharma sa-nv Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	Epinefrina	Epipen junior	150 µg	Solução injetável	Via intramuscular
Bélgica	ALK-Abello Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina Bitartarato	Jext	150 µg	Solução injetável	Via intramuscular
Bélgica	ALK-Abello Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina Bitartarato	Jext	300 µg	Solução injetável	Via intramuscular
Bulgária	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior	150 mcg/0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Bulgária	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	300 mcg/0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Bulgária	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 + Bad Homburg 61352 Germany	Adrenalina	EpiPen Jr.	150 mcg/0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Bulgária	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 + Bad Homburg 61352 Germany	Adrenalina	EpiPen	300 mcg/0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Croácia	Medical Intertrade d.o.o. Dr. Franje Tuđmana 3 Sveta Nedjelja 10431 Croatia	Epinefrina	EpiPen 0,3 mg otopina za injekciju	0,3 mg	Solução injetável	Via intramuscular
Croácia	Medical Intertrade d.o.o. Dr. Franje Tuđmana 3 Sveta Nedjelja 10431 Croatia	Epinefrina	EpiPen Jr 0,15 mg otopina za injekciju	0,15 mg	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Chipre	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen	300 mcg/0.3ml	Solução injetável	Via intramuscular
Chipre	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen Junior	150 mcg/0.3ml	Solução injetável	Via intramuscular
República Checa	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 110 00 Prague 10 Czech Republic	Epinefrina	Epipen 300 mikrogramů	0,3 mg por dose (0,3 mg/0,3 ml)	Solução injetável em caneta pré-cheia	Via intramuscular
República Checa	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 110 00 Prague 10 Czech Republic	Epinefrina	Epipen JR. 150 mikrogramů	0,15 mg por dose (0,15 mg/0,3 ml)	Solução injetável em caneta pré-cheia	Via intramuscular
República Checa	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen injekční roztok 300 mikrogramů/0,3 ml (předplněná injekční stříkačka)	0,3 mg por dose (0,3 mg/0,3 ml)	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
República Checa	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen Junior injekční roztok 150 mikrogramů/0,3 ml (předplněná injekční stříkačka)	0,15 mg por dose (0,15 mg/0,3 ml)	Solução injetável	Via intramuscular
Dinamarca	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	300 mcg/0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Dinamarca	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior	150 mcg/0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Dinamarca	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	Adrenalina	EpiPen	0,3 mg/dose	Solução injetável	Via intramuscular
Dinamarca	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	Adrenalina	EpiPen Jr.	0,15 mg/dose	Solução injetável	Via intramuscular
Dinamarca	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina	Jext	150 mcg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Dinamarca	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina	Jext	300 mcg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Via intramuscular
Estónia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	ANAPEN	150 mcg/0,3ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Estónia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	ANAPEN	300 mcg/0,3ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Estónia	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109, Riga LV-1058 Latvia	Epinefrina	EPIPEN	150 mcg/0,3ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Estónia	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109, Riga LV-1058 Latvia	Epinefrina	EPIPEN	300 mcg/0,3ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Finlândia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	ANAPEN	0.3 mg / 0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Finlândia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	ANAPEN JUNIOR	0.15 mg / 0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Finlândia	Meda Oy Vaisalantie 4 02130 Espoo Finland	Adrenalina	EPIPEN	300 microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Finlândia	Meda Oy Vaisalantie 4 02130 Espoo Finland	Adrenalina	EPIPEN JR.	150 microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Finlândia	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 B.O.BOX 408 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartarato	JEXT	150 microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Finlândia	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 B.O.BOX 408 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartarato	JEXT	300 microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
França	BIOPROJET PHARMA 9 Rue Rameau 75002 Paris France	Adrenalina	ANAPEN 150 microgrammes/0,3 ml, solution for injection in pre-filled syringe	150 µg/0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
França	BIOPROJET PHARMA 9 Rue Rameau 75002 Paris France	Adrenalina	ANAPEN 300 microgrammes/0,3 ml, solution for injection in pre-filled syringe	300 µg/0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
França	Meda Pharma 25 boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	Adrenalina	EIPEN 0,15 mg/0,3 ml, solution for injection in pre-filled pen	0,15 mg/0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
França	Meda Pharma 25 boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	Adrenalina	EIPEN 0,30 mg/0,3 ml, solution for injection in pre-filled pen	0,30 mg/0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
França	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8. 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina	JEXT 150 microgrammes, solution for injection in pre-filled pen	150 µg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
França	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8. 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina	JEXT 300 microgrammes, solution for injection in pre-filled pen	300 µg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Alemanha	ALK-ABELLO A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina	JEXT 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,3 mg /0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Alemanha	ALK-ABELLO A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina	JEXT 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,15 mg /0,15 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Alemanha	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Buisness Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 300 Mikrogramm Injektionslösung	300 µg/ 0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Alemanha	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Buisness Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung	150 µg/ 0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Alemanha	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Epinefrina	Fastjekt	2 mg/ 2 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Alemanha	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Epinefrina	FASTJEKT Junior	0,5 mg/ 1 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Alemanha	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Epinefrina	Emerade 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Alemanha	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Epinefrina	Emerade 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Alemanha	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Epinefrina	Emerade 500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Grécia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	ANAPEN	300 mcg/ 0,3ml	Solução injetável	Via intramuscular
Grécia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	ANAPEN	150 mcg/0,3ml	Solução injetável	Via intramuscular
