

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Baqsimi 3 mg polvere nasale in contenitore monodose

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni contenitore monodose rilascia 3 mg di glucagone polvere nasale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere nasale in contenitore monodose (polvere nasale).

Polvere bianca o quasi bianca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Baqsimi è indicato per il trattamento della ipoglicemia severa negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età uguale o superiore a 4 anni con diabete mellito.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Adulti, adolescenti e bambini di età uguale o superiore a 4 anni*

La dose raccomandata è 3 mg di glucagone somministrati in una narice.

*Anziani ( $\geq 65$  anni)*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base all'età.

I dati sulla sicurezza e l'efficacia in pazienti di 65 anni sono molto limitati e assenti in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni.

*Insufficienza renale ed epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose sulla base della funzione renale ed epatica.

*Popolazione pediatrica 0 - < 4 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Baqsimi in neonati e bambini di età compresa tra 0 e < 4 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Solo per uso nasale. Glucagone polvere nasale è somministrato in un'unica narice. Glucagone viene assorbito passivamente attraverso la mucosa nasale. Non è necessario inalare o respirare profondamente dopo la somministrazione.

### **Istruzioni per la somministrazione di glucagone polvere nasale**

1. Rimuovere la pellicola di plastica tirando la striscia rossa.
2. Estrarre il contenitore monodose dal contenitore cilindrico. Non premere il pistone finché non si è pronti per la somministrazione della dose.
3. Tenere il contenitore monodose tra le dita e il pollice. Non provarlo prima dell'uso in quanto

- contiene una singola dose di glucagone e non può essere riutilizzato.
4. Inserire delicatamente l'estremità del contenitore monodose in una delle narici fino a quando il dito o le dita non toccano la parte esterna del naso.
  5. Premere il pistone fino in fondo. La somministrazione della dose è completa quando la linea verde non viene più visualizzata.
  6. Se il paziente non è cosciente, posizionarlo su un fianco per evitare il soffocamento.
  7. Dopo la somministrazione della dose, la persona che assiste il paziente deve chiamare immediatamente l'assistenza medica.
  8. Dopo che il paziente ha risposto al trattamento, somministrare carboidrati per via orale per ripristinare il glicogeno epatico e prevenire la ricomparsa dell'ipoglicemia.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Feocromocitoma (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Feocromocitoma

In presenza di feocromocitoma, glucagone può stimolare il rilascio di catecolamine dal tumore. Se il paziente sviluppa un improvviso aumento della pressione sanguigna, l'uso di un bloccante alfa-adrenergico non-selettivo ha dimostrato di essere efficace nell'abbassare la pressione sanguigna. Baqsimi è controindicato nei pazienti con feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3).

#### Insulinoma

Nei pazienti con insulinoma, la somministrazione di glucagone può causare un aumento iniziale della glicemia. Tuttavia, la somministrazione di glucagone può direttamente o indirettamente (attraverso un iniziale aumento della glicemia) stimolare il rilascio esagerato di insulina da un insulinoma e causare ipoglicemia. Se il paziente sviluppa sintomi di ipoglicemia dopo una dose di glucagone deve ricevere glucosio per via orale o endovenosa.

#### Ipersensibilità e reazioni allergiche

Reazioni allergiche, che sono state riportate con glucagone iniettabile, possono verificarsi e comprendono rash generalizzato e, in alcuni casi, shock anafilattico con difficoltà respiratorie e ipotensione. Se il paziente ha difficoltà a respirare, è necessario chiamare immediatamente l'assistenza medica.

#### Riserve di glicogeno e ipoglicemia

Glucagone è efficace nel trattamento dell'ipoglicemia solo se è presente una quantità sufficiente di glicogeno epatico. Poiché glucagone è di poco o nessun aiuto negli stati di digiuno, insufficienza surrenalica, abuso cronico di alcol o ipoglicemia cronica, queste condizioni devono essere trattate con glucosio.

Per prevenire la ricomparsa dell'ipoglicemia, devono essere somministrati carboidrati per via orale per ripristinare il glicogeno epatico dopo che il paziente ha risposto al trattamento.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

## Insulina

Reagisce come antagonista di glucagone.

## Indometacina

Se usato con indometacina, glucagone può perdere la sua capacità di aumentare la glicemia o addirittura può produrre ipoglicemia.

## Beta-bloccanti

Ci si aspetta che i pazienti che assumono beta-bloccanti abbiano un maggiore aumento sia del battito cardiaco che della pressione sanguigna, questo aumento sarà transitorio a causa della breve emivita del glucagone.

Il trattamento con glucagone provoca il rilascio di catecolamine dalle ghiandole surrenaliche e l'uso concomitante di beta-bloccanti può causare una stimolazione alfa-adrenergica controregolatoria e, di conseguenza, un maggiore aumento della pressione sanguigna. (vedere paragrafo 4.4).

## Warfarin

Glucagone può aumentare l'effetto anticoagulante del warfarin.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione e fertilità con glucagone polvere nasale negli animali.

Baqsimi può essere utilizzato durante la gravidanza. Glucagone non attraversa la barriera placentare umana. L'uso di glucagone è stato riportato in donne in gravidanza con diabete e non sono noti effetti dannosi per quanto riguarda il decorso della gravidanza e la salute del nascituro e del neonato.

### Allattamento

Baqsimi può essere utilizzato durante l'allattamento. Glucagone viene eliminato dal flusso sanguigno molto velocemente e pertanto è atteso che la quantità escreta nel latte delle madri che stanno allattando dopo il trattamento di reazioni ipoglicemiche severe sia estremamente bassa. Poiché glucagone è degradato nel tratto digestivo e non può essere assorbito nella sua forma intatta, non eserciterà alcun effetto metabolico nel bambino.

### Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità con glucagone polvere nasale.

Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che glucagone non causa riduzione della fertilità.

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

Baqsimi altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

La capacità del paziente di concentrarsi e di reagire può essere compromessa a seguito dell'ipoglicemia che può persistere per un breve periodo dopo aver ricevuto il trattamento. Ciò può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono particolarmente importanti, come guidare o utilizzare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco più frequentemente riportate sono state aumento della lacrimazione (36 %), irritazione del tratto respiratorio superiore (34 %), nausea (27 %), mal di testa (21 %), e vomito (16 %).

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate nella tabella 1 secondo la terminologia MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e per frequenza. La categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa da farmaco si basa sulla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse di glucagone polvere nasale**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Disgeusia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	Iperemia oculare Prurito oculare	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione del tratto respiratorio superiore <sup>a</sup>		
Patologie gastrointestinali	Vomito Nausea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	
Esami diagnostici		Aumento della pressione sanguigna sistolica <sup>b</sup> Aumento della pressione sanguigna diastolica <sup>b</sup>	Aumento della frequenza cardiaca <sup>b</sup>

<sup>a</sup> **Irritazione del tratto respiratorio superiore:** rinorrea, fastidio nasale, congestione nasale, prurito nasale, starnuti, irritazione della gola, tosse, epistassi e parosmia.

<sup>b</sup> **Aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna:** come valutato dalle misurazioni dei segni vitali. Le frequenze si basano sulle variazioni dai valori pre-trattamento a post-trattamento.

### *Immunogenicità*

Complessivamente, il 5,6% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-glucagone comparsi con il trattamento. Questi anticorpi non sono stati neutralizzanti e non hanno ridotto l'efficacia di glucagone né sono stati associati con lo sviluppo di reazioni avverse comparse con il trattamento.

## Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati degli studi clinici, è atteso che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei bambini siano le stesse degli adulti.

## 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 nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, il paziente può manifestare nausea, vomito, inibizione della motilità del tratto gastro-intestinale, aumento della pressione sanguigna e del battito cardiaco. In caso di sospetto sovradosaggio, il potassio sierico può diminuire e deve essere monitorato e corretto se necessario. Se il paziente sviluppa un improvviso aumento della pressione sanguigna, l'uso di un bloccante alfa-adrenergico non selettivo si è dimostrato efficace nell'abbassare la pressione sanguigna per il breve periodo in cui sarebbe necessario controllarla (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni pancreatici, ormoni glicogenolitici, codice ATC: H04AA01

#### Meccanismo d'azione

Glucagone aumenta la concentrazione del glucosio nel sangue attivando i recettori del glucagone epatico, stimolando così la disgregazione del glicogeno e il rilascio di glucosio dal fegato. Sono necessari depositi epatici di glicogeno per produrre un effetto anti-ipoglicemico da parte di glucagone

#### Effetti farmacodinamici

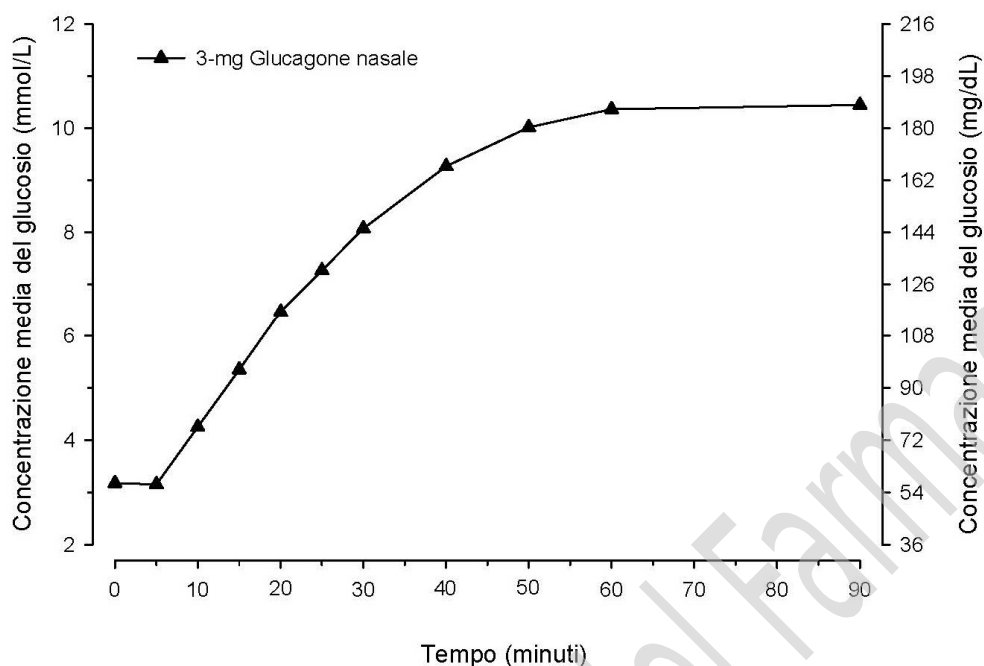
Il genere e il peso corporeo non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacodinamica di glucagone polvere nasale.

Dopo la somministrazione di 3 mg di glucagone polvere nasale in pazienti adulti con diabete di tipo 1, i livelli di glucosio sono iniziati ad aumentare già nei primi 5 minuti (Figura 1). Entro 10 minuti, il livello medio di glucosio è stato superiore a 3,9 mmol/L (70 mg/dL). L'aumento massimo del glucosio è stato in media pari a 7,8 mmol/L (140 mg/dL).

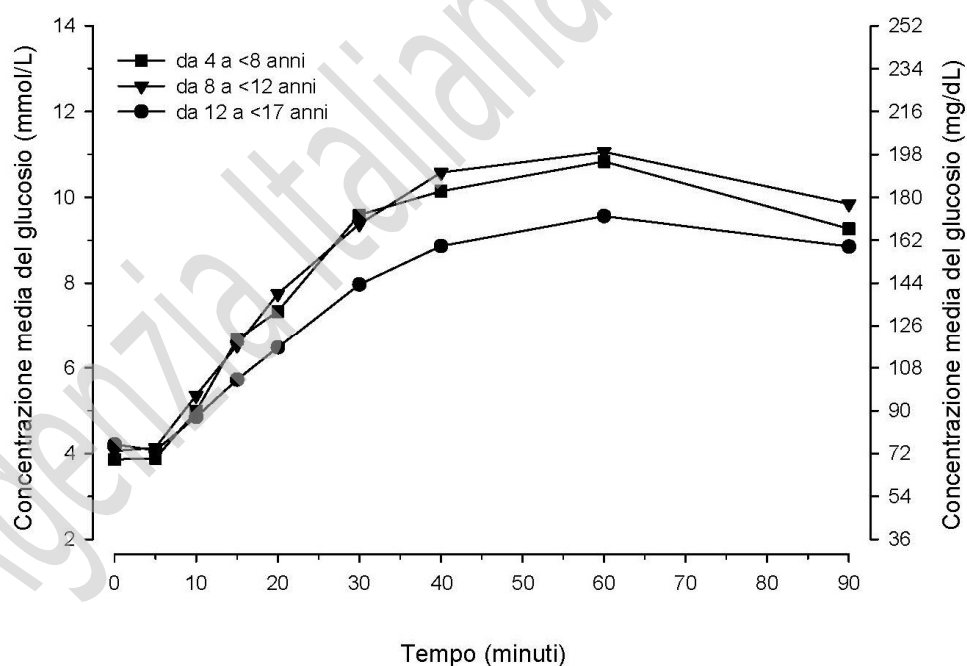
In pazienti pediatriche con diabete di tipo 1 (da 4 a meno di 17 anni di età), dopo la somministrazione di 3 mg di glucagone polvere nasale, i livelli di glucosio sono iniziati ad aumentare già nei primi 5 minuti (Figura 2) con un aumento massimo di glucosio in media di 5,7 mmol/L (102 mg/dL) fino a 7,7 mmol/L (138 mg/dL).

