

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GlucaGen® Hypokit 1mg

Poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active: Glucagon Humaine, ADNr (produit sur *saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant).

Un flacon contient 1 mg de glucagon sous forme de chlorhydrate correspondant à 1 mg (1UI) de glucagon/ml après reconstitution.

Pour la liste complète des excipients, voir « *Liste des excipients* »

Nom de l'ingrédient	Quantité
Ingrédient Actif	1 mg*
Glucagon (sous forme d'hydrochlorure)	(1 mg de glucagon correspond à 1 UI)
Excipients	
Monohydrate de lactose	107 mg
Acide chlorhydrique/Hydroxyde de sodium	q.s pH
Solvant en seringue pré-remplie	1 ml**
Eau p.p.i. stérilisée	

* Un surplus de 10% est ajouté afin d'assurer que la totalité de la dose de 1 mg peut être retirée après la reconstitution de la poudre lyophilisée.

** Un surplus de 10% est ajouté afin d'assurer que 1.1 ml peut être retirée pour effectuer la reconstitution.

<Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.>

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Avant reconstitution, la poudre compacte doit être blanche ou légèrement blanchâtre. Le solvant doit être clair et incolore sans particules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Indication thérapeutique :

GlucaGen® est indiqué pour le traitement des hypoglycémies sévères qui peuvent survenir chez les enfants et adultes traités pour le diabète sucré.

Indication diagnostique :

GlucaGen® est indiqué pour l'inhibition de la motilité dans les explorations du tractus gastro-intestinal.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie :

Indication thérapeutique (Hypoglycémie sévère)

Posologie adultes: Administrer 1 mg par injection sous cutanée ou intra musculaire.

Populations spéciales :

Population pédiatrique (<18 ans) : GlucaGen peut être utilisé pour le traitement des hypoglycémies sévères chez les enfants et adolescents.

Posologie pour enfants:

Enfants de moins de 25 kg ou ayant moins de 6-8 ans : Administrer 0.5mg.

Enfants de plus de 25 kg ou ayant plus de 6-8 ans) : Administrer 1 mg.

Personnes âgées : (≥ 65ans) : GlucaGen® peut être utilisé chez les patients âgés.

Insuffisance rénale et hépatique : GlucaGen® peut être utilisé chez les patients avec insuffisance rénale et hépatique.

Indication diagnostique (Inhibition de la motilité gastro intestinale) :

Posologie adulte : La dose usuelle pour le diagnostic pour obtenir un relâchement de l'estomac, du bulbe duodénal, du duodénum et de l'intestin grêle est de 0,2 à 0,5 mg par voie intraveineuse ou de 1 mg par voie intramusculaire; la dose usuelle pour obtenir le relâchement du côlon est de 0,5 à 0,75 mg par voie intraveineuse, ou de 1 à 2 mg par voie intramusculaire.

Populations spéciales :

Population pédiatrique (<18 ans) : la sécurité et l'efficacité du GlucaGen® pour l'inhibition de la motilité gastro intestinale chez les enfants et adolescents n'a pas été établie. Aucune donnée disponible.

Personnes âgées : (≥ 65ans) : GlucaGen® peut être utilisé chez les patients âgés.

Insuffisance rénale et hépatique : GlucaGen® peut être utilisé chez les patients avec insuffisance rénale et hépatique.

Mode d'administration :

Dissoudre la poudre compacte dans le solvant comme décrit dans la rubrique instructions d'utilisation, manipulation et dispositions.

- Indications thérapeutiques (hypoglycémies sévères) :

Administrer par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Le patient réagit normalement dans les 10 minutes qui suivent l'injection. Si le patient a réagi au traitement, lui administrer des glucides par voie orale afin de reconstituer les réserves hépatiques de glycogène et de prévenir une récurrence de l'hypoglycémie. Si le patient ne réagit pas dans les 10 minutes qui suivent l'injection, du glucose doit être administré par voie intraveineuse.

- Indication diagnostique (Inhibition de la motilité gastro intestinale) :

GlucaGen® doit être administré par le personnel médical. Après une injection intraveineuse de 0,2 à 0,5 mg, l'efficacité survient dans la minute qui suit l'injection et dure entre 5 et 20 minutes. Après une injection intramusculaire de 1 à 2 mg, l'efficacité se produit après 5 à 15 minutes et dure environ 10 à 40 minutes.

A la fin de l'épreuve diagnostique, des glucides doivent être administrés par voie orale aux patients qui sont à jeun, si cela est compatible avec l'épreuve diagnostique réalisée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou tout excipient figurant dans la *Liste des excipients*. Phéochromocytome.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Due à l'instabilité du GlucaGen[®] solution, le produit doit être immédiatement administré après reconstitution et ne doit pas être administré en injection intraveineuse.

Indication thérapeutique:

Afin d'éviter une récurrence de l'hypoglycémie, dès que le patient a répondu au traitement, il est nécessaire d'administrer des glucides par voie orale pour reconstituer la réserve de glycogène hépatique.

