

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GlucaGen 1 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

GlucaGen Hypokit 1 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: glucagone umano prodotto da *Saccharomyces Cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Un flaconcino contiene 1 mg di glucagone come cloridrato corrispondente a 1 mg (1 UI) di glucagone/ml dopo la ricostituzione.

Per l'elenco totale degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Prima della ricostituzione la polvere compatta deve apparire bianca o quasi bianca. Il solvente deve essere chiaro ed incolore senza particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni

Indicazione terapeutica

GlucaGen è indicato per il trattamento degli episodi ipoglicemici gravi, che possono verificarsi in bambini o adulti con diabete mellito trattati con insulina.

Indicazione diagnostica

GlucaGen è indicato per l'inibizione della motilità durante le indagini diagnostiche a carico dell'apparato gastrointestinale in adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Indicazione terapeutica (Grave ipoglicemia)

Dosaggio per pazienti adulti: Somministrare 1 mg per iniezione sottocutanea o intramuscolare

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica (<18 anni): GlucaGen può essere utilizzato per il trattamento dell'ipoglicemia grave in bambini e adolescenti.

Dose per pazienti pediatrici: Somministrare 0,5 mg (in bambini con peso corporeo inferiore a 25 kg o età inferiore a 6-8 anni) o 1 mg (in bambini con peso corporeo superiore a 25 kg o età superiore a 6-8 anni).

Pazienti anziani (≥ 65 anni): GlucaGen può essere utilizzato in pazienti anziani.

Compromissione della funzionalità renale ed epatica: GlucaGen può essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica.

- *Indicazione diagnostica (Inibizione della motilità gastrointestinale)*

Dose per pazienti adulti: la dose diagnostica per inibire la motilità dello stomaco, del bulbo duodenale, del duodeno e dell' intestino tenue è 0,2 -0,5 mg per via endovenosa oppure 1 mg per via intramuscolare; la dose per inibire la motilità del colon è 0,5 - 0,75 mg per via endovenosa o 1-2 mg per via intramuscolare.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica (<18 anni): l'efficacia e la sicurezza di GlucaGen per l'inibizione della motilità gastrointestinale in bambini e adolescenti non è stata stabilita. Non vi sono dati disponibili.

Pazienti anziani (≥ 65 anni): GlucaGen può essere utilizzato in pazienti anziani.

Compromissione della funzionalità renale ed epatica: GlucaGen può essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica.

Modo di somministrazione

Sciogliere la polvere compatta nel solvente allegato, come descritto nel paragrafo 6.6.

Indicazione terapeutica (Grave ipoglicemia):

Somministrare mediante iniezione sottocutanea o intramuscolare. Normalmente il paziente risponde entro 10 minuti. Dopo che il paziente ha risposto alla terapia, si consiglia di somministrare carboidrati per via orale al fine di ripristinare il glicogeno epatico e prevenire un'eventuale ricomparsa dell'ipoglicemia. Se il paziente non risponde entro 10 minuti, si deve somministrare glucosio per via endovenosa.

Indicazione diagnostica (Inibizione della motilità gastrointestinale):

Glucagen deve essere somministrato da personale medico. L'inizio dell'azione dopo somministrazione endovenosa di 0,2–0,5 mg avviene entro 1 minuto e la durata dell'effetto è tra 5 e 20 minuti. L'inizio dell'azione dopo una somministrazione intramuscolare di 1– 2 mg avviene dopo 5–15 minuti e si protrae per circa 10–40 minuti.

Al termine della procedura diagnostica somministrare carboidrati per via orale, se ciò è compatibile con la procedura diagnostica applicata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Feocromocitoma.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero del lotto del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato.

Il medicinale deve essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione a causa dell'instabilità di GlucaGen in soluzione e non deve essere somministrato per infusione endovenosa.

Indicazione terapeutica

Al fine di prevenire la ricomparsa dell'ipoglicemia, devono essere somministrati carboidrati per via orale per ripristinare il glicogeno epatico, quando il paziente ha risposto al trattamento.

