

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GlucaGen 1 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

GlucaGen 1 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten kertakäyttöruiskussa.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: ihmisglukagoni, tuotettu *Saccharomyces cerevisiae* -hiivassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Yksi injektiopullo sisältää glukagonihydrokloridia vastaten 1 mg glukagonia.

Liuottamisen jälkeen tämä vastaa 1 mg (1 IU) glukagonia/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Ennen liuottamista kuiva-aineen tulee olla valkoista tai melkein valkoista jauhetta. Liuottimen tulee olla kirkasta ja väritöntä eikä siinä saa olla hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Terapeuttiset käyttöaiheet

GlucaGen on tarkoitettu vakavan hypoglykemian hoitoon, jota saattaa esiintyä insuliinihoidon yhteydessä diabetesta sairastavilla lapsilla ja aikuisilla.

Diagnostiset käyttöaiheet

GlucaGen on tarkoitettu motiliteetin estämiseen aikuisten mahasuolikanavan tutkimuksissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

- *Terapeuttinen käyttöaihe (vakava hypoglykemia)*

Annostus aikuisille: Annostelee 1 mg injektiona ihon alle tai lihakseen.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat): GlucaGen-valmistetta voidaan käyttää vakavan hypoglykemian hoitoon lapsille ja nuorille.

Annostus pediatrisille potilaille: Annostelee 0,5 mg (alle 25 kg painaville tai alle 6–8-vuotiaille lapsille) tai 1 mg (yli 25 kg painaville tai yli 6–8-vuotiaille lapsille).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat): GlucaGen-valmistetta voidaan käyttää iäkkäille potilaille.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta: GlucaGen-valmistetta voidaan käyttää munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

- *Diagnostinen käyttöaihe (mahasuolikanavan motiliteetin estäminen)*

Annostus aikuispotilaille: Diagnostinen annos, jolla mahalaukku, pohjukaissuolen avartuma (duodenal bulb), pohjukaissuoli ja ohutsuoli saadaan relaksoitumaan, on 0,2–0,5 mg laskimoon tai 1 mg lihakseen annettuna. Annos, joka relaksoi paksusuolen on 0,5–0,75 mg laskimoon tai 1–2 mg lihakseen annettuna.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat): GlucaGen-valmisteen tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten mahasuolikanavan motiliteetin estämisessä ei ole osoitettu. Tutkimustietoa ei ole saatavilla.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat): GlucaGen-valmistetta voidaan käyttää iäkkäille potilaille.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta: GlucaGen-valmistetta voidaan käyttää munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Antotapa

Injektiokuiva-aine liotetaan pakkauksessa olevaan liuottimeen kuten kuvataan kappaleessa 6.6.

Terapeuttinen käyttöaihe (vakava hypoglykemia):

Annetaan injektiona ihon alle tai lihakseen. Potilas reagoi hoitoon yleensä 10 minuutin kuluessa. Kun potilas on reagoinut hoitoon, hänelle annetaan suun kautta hiilihydraatteja. Tämä palauttaa maksan glykogeenivarastot ja estää hypoglykemian uusiutumisen. Mikäli potilas ei reagoi hoitoon 10 minuutin kuluessa, hänelle pitää antaa glukoosia suoraan laskimoon.

Diagnostinen käyttöaihe (mahasuolikanavan motiliteetin estäminen):

GlucaGen-valmistetta saa annostella vain sairaanhoitohenkilökunta. Laskimoon annetun 0,2–0,5 mg:n injektion vaikutus alkaa noin yhdessä minutissa ja kestää 5–20 minuuttia. Lihakseen annetun 1–2 mg:n injektion vaikutus alkaa 5–15 minuutissa ja kestää noin 10–40 minuuttia.

Potilaille voidaan antaa suun kautta hiilihydraatteja toimenpiteen päätyttyä, mikäli tämä soveltuu käytettyyn diagnostiseen tutkimukseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Feokromosytooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

GlucaGen-liuoksen epästabiilisuuden vuoksi valmiste pitää antaa heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen eikä sitä saa antaa infuusiona laskimoon.

Terapeuttinen käyttöaihe

Kun potilas on reagoinut hoitoon, hänelle tulee antaa suun kautta hiilihydraatteja. Tämä palauttaa maksan glykogeenivarastot ja estää hypoglykemiaa uusiutumisen.

Glukagoni ei vaikuta niillä potilailla, joiden maksan glykogeenivarastot on jo käytetty. Tämän vuoksi glukagonilla on hyvin vähän tai ei lainkaan vaikutusta sellaisiin potilaisiin, jotka ovat paastonneet pidemmän aikaa, tai joilla on lisämunuaisten vajaatoiminta, krooninen hypoglykemia tai alkoholin aiheuttama hypoglykemia.

Glukagonilla, toisin kuin adrenaliinilla, ei ole vaikutusta lihaksen fosforylaasiin ja siksi se ei voi edistää hiilihydraattien siirtymistä luustolihasen paljon suuremmista glykogeenivarastoista.

Diagnostinen käyttöaihe

Henkilöt, joille on annettu glukagonia diagnostisen toimenpiteen yhteydessä, saattavat tuntea olonsa huonoksi, varsinkin jos he ovat paastonneet. Tällaisilla potilailla on raportoitu pahoinvointia, hypoglykemiaa ja verenpaineen muutoksia. Mikäli käytetyn diagnostisen toimenpiteen luonteeseen soveltuu, potilaalle, joka on paastonnut, voidaan antaa suun kautta hiilihydraatteja toimenpiteen päätyttyä. Laskimoon annettavaa glukoosia voidaan tarvita vakavassa hypoglykemiassa, tai jos paaston on tarpeen jatkaa vielä toimenpiteen jälkeenkin.

Glukagoni on insuliinin antagonisti ja varovaisuutta on noudatettava, jos GlucaGen-valmistetta käytetään potilailla, joilla on insuliinoma. Varovaisuutta on noudatettava myös, kun valmistetta käytetään potilailla, joilