

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

GlucaGen Hypokit[®], 1 mg/mL prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: glukagon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: Humani glukagon proizveden u ćelijama *Saccharomyces cerevisiae* tehnologijom rekombinantne DNK.

Jedna bočica sadrži 1 mg glukagona u obliku glukagon-hidrohlorida, što odgovara 1 mg (1 i.j.) glukagona/mL nakon rekonstitucije.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Pre rekonstitucije, kompaktni prašak treba da bude bele boje. Rastvarač treba da bude bistar i bezbojan, bez prisustva čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapijska indikacija

Lek GlucaGen Hypokit je indikovano za lečenje ozbiljnih hipoglikemijskih reakcija koje se mogu javiti kod dece i odraslih sa dijabetes melitusom koji se leče insulinom.

Dijagnostička indikacija

Lek GlucaGen Hypokit je indikovano za inhibiciju motiliteta u ispitivanjima gastrointestinalnog trakta kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

- *Terapijska indikacija (ozbiljna hipoglikemija)*

Doziranje kod odraslih pacijenata:

Primeniti 1 mg supkutanom ili intramuskularnom injekcijom.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (<18 godina): Lek GlucaGen Hypokit se može koristiti za lečenje ozbiljne hipoglikemije kod dece i adolescenata.

Doziranje kod pedijatrijskih pacijenata:
Primeniti 0,5 mg (deca ispod 25 kg) ili 1 mg (deca iznad 25 kg).

Stariji pacijenti (≥65 godina): Lek GlucaGen Hypokit se može koristiti kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre: Lek GlucaGen Hypokit se može koristiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

- *Dijagnostička indikacija (inhibicija motiliteta gastrointestinalnog trakta)*

Doziranje kod odraslih pacijenata: Dijagnostička doza za relaksaciju želuca, bulbusa duodenuma, dvanaestopalačnog i tankog creva je 0,2-0,5 mg primenjeno intravenskom injekcijom ili 1 mg primenjen intramuskularno. Doza za relaksaciju kolona je 0,5-0,75 mg intravenski ili 1-2 mg intramuskularno.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (<18 godina): Bezbednost i efikasnost primene leka GlucaGen Hypokit za inhibiciju motiliteta gastrointestinalnog trakta kod dece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Stariji pacijenti (≥65 godina): Lek GlucaGen Hypokit može se koristiti kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre: Lek GlucaGen Hypokit se može koristiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Način primene

Kompaktan prašak rekonstituišite priloženim rastvaračem na način opisan u odeljku 6.6.

Terapijska indikacija (ozbiljna hipoglikemija):

Primeniti supkutanom ili intramuskularnom injekcijom. Pacijent bi trebalo da odreaguje u roku od 10 minuta. Kada pacijent odreaguje na terapiju lekom, neophodno je oralno dati ugljene hidrate da se glikogen u jetri obnovi i na taj način spreči ponovni nastanak hipoglikemije. Ako pacijent ne odreaguje u roku od 10 minuta, glukozu treba primeniti intravenski.

Dijagnostička indikacija (inhibicija motiliteta gastrointestinalnog trakta):

Lek GlucaGen Hypokit mora biti primenjen od strane medicinskog osoblja. Početak dejstva nakon intravenskog ubrizgavanja 0,2-0,5 mg nastupa za 1 minut, a efekat traje između 5 i 20 minuta. Početak dejstva nakon intramuskularnog ubrizgavanja 1-2 mg nastupa nakon 5-15 minuta, a traje približno 10-40 minuta.

Kada se završi dijagnostička procedura treba oralno dati ugljene hidrate, ako je to u skladu sa primenjenom dijagnostičkom procedurom.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Feohromocitom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Zbog nestabilnosti leka GlucaGen Hypokit u rastvoru, lek treba primeniti odmah nakon rekonstitucije i ne sme se primenjivati putem intravenske infuzije.

Terapijska indikacija

U cilju sprečavanja ponovne pojave hipoglikemije, pacijentu je nakon odgovora na lečenje potrebno oralno dati ugljene hidrate kako bi se obnovile zalihe glikogena u jetri.

