

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL.

GlucaGen®, 1 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

GlucaGen®, HypoKit met 1 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: Glucagon, rDNA (geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in *Saccharomyces Cerevisiae*-cellen).

Glucagon, rDNA is qua structuur identiek aan menselijk glucagon.

- Glucagon 1 mg (1 IE) in de vorm van hydrochloride

Eén flacon bevat 1 mg glucagon, overeenkomend met 1 mg glucagon per ml na reconstitutie.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Vóór reconstitutie dient het product een wit of vrijwel wit poeder te zijn. De oplossing dient helder en kleurloos te zijn, zonder deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Indicaties

Therapeutische indicaties

Behandeling van ernstige hypoglykemische reacties, die kunnen optreden tijdens de behandeling met insuline van personen met diabetes mellitus.

Diagnostische indicaties

Als een motiliteitsremmer bij onderzoek van het maag-darmkanaal.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Los het gevriesdroogde product op in het bijgevoegde oplosmiddel, zoals beschreven bij 6.6.

Therapeutische indicatie (Ernstige hypoglykemie)

Dosering voor volwassen patiënten:

1 mg toedienen.

Dosering voor kinderen:

1 mg (kinderen boven 25 kg of ouder dan 6-8 jaar) of 0,5 mg (kinderen onder 25 kg of jonger dan 6-8 jaar) toedienen.

Toedienen door subcutane of intramusculaire injectie. De patiënt zal gewoonlijk binnen 10 minuten reageren. Wanneer de patiënt heeft gereageerd op de behandeling moeten oraal koolhydraten worden gegeven om het leverglycogeen aan te vullen en herhaling van de hypoglykemie te voorkomen. Indien de patiënt niet binnen 10 minuten reageert, dient glucose intraveneus te worden toegediend.

Medisch advies is noodzakelijk bij alle patiënten met ernstige hypoglykemie.

Diagnostische indicatie (motiliteitsremming)

GlucaGen moet worden toegediend door medisch geschoold personeel. De werking begint na intraveneuze injectie van 0,2-0,5 mg binnen één minuut en het effect houdt 5 tot 20 minuten aan, afhankelijk van het orgaan dat wordt onderzocht. Na een intramusculaire injectie van 1-2 mg begint de werking na 5 -15 minuten en duurt tussen 10 en 40 minuten, afhankelijk van het orgaan.

Wanneer het diagnostisch onderzoek is beëindigd dienen koolhydraten oraal toegediend worden als dit in overeenstemming is met de toegepaste diagnostische procedure.

Doseringen variëren van 0,2-2 mg, afhankelijk van de gebruikte onderzoekstechniek en de toedieningsweg. De gebruikelijke diagnostische dosering voor ontspanning van de maag, twaalfvingerige darm en dunne darm is 0,2-0,5 mg intraveneus, of 1 mg intramusculair; de gebruikelijke dosering om het colon te ontspannen is 0,5-0,75 mg intraveneus, of 1-2 mg intramusculair.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor glucagon of lactose.
Feochromocytoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Therapeutische indicatie

Om herhaling van de hypoglykemie te voorkomen dienen oraal koolhydraten te worden gegeven om de glycogeenvoorraad in de lever aan te vullen, wanneer de patiënt heeft gereageerd op de behandeling.

Diagnostische indicatie

Personen aan wie glucagon is toegediend in verband met een diagnostische procedure kunnen ongemak ondervinden, in het bijzonder als zij hebben gevast. In die gevallen zijn overgeven, hypoglykemie en veranderingen van de bloeddruk gerapporteerd. Zodra een diagnostische procedure is afgerond moeten koolhydraten worden toegediend via de mond aan patiënten, die hebben gevast. Dit dient wel in overeenstemming te zijn met de uitgevoerde diagnostische procedure. Als na de operatie nog gevast moet worden, of in geval van ernstige hypoglykemie, kan het noodzakelijk zijn intraveneus glucose toe te dienen.

Glucagon werkt antagonistisch ten opzichte van insuline en voorzichtigheid moet worden betracht indien GlucaGen wordt gebruikt bij patiënten met insulinoom of glucagonoom.

Voorzichtigheid is geboden bij toepassing van GlucaGen als hulpmiddel bij endoscopie of radiografie bij patiënten met diabetes of bij oudere patiënten met een gediagnosticeerde hartaandoening.

GlucaGen dient niet te worden toegediend via een intraveneus infuus.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Insuline: werkt antagonistisch ten opzichte van glucagon.

Indometacine: Glucagon kan het vermogen verliezen om het bloedglucosegehalte te verhogen of paradoxaal zelfs hypoglykemie veroorzaken.