Il glucagone non è efficace in caso di mancanza della riserva epatica di glicogeno. Per tale ragione, il glucagone è poco efficace o non lo è affatto, in pazienti a digiuno protratto o con insufficienza surrenalica, ipoglicemia cronica o ipoglicemia indotta da alcol.

Il glucagone, a differenza dell'adrenalina, non ha effetto sulla fosforilasi muscolare e pertanto non può favorire il trasferimento dei carboidrati dalle maggiori riserve di glicogeno che sono presenti nei muscoli scheletrici.

Indicazione diagnostica

Pazienti ai quali è stato somministrato glucagone in coincidenza con una procedura diagnostica possono provare disagio, in particolare se sono a digiuno. In questa situazione sono stati osservati nausea, ipoglicemia e variazioni della pressione sanguigna. Alla fine della procedura diagnostica ai pazienti a digiuno devono essere somministrati carboidrati per via orale, sempre che ciò è compatibile con la procedura diagnostica applicata. Nel caso in cui, alla fine della procedura diagnostica, sia necessario mantenere i pazienti a digiuno o in caso di grave ipoglicemia, può essere richiesta la somministrazione endovenosa di glucosio.

GlucaGen può aumentare la richiesta di ossigeno del miocardio, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. Monitorare i pazienti con malattie cardiache durante l'uso di GlucaGen come ausilio diagnostico e trattare se indicato.

GlucaGen può causare iperglicemia a breve termine nei pazienti con diabete mellito quando usato come ausilio diagnostico. Monitorare i pazienti con diabete per i cambiamenti nei livelli di glucosio nel sangue durante l'uso e trattare se indicato.

Si deve prestare attenzione nei pazienti con glucagonoma quando usato come ausilio diagnostico.

Indicazioni terapeutiche e diagnostiche

Il glucagone agisce come antagonista dell'insulina e occorre fare attenzione se GlucaGen viene somministrato in pazienti con insulinoma.

Il glucagone stimola la secrezione di catecolamine. In presenza di feocromocitoma, il glucagone può determinare la secrezione di una grande quantità di catecolamine, che provocheranno una reazione ipertensiva acuta. Il glucagone è controindicato in pazienti con feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3).

Eccipienti

GlucaGen contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose massima (2 ml), che equivale a dire essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Insulina: reagisce come antagonista del glucagone.

Indometacina: il glucagone può perdere la sua capacità di far aumentare la glicemia o paradossalmente può persino produrre ipoglicemia.

Warfarin: il glucagone può aumentare l'effetto anticoagulante del warfarin.

Beta-bloccanti: i pazienti che assumono beta-bloccanti possono manifestare un elevato aumento temporaneo della pressione sanguigna e del battito cardiaco a causa della breve emivita del glucagone. L'aumento della pressione sanguigna e del battito cardiaco richiede terapia nei pazienti con malattia coronarica.

Non sono conosciute interazioni tra GlucaGen e altri farmaci quando il GlucaGen è utilizzato nelle indicazioni approvate.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il glucagone non attraversa la barriera placentare. L'uso del glucagone è stato riportato nelle donne diabetiche in stato di gravidanza e non vi sono effetti dannosi conosciuti rispetto al decorso della gravidanza, alla salute del feto e del neonato. GlucaGen può essere utilizzato in gravidanza.

Allattamento

Il glucagone è eliminato molto rapidamente dal circolo ematico (soprattutto dal fegato) con un'emivita di 3–6 minuti; pertanto la quantità escreta nel latte materno, dopo trattamento di una reazione ipoglicemica grave, è estremamente bassa. Poiché il glucagone viene degradato nel tubo digerente, e non può essere assorbito nella sua forma integra, non esercita alcun effetto metabolico nel lattante. GlucaGen può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi sulla riproduzione animale non sono stati condotti con GlucaGen. Studi nei ratti hanno mostrato che il glucagone non compromette la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di grave ipoglicemia. Per questo motivo, il paziente dopo una grave ipoglicemia non deve guidare veicoli e utilizzare macchinari, finché non si è stabilizzato.