De ce fait, le glucagon ne sera pas efficace chez les patients dont les réserves hépatiques en glycogène sont épuisées. C'est pourquoi le glucagon a peu ou pas d'effet chez le patient qui a jeûné pour une période prolongée, ou souffrant d'insuffisance adrénérergique, d'hypoglycémie chronique ou d'hypoglycémie induite par l'alcool.

Contrairement à l'adrénaline, le glucagon n'a pas d'action sur la phosphorylase musculaire, et par conséquent ne peut pas mobiliser les réserves de glycogène des muscles striés.

Indication diagnostique :

Les personnes ayant reçu du glucagon dans le cadre d'une épreuve diagnostique peuvent ressentir un inconfort, en particulier si elles sont à jeun. Des nausées, des hypoglycémies et des modifications de la pression artérielle ont été rapportées dans ces situations. A la fin de l'épreuve diagnostique des glucides doivent être administrés par voie orale aux patients à jeun, si cela est compatible avec l'épreuve diagnostique réalisée. Si une période de jeûne est nécessaire après l'examen ou en cas d'hypoglycémie sévère, l'administration de glucose par voie intraveineuse peut être nécessaire.

Le glucagon exerçant une action antagoniste à celle de l'insuline, des précautions d'emploi sont à respecter si GlucaGen[®] est utilisé chez les patients avec un insuliniémie. Des précautions d'emploi sont également à respecter en cas de glucagon.

Des précautions d'emploi sont à respecter en cas d'utilisation de GlucaGen[®] dans les épreuves endoscopiques ou radiographiques chez les patients diabétiques ou chez les patients âgés atteints de maladies cardiaques connues.

Glucagon stimule la libération des catécholamines. En présence de phéochromocytome, le glucagon peut causer des tumeurs libératrices une grande quantité de catécholamines, ce qui peut causer une réaction d'hypersensibilité aigüe.

Glucagon est contre indiqué chez les patients avec phéochromocytome (voir contre-indications).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Insuline : réaction antagoniste vis-à-vis du glucagon.

Indométhacine : le glucagon peut perdre sa capacité à augmenter la glycémie, ou peut même paradoxalement induire une hypoglycémie.

Warfarine : le glucagon peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine.

Bêta-bloquants: les patients sous bêta-bloquants peuvent avoir une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle; une augmentation temporaire à cause de la courte demi-vie du glucagon. L'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque peuvent nécessiter un traitement chez les patients atteints d'une maladie coronarienne.

Aucune interaction n'a été rapportée avec d'autres médicaments lorsque GlucaGen[®] est utilisé dans ses indications approuvées.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Le glucagon ne traverse pas la barrière placentaire. Le glucagon a été utilisé chez des femmes enceintes diabétiques, et aucun effet nocif n'a été observé en ce qui concerne l'évolution de la grossesse, la santé de l'enfant à naître ou celle du nouveau-né. GlucaGen® peut être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement :

Le glucagon est très rapidement éliminé de la circulation générale (principalement par le foie) ($T/2 = 3-6$ min), ainsi la proportion excrétée dans le lait des mères qui allaitent après une hypoglycémie sévère traitée par le glucagon sera extrêmement faible. Le glucagon étant dégradé dans le tube digestif, il ne pourra donc pas être absorbé sous sa forme active, et n'exercera aucun effet métabolique chez le nourrisson. GlucaGen® peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité :

Aucune étude sur la reproduction chez les animaux n'a été établie avec le GlucaGen®.

Les études sur les rats ont montré que le glucagon ne réduit pas l'hypofertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Après un événement d'hypoglycémie sévère, la capacité des patients à se concentrer et agir peut être réduite. Les patients ne doivent pas conduire après un événement d'hypoglycémie sévère jusqu'à ce qu'il soit stabilisé.

Après des épreuves diagnostiques, les hypoglycémies rapportées ont été peu fréquentes. En conséquence, la conduite d'un véhicule doit être évitée jusqu'à ce que le patient ait pris un repas contenant des glucides.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Les réactions indésirables sévères sont très rares, bien que les nausées, vomissements et douleurs abdominales peuvent survenir occasionnellement. Les réactions d'hypersensibilité, incluant réactions anaphylactiques, ont été rapportées comme « très rares » (moins de 1 cas sur 10,000 patients).

Lorsque c'est utilisé en indication diagnostique, une hypoglycémie/coma hypoglycémique a été rapporté en particulier chez les patients ayant jeunés. Les événements cardiovasculaires indésirables, comme la tachycardie et changement de la pression artérielle ont été rapportés seulement lorsque GlucaGen® est utilisé dans les épreuves endoscopiques ou radiographiques.

Les fréquences des effets indésirables issus des études cliniques et/ou de la surveillance post-marketing et considérés comme imputables à GlucaGen® sont répertoriés ci-dessous. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais qui ont été rapportés spontanément sont considérés comme " très rares ". Depuis la mise sur le marché, la survenue des effets indésirables est très rare ($\leq 1/10\ 000$). Cependant le recueil post-marketing des effets indésirables est susceptible d'être sous-évalué et les fréquences présentées doivent donc être interprétés dans ce contexte. Le nombre de traitements est estimé à 46,9 millions sur une durée de 16 ans.