Warfarine: Glucagon kan het antistollingseffect van warfarine verhogen.

Er zijn geen interacties bekend tussen GlucaGen en andere geneesmiddelen bij toepassing van GlucaGen bij de goedgekeurde indicaties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Glucagon passeert de menselijke placentabarière niet. Het gebruik van glucagon bij zwangere vrouwen met diabetes is gemeld en er zijn geen schadelijk effecten bekend met betrekking tot het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van de vrucht en de neonat.

Glucagon wordt zeer snel uit het bloed geklaard (voornamelijk door de lever) ($T_{1/2} = 3-6$ min.), waardoor de hoeveelheid die in de melk van borstvoeding gevende moeders wordt uitgescheiden na een behandeling van ernstige hypoglykemische reacties uiterst klein zal zijn. Omdat glucagon wordt ontleed in het spijsverteringskanaal en niet in zijn intacte vorm kan worden geabsorbeerd, zal het geen enkel metabool effect op het kind hebben.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd op het gebied van de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Na het uitvoeren van diagnostische procedures is hypoglykemie weinig frequent gerapporteerd. Autorijden dient te worden vermeden tot de patiënt een koolhydraatbevattende maaltijd heeft genuttigd.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen die geacht worden met GlucaGen verband te houden, tijdens klinisch onderzoeken/of postmarketing onderzoek, is hieronder weergegeven. Bijwerkingen die niet tijdens klinisch onderzoek zijn waargenomen, maar die spontaan gemeld zijn, zijn weergegeven als “zeer zelden”. Tijdens gebruik na toelating tot de markt zijn bijwerkingen zeer zelden gemeld (<1:10.000). Echter, de ervaring na toelating tot de markt is onderhevig aan onderrapportage en de vermelde percentages dienen dan ook in dat licht te worden geïnterpreteerd. Het geraamde aantal behandelingsepisodes is 46,9 miljoen gedurende een periode van 16 jaar.

Therapeutische indicaties

| Orgaansysteem | Incidentie bij proefpersonen | Bijwerkingen |
|----------------------------|---|---|
| Immuunsysteem-aandoeningen | Zeer zelden $\leq 1/10.000$ | Overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische reactie/shock |
| Maag-/darmstoornissen | Vaak $> 1/100$ en $< 1/10$ Soms $> 1/1000$ en $\leq 1/100$ Zelden $> 1/10.000$ en $\leq 1/1000$ | Misselijkheid Braken Buikpijn |

Diagnostische indicaties

| Orgaansysteem | Incidentie bij proefpersonen | Bijwerkingen |
|--|---|--|
| Immuunsysteem-aandoeningen | Zeer zelden $\leq 1/10.000$ | Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reactie/shock |
| Stofwisselings- en voedingsstoornissen | Soms $> 1/1000$ en $\leq 1/100$ Zeer zelden $\leq 1/10.000$ | Hhypoglykemie* ¹ Hypoglykemisch coma |
| Hartaandoeningen | Zeer zelden $\leq 1/10.000$ Zeer zelden $\leq 1/10.000$ | Bradycardie* ² Tachycardie* ² |
| Stoornissen van de bloedsomloop | Zeer zelden $\leq 1/10.000$ Zeer zelden $\leq 1/10.000$ | Hypotensie* ² Hypertensie* ² |
| Maag-/darmstoornissen | Vaak $> 1/100$ en $< 1/10$ Soms $> 1/1000$ en $\leq 1/100$ Zelden $> 1/10.000$ en $\leq 1/1000$ | Misselijkheid Braken Buikpijn |

*¹ De effecten kunnen meer uitgesproken zijn bij patiënten die voor een diagnostische procedure hebben gevast (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

*² Bijwerkingen ivm hartaandoeningen zijn alleen gemeld wanneer GlucaGen wordt gebruikt als hulpmiddel bij endoscopie of radiografie.

4.9 Overdosering

Bijwerkingen van een overdosis zijn niet gemeld. Zie rubriek 4.8.

In geval van doseringen aanzienlijk boven de therapeutische dosering, kan het kaliumgehalte in het plasma dalen en dient dit te worden gecontroleerd en zonodig gecorrigeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: H 04 AA 01.

Glucagon is een hyperglykemisch middel dat hepatisch glycogeen mobiliseert, dat in de vorm van glucose in het bloed wordt afgegeven. Glucagon is niet werkzaam bij patiënten bij wie de voorraad leverglycogeen onvoldoende is. Daarom heeft glucagon weinig of geen effect als de patiënt gedurende een langere periode vast of lijdt aan adrenale insufficiëntie, chronische hypoglykemie of aan door alcohol geïnduceerde hypoglykemie.