Grécia	DOCTUM FARMAKEYTIKI K. GIOKARIS & SIA A.E., 1st Km Leof. Paianias- Markopoulou, 19002 Paiania, Greece	Epinefrina	FASTPEN	0,15 mg/3ml	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Grécia	DOCTUM FARMAKEYTIKI K. GIOKARIS & SIA A.E., 1st Km Leof. Paianias-Markopoulou, 19002 Paiania, Greece	Epinefrina	FASTPEN	0,30 mg/0,3ml	Solução injetável	Via intramuscular
Hungria	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	ANAPEN 300 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	300 Microgramas /0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Hungria	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	ANAPEN JUNIOR 150 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	150 Microgramas /0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Hungria	Meda Pharma Hungria Kft. Váci út 91. Budapest H-1139 Hungary	Adrenalina	EPIPEN 300 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	300 Microgramas /0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Hungria	Meda Pharma Hungria Kft. Váci út 91. Budapest H-1139 Hungary	Adrenalina	EPIPEN JUNIOR 150 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	150 Microgramas /0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Islândia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina (Epinefrina)	Anapen	300 microgramas /0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Islândia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina (Epinefrina)	Anapen Junior	150 microgramas /0,3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Islândia	Meda AB Pipers väg 2A, Box 906 SE-170 09, Solna Sweden	Adrenalina (Epinefrina)	EpiPen	300 microgramas	Solução injetável	Via intramuscular
Islândia	Meda AB Pipers väg 2A, Box 906 SE-170 09, Solna Sweden	Adrenalina (Epinefrina)	EpiPen Junior	150 microgramas	Solução injetável	Via intramuscular
Islândia	ALK-Abelló A/S Bøge Alle 6-8, 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina bitartarato (Epinefrina bitartarato)	Jext	150 microgramas	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Islândia	ALK-Abelló A/S, Bøge Alle 6-8, 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina bitartarato (Epinefrina bitartarato)	Jext	300 microgramas	Solução injetável	Via intramuscular
Irlanda	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina (Epinefrina) BP	Anapen 300 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	300 Microgramas em 0.3ml de solução	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Irlanda	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina (Epinefrina) BP	Adrenaline (epinephrine) BP	150 Microgramas em 0.3ml de solução	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Irlanda	Meda Health Sales Irlanda Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne, Co. Meath Ireland	Adrenalina Ph. Eur.	Epipen 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 Microgramas em 0.3ml de solução	Solução injetável em caneta pré-cheia	Via intramuscular
Irlanda	Meda Health Sales Irlanda Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne, Co. Meath Ireland	Adrenalina Ph. Eur.	Epipen Junior 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 Microgramas	Solução injetável em caneta pré-cheia	Via intramuscular
Irlanda	ALK-Abello A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina (como Adrenalina tartarato)	Jext 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Irlanda	ALK-Abello A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina (como Adrenalina tartarato)	Jext 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Itália	MEDA PHARMA S.P.A. Viale Brenta 18 20139 Milano Italy	Adrenalina	FASTJEKT	330 mcg	Solução injetável em injetor pré-cheio	Via intramuscular
Itália	MEDA PHARMA S.P.A. Viale Brenta 18 20139 Milano Italy	Adrenalina	FASTJEKT	165 mcg	Solução injetável em injetor pré-cheio	Via intramuscular
Itália	ALK-ABELLÓ A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartarato	JEXT	300 mcg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Via intramuscular
Itália	ALK-ABELLÓ A/S Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartarato	JEXT	150 mcg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Itália	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	CHENPEN	300 mcg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Itália	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	CHENPEN	150 mcg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Letónia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 150 micrograms/0,3 ml solution for injection in pre-filled syringe	150 Microgramas /0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Letónia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 300 micrograms/0,3 ml solution for injection in pre-filled syringe	300 Microgramas /0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Letónia	Meda Pharma SIA Vienibas gatve 109 Riga, LV-1058 Latvia	Epinefrina	Epipen 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Letónia	Meda Pharma SIA Vienibas gatve 109 Riga, LV-1058 Latvia	Epinefrina	Epipen 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Lituânia	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen	300 microgramas / 0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Lituânia	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen	150 microgramas / 0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Lituânia	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109 Riga LV-1058 Latvia	Epinefrina	Epipen	300 microgramas / 0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Lituânia	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109 Riga LV-1058 Latvia	Epinefrina	Epipen	150 microgramas / 0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Luxemburgo	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	150 µg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Luxemburgo	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	300 µg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Luxemburgo	Meda Pharma GmbH&Co.KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina (cloridrato)	Fastjekt	300 µg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Luxemburgo	Meda Pharma GmbH&Co.KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina (cloridrato)	Fastjekt junior	150 µg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Luxemburgo	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina (tartarato)	Jext	150 µg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Luxemburgo	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina (tartarato)	Jext	300 µg	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Malta	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen 300 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	300 Microgramas /0.3ml	Solução injetável	Via intramuscular
Malta	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior 150 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	150 Microgramas /0.3ml	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Noruega	Lincoln Medical limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH Great Britain	Adrenalina	Anapen	300 microgramas /0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Noruega	Lincoln Medical limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH Great Britain	Adrenalina	Anapen Junior	150 microgramas /0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Noruega	Meda AS Askerveien 61 Postboks 194 1371 Asker Norway	Adrenalina	EpiPen	300 microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Noruega	Meda AS Askerveien 61 Postboks 194 1371 Asker Norway	Adrenalina	EpiPen Jr	150 microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Noruega	ALK-Abelló AS Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina tartarato	Jext	150 microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Noruega	ALK-Abelló AS Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina tartarato	Jext	300 microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Polónia	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa	Adrenalina	Adrenalina WZF	300 mcg/0,3 ml	Solução injetável em caneta/seringa pré-cheia	Via intramuscular
Polónia	Lincoln Medical Limited Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	300 mcg	Solução para perfusão	Via intramuscular
Polónia	Lincoln Medical Limited Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior	150 mcg	Solução para perfusão	Via intramuscular
Polónia	Meda Pharma GmbH & Co. KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina	EpiPen Jr.	150 mcg / dose	Solução para perfusão	Via intramuscular
Polónia	Meda Pharma GmbH & Co. KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina	EpiPen Senior	300 mcg / dose	Solução para perfusão	Via intramuscular
Portugal	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton SP2 0AH Salisbury United Kingdom	Adrenalina	Anapen 0,15 mg/0,3 ml	0.15 mg/0.3 ml	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Portugal	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton SP2 0AH Salisbury United Kingdom	Adrenalina	Anapen 0,3 mg/0,3 ml	0.3 mg/0.3 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Portugal	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	Adrenalina	EpiPen	0.15 mg/0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Portugal	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	Adrenalina	EpiPen	0.3 mg/0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Roménia	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe Germany	Adrenalina (epinefrina)	EpiPen 150 micrograme	150 Microgramas /dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Roménia	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe Germany	Adrenalina (epinefrina)	EpiPen 300 micrograme	300 Microgramas /dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
República Eslovaca	Meda Pharma spol. s r. o. Trnavská cesta 50 821 02 Bratislava Slovak Republic	Epinefrina	EpiPen	300 µg/dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
República Eslovaca	Meda Pharma spol. s r. o. Trnavská cesta 50 821 02 Bratislava Slovak Republic	Epinefrina	EpiPen Jr.	150 µg/dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
República Eslovaca	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Epinefrina	Jext 150 mikrogramov	150 µg/dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
República Eslovaca	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Epinefrina	Jext 300 mikrogramov	300 µg/dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Eslovénia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen 300 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	300 mcg/0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Eslovénia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen za otroke 150 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	150 mcg/0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Eslovénia	Meda Pharma GmbH & Co. KG, Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina	Epipen 300 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku	300 mcg/0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Eslovénia	Meda Pharma GmbH & Co. KG, Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina	Epipen za otroke 150 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku	150 mcg/0,3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Espanha	MEDA PHARMA, SAU Avda. de Castilla, 2 Edificio Berlín 2ª planta Parque Empresarial San Fernando 28830 San Fernando de Henares (Madrid) Spain	Adrenalina	Altellus 150 microgramos niños, solución inyectable en pluma precargada	0.15 mg/0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Espanha	MEDA PHARMA, SAU Avda. de Castilla, 2 Edificio Berlín 2ª planta Parque Empresarial San Fernando 28830 San Fernando de Henares (Madrid) Spain	Adrenalina	Altellus 300 microgramos adultos solución inyectable en pluma precargada	0.30 mg/0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Espanha	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen 0,15 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada	0.15 mg/0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Espanha	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen 0,30 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada	0.30 mg/0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Espanha	ALK ABELLÓ, S/A Bloque Alle, 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartarato	Jext 150 microgramos solución inyectable en pluma precargada	0.15 mg/0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Espanha	ALK ABELLÓ, S/A Bloque Alle, 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartarato	Jext 300 microgramos solución inyectable en pluma precargada	0.30 mg/0.3 ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Suécia	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenalina	EpiPen	300 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Suécia	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenalina	EpiPen jr	150 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Suécia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP20AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	0,3 mg/dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Suécia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP20AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior	0,15 mg/dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Suécia	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartarato	Jext	300 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Suécia	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartarato	Jext	150 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Suécia	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartarato	Emerade	500 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Suécia	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartarato	Emerade	300 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Suécia	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartarato	Emerade	150 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Suécia	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenalina	Nepipe	300 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Suécia	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenalina	Nepipe Junior	150 Microgramas	Solução injetável em seringa pré-cheia	Uso parentérico
Países Baixos	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen, oplossing voor injectie	0,3 microgram/ dose	Solução injetável	Via intramuscular
Países Baixos	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen junior, oplossing voor injectie	0,15 microgram/ dose	Solução injetável	Via intramuscular
Países Baixos	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM Amstelveen The Netherlands	Adrenalina	EpiPen Junior 150 microgram/dosis	0,15 microgram/ dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular
Países Baixos	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM Amstelveen The Netherlands	Adrenalina	EpiPen 300 microgram/dosis	0,3 microgram/ dose	Solução injetável em seringa pré-cheia	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Países Baixos	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina	Jext 150 microgram, oplossing voor injectie	0,15 microgram/ dose	Solução injetável	Via intramuscular
Países Baixos	ALK-Abelló A/S Boge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina	Jext 300 microgram, oplossing voor injectie	0,3 microgram/ dose	Solução injetável	Via intramuscular
Reino Unido	Alk Abello A-S Boge Alle 6-8 Hersholm 2970 Denmark	Adrenalina tartarato	Jext 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 Microgramas	Solução injetável	Via intramuscular
Reino Unido	Alk Abello A-S Boge Alle 6-8. Hersholm 2970 Denmark	Adrenalina tartarato	Jext 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 Microgramas	Solução injetável	Via intramuscular
Reino Unido	Aurum Pharmaceuticals Limited, Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	Adrenalina acid tartarato	Adrenaline (epinephrine) 1 in 1000 solution for injection BP auto-injector	1 em 1000	Solução injetável	Via Intramuscular/subcu tânea
Reino Unido	Meda Pharmaceuticals Limited, Skyway House Parsonage Road, Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Adrenalina	Epipen auto-injecto 0.3mg	0.3 mg	Solução injetável	Via intramuscular

<b>Estado Membro (no EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>DCI</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Reino Unido	Meda Pharmaceuticals Limited Skyway House, Parsonage Road, Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Adrenalina	Epipen auto-injector 0.15mg	0.15 mg	Solução injetável	Via intramuscular
Reino Unido	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartarato	Emerade 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 Microgramas	Solução injetável	Via intramuscular
Reino Unido	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartarato	Emerade 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 Microgramas	Solução injetável	Via intramuscular
Reino Unido	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartarato	Emerade 500 micrograms solution for injection in pre-filled pen	500 Microgramas	Solução injetável	Via intramuscular

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica

Os autoinjetores foram inventados na década de 60 na sequência de investigação militar realizada nos Estados Unidos da América (EUA). Originalmente, eram utilizados para a administração, no campo, da atropina, o antídoto dos agentes neurotóxicos empregues nas armas biológicas. Os primeiros autoinjetores de adrenalina (AIA) foram desenvolvidos e introduzidos no mercado médico há cerca de 25 anos nos EUA. Os autoinjetores de adrenalina estão indicados no tratamento de urgência de reações alérgicas graves (anafilaxia) a, por exemplo, mordedelas ou picadas de insetos, alimentos, fármacos e outros alérgenos, bem como na anafilaxia idiopática ou induzida por exercício.