In seguito a procedure diagnostiche, sono stati riportati non frequentemente casi di ipoglicemia. Pertanto la guida di veicoli e l'utilizzo dei macchinari deve essere evitato finché il paziente non ha consumato un pasto contenente carboidrati per via orale.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi sono molto rare, anche se nausea, vomito e dolore addominale possono verificarsi occasionalmente. Le reazioni di ipersensibilità, incluse le reazioni anafilattiche, sono state riportate come “molto rare” (meno di un caso su 10.000 pazienti).

Quando utilizzato per l'indicazione diagnostica, sono stati riportati casi di ipoglicemia/coma ipoglicemico, specialmente in pazienti che hanno digiunato.

Eventi avversi cardiovascolari, come tachicardia e cambiamenti della pressione sanguigna, sono stati riportati unicamente quando GlucaGen è utilizzato in aggiunta per indagini endoscopiche o radiologiche.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Di seguito vengono riportate le frequenze degli effetti indesiderati correlati al trattamento con GlucaGen in corso di studi clinici e/o durante l'uso post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati che non sono stati osservati in studi clinici, ma che sono stati riportati da segnalazioni spontanee sono presentati come “molto

rari". Durante l'uso commerciale le segnalazioni di reazioni avverse al farmaco sono molto rare (<1/10.000). Tuttavia, nel valutare questo tasso di incidenza occorre tenere presente che l'esperienza post-commercializzazione è soggetta a sotto-segnalazione.

Indicazione terapeutica

Classificazione per organo sistema/apparato	Incidenza	Reazione avversa al farmaco
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro $\leq 1/10.000$	Reazioni di ipersensibilità incluso reazione/shock anafilattico
Patologie gastrointestinali	Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$ Non comune $\geq 1/1000$ e $\leq 1/100$ Raro $\geq 1/10.000$ e $\leq 1/1000$	Nausea Vomito Dolore addominale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota (non può essere definita dai dati disponibili)	Reazioni al sito di iniezione

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, è atteso che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei bambini sia la stessa che negli adulti.

Altre popolazioni particolari

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, è atteso che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica sia la stessa di quella della popolazione generale.

Indicazione diagnostica

Classificazione per organo sistema/apparato	Incidenza	Reazione avversa al farmaco
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro $\leq 1/10.000$	Reazioni di ipersensibilità incluso reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$ Molto raro $\leq 1/10.000$	Ipoglicemia* ¹ Coma ipoglicemico
Patologie cardiache	Molto raro $\leq 1/10.000$	Tachicardia* ²
Patologie vascolari	Molto raro $\leq 1/10.000$ Molto raro $\leq 1/10.000$	Ipotensione* ² Ipertensione* ²
Patologie gastrointestinali	Comune $\geq 1/100$ a $< 1/10$ Non comune $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$ Raro $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$	Nausea Vomito Dolore addominale
Patologie generali e condizioni del sito di somministrazione	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Reazioni al sito di iniezione

*¹ Può essere molto pronunciata in quei pazienti che hanno digiunato a seguito di una procedura diagnostica (vedere paragrafo 4.4).

*² Sono stati riportati eventi avversi cardiovascolari solo in casi di utilizzo di GlucaGen come farmaco aggiuntivo nelle procedure endoscopiche o radiografiche.

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati disponibili sull'uso diagnostico di GlucaGen nei bambini.

Altre popolazioni particolari

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, è atteso che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica sia la stessa di quella della popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nel sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente può manifestare nausea e vomito. Questi sintomi sono transitori data la breve emivita del glucagone.

In caso di dosaggio sostanzialmente al di sopra dell'intervallo approvato, la potassiemia può ridursi e dovrebbe essere monitorata e corretta, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni pancreatici, ormoni glicogenolitici: H04AA01.

Meccanismo di azione

Il glucagone è un agente iperglicemizzante che mobilita le riserve epatiche di glicogeno, con conseguente rilascio nel sangue di glucosio.

Il glucagone inibisce il tono e la motilità della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale.

Effetti farmacodinamici

Quando utilizzato nel trattamento di grave ipoglicemia, l'effetto sulla concentrazione di glucosio ematico compare generalmente entro 10 minuti.