Il raffreddore comune con congestione nasale, con o senza l'uso concomitante di un decongestionante, non ha avuto effetti sulla farmacodinamica del glucagone polvere nasale.

**Figura 1. Concentrazione media del glucosio nel tempo in pazienti adulti con diabete di tipo 1**



**Figura 2. Concentrazione media del glucosio nel tempo in pazienti pediatrici con diabete di tipo 1**



### Efficacia clinica

Lo studio principale negli adulti è stato uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, in 2-tempi, cross-over in pazienti adulti con diabete di tipo 1 o di tipo 2. L'obiettivo principale è stato quello di confrontare l'efficacia di una singola dose di 3 mg di glucagone polvere nasale rispetto a una dose di 1 mg di glucagone intramuscolare (i.m.) in pazienti adulti con diabete di tipo 1. L'insulina è stata utilizzata per ridurre i livelli di glucosio nel sangue all'intervallo ipoglicemico con un target di nadir glicemico inferiore a 2,8 mmol/L (<50 mg/dL).

Lo studio principale ha coinvolto in totale 83 pazienti da 18 a <65 anni di età. Settantasette pazienti avevano diabete di tipo 1, con un'età media di 32,9 anni e una durata media del diabete di 18,1 anni e 45 (58%) pazienti erano di sesso femminile. L'età media dei pazienti con diabete di tipo 2 (n = 6) era di 47,8 anni, con una durata media del diabete di 18,8 anni e 4 (67%) pazienti erano di sesso femminile.

La misura dell'esito primario di efficacia è stata la percentuale di pazienti che ha ottenuto la risposta al trattamento, che era definita come un aumento della glicemia  $\geq 3,9$  mmol/L ( $\geq 70$  mg/dL) o un aumento  $\geq 1,1$  mmol/L ( $\geq 20$  mg/dL) dal nadir glicemico entro 30 minuti dopo aver ricevuto glucagone, senza ricevere ulteriori trattamenti per aumentare il livello di glucosio nel sangue. Il nadir glicemico è stato definito come la misurazione del valore minimo del glucosio al momento della somministrazione o entro 10 minuti dalla somministrazione di glucagone.

Per i pazienti con diabete di tipo 1, il nadir glicemico medio è stato pari a 2,5 mmol/L (44,2 mg/dl) per glucagone polvere nasale e 2,7 mmol/L (48,9 mg/dL) per glucagone i.m.. Glucagone polvere nasale ha dimostrato una non-inferiorità rispetto al glucagone i.m. nell'invertire l'ipoglicemia indotta da insulina con il 98,7% dei pazienti trattati con glucagone polvere nasale e il 100% dei pazienti trattati con glucagone i.m. che hanno ottenuto la risposta al trattamento entro 30 minuti (tabella 2). Tutti i pazienti hanno raggiunto i criteri di risposta glicemica al trattamento entro 40 minuti. Tutti i pazienti con diabete di tipo 2 (100%) hanno ottenuto la risposta al trattamento entro 30 minuti.

Il tempo medio per la risposta al trattamento è stato, rispettivamente, di 16,2 e 12,2 minuti nel gruppo trattato con glucagone polvere nasale e nel gruppo trattato con glucagone 1 mg i.m.. Il tempo di risposta al trattamento rappresenta il tempo trascorso dalla somministrazione di glucagone alla risposta al trattamento del paziente; non include il tempo di ricostituzione e preparazione dell'iniezione intramuscolare nel gruppo di controllo.