Glukagon neće biti efikasan kod pacijenata čije su zalihe glikogena u jetri iscrpljene. Iz tog razloga, glukagon ima mali ili nikakav efekat ukoliko je pacijent duži vremenski period gladovao, ili ukoliko pacijent pati od adrenalne insuficijencije, hronične hipoglikemije ili hipoglikemije indukovane alkoholom.

Glukagon, za razliku od adrenalina, nema efekta na mišićnu fosforilazu i zbog toga ne može da potpomogne u prenosu ugljenih hidrata iz mnogo većih rezervi glikogena koje se nalaze u skeletnim mišićima.

Dijagnostička indikacija

Pacijenti kojima je dat glukagon zbog dijagnostičkih procedura mogu osećati nelagodnost, posebno ako su prethodno gladovali. U ovim situacijama prijavljivani su: mučnina, hipoglikemija i promene krvnog pritiska. Ako je to u skladu sa primenjenom dijagnostičkom procedurom, pacijentu koji je gladovao po završetku dijagnostičke procedure treba dati oralne ugljene hidrate. Ako je nakon ispitivanja potrebno gladovati, ili ukoliko dođe do ozbiljne hipoglikemije može biti neophodno primeniti glukozu intravenski.

Glukagon deluje antagonistički u odnosu na insulin, pa se mora obratiti posebna pažnja ako se lek GlucaGen Hypokit koristi kod pacijenata sa insulinomom. Takođe, posebnu pažnju treba obratiti ako se lek GlucaGen Hypokit koristi kod pacijenata sa glukagonomom.

Posebnu pažnju treba obratiti kada se lek GlucaGen Hypokit koristi kao dodatak u endoskopskoj ili radiografskoj proceduri kod pacijenata sa dijabetesom ili kod starijih pacijenata sa poznatim srčanim oboljenjima.

Glukagon stimuliše oslobađanje kateholamina. Kod pacijenata sa feohromocitomom, glukagon može da prouzrokuje oslobađanje velike količine kateholamina iz tumora, što će prouzrokovati akutnu hipertenzivnu reakciju. Primena glukagona je kontraindikovana kod pacijenata sa feohromocitomom (videti odeljak 4.3).

Pomoćne supstance

Lek GlucaGen sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po maksimalnoj dozi (2 mL), tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Insulin: Ispoljava antagonističko dejstvo u odnosu na glukagon.

Indometacin: Glukagon može izgubiti sposobnost povećanja glikemije ili paradoksalno može čak proizvesti hipoglikemiju.

Varfarin: Glukagon može povećati antikoagulantni efekat varfarina.

Beta-blokatori: Kod pacijenata koji uzimaju beta-blokatore može se očekivati da imaju veće povećanje pulsa i krvnog pritiska, koje će biti privremeno zbog kratkog poluvremena eliminacije glukagona. Povećanje krvnog pritiska i pulsa može zahtevati lečenje kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću.

Interakcije između leka GlucaGen Hypokit i drugih lekova nisu poznate, ukoliko se lek GlucaGen Hypokit primenjuje u okviru odobrenih indikacija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Glukagon ne prolazi kroz humanu placentarnu barijeru. Prijavljena je primena glukagona kod trudnica sa dijabetesom i nisu zapaženi štetni uticaji na tok trudnoće, niti na zdravstveno stanje ploda ili novorođenčeta. Lek GlucaGen Hypokit se može koristiti u toku trudnoće.

Dojenje

Budući da se glukagon veoma brzo uklanja iz krvotoka (uglavnom preko jetre) ($t_{1/2}$ = 3-6 min.) očekuje se da će količina leka izlučena u mleko dojilja nakon terapije ozbiljnih hipoglikemijskih reakcija biti ekstremno mala. Pošto se glukagon razgrađuje u digestivnom traktu i ne može se resorbovati u nepromenjenom obliku, neće se ispoljiti nikakav metabolički efekt kod deteta. Lek GlucaGen Hypokit se može koristiti u toku dojenja.

Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja reprodukcije na životinjama sa lekom GlucaGen Hypokit. Studije na pacovima pokazale su da glukagon ne uzrokuje poremećaj plodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nakon ozbiljnog hipoglikemijskog događaja, pacijentova sposobnost koncentracije i reagovanja može biti oslabljena. Zbog toga pacijent ne bi trebalo da upravlja vozilima ili rukuje mašinama nakon ozbiljnog hipoglikemijskog događaja, dok mu se stanje ne stabilizuje.

Nakon dijagnostičke procedure hipoglikemija je prijavljivana u retkim slučajevima. Zbog toga bi upravljanje vozilom i rukovanje mašinama trebalo izbegavati dok pacijent ne pojede obrok bogat ugljenim hidratima.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Teške neželjene reakcije su veoma retke, iako se povremeno mogu javiti mučnina, povraćanje i abdominalni bol. Reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, prijavljivane su kao „veoma retke“ (manje od 1 slučaja na 10000 pacijenata). Kada je lek primenjivan u dijagnostičkoj indikaciji, prijavljivana je hipoglikemija/hipoglikemijska koma, posebno kod pacijenata koji su gladovali. Kardiovaskularne neželjene reakcije, kao što su tahikardija i promene krvnog pritiska, prijavljivane su samo kada je lek GlucaGen Hypokit primenjivan kao pomoćno sredstvo u endoskopskim ili radiografskim procedurama.

Tabelarni sažetak neželjenih reakcija

Učestalost pojave neželjenih dejstava za koja se smatra da se mogu pripisati terapiji lekom GlucaGen Hypokit tokom kliničkih ispitivanja i/ili u postmarketinškim studijama navedena je u tabeli. Neželjena dejstva koja nisu zapažena tokom kliničkih ispitivanja, a prijavljivana su spontano, klasifikovana su kao „veoma retka“. Nakon stavljanja leka u promet prijavljivanje neželjenih dejstava je veoma retko (<1/10000). Međutim, postmarketinška iskustva ukazuju na nedovoljno prijavljivanje neželjenih dejstava, što se mora imati u vidu pri interpretaciji navedenih podataka o učestalosti.

Terapijska indikacija

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko <1/10000	Reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičku reakciju/šok

Gastrointestinalni poremećaji	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$ Povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ Retko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Mučnina Povraćanje Abdominalni bol
-------------------------------	--	--

Pedijatrijska populacija

Na osnovu podataka iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva, očekuje se da će učestalost, tip i ozbiljnost neželjenih reakcija koje su zabeležene kod dece biti iste kao kod odraslih.

Druge posebne populacije

Na osnovu podataka iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva, očekuje se da će učestalost, tip i ozbiljnost neželjenih reakcija koje su zabeležene kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre biti iste kao kod opšte populacije.

Dijagnostička indikacija

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko $< 1/10000$	Reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičku reakciju/šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ Veoma retko $< 1/10000$	Hipoglikemija ^{*1} Hipoglikemijska koma
Kardiološki poremećaji	Veoma retko $< 1/10000$	Tahikardija ^{*2}
Vaskularni poremećaji	Veoma retko $< 1/10000$ Veoma retko $< 1/10000$	Hipotenzija ^{*2} Hipertenzija ^{*2}
Gastrointestinalni poremećaji	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$ Povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ Retko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Mučnina Povraćanje Abdominalni bol

^{*1} Nakon dijagnostičke procedure može biti više izražena kod pacijenata koji su gladovali (videti odeljak 4.4).

^{*2} Slučajevi kardiovaskularnih neželjenih događaja prijavljivani su samo kada je lek GlucaGen Hypokit primenjivan kao pomoćno sredstvo u endoskopskim ili radiografskim procedurama.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o dijagnostičkoj upotrebi leka GlucaGen Hypokit kod dece.

Druge posebne populacije

Na osnovu podataka iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva, očekuje se da će učestalost, tip i ozbiljnost neželjenih reakcija koje su zabeležene kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre biti iste kao kod opšte populacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, pacijent može osetiti mučninu i može povraćati. Zbog kratkog poluvremena eliminacije glukagona, ovi simptomi će biti prolazni.

