SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

Werkzame stof: humane glucagon geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* door middel van recombinant-DNA-technologie.

Eén injectieflacon bevat 1 mg glucagon als hydrochloride, overeenkomend met 1 mg (1 IE) glucagon per 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 moet het samengeperste poeder wit of vrijwel wit zijn. Het oplosmiddel moet helder en kleurloos zijn, zonder deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Indicaties

Therapeutische indicatie

GlucaGen is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemische reacties, die kunnen optreden tijdens de behandeling met insuline bij kinderen en volwassenen met diabetes mellitus.

Diagnostische indicatie

GlucaGen is geïndiceerd als motiliteitsremmer bij onderzoek van het maagdarmkanaal bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- *Therapeutische indicatie (ernstige hypoglykemie)*

Dosering bij volwassen patiënten: Dien 1 mg toe via subcutane of intramusculaire injectie.

Speciale doelgroepen

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

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

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

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

- *Diagnostische indicatie (gastro-intestinale motiliteitsremming)*

Dosering voor volwassen patiënten: De diagnostische dosis voor ontspanning van de maag, het begin van het duodenum, duodenum en dunne darm is 0,2 – 0,5 mg als intraveneuze injectie of 1 mg intramusculair; de dosis om het colon te ontspannen is 0,5 – 0,75 mg intraveneus of 1 – 2 mg intramusculair.

Speciale doelgroepen

Pediatrische patiënten (<18 jaar): De veiligheid en effectiviteit van GlucaGen als motiliteitsremmer van het maagdarmkanaal bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

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

Wijze van toediening

Los het samengeperste poeder op in het bijgevoegde oplosmiddel, zoals beschreven in rubriek 6.6.

Therapeutische indicatie (ernstige hypoglykemie):

Dien toe als subcutane of intramusculaire injectie. De patiënt zal normaal gesproken binnen 10 minuten reageren. Als de patiënt gereageerd heeft op de behandeling, geef dan orale koolhydraten om het glycogeen in de lever aan te vullen en opnieuw optreden van hypoglykemie te voorkomen. Als de patiënt niet binnen 10 minuten reageert, moet glucose intraveneus worden toegediend.

Diagnostische indicatie (motiliteitsremming van het maagdarmkanaal):

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Feochromocytoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

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

Therapeutische indicatie

Om het opnieuw optreden van hypoglykemie te voorkomen moeten orale koolhydraten worden toegediend om de glycogeenvoorraad in de lever aan te vullen, als de patiënt heeft gereageerd op de behandeling.

Glucagon zal niet effectief zijn in patiënten wier leverglycogeen is uitgeput. Om deze reden heeft glucagon geen of weinig effect als de patiënt gedurende langere tijd heeft gevast, lijdt aan adrenerge dysfunctie, chronische hypoglykemie of een door alcohol geïnduceerde hypoglykemie.

Glucagon heeft, in tegenstelling tot adrenaline, geen effect op spierfosforylase en kan daarom niet bijdragen aan de overdracht van koolhydraat uit de veel grotere glycogeenvoorraden die aanwezig zijn in de skeletspieren.

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 gemeld. Zodra een diagnostische procedure is afgerond moeten orale koolhydraten worden toegediend aan patiënten die hebben gevast. Dit moet 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 glucose intraveneus toe te dienen.

GlucaGen kan de myocardiale zuurstofbehoefte, de bloeddruk en de hartslag verhogen. Monitor patiënten met hartaandoeningen tijdens het gebruik van GlucaGen als diagnostisch hulpmiddel en behandel indien geïndiceerd.

GlucaGen kan kortdurende hyperglykemie veroorzaken bij patiënten met diabetes mellitus wanneer het als diagnostisch hulpmiddel wordt gebruikt. Monitor patiënten met diabetes op veranderingen in de bloedglucosespiegels tijdens gebruik en behandel indien geïndiceerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met glucagonoom bij gebruik als diagnostisch hulpmiddel.

Therapeutische en diagnostische indicaties

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

Glucagon stimuleert de afgifte van catecholaminen. In de aanwezigheid van een feochromocytoom kan door glucagon de tumor grote hoeveelheden catecholaminen afgeven, wat zal leiden tot een acute hypertensieve reactie. Glucagon is gecontra-indiceerd bij patiënten met feochromocytoom (zie rubriek 4.3).

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximale dosis (2 ml), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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.

Bètablokkers: Van patiënten die bètablokkers gebruiken kan worden verwacht dat deze een grotere toename in zowel de polsslag als de bloeddruk zullen krijgen. Deze toename is tijdelijk door de korte halfwaardetijd van glucagon. De toename in de bloeddruk en de polsslag kan behandeling noodzakelijk maken bij patiënten met coronaire vaatziekten.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Glucagon passeert de menselijke placentabarrière 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 neonaat. Glucagen kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap

Borstvoeding

Glucagon wordt zeer snel uit het bloed geklaard (voornamelijk door de lever) ($T_{1/2}$ = 3 – 6 min.), waardoor verwacht wordt dat de hoeveelheid die wordt uitgescheiden in de melk van borstvoeding gevende moeders 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. Glucagen kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies in dieren zijn niet uitgevoerd met GlucaGen. Studies in 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 hypoglykemie, kan het vermogen om te concentreren en te reageren verminderd zijn bij de patiënt. Daarom zou de patiënt na het optreden van een ernstige hypoglykemie niet moeten autorijden of een machine moeten bedienen tot de patiënt is gestabiliseerd.

Na het uitvoeren van diagnostische procedures is hypoglykemie weinig frequent gemeld. Autorijden en het bedienen van machines dient te worden vermeden tot de patiënt een koolhydraat bevattende maaltijd heeft genuttigd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen zijn zeer zeldzaam, hoewel misselijkheid, braken en buikpijn soms kunnen optreden. Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn gemeld als “zeer zelden (minder dan 1 geval per 10.000 patiënten). Wanneer gebruikt bij de diagnostische indicatie zijn hypoglykemie/hypoglykemisch coma gemeld, vooral bij patiënten die gevast hebben. Cardiovasculaire bijwerkingen, zoals tachycardie en veranderingen in de bloeddruk zijn alleen gemeld als GlucaGen werd gebruikt als hulpmiddel bij endoscopie of radiografie.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen waarbij een verband wordt geacht met een behandeling met GlucaGen, tijdens klinische studies/of postmarketing onderzoek, zijn hieronder weergegeven. Bijwerkingen die niet tijdens klinische studies 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.

Therapeutische indicaties

Orgaansysteem	**Incidentie bij proefpersonen**	**Bijwerking**
Immuunsysteem-aandoeningen	Zeer zelden(< 1/10.000)	Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reactie/shock
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak (≥ 1/100, < 1/10) Soms (≥ 1/1.000, <1/100) Zelden(≥ 1/10.000, <1/1.000)	Misselijkheid Braken Buikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Reacties op de injectieplaats

Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens uit klinische studies en ervaring na de toelating tot de markt, wordt verwacht dat de frequentie, aard en ernst van bijwerkingen bij kinderen hetzelfde zullen zijn als bij volwassenen.

Andere speciale doelgroepen

Op basis van gegevens uit klinische studies en ervaring na de toelating tot de markt wordt verwacht dat de frequentie, aard en ernst van bijwerkingen bij oudere patiënten en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie hetzelfde zullen zijn als bij de algemene populatie.

Diagnostische indicatie

Orgaansysteem	**Incidentie bij proefpersonen**	**Bijwerking**
Immuunsysteem-aandoeningen	Zeer zelden (<1/10.000)	Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselings-aandoeningen	Soms (≥1/1.000, <1/100) Zeer zelden (<1/10.000)	Hypoglykemie*[1] Hypoglykemisch coma
Hartaandoeningen	Zeer zelden (<1/10.000)	Tachycardie*[2]

Bloedvataan-doeningen	Zeer zelden (<1/10.000) Zeer zelden (<1/10.000)	Hypotensie*[2] Hypertensie*[2]
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak (≥1/100, <1/10) Soms (≥1/1.000, <1/100) Zelden(≥1/10.000, <1/1.000)	Misselijkheid Braken Buikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Reacties op de injectieplaats

*[1] De effecten kunnen meer uitgesproken zijn bij patiënten die voor een diagnostische procedure hebben gevast (zie rubriek 4.4).

*[2] Cardiovasculaire bijwerkingen zijn alleen gemeld wanneer GlucaGen wordt gebruikt als hulpmiddel bij endoscopie of radiografie.