Entro 30 minuti dopo la somministrazione di glucagone, sia il gruppo di pazienti trattati con glucagone polvere nasale che quello di pazienti trattati con glucagone i.m. hanno mostrato un miglioramento simile nei sintomi dell'ipoglicemia, come valutato con Edinburgh Hypoglycaemia Symptom Questionnaire Scale.



**Tabella 2. Pazienti che hanno ottenuto la risposta al trattamento e raggiunto gli altri criteri glicemici nello studio principale**

	Pazienti con diabete di tipo 1 (n = 75) <sup>a</sup>		Pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 (n = 80) <sup>a</sup>	
	glucagone polvere nasale 3 mg	glucagone 1 mg i.m.	glucagone polvere nasale 3 mg	glucagone 1 mg i.m.
<b>Risposta al trattamento – n (%)</b>	74 (98,7 %)	75 (100 %)	79 (98,8 %)	80 (100 %)
<b>Differenza di trattamento (intervallo di confidenza bilaterale al 95 %) <sup>b,c</sup></b>	1,3% (-3,8 %; 7,2 %)		1,3% (-3,6 %; 6,8 %)	
<b>Risposta glicemica raggiunta – n (%)<sup>d</sup></b>				
(i) $\geq 3.9$ mmol/L ( $\geq 70$ mg/dL)	72 (97 %)	74 (99 %)	77 (97 %)	79 (99 %)
(ii) Aumento $\geq 1,1$ mmol/L ( $\geq 20$ mg/dL) dal nadir	74 (100 %)	75 (100 %)	79 (100 %)	80 (100 %)
Entrambi (i) e (ii)	72 (97 %)	74 (99 %)	77 (97 %)	79 (99 %)

<sup>a</sup> L'analisi di efficacia della popolazione comprendeva tutti i pazienti che hanno ricevuto entrambe le dosi del medicinale in studio con outcome primario valutabile.

<sup>b</sup> Differenza calcolata come (percentuale di risposta con glucagone i.m.) – (percentuale di risposta con glucagone polvere nasale).

<sup>c</sup> Intervallo di confidenza (IC) al 95% (a due code), usando un approccio di verosimiglianza non condizionata basato su probabilità esatte; margine di non-inferiorità = 10 %.

<sup>d</sup> Percentuale basata sul numero di pazienti che hanno ottenuto una risposta al trattamento.

In uno studio clinico di conferma disegnato in modo simile, sono stati coinvolti 70 pazienti con diabete di tipo 1, con un'età media di 41,7 anni (20-64 anni) e una durata media del diabete di 19,8 anni. Ventisette (39%) erano di sesso femminile. L'insulina è stata utilizzata per ridurre la glicemia fino a valori inferiori a 3,3 mmol/L (< 60 mg/dL).

Il nadir glicemico medio è stato pari a 3,0 mmol/L (54,2 mg/dL) per glucagone polvere nasale e 3,1 mmol/L (55,7 mg/dL) per glucagone i.m.. Glucagone polvere nasale ha dimostrato una non-inferiorità rispetto a glucagone i.m. nell'invertire l'ipoglicemia indotta da insulina con il 100% dei pazienti trattati con glucagone polvere nasale e il 100% dei pazienti trattati con glucagone i.m. che hanno ottenuto la risposta al trattamento (tabella 3). Il tempo medio per la risposta al trattamento è stato, rispettivamente, di 11,4 e 9,9 minuti nel gruppo trattato con glucagone polvere nasale e nel gruppo trattato con glucagone 1 mg i.m..

**Tabella 3. Pazienti che hanno ottenuto la risposta al trattamento e raggiunto gli altri criteri glicemici nello studio di conferma**

	<b>Pazienti con diabete di tipo 1 (n = 66)<sup>a</sup></b>	
	<b>glucagone polvere nasale 3 mg</b>	<b>glucagone 1 mg i.m.</b>
<b>Risposta al trattamento – n (%)</b>	66 (100 %)	66 (100 %)
<b>Differenza di trattamento (intervallo di confidenza bilaterale al 95 %) <sup>b,c</sup></b>	0 % (-5,4 %; 5,4 %) <sup>c</sup>	
<b>Risposta glicemica raggiunta – n (%)</b>		
(i) $\geq 3,9$ mmol/L ( $\geq 70$ mg/dL)	66 (100 %)	66 (100 %)
(ii) Aumento $\geq 1,1$ mmol/L ( $\geq 20$ mg/dL) dal nadir	66 (100 %)	66 (100 %)
Entrambi (i) e (ii)	66 (100 %)	66 (100 %)

<sup>a</sup> L'analisi di efficacia della popolazione comprendeva tutti i pazienti che hanno ricevuto entrambe le dosi del medicinale in studio con outcome primario valutabile.

<sup>b</sup> Differenza calcolata come (percentuale di risposta con glucagone i.m.) – (percentuale di risposta con glucagone polvere nasale); margine di non-inferiorità = 10 %.

<sup>c</sup> Intervallo di confidenza (IC) al 95% (a due code), usando un approccio di verosimiglianza non condizionata basato su probabilità esatte.

In uno studio negli adulti della durata di circa 6 mesi, effettuato nel contesto reale, glucagone polvere nasale è stato consegnato a 129 pazienti con diabete di tipo 1 (età media 46,6 anni, range da 18 a 71 anni) e alle persone che li assistevano per trattare eventi ipoglicemici moderati o severi nell'ambiente domestico o di lavoro. Un totale di 157 eventi ipoglicemici moderati o severi riportati da 69 pazienti sono stati inclusi nell'analisi di efficacia. Un episodio di ipoglicemia severa è stato definito come un episodio in cui il paziente con diabete è clinicamente incapace (cioè non cosciente, con convulsioni, con grave disorientamento mentale) fino alla condizione in cui il paziente necessita di assistenza da parte di terzi per trattare l'ipoglicemia. Un episodio di ipoglicemia moderata è stato definito come un episodio in cui il paziente con diabete mostrava segni di neuroglicopenia (cioè debolezza, difficoltà di parola, visione doppia, sonnolenza, incapacità di concentrazione, visione offuscata, ansia, fame, stanchezza o confusione) e aveva una lettura al glucometro di circa 60 mg/dL (3,3 mmol/L) o inferiore. In 151 (96,2%) di questi eventi, i pazienti si sono ripresi o sono tornati allo stato di normalità entro 30 minuti dalla somministrazione di glucagone polvere nasale. In tutti (100%) i 12 eventi ipoglicemici severi, i pazienti si sono ripresi, le convulsioni si sono risolte (7 eventi riportati da 4 pazienti che avevano presentato convulsioni prima della somministrazione di glucagone polvere nasale) o sono tornati allo stato di normalità entro 5 - 15 minuti dopo la somministrazione di glucagone polvere nasale.

#### Popolazione pediatrica

Lo studio principale pediatrico è stato uno studio clinico randomizzato, multicentrico, che ha valutato glucagone polvere nasale rispetto al glucagone i.m. in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1. Glucagone è stato somministrato dopo che il glucosio ha raggiunto valori inferiori a 4,4 mmol/L (<80 mg/dL) nel giorno della somministrazione. L'efficacia è stata valutata sulla base della percentuale di pazienti che hanno avuto un aumento della glicemia  $\geq 1,1$  mmol/L ( $\geq 20$  mg/dL) dal nadir glicemico entro 30 minuti dalla somministrazione di glucagone.

Quarantotto pazienti sono stati coinvolti e hanno ricevuto almeno una dose di medicinale in studio. L'età media della coorte di bambini piccoli (da 4 a <8 anni) era di 6,5 anni. Nella coorte di bambini (da 8 a <12 anni), l'età media era di 11,1 anni e nella coorte di adolescenti (da 12 a <17 anni) l'età media era di 14,6 anni. In tutte le coorti di età, la popolazione era prevalentemente maschile e caucasica.

In tutte le fasce d'età, 3 mg di glucagone polvere nasale e 0,5 mg (bambini al di sotto di 25 kg) o 1 mg (bambini di 25 kg o oltre) di glucagone i.m., hanno mostrato risposte glicemiche simili. Tutti (100%) i pazienti in entrambi i bracci di trattamento di tutte le fasce di età hanno ottenuto un aumento della glicemia  $\geq 1,1$  mmol/L ( $\geq 20$  mg/dL) dal nadir glicemico entro 20 minuti dalla somministrazione di glucagone.

Il tempo medio per raggiungere un aumento della glicemia  $\geq 1,1$  mmol/L ( $\geq 20$  mg/dL) è stato simile tra glucagone polvere nasale e glucagone i.m. per tutte le fasce di età (tabella 4).

**Tabella 4. Tempo medio per raggiungere un aumento della glicemia  $\geq 1,1$  mmol/L ( $\geq 20$  mg/dL) dal nadir nello studio principale pediatrico**

Aumento dal nadir	Tempo medio dopo la somministrazione di glucagone (minuti)					
	Bambini piccoli (da 4 a <8 anni)		Bambini (da 8 a <12 anni)		Adolescenti (da 12 a <17 anni)	
	glucagone i.m. <sup>a</sup> n = 6	glucagone polvere nasale 3 mg n = 12	glucagone i.m. <sup>a</sup> n = 6	glucagone polvere nasale 3 mg n = 12	glucagone i.m. <sup>a</sup> n = 12	glucagone polvere nasale 3 mg n = 12
$\geq 1,1$ mmol/L ( $\geq 20$ mg/dL)	10,0	10,8	12,5	11,3	12,5	14,2

<sup>a</sup> 0,5 mg o 1 mg di glucagone i.m. (sulla base del peso corporeo)

In uno studio pediatrico della durata di circa 6 mesi, effettuato nel contesto reale, è stato consegnato glucagone polvere nasale 3 mg a 26 pazienti di età compresa tra 4 e <18 anni con diabete di tipo 1 (età media pari a 11,7 anni, intervallo da 5 a 17 anni) e alle persone che li assistevano per trattare eventi ipoglicemici moderati, inclusi quelli maggiori, nell'ambiente domestico o scolastico. Un totale di 33 eventi ipoglicemici moderati segnalati da 14 pazienti sono stati inclusi nell'analisi di efficacia. Un episodio di ipoglicemia maggiore è stato definito come un episodio con sintomi di neuroglicopenia e una glicemia inferiore a 50 mg/dL (2,8 mmol/L). Un episodio di ipoglicemia moderata è definito come un episodio in cui il bambino/adolescente con diabete presenta sintomi e/o segni di neuroglicopenia e ha una glicemia  $\leq 70$  mg/dL (3,9 mmol/L). In tutti gli eventi, inclusa l'ipoglicemia maggiore (8 eventi riportati da 5 pazienti), i pazienti sono tornati allo stato di normalità entro 5 - 30 minuti dopo la somministrazione di glucagone polvere nasale.

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Baqsimi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di ipoglicemia severa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento del glucagone per via nasale ha raggiunto livelli medi di picco plasmatico di 6130 pg/mL dopo 15 minuti.

### Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione del glucagone è stato di circa 885 L per via nasale.

### Biotrasformazione

Glucagone è noto per essere degradato a livello epatico, renale e plasmatico.

### Eliminazione

L'emivita media di glucagone è stata di circa 38 minuti per via nasale.

### Insufficienza renale ed epatica

Non sono stati effettuati studi formali per valutare gli effetti dell'insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di glucagone.

### Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici (da 4 a meno di 17 anni di età) l'assorbimento di glucagone per via nasale ha raggiunto livelli medi di picco plasmatico tra 15 e 20 minuti.

### Raffreddore comune e uso di un decongestionante

Il raffreddore comune con congestione nasale con o senza l'uso concomitante di un decongestionante non ha avuto effetti sulla farmacocinetica per via nasale.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute e di tolleranza locale con glucagone polvere nasale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Betadex (E459)  
Dodecilsolfocolina

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare sopra 30 °C.

Tenere il contenitore monodose nel contenitore cilindrico chiuso con la pellicola di plastica finché non si è pronti all'utilizzo per proteggerlo dall'umidità.

Se il contenitore cilindrico è stato aperto, il contenitore monodose potrebbe essere stato esposto all'umidità. Ciò potrebbe far sì che il medicinale non funzioni come previsto. Controllare periodicamente il contenitore cilindrico chiuso con la pellicola di plastica. Se il contenitore cilindrico è stato aperto, sostituire il medicinale.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Il contenitore monodose è costituito da polietilene e polipropilene. Il contenitore cilindrico chiuso con la pellicola di plastica è costituito da polietilene e polipropilene e contiene un essiccante.

Confezione da 1 o 2 contenitori monodose. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Istruzioni per l'uso

Questo è un medicinale pronto per l'uso e solo monouso.

Il contenitore monodose contiene una sola dose e pertanto non deve essere preparato o provato prima dell'uso.

Le istruzioni per l'uso del medicinale riportate nel Foglio Illustrativo devono essere seguite attentamente.

Eliminare il contenitore monodose di glucagone nasale e il contenitore cilindrico dopo l'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amphastar France Pharmaceuticals,  
Usine Saint Charles,  
Eragny Sur Epte,  
60590  
Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1406/001  
EU/1/19/1406/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Lilly France S.A.S.,  
Rue du Colonel Lilly,  
F-67640 Fegersheim,  
Francia

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

### • Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### • Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Baqsimi (glucagone) per il trattamento di ipoglicemia severa negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età uguale o superiore a 4 anni con diabete mellito, in ogni Stato membro dell'UE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del materiale educazionale, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

I materiali educazionali hanno lo scopo di fornire indicazioni su come minimizzare l'importante rischio potenziale nell'RMP di un uso inappropriato del contenitore monodose che determina la perdita del beneficio del medicinale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui Baqsimi è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/caregivers che potranno prescrivere, fornire o utilizzare il prodotto medicinale abbiano accesso a quanto segue:

- Brochure con le istruzioni per la somministrazione;
- Video educativo;
- Kit dimostrativo che include un contenitore monodose di prova con un foglio con le istruzioni per l'uso specifico per il contenitore monodose di prova.

La **brochure con le istruzioni per la somministrazione** deve contenere i seguenti punti chiave:

- I pazienti devono ricevere la brochure con le istruzioni per la somministrazione dal personale sanitario con la prescrizione iniziale di Baqsimi e dopo il training.
- Il kit dimostrativo deve includere un foglio con le istruzioni per l'uso specifico per il contenitore monodose di prova.
- E' importante non provare il contenitore monodose in anticipo, non rimuovere l'involucro di plastica o il contenitore monodose dal contenitore cilindrico in anticipo e assicurarsi che il paziente comprenda che il contenitore monodose di prova utilizzato durante la dimostrazione può essere resettato/riutilizzato, invece il contenitore monodose di Baqsimi può essere utilizzato solo una volta.
- Per informazioni più dettagliate su come maneggiare e somministrare Baqsimi si deve fare riferimento al Foglio Illustrativo/Istruzioni per l'Uso.
- I pazienti possono usare la brochure per istruire coloro che li assistono su come maneggiare e somministrare Baqsimi.
- La brochure deve contenere un URL e, qualora richiesto, una password per il sito web dove i pazienti possono accedere al video educativo.

Il **video educativo** deve contenere i seguenti punti chiave:

- Devono essere fornite istruzioni dettagliate sull'uso appropriato di Baqsimi per rinforzare come maneggiare e somministrare correttamente Baqsimi.

Il **kit dimostrativo che include un contenitore monodose di prova** deve contenere i seguenti punti chiave:

- Il kit dimostrativo consiste in un contenitore monodose di prova che è un contenitore monodose che non contiene il medicinale e una scatola con le istruzioni su come usare Baqsimi.
- Un foglio con le istruzioni per l'uso specifico per il contenitore monodose di prova deve essere nel kit dimostrativo che include il contenitore monodose di prova.
- Il contenitore monodose di prova deve essere utilizzato dal personale sanitario che prescrive e fornisce Baqsimi per istruire i pazienti e i loro assistenti.
- In aggiunta alle istruzioni su come maneggiare e somministrare correttamente il medicinale, il kit dimostrativo deve contenere i punti chiave che il personale sanitario che prescrive e fornisce Baqsimi deve enfatizzare durante il training su Baqsimi ai pazienti e/o ai loro assistenti (importanza di non provare il contenitore monodose in anticipo, non rimuovere l'involucro di plastica o il contenitore monodose dal contenitore cilindrico in anticipo e assicurarsi che il paziente comprenda che il contenitore monodose di prova utilizzato durante la dimostrazione può essere resettato/riutilizzato, invece il contenitore monodose di Baqsimi può essere utilizzato solo una volta).
- Il contenitore monodose di prova non deve essere inserito nella narice di un paziente durante la dimostrazione (cioè, devono essere osservate misure di igiene accurate).