Anders dan bij adrenaline heeft glucagon geen effect op spier-fosforylase. Daarom kan het niet worden gebruikt voor de omzetting van koolhydraten uit de veel grotere voorraden glycogeen die in het spierweefsel zijn opgeslagen.

Glucagon stimuleert de afgifte van catecholaminen. In de aanwezigheid van een feochromocytoom kan glucagon de tumor grote hoeveelheden catecholaminen laten afgeven, waardoor een acute hypertensieve reactie wordt veroorzaakt.

Glucagon remt de tonus en de motiliteit van gladde spieren in het maag-darmkanaal.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De metabole klaringssnelheid van glucagon bij mensen is ongeveer 10 ml/kg/min. Het wordt enzymatisch afgebroken in het bloedplasma en in de organen waar het naar wordt verdeeld. De lever

en nieren zijn belangrijke plaatsen van de glucagonklaring, elk orgaan draagt ongeveer 30% bij aan de totale metabole klaringssnelheid.

Glucagon heeft een korte halfwaardetijd in bloed van ongeveer 3-6 minuten.

De werking treedt in binnen 1 minuut na een intraveneuze injectie. De werkingsduur ligt tussen 5-20 minuten, afhankelijk van dosering en het onderzochte orgaan. Na intramusculaire injectie treedt de werking in binnen 5-15 minuten, met een werkingsduur van 10-40 minuten, afhankelijk van dosering en orgaan.

Indien glucagon wordt toegepast bij de behandeling van ernstige hypoglykemie, wordt normaal gesproken binnen 10 minuten een effect gezien op het bloedglucosegehalte.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Er bestaan geen gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek die relevante informatie bevatten voor de voorschrijver.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

Zoutzuur voor pH-aanpassing.

Natriumhydroxide voor pH-aanpassing.

Water voor injecties.

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen bekende gevallen van onverenigbaarheid met GlucaGen.

6.3 Houdbaarheid

Voor reconstitutie is het product 3 jaar houdbaar.

Het gereconstitueerde GlucaGen dient direct na bereiding te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De verzegelde verpakking dient te worden beschermd tegen licht en bewaard in een koelkast (+2°C tot 8°C).

De gebruiker kan GlucaGen HypoKit tot 18 maanden bij kamertemperatuur (25°C) bewaren, binnen de houdbaarheidstermijn

Vermijd bevriezen.

Indien in zeldzame gevallen draadjes (visceus uiterlijk) of onoplosbare deeltjes te zien zijn, moet het product worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon voor GlucaGen

Flacon gemaakt van glas type I, Ph. Eur., gesloten met een broombutyl stop en afgedekt met een aluminium dop.

Flacon met oplosmiddel

Flacon gemaakt van glas type I, Ph. Eur., gesloten met een broombutyl schijf met teflon en afgedekt met een aluminium dop

of

voorgevulde spuit van glas type I, Ph. Eur., met broombutyl zuiger en naald.

De flacons zijn voorzien van een misbruikbestendig beschermkapje dat moet worden verwijderd voor gebruik.

Mogelijk worden niet alle verpakkingen in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

GlucaGen, 1mg

Zuig het water voor injecties (1,1 ml) op in een wegwerpinjectiespuit. Injecteer het water voor injecties in de flacon met het gevriesdroogde glucagon.

Schud de flacon zachtjes totdat het glucagon volledig is opgelost en de oplossing helder is. Zuig de oplossing op in de injectiespuit.

GlucaGen, Hypokit 1mg

Injecteer het water voor injecties (1,1 ml) in de flacon met het gevriesdroogde glucagon. Schud de flacon zachtjes totdat het glucagon volledig is opgelost en de oplossing helder is. Zuig de oplossing op in de injectiespuit.

Overigens kan een injectiespuit met een dunnere naald en een nauwkeuriger schaalverdeling beter geschikt zijn in diagnostische procedures.

De gereconstitueerde oplossing is helder en kleurloos en voorziet in een injectie van 1 mg (1 IE) per ml voor subcutane, intramusculaire of intraveneuze toediening.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

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

Novo Nordisk B.V.

Postbus 443

2400 AK Alphen a.d. Rijn

tel. nr. 0172-449494

e-mail: informatie@novonordisk.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 02011

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

Datum van eerste verlening: 5 april 1988

Datum laatste hernieuwing: 15 oktober 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening: betreft 4.1 en 4.8 29 januari 2009