Pediatrische patiënten

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

Andere speciale doelgroepen

Op basis van gegevens uit klinische studies en ervaring na de toelating tot de markt wordt verwacht dat de frequentie, aard en ernst van bijwerkingen bij oudere patiënten en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie hetzelfde zullen zijn als bij 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van een overdosis kan de patiënt misselijkheid en braken ervaren. Door de korte halfwaardetijd van glucagon zullen deze bijwerkingen van voorbijgaande aard zijn.

Bij doseringen aanzienlijk boven de goedgekeurde dosering, kan het kaliumgehalte in het plasma dalen en moet dit worden gecontroleerd en zonodig worden gecorrigeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Pancreashormonen, Glycogenolytische hormonen: H04AA01.

Werkingsmechanisme

Glucagon is een hyperglykemisch middel dat hepatisch glycogeen mobiliseert, dat als glucose aan het bloed wordt afgegeven. Glucagon remt de tonus en de motiliteit van gladde spieren in het gastro-intestinale kanaal.

Farmacodynamische effecten

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

Het intreden van het remmende effect op de gastro-intestinale motiliteit treedt binnen 1 minuut na een intraveneuze injectie op. De werkingsduur is 5 – 20 minuten afhankelijk van de dosis. Het intreden van de werking begint binnen 5 – 15 minuten na een intramusculaire injectie en houdt 10 – 40 minuten aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Biotransformatie

Glucagon wordt enzymatisch afgebroken in het bloedplasma en in de organen waar het naar wordt gedistribueerd. De lever en nieren zijn belangrijke plaatsen voor de glucagonklaring, elk orgaan draagt ongeveer 30% bij aan de totale metabole klaringssnelheid.

Eliminatie

Glucagon heeft in bloed een korte halfwaardetijd, ongeveer 3 – 6 minuten. De metabole klaringssnelheid van glucagon bij mensen is ongeveer 10 ml/kg/min.

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

Lactosemonohydraat
Zoutzuur voor pH-aanpassing.
Natriumhydroxide voor pH-aanpassing.
Water voor injecties.

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen bekende gevallen van onverenigbaarheid met GlucaGen.

6.3 Houdbaarheid

GlucaGen 1 mg:
Vóór reconstitutie is de houdbaarheidstermijn van het product 3 jaar.

GlucaGen HypoKit 1 mg:
Vóór reconstitutie is de houdbaarheidstermijn van het product 3 jaar.

Het gereconstitueerde GlucaGen moet onmiddellijk na bereiding worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Als, in zeldzame gevallen, in het gereconstitueerde product enige tekenen van fibrilvorming (viskeus uiterlijk) of onoplosbare deeltjes te zien zijn, moet het worden weggegooid.

GlucaGen 1 mg:
GlucaGen moet worden bewaard bij een temperatuur van 2°C – 8°C (in de koelkast). Bewaar in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

GlucaGen HypoKit 1 mg:
GlucaGen HypoKit moet worden bewaard bij een temperatuur van 2°C – 8°C (in de koelkast). De gebruiker kan GlucaGen HypoKit, mits binnen de houdbaarheidstermijn, tot 18 maanden bij een temperatuur beneden 25°C bewaren. Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon met GlucaGen:

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

Injectieflacon met oplosmiddel:

Injectieflacon gemaakt van type I glas, Ph. Eur., gesloten met een broombutyl schijf met teflon en afgedekt met een aluminium dop
of
een voorgevulde spuit gemaakt van type I glas, Ph. Eur., met zuiger (broombutyl) en naald.

De injectieflacons 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 injectieflacon met het samengeperste glucagon poeder.
Schud de injectieflacon zachtjes totdat het glucagon volledig is opgelost en de oplossing helder is.
Zuig de oplossing terug op in de injectiespuit.

GlucaGen Hypokit 1mg:
Injecteer het water voor injecties (1,1 ml) in de injectieflacon met het samengeperste glucagon poeder.
Schud de injectieflacon zachtjes totdat het glucagon volledig is opgelost en de oplossing helder is.
Zuig de oplossing terug op in de injectiespuit.

Mogelijk kan een injectiespuit met een dunnere naald en een nauwkeurigere schaalverdeling beter geschikt zijn bij 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 (injectie).

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 B.V.
Flemingweg 8
2408 AV Alphen aan den Rijn

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

RVG 02011

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 april 1988
Datum laatste hernieuwing: 15 oktober 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 22 december 2022