U slučaju primene doze znatno veće od odobrenog raspona doziranja, koncentracija kalijuma u serumu se može smanjiti, pa je stoga neophodno pratiti koncentraciju kalijuma u krvi i korigovati ih ukoliko je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Pankreasni hormoni, glikogenolitički hormoni

ATC šifra: H04AA01

Mehanizam dejstva

Glukagon deluje hiperglikemijski tako što mobilise rezerve glikogena u jetri oslobađajući glukozu u krv. Glukagon inhibira tonus i motilitet glatke muskulature gastrointestinalnog trakta.

Farmakodinamski efekti

Kada se koristi u terapiji ozbiljne hipoglikemije, efekat na koncentraciju glukoze u krvi se obično primećuje u roku od 10 minuta.

Početak inhibitornog efekta na gastrointestinalni motilitet ispoljava se u roku od jednog minuta nakon intravenske injekcije. Dejstvo traje 5-20 minuta, zavisno od doze. Početak dejstva se ispoljava u roku od 5-15 minuta nakon intramuskularne injekcije, sa trajanjem dejstva 10-40 minuta.

5.2. Farmakokinetički podaci

Metabolizam

Glukagon podleže enzimskoj degradaciji u plazmi i u organima u koje se distribuira. Jetra i bubrezi su glavna mesta klirensa glukagona, gde svaki organ učestvuje sa oko 30% u vrednosti ukupne brzine metaboličkog klirensa leka.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije glukagona iz krvi je kratko i iznosi oko 3-6 minuta. Brzina metaboličkog klirensa glukagona kod ljudi je oko 10 mL/kg/min.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ne postoje relevantni pretklinički podaci koji bi pružili korisne informacije za propisivače leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Hlorovodonična kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH);
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Rastvarač: voda za injekcije.

Rekonstituisan rastvor sadrži 1 mg/mL glukagona i 107 mg/mL laktoze, monohidrata.

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih inkompatibilnosti sa lekom GlucaGen Hypokit.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe leka pre rekonstitucije je 36 meseci.

Rekonstituisan GlucaGen Hypokit treba upotrebiti odmah nakon pripreme rastvora.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne zamrzavati.

Ukoliko, u retkim slučajevima, rekonstituisan proizvod pokaže bilo kakve znake fibrilne formacije (pojava viskoznosti) ili nerastvorljivih čestica, treba ga odbaciti.

Lek GlucaGen Hypokit treba čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u frižideru). Korisnik može čuvati lek GlucaGen Hypokit na temperaturi do 25°C u toku najviše 18 meseci u okviru odobrenog roka upotrebe. Datum početka čuvanja leka van frižidera treba označiti na pakovanju leka. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje za prašak:

Bočica od stakla (tip I), Ph.Eur., zatvorena zatvaračem od bromobutil gume preko koga se nalazi aluminijumska kapica.

Bočica ima zaštitnu plastičnu kapicu, koja se mora ukloniti pre upotrebe.

Unutrašnje pakovanje za rastvarač:

Napunjeni injekcioni špric od stakla (tip I), Ph.Eur., sa gumenim klipom od bromobutil gume i fiksiranom iglom od nerđajućeg čelika. Iгла je zaštićena štitnikom od gume i čvrstom kpicom od polipropilena.

Spoljašnje pakovanje je plastična kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom za rastvor za injekciju i jedan napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstitucija:

GlucaGen Hypokit, 1 mg/mL:

Ubrizgati vodu za injekcije (1,1 mL) u bočicu koja sadrži kompaktni prašak glukagona. Lagano mućkati bočicu dok se prašak glukagona u potpunosti ne rastvori i pripremljen rastvor ne postane bistar. Rastvor vratiti u špric.

Treba imati u vidu da špric sa tanjom iglom i finije graduisanom skalom može biti podesniji za dijagnostičke procedure.

Rekonstituisan rastvor je bistar i bezbojan rastvor za injekciju, koji sadrži 1 mg (1 i.j.) glukagona/mL, a namenjen je za supkutanu, intramuskularnu ili intravensku primenu (injekcijom).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

NOVO NORDISK PHARMA DOO BEOGRAD
Milutina Milankovića 9b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03040-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.07.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.07.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2022.