Tableau des réactions indésirables :

Les fréquences des effets indésirables issus des études cliniques et/ou de la surveillance post-marketing et considérés comme imputables à GlucaGen® sont répertoriés ci-dessous. Les effets

indésirables qui n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais qui ont été rapportés spontanément sont considérés comme " très rares ". Depuis la mise sur le marché, la survenue des effets indésirables est très rare (<1/10 000). Cependant le recueil post-marketing des effets indésirables est susceptible d'être sous-évalué et les fréquences présentées doivent donc être interprétés dans ce contexte.

- Indication thérapeutique:

Affections du système immunitaire

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) : Réactions d'hypersensibilité y compris réaction/choc anaphylactique

Affections gastro-intestinales

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) : Nausées

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) : Vomissements

rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$) : Douleurs abdominales

Population pédiatrique :

En se basant sur les essais cliniques et les études post-marketing, la fréquence, type et sévérité des réactions indésirables observées chez les enfants sont susceptibles d'être les mêmes chez les adultes.

Autres populations particulières :

En se basant sur les essais cliniques et les études post-marketing, la fréquence, type et sévérité des réactions indésirables observées chez les patients déficients rénaux ou hépatiques sont susceptibles d'être les mêmes observées dans la population générale.

- Effets indésirables après les épreuves diagnostiques

Troubles métabolismes et de la nutrition

Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : Hypoglycémies

Après l'épreuve diagnostique, l'hypoglycémie peut être plus marquée chez les patients à jeun, voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) Coma hypoglycémique

Affections cardiovasculaires :

Très rare ($< 1/10\ 000$) : Bradycardie, Tachycardie, hypotension, hypertension.

Les effets indésirables cardiovasculaires ont été rapportés uniquement lorsque GlucaGen® est utilisé dans les épreuves endoscopiques ou radiographiques.

Paediatric population

There are no data available on the diagnostic use of GlucaGen® in children.

Autres populations particulières :

En se basant sur les essais cliniques et les études post-marketing, la fréquence, type et sévérité des réactions indésirables observées chez les patients âgés sont susceptibles d'être les mêmes observées dans la population générale

Report des réactions indésirables suspectes:

Le report des réactions indésirables suspectes en post-marketing est important. Il permet la surveillance du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, le patient peut avoir des nausées et vomissements. ces symptômes sont transitoires à cause de la courte demi-vie du glucagon.

En cas d'administration de doses substantiellement supérieures aux doses recommandées, la kaliémie peut chuter, et doit être surveillée et corrigée si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique : hormones pancréatiques, hormones glycolytiques.

Code ATC : H 04 AA 01

Mécanisme d'action :

Le glucagon est une substance hyperglycémisante qui mobilise le glycogène hépatique, libéré dans le sang sous forme de glucose.

Le glucagon inhibe la tonicité et la motilité des muscles lisses du tractus gastro-intestinal.

Effets pharmacodynamiques :

Lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement d'une hypoglycémie sévère, un effet sur la glycémie est habituellement observée dans les 10 minutes.

Le début de l'effet inhibiteur sur la motilité gastro-intestinale survient dans la minute qui suit l'injection intraveineuse. L'efficacité se prolonge 5-20 minutes selon la dose., l'efficacité survient dans les 5 à 15 minutes qui suivent et se prolonge pendant 10-40 minutes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Métabolisme :

Le Glucagon subit une dégradation enzymatique dans le plasma et les organes dans lesquels il se distribue. Le foie et le rein sont les principaux sites d'élimination du glucagon, chacun contribuant pour environ 30 % à la clairance métabolique totale.

Élimination :

La clairance d'élimination du glucagon est de 10ml/kg/min approximativement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'existe pas de données pré-cliniques pertinentes apportant une information utile au prescripteur.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Monohydrate de lactose

Acide chlorhydrique/Hydroxyde de sodium (ajustement du pH).

Eau pour préparations injectables

Après reconstitution du glucagon avec le solvant (EPPI, stérilisée), chaque flacon contient du glucagon 1 mg/ml et monohydrate de lactose 107 mg/ml.

6.2. Incompatibilités

Il n'existe aucune incompatibilité connue avec GlucaGen[®].

6.3. Durée de conservation

24 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne doit pas être congelé

Si dans de rares cas, la solution reconstituée présente des filaments (apparence visqueuse) ou des particules insolubles, elle doit être éliminée

GlucaGen doit être conservé à une température entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur). À conserver dans

son emballage original afin de le protéger de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Poudre : flacon en verre de type I, Ph.Eur., fermé par un bouchon en bromobutyl recouvert d'une capsule en aluminium.

Le flacon fermé est muni d'une capsule protectrice en plastique qui doit être enlevée avant l'usage.

Solvant : seringue en verre de type I, Ph.Eur., fermé par un piston en bromobutyl.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

<Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsvaerd
Danemark

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Sous prescription médicale.