A agência reguladora dos medicamentos do Reino Unido (MHRA) procedeu a uma revisão de todos os autoinjetores de adrenalina autorizados, com o propósito de avaliar o local de injeção mais eficaz, a clareza das instruções de utilização e, ainda, o comprimento mais adequado da agulha do autoinjeter, de modo a garantir uma administração intramuscular (IM) da injeção de adrenalina. Uma das principais conclusões da revisão foi que não existem evidências sólidas de que os dispositivos de administração administrem adrenalina por via intramuscular em todos os doentes. A variabilidade em termos de profundidade pele-músculo (PPM), sexo, comprimento da agulha e o próprio mecanismo do dispositivo autoinjeter são fatores importantes que determinam se a via de administração é IM ou SC. Por conseguinte, a questão foi remetida para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) para uma revisão nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

A utilização da adrenalina no tratamento da anafilaxia encontra-se estabelecida como tratamento recomendado de primeira linha. A eficácia da adrenalina no tratamento da anafilaxia está devidamente fundamentada por evidências episódicas e retrospectivas. A segurança da adrenalina está igualmente bem estabelecida e demonstrou possuir um perfil de segurança particularmente forte com a administração intramuscular (IM). A via de administração preferencial numa situação de urgência foi estabelecida como sendo IM, embora a administração intravenosa possa ser indicada em casos graves. Dados clínicos publicados indicam que a taxa de absorção é prolongada se a adrenalina for administrada por via subcutânea (SC).

O CHMP teve em linha de conta a totalidade das evidências não clínicas e clínicas relativas à administração de adrenalina por autoinjetores de adrenalina e se a informação do medicamento contém instruções claras e detalhadas para uma utilização adequada. O CHMP teve também em linha de conta os resultados das consultas com profissionais de saúde, peritos e o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC).

É amplamente aceite que a administração IM é superior à administração SC na obtenção da taxa de aumento e níveis plasmáticos de adrenalina que são mais eficazes no tratamento da anafilaxia. Contudo, são insuficientes as evidências para garantir que, mesmo em circunstâncias ideais, a administração IM de adrenalina a todos os doentes com os autoinjetores atualmente disponíveis autorizados na UE e, mesmo que o medicamento seja administrado por via IM, a exposição a partir de uma única injeção seja suficiente. Se a administração IM for insuficiente com uma injeção, é recomendada a administração de uma segunda injeção.

A maioria das evidências para a penetração da adrenalina no tecido tem por base dados não clínicos que utilizam um modelo de gelatina ou um modelo porcino. Embora estes modelos não clínicos tenham demonstrado que a adrenalina é projetada para além da ponta da agulha em maior ou menor grau, o CHMP considerou que persiste a dúvida sobre até que ponto estes modelos são representativos do tecido humano.

Os resultados dos estudos farmacocinéticos (Simons, 1998<sup>1</sup>, 2001<sup>2</sup>) fundamentam a recomendação das diretrizes (por exemplo, Diretriz relativa à reanimação no RU) de que uma injeção intramuscular é a via de administração preferencial no tratamento da anafilaxia, tendo em conta a importância de uma resposta rápida para garantir um resultado não fatal.

Os principais dados clínicos disponíveis centram-se em demonstrar a profundidade pele-músculo (PPM) em adultos e crianças e o CHMP observou a existência de inconsistências entre os diversos estudos, não se tendo detetado em alguns qualquer correlação entre a PPM e o Índice de Massa Corporal (IMC) ou peso (Song (2005)<sup>3</sup>, Stecher (2009)<sup>4</sup>) e tendo sido detetada uma correlação noutras (Bhalla (2013)<sup>5</sup>, Bewick (2013)<sup>6</sup>).

Contudo, existe um consenso de que, em geral, a PPM é superior ao comprimento das agulhas dos autoinjetores de adrenalina atualmente disponíveis em muitos doentes, tanto adultos como crianças.

A PPM é um dos fatores que influenciam a possibilidade de a adrenalina atingir ou não a camada muscular. O CHMP concordou que existem vários fatores que podem afetar a injeção intramuscular ou subcutânea quando se utiliza um autoinjecedor de adrenalina.

O comprimento da agulha é desses fatores e as Diretrizes do Conselho de Ressuscitação do RU relativas à reanimação sugerem que uma agulha de 25 mm é ideal para a injeção intramuscular; contudo, o CHMP observou que estas diretrizes foram redigidas para uso num ambiente hospitalar, onde serão, geralmente, os profissionais de saúde a injetar a adrenalina utilizando uma agulha e seringa manuais, não um autoinjecedor.

Outros fatores, como o mecanismo de ação do dispositivo (com ou sem mola) e o método de administração (oscilar e enfiar ou colocar e pressionar) do dispositivo, o ângulo de colocação na pele e a força empregue para ativar o dispositivo, também têm influência. O CHMP observou a existência de inconsistências entre os estudos relativamente ao papel desempenhado pela compressão do tecido. Alguns investigadores consideram que, mesmo quando o comprimento da agulha é inferior à PPM, a injeção IM continua a ser possível na medida em que a compressão física do tecido subcutâneo pela força do dispositivo pode ajudar a superar o défice em termos de comprimento da agulha. Por outro lado, outros investigadores são de opinião de que a compressão pode envolver preferencialmente os músculos e não o tecido subcutâneo e, por conseguinte, o défice da agulha não é superado pela compressão. É também necessário considerar a barreira da fascia lata, o tecido fibroso que rodeia o músculo. Até à clarificação destas incertezas, há uma necessidade de evidências mais sólidas em seres humanos relativas à velocidade e extensão da administração de adrenalina na circulação após o uso de diferentes autoinjetores de adrenalina, a partir das quais seja possível inferir o local de administração.

O CHMP reconheceu que a correta utilização dos autoinjetores pelo doente/cuidador é também extremamente importante, conforme destacado no estudo da autoria de Brown J et al (2015)<sup>7</sup>. O facto de 15% das mães não serem capazes de «disparar» o autoinjecedor com êxito corrobora a necessidade de melhorar as ferramentas de treino dos doentes e de repetir a formação a intervalos regulares. O

<sup>1</sup> F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Janet R Roberts, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, and Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *Journal of allergy and clinical immunology* January 1998

<sup>2</sup> F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, and Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. *Journal of allergy and clinical immunology* 108(5); 2001, 871-873

<sup>3</sup> Song T, Nelson M, Chang J, et al. Adequacy of the epinephrine auto-injector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94: 539-542

<sup>4</sup> Dawn Stecher, Blake Bulloch, Justin Sales, Carrie Schaefer and Laine Keahey. Epinephrine Auto-injectors: Is Needle Length Adequate for Delivery of Epinephrine Intramuscularly? *Paediatrics*. 2009, 124(1):p65-70

<sup>5</sup> Bhalla, M.C., B.D. Gable, J.A. Frey, M.R. Reichenbach, and S.T. Wilber, Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy. *Am J Emerg Med*, 2013.

<sup>6</sup> Daniel C. Bewick, MD, Neville B. Wright, MD, Richard S. Pumphrey, MD, Peter D. Arkwright, MD, DPhil. Anatomic and anthropometric determinants of intramuscular versus subcutaneous administration in children with epinephrine autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract* Month 2013. Clinical Communication

<sup>7</sup> Brown J, Tuthill D, Alfaham M et al. (2013) A randomised maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices. *Paediatr. Allergy Immunol.* 00:1-5.

CHMP concordou ser de importância primordial uma formação adequada tanto dos doentes/cuidadores como dos profissionais de saúde, e a existência de materiais educacionais abrangentes.

O CHMP salientou não haver evidências clínicas obtidas a partir de ensaios aleatorizados e controlados, devido aos problemas logísticos e éticos envolvidos na realização de tais ensaios em situações de urgência, sobretudo com um controlo a placebo. Contudo, o CHMP considerou que podem ser considerados os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos em voluntários saudáveis que representam a ampla gama de fenótipos, ou os estudos imagiológicos em voluntários saudáveis, para compreender a influência de diferentes fatores na distribuição, exposição e atividade da adrenalina, quando administrada através de um dispositivo autoinjeter de adrenalina.

O CHMP procurou o aconselhamento de especialistas relativamente à exequibilidade da realização de estudos imagiológicos ou farmacocinéticos ou quaisquer outros ensaios ou testes que possam ser realizados, bem como o aconselhamento do PRAC relativamente a potenciais bases de dados ou outras fontes de dados que possam conter informações sobre a utilização real do dispositivo.

Os especialistas consultados concordaram de forma unânime que a realização de um estudo farmacocinético em seres humanos seria útil para a obtenção de informações relativas aos parâmetros ideais de administração; o grupo salientou ainda a possibilidade de recolher dados farmacodinâmicos neste mesmo estudo. O PRAC considerou não existirem fontes de dados identificadas que permitissem uma abordagem epidemiológica formal para avaliar a utilização real ou a falha dos autoinjeteres de adrenalina na UE.

O CHMP salientou que, de um modo geral, existe um amplo grau de consistência entre a informação do medicamento para os diferentes autoinjeteres, sobretudo no que se refere às mensagens principais, como a procura de assistência médica de urgência imediatamente após uma única administração, a utilização com precaução em determinadas populações de doentes e a necessidade de a adrenalina ser administrada por via intramuscular para maximizar a possibilidade de um resultado positivo no tratamento da anafilaxia. Contudo, o CHMP considerou que alguns pontos merecem um esclarecimento adicional.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a introdução de alterações na informação do medicamento que reflitam as incertezas quanto a se uma administração única será suficiente para qualquer episódio específico e informação de que devem ser prescritas aos doentes duas canetas que eles devem sempre transportar consigo, a inclusão de uma recomendação para a formação dos cuidadores dos doentes para utilização dos AIA e de informações relativas ao comprimento da agulha. O CHMP recomendou igualmente medidas adicionais de minimização dos riscos, incluindo materiais educacionais, a serem apresentados e acordados através dos planos de gestão dos riscos. Os materiais educacionais incluem, entre outros, um dispositivo de formação, material de instrução audiovisual e uma lista de verificações para prescritores destinada a facilitar a discussão entre o prescritor e o doente e a fornecer informações suficientes sobre a forma ideal de utilização, administração e conservação do medicamento.

Além disso, o CHMP impôs um estudo farmacocinético/farmacodinâmico com o propósito de compreender a influência de diferentes fatores na distribuição, exposição e atividade da adrenalina quando administrada através de um autoinjeter de adrenalina e incentivou a possibilidade de um estudo para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos e a realização de um estudo observacional destinado a avaliar a utilização e a incidência de falta de eficácia e falha do dispositivo.

O CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos autoinjeteres de adrenalina se mantém favorável, sujeita às alterações da informação do medicamento acordadas e às medidas de minimização adicional dos riscos supraindicadas.

## Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- o CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos autoinjetores de adrenalina,
- o CHMP teve em conta a totalidade dos dados não clínicos e clínicos para informar se a adrenalina administrada através de um autoinjeter é fornecida por via intramuscular ou subcutânea, incluindo informações fornecidas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, consultas com profissionais de saúde, peritos e o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC),
- o CHMP teve em conta que a eficácia da adrenalina no tratamento da anafilaxia é devidamente fundamentada por evidências episódicas e retrospectivas e que a segurança da adrenalina está também devidamente estabelecida, e que demonstrou um perfil de segurança forte, sobretudo com a administração IM,
- o CHMP teve em conta que a via preferencial de administração da adrenalina numa situação de urgência foi estabelecida como sendo a via IM, embora a administração intravenosa possa ser indicada em casos graves,
- o CHMP teve em conta que existem vários fatores passíveis de afetar se a adrenalina é administrada no músculo ou no tecido subcutâneo quando se utiliza um autoinjeter de adrenalina, como o comprimento da agulha, o mecanismo de ação do dispositivo, o ângulo da colocação na pele, a força empregue para ativar o dispositivo e correta utilização por parte do doente/cuidador. A formação e a educação tanto dos doentes/cuidadores como dos profissionais de saúde foram consideradas de importância fundamental,
- o CHMP salientou que a informação do medicamento para os diferentes autoinjetores beneficiaria de uma atualização destinada a incluir advertências e precauções sobre as incertezas quanto a se uma administração única bastará para qualquer episódio específico e informação de que devem ser prescritas aos doentes duas canetas que eles devem transportar consigo sempre, formação dos cuidadores dos doentes e inclusão de informações relativas ao comprimento da agulha,
- O CHMP recomendou igualmente medidas adicionais de minimização dos riscos, incluindo materiais educacionais, a serem apresentadas e acordados através dos planos de gestão dos riscos. o CHMP também concluiu ser necessário realizar um estudo farmacocinético/farmacodinâmico para compreender a influência dos diferentes fatores na distribuição, exposição e atividade da adrenalina quando administrada através de um dispositivo autoinjeter de adrenalina,

o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos autoinjetores de adrenalina se mantém favorável, sujeita às condições das Autorizações de Introdução no Mercado, e tomando em linha de conta as alterações introduzidas na Informação do Medicamento e outras medidas de minimização dos riscos recomendadas.

Por conseguinte, de acordo com os artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para todos os medicamentos identificados no Anexo I e para os quais as alterações das secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III.

As condições que afetam as Autorizações de Introdução no Mercado constam do Anexo IV.

## **Anexo III**

### **Alterações nas secções relevantes do resumo das características do medicamento e folheto informativo**

*Nota:*

Este Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo é o resultado do procedimento de consulta.

A informação do produto pode ser posteriormente actualizada pelas autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado Membro de Referência, conforme o caso, em conformidade com os procedimentos previstos no capítulo 4 do Título III da Directiva 2001/83 / CE.

**Para todos os auto-injetores de Adrenalina referidos no anexo I**

## **A. Resumo das Características do Medicamento**

### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

*[Esta secção deve ser alterada de forma a refletir a seguinte redação]*

*[...]*

Na ausência de melhoria clínica ou se ocorrer deterioração, pode ser administrada uma segunda injeção de [Nome de fantasia] 5-15 minutos após a primeira injeção. Recomenda-se que sejam prescritas aos doentes duas canetas de [Nome de fantasia] e que estes as devem ter consigo em todos os momentos.

*[...]*

### **Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização**

*[Esta secção deve ser alterada de forma a refletir a seguinte redação]*

*[...]*

Todos os pacientes a quem foi prescrito [Nome de fantasia] devem ser cuidadosamente instruídos de forma a compreender as indicações de uso e o método correto de administração (ver secção 6.6). É também fortemente recomendável que as pessoas mais próximas dos doentes (por ex. familiares, prestadores de cuidados, professores) sejam instruídas para a correta utilização de [Nome de fantasia], caso seja necessário numa situação de emergência.

*[...]*

### **Secção 6.5 - Natureza e conteúdo do recipiente**

*[A secção deve ser alterada de forma a refletir o comprimento da agulha exposta do dispositivo(s)]*

*[A ser completado nacionalmente]*

**Para todos os auto-injetores de Adrenalina referidos no anexo I**

## **B. Folheto Informativo**

### **Secção 3 – Como Utilizar [Nome de fantasia]**

*[Esta secção deve ser alterada de forma a refletir a seguinte redação]*

*[...]*

Por vezes, uma dose única de adrenalina pode não ser suficiente para inverter completamente os efeitos de uma reacção alérgica grave. Por este motivo, é provável que o seu médico prescreva mais do que um [Nome de fantasia]. Se os sintomas não melhorarem ou se deterioraram 5-15 minutos após a primeira injeção, você ou a pessoa que estiver consigo deve administrar uma segunda injeção de [Nome de fantasia]. Por esta razão, deve ter consigo mais de um [Nome de fantasia] em todos os momentos.

*[...]*

Recomenda-se que os familiares, cuidadores ou professores também sejam instruídos sobre a utilização correta de [Nome de fantasia].

*[...]*

### **Secção 6 – Conteúdo da embalagem e outras informações**

*[...]*

#### **Qual o aspeto de [Nome de fantasia] e conteúdo da embalagem**

*[A secção deve ser alterada de forma a refletir o comprimento da agulha exposta do dispositivo(s)]*

*[A ser completado nacionalmente]*

**Para o EpiPen/Nepipe e nomes associados**

**B. Folheto Informativo**

**Secção 3 – Como Utilizar [Nome de fantasia]**

[...]

*[O titular da AIM (s) deverá apresentar um diagrama melhorado nas instruções de utilização, aumentando o tamanho e garantindo que mostra claramente que a injeção deve ser na parte ântero-lateral da coxa]*

[...]

## **Anexo IV**

### **Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado**

## Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros ou do(s) Estado(s)-Membro(s) de referência, sempre que aplicável, devem assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das AIM:

<b>Condições</b>	<b>Data</b>
<p>Cada titular da Autorização de Introdução no Mercado dos autoinjutores de adrenalina realizará um estudo farmacocinético/farmacodinâmico para compreender a influência de diferentes fatores sobre a distribuição, exposição e atividade da adrenalina, quando administrada através de um dispositivo autoinjutor de adrenalina.</p> <p>O protocolo deverá ser apresentado às autoridades nacionais competentes:</p> <p>O relatório final do estudo deverá ser apresentado às autoridades nacionais competentes.</p>	<p>No prazo de 6 meses da decisão da Comissão para este procedimento</p> <p>No prazo de 20 meses da decisão da Comissão para este procedimento</p>
<p>Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado de autoinjutores de adrenalina apresentarão às Autoridades Nacionais Competentes um Plano de Gestão dos Riscos contendo os elementos-chave descritos no relatório de avaliação do CHMP (incluindo materiais educacionais). Os materiais educativos devem garantir que os profissionais de saúde e os doentes/cuidadores possam administrar o medicamento com êxito com base nas instruções incluídas na informação do medicamento.</p>	<p>No prazo de 6 meses a contar da publicação da Decisão da Comissão referente a este procedimento.</p>