L'inizio dell'azione inibitoria della motilità gastrointestinale avviene entro 1 minuto dopo la somministrazione endovenosa. La durata dell'azione si protrae per 5–20 minuti a seconda della dose. L'inizio dell'azione avviene entro 5–15 minuti dopo la somministrazione intramuscolare e si protrae per 10–40 minuti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Metabolismo

Il glucagone viene inattivato per degradazione enzimatica nel plasma e negli organi in cui si distribuisce. Il glucagone è metabolizzato soprattutto nel fegato e nel rene, ciascuno di questi organi contribuisce al 30% circa della intera clearance metabolica.

Eliminazione

Il glucagone ha un'emivita plasmatica breve di circa 3–6 minuti. Il tasso di clearance metabolica del glucagone nell'uomo è approssimativamente di 10 ml/kg/min.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non esistono dati preclinici importanti in grado di fornire informazioni utili al prescrittore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato.
Acido cloridrico per l'aggiustamento del pH.
Sodio idrossido per l'aggiustamento del pH.
Acqua per preparazioni iniettabili.

La soluzione ricostituita contiene glucagone 1 mg/ml e lattosio monoidrato 107 mg/ml.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con GlucaGen.

6.3 Periodo di validità

GlucaGen 1 mg:
Prima della ricostituzione, il periodo di validità del prodotto è di 36 mesi.

GlucaGen Hypokit 1 mg:
Prima della ricostituzione, il periodo di validità del prodotto è di 36 mesi.

GlucaGen ricostituito deve essere utilizzato immediatamente dopo la preparazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Se, nei rari casi in cui il prodotto ricostituito presenti segni di formazione di fibrille (aspetto viscoso) o particelle indissolte nella soluzione, il prodotto deve essere scartato..

GlucaGen 1 mg:
Glucagen deve essere conservato a temperature da 2°C a 8°C (in frigorifero). Conservare nella confezione originaria per tenerlo al riparo dalla luce.

GlucaGen HypoKit 1 mg:
Glucagen HypoKit deve essere conservato a temperature da 2°C a 8°C (in frigorifero). Può essere conservato a temperatura non superiore a 25°C per 18 mesi purché non si superi la data di scadenza. Conservare nella confezione originaria per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore di GlucaGen:

Flaconcino di vetro tipo I, Ph. Eur., chiuso con un tappo di gomma bromobutilica e coperto da un cappuccio di alluminio.

Contenitori del solvente:

Flaconcino di vetro tipo I, Ph. Eur., chiuso con disco bromobutilico con teflon coperto da un cappuccio di alluminio.

oppure

siringa pre-riempita di vetro tipo I, Ph.Eur., con stantuffo (gomma bromobutilica) e ago.

I flaconcini sono provvisti di un cappuccio di sicurezza di plastica da togliere prima dell'uso.

Non tutte le confezioni di GlucaGen possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione

GlucaGen 1 mg:

Aspirare l'acqua per preparazioni iniettabili (1,1 ml) con una siringa monouso. Iniettare l'acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente il glucagone in polvere compatta.

Agitare delicatamente il flaconcino finché il glucagone non è completamente disciolto e la soluzione si presenta limpida. Aspirare nuovamente la soluzione nella siringa.

GlucaGen HypoKit 1 mg:

Iniettare l'acqua per preparazioni iniettabili (1,1 ml) nel flaconcino contenente il glucagone in polvere compatta. Agitare delicatamente il flaconcino finché il glucagone non è completamente disciolto e la soluzione si presenta limpida. Aspirare nuovamente la soluzione nella siringa.

Si noti che una siringa con un ago più sottile e una scala graduata di lettura più dettagliata può essere più adatta per uso in procedure diagnostiche.

La soluzione ricostituita appare chiara e incolore e contiene 1 mg (1 UI) per ml da somministrare per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa (iniezione).

Qualsiasi medicinale non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare AIC

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK 2880 Bagsvaerd, Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 027489020 "1 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flacone + 1 fiala da 1 ml

AIC n. 027489018 "Hypokit 1 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flacone + 1 siringa con ago

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Luglio 1991

Data dell'ultimo rinnovo: 15 Ottobre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO