

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glucagen 1 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Glucagen Hypokit 1 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel: Menselijk glucagon geproduceerd via recombinant-DNA technologie in *Saccharomyces cerevisiae*.

Een injectieflacon bevat 1 mg glucagon als hydrochloride wat overeenstemt met 1 mg (1 IE) glucagon/ml na reconstitutie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Vóór reconstitutie dient het gelyofiliseerde poeder wit of bijna wit te zijn. Het oplosmiddel dient helder, kleurloos en vrij van deeltjes te zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Indicaties

Therapeutische indicatie

Glucagen is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemische reacties die kunnen optreden tijdens de insulinebehandeling van kinderen en volwassenen met diabetes mellitus.

Diagnostische indicatie

Glucagen is geïndiceerd voor inhibitie van de motiliteit tijdens gastro-intestinale onderzoeken bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- *Therapeutische indicatie (ernstige hypoglykemie)*

Dosering bij volwassenen: 1 mg toedienen door subcutane of intramusculaire injectie.

Specifieke doelgroepen

Pediatrische patiënten (< 18 jaar): Glucagen kan worden gebruikt voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij kinderen en adolescenten.

Dosering bij pediatrische patiënten: 0,5 mg toedienen (kinderen onder de 25 kg of jonger dan 6-8 jaar) of 1 mg (kinderen boven de 25 kg of ouder dan 6-8 jaar).

Oudere patiënten (≥ 65 jaar): Glucagen kan gebruikt worden bij oudere patiënten.

Nier- en leverfunctiestoornissen: GlucaGen kan gebruikt worden bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis.

- *Diagnostische indicatie (inhibitie van de gastro-intestinale motiliteit)*

Dosering bij volwassenen: De diagnostische dosis voor de relaxatie van de maag, de duodenale bulb, het duodenum en de dunne darm bedraagt 0,2-0,5 mg intraveneus of 1 mg intramusculair; voor de relaxatie van het colon gebruikt men 0,5-0,75 mg intraveneus of 1-2 mg intramusculair.

Specifieke doelgroepen

Pediatrie patiënten (< 18 jaar): De veiligheid en werkzaamheid van GlucaGen voor inhibitie van de gastro-intestinale motiliteit bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar): GlucaGen kan gebruikt worden bij oudere patiënten.

Nier- en leverfunctiestoornissen: GlucaGen kan gebruikt worden bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Het gelyofiliseerde poeder oplossen in het bijbehorende oplosmiddel, zoals beschreven in rubriek 6.6.

Therapeutische indicatie (ernstige hypoglykemie):

Door subcutane of intramusculaire injectie toedienen. Normaal reageert de patiënt binnen de 10 minuten. Zodra de patiënt op de behandeling heeft gereageerd, orale koolhydraten toedienen om het leverglycogeen te herstellen en om het heroptreden van een hypoglykemie te voorkomen. Indien de patiënt niet binnen de 10 minuten reageert, dient glucose intraveneus te worden toegediend.

Diagnostische indicatie (inhibitie van de gastro-intestinale motiliteit):

GlucaGen dient door medisch personeel te worden toegediend. De werking vangt aan binnen de minuut die volgt op de intraveneuze injectie van 0,2-0,5 mg en het relaxerend effect houdt tussen 5 à 20 minuten aan. De werking vangt aan 5-15 minuten na de intramusculaire injectie van 1-2 mg en duurt ongeveer 10-40 minuten.

Na het diagnostisch onderzoek moeten orale koolhydraten toegediend worden op voorwaarde dat dit verenigbaar is met het uitgevoerde onderzoek.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Feochromocytoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege de instabiliteit van GlucaGen in oplossing, moet het product onmiddellijk na reconstitutie gegeven worden en mag het niet toegediend worden als een intraveneuze infusie.

Therapeutische indicatie

Om het heroptreden van een hypoglykemie te voorkomen, dient de patiënt koolhydraten in te nemen via orale weg om het leverglycogeen te herstellen zodra hij op de behandeling heeft gereageerd.

Glucagon zal niet efficiënt zijn bij patiënten met een hepatische glycogendepletie. Daarom zal glucagon geen of weinig effect hebben wanneer de patiënt allang nuchter is of aan een bijnierinsufficiëntie, een chronische hypoglykemie of een door alcohol geïnduceerde hypoglykemie lijdt.

In tegenstelling met adrenaline, heeft glucagon geen effect op de musculaire fosforylase en kan het bijgevolg niet helpen bij het transfer van koolhydraten uit de glycogeenreserves in veel grotere hoeveelheid aanwezig in de dwarsgestreepte spieren.

Het dopje van de spuit in de GlucaGen Hypokit bevat natuurlijk rubberlatex dat allergische reacties kan veroorzaken in latex-gevoelige personen.

Diagnostische indicatie

Patiënten aan wie glucagon met een diagnostisch doel werd toegediend, kunnen onbehaaglijkheid ervaren, in het bijzonder als ze nuchter waren. Misselijkheid, hypoglykemie en verandering van de bloeddruk werden gemeld in deze toestanden. Na diagnostisch onderzoek moeten orale koolhydraten toegediend worden bij patiënten die nuchter gebleven zijn, op voorwaarde dat dit verenigbaar is met het uitgevoerde onderzoek. Indien de patiënt na het onderzoek nuchter moet blijven of in geval van ernstige hypoglykemie kan een intraveneuze injectie van glucose nodig zijn.

Aangezien glucagon de antagonist van insuline is, zal men voorzichtig omgaan met het gebruik van GlucaGen bij patiënten met een insulinoom. Men zal eveneens voorzichtig zijn bij patiënten met een glucagonoom.

Voorzichtigheid is ook geboden met het gebruik van GlucaGen als hulpmiddel in endoscopie of radiografie bij diabetische patiënten of bij bejaarde patiënten met een gekende hartziekte.

Glucagon bevordert de vrijstelling van de catecholamines. Bij aanwezigheid van een feochromocytoom kan glucagon de vrijstelling van belangrijke hoeveelheden catecholamines uit de tumor veroorzaken, wat een acute hypertensieve reactie tot gevolg zal hebben. Glucagon is gecontra-indiceerd bij patiënten met feochromocytoom (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Insuline: reageert antagonistisch tegenover glucagon.

Indometacine: glucagon kan zijn capaciteit verliezen om de glykemie te verhogen of kan zelfs paradoxaal een hypoglykemie inleiden.

Warfarine: glucagon kan het anticoagulerend effect van warfarine verhogen.

Bètablokkers: Patiënten die bètablokkers nemen, zouden naar verwachting een grotere toename kunnen hebben in zowel hartslag als bloeddruk. Deze toename is tijdelijk door de korte halfwaardetijd van glucagon. De verhoging van de bloeddruk en hartslag kan bij patiënten met een coronaire hartziekte een behandeling vereisen.

Interacties tussen GlucaGen en andere geneesmiddelen zijn niet bekend wanneer GlucaGen in de goedgekeurde indicaties gebruikt wordt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Glucagon dringt niet doorheen de placenta. Het gebruik van glucagon werd gemeld bij zwangere vrouwen met diabetes en geen enkel schadelijk effect is bekend op het verloop van de zwangerschap en op de gezondheid van de foetus en de pasgeborene. GlucaGen kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Glucagon wordt zeer snel uit de bloedcirculatie geëlimineerd (voornamelijk via de lever) ($t_{1/2} = 3-6$ min); bijgevolg wordt verwacht dat de afgescheiden hoeveelheid in de melk van vrouwen die borstvoeding geven na een behandeling voor ernstige hypoglykemische reacties, bijzonder laag is. Aangezien glucagon in het maag-darmkanaal afgebroken wordt en het niet intact geabsorbeerd kan worden, zal het geen enkel metabolisch effect kunnen uitoefenen bij het kind. GlucaGen kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er werden geen reproductieonderzoeken bij dieren met GlucaGen uitgevoerd. Studies bij ratten hebben aangetoond dat glucagon geen verminderde vruchtbaarheid veroorzaakt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Na een ernstige hypoglykemische gebeurtenis, kan het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verminderd zijn. De patiënt mag dus geen voertuig besturen of machines gebruiken na een ernstige hypoglykemische gebeurtenis totdat de patiënt gestabiliseerd is.

Na diagnostische onderzoeken werden hypoglykemieën niet vaak gemeld. Het besturen van een voertuig en het gebruik van machines dienen dus vermeden te worden zolang de patiënt geen koolhydratenbevattende maaltijd gebruikt heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen zijn zeer zeldzaam, hoewel misselijkheid, braken en buikpijn kunnen soms voorkomen. Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn gemeld als 'zeer zelden' (minder dan 1 geval per 10.000 patiënten). Bij gebruik in de diagnostische indicatie, werden hypoglykemie/hypoglykemisch coma gemeld, vooral bij patiënten die nuchter waren. Cardiovasculaire bijwerkingen, zoals tachycardie en veranderingen in de bloeddruk werden alleen gemeld wanneer GlucaGen gebruikt wordt als hulpmiddel bij endoscopische of radiografische onderzoeken.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties van bijwerkingen uit klinische studies en/of post-marketingervaring, die als gerelateerd aan de behandeling met GlucaGen zijn beoordeeld, zijn hieronder weergegeven. Bijwerkingen die niet tijdens klinische studies werden waargenomen, maar die spontaan werden gemeld, worden weergegeven als "zeer zelden". Het verzamelen van bijwerkingen na toelating op de geneesmiddelenmarkt is zeer zelden ($< 1/10.000$). Post-marketingervaring is echter onderhevig aan onderschatting en de beschreven frequenties moeten in deze context geïnterpreteerd worden.

Therapeutische indicatie

Systeem/orgaanklasse	Subject incidentie	Bijwerking
Immuunsysteem-aandoeningen	Zeer zelden $< 1/10.000$	Overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van anafylactische reacties/shock
Maagdarmstelselaandoening-en	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$ Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Misselijkheid Braken Buikpijn

Pediatrie patiënten

Op basis van klinische studies en post-marketingervaring wordt verwacht dat de frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij kinderen, dezelfde zullen zijn als bij volwassenen.

Andere specifieke doelgroepen

Op basis van klinische studies en post-marketingervaring wordt verwacht dat de frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverfunctiestoornis, dezelfde zullen zijn als in de algemene populatie.

Diagnostische indicatie

Systeem/orgaanklasse	Subject incidentie	Bijwerking
Immuunsysteem-aandoeningen	Zeer zelden < 1/10.000	Overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van anafylactische reacties/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms $\geq 1/1.000$, < 1/100 Zeer zelden < 1/10.000	Hypoglykemie* ¹ Hypoglykemisch coma
Hartaandoeningen	Zeer zelden < 1/10.000	Tachycardie* ²
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden < 1/10.000 Zeer zelden < 1/10.000	Lage bloeddruk* ² Hoge bloeddruk* ²
Maagdarmsstelselaandoening-en	Vaak $\geq 1/100$, < 1/10 Soms $\geq 1/1.000$, < 1/100 Zelden $\geq 1/10.000$, < 1/1.000	Misselijkheid Braken Buikpijn

*¹ Na een diagnostisch onderzoek kunnen deze meer uitgesproken zijn bij nuchtere patiënten (zie rubriek 4.4.).

*² Cardiovasculaire bijwerkingen werden enkel gemeld bij het gebruik van GlucaGen als hulpmiddel bij endoscopische of radiografische onderzoeken.

Pediatrie patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het diagnostisch gebruik van GlucaGen bij kinderen.

Andere specifieke doelgroepen

Op basis van klinische studies en post-marketingervaring wordt verwacht dat de frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverfunctiestoornis, dezelfde zullen zijn als in de algemene populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosering, kan de patiënt zich misselijk voelen en braken. Vanwege de korte halfwaardetijd van glucagon, zijn deze symptomen van voorbijgaande aard.

Indien de doseringen aanzienlijk groter zijn dan de goedgekeurde hoeveelheden, kan het serumkalium dalen en dit dient onderzocht en gecorrigeerd te worden indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Pancreashormonen, Glycogenolytische hormonen: H04AA01

Werkingsmechanisme

Glucagon is een hyperglykemisch bestanddeel dat de omzetting van het leverglycogeen in glucose bevordert; de glucose wordt daarna in het bloed vrijgesteld. Glucagon oefent een remmende werking uit op de tonus en de motiliteit van de gladde spieren van de gastro-intestinale tractus.

Farmacodynamische effecten

Wanneer glucagon gebruikt wordt voor de behandeling van ernstige hypoglykemie, wordt een effect op de bloedglucose gewoonlijk gezien binnen de 10 minuten.

Na een intraveneuze injectie vangt het effect van de inhibitie van de gastro-intestinale motiliteit aan binnen de minuut. De werkingsduur bedraagt 5-20 minuten in functie van de dosis. Het effect na een intramusculaire injectie vangt aan binnen de 5-15 minuten en de werkingsduur bedraagt 10-40 minuten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Stofwisseling

Glucagon ondergaat een enzymatische afbraak in het bloedplasma en in de organen waarin het verdeeld is. Glucagon wordt hoofdzakelijk via de lever en de nieren uitgescheiden; elk orgaan draagt ongeveer voor 30% bij tot de totale metabole klaring.

Eliminatie

Glucagon heeft een korte halfwaardetijd in bloed van ongeveer 3-6 minuten. De metabolische klaring van glucagon bij de mens bedraagt ongeveer 10 ml/kg/min.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er bestaan geen preklinische gegevens die nuttige informatie opleveren voor de voorschrijver.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Zoutzuur voor pH-aanpassing
Natriumhydroxyde voor pH-aanpassing
Water voor injecties

De gereconstitueerde oplossing bevat 1 mg/ml glucagon en 107 mg/ml lactosemonohydraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen bekende onverenigbaarheden met GlucaGen.

6.3 Houdbaarheid

GlucaGen 1 mg:

Voor reconstitutie is de houdbaarheid van het product 36 maanden.

GlucaGen Hypokit 1 mg:

Voor reconstitutie is de houdbaarheid van het product 36 maanden.

De gereconstitueerde GlucaGen moet onmiddellijk na de bereiding gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Indien, in zeldzame gevallen, de gereconstitueerde oplossing tekenen van fibrilvorming (visceus uitzicht) of vaste deeltjes vertoont, moet ze weggegooid worden.

GlucaGen 1 mg:

GlucaGen moet bewaard worden bij een temperatuur van 2°C tot 8°C (in een koelkast). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

GlucaGen Hypokit 1 mg:

GlucaGen Hypokit moet bewaard worden bij een temperatuur van 2°C tot 8°C (in een koelkast). De gebruiker mag GlucaGen Hypokit bewaren bij een temperatuur beneden 25°C tot 18 maanden op voorwaarde dat de vervaldatum niet verstreken is. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Houder voor GlucaGen:

Injectieflacon in glas type I, Ph. Eur., afgesloten door een dop in broombutyl en afgedekt door een aluminium ring.

Houders voor het oplosmiddel:

Injectieflacon in glas type I, Ph. Eur., afgesloten door een schijf van broombutyl met teflon en afgedekt door een aluminium ring
of

voorgevulde spuit in glas type I, Ph. Eur., met een zuiger (broombutyl rubber) en een naald.

De injectieflacons zijn voorzien van een beschermdopje uit plastic, dat verwijderd moet worden voor het gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

GlucaGen 1 mg:

Het water voor injecties (1,1 ml) opzuigen in een spuit voor eenmalig gebruik. Het water voor injecties in de flacon met de gelyofiliseerde glucagon spuiten.

De flacon lichtjes schudden totdat de glucagon volledig opgelost is en de oplossing helder is.

De oplossing opzuigen in de spuit.

GlucaGen Hypokit 1 mg:

Het water voor injecties (1,1 ml) in de flacon spuiten die de gelyofiliseerde glucagon bevat. De flacon lichtjes schudden totdat de glucagon volledig opgelost is en de oplossing helder is. De oplossing in de spuit opzuigen.

Merk op dat een spuit met een dunnere naald en een fijnere kalibrering meer geschikt kan zijn voor het gebruik in diagnostisch onderzoek.

De gereconstitueerde oplossing is helder en kleurloos en is een injecteerbare oplossing van 1 mg (1 IE) per ml die subcutaan, intramusculair of intraveneus (injectie) toegediend wordt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk Pharma
Internationalelaan 55/6
1070 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

GlucaGen: BE169145
GlucaGen Hypokit: BE169154

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 1995
Datum van laatste hernieuwing: 5 december 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2015
Goedkeuringsdatum: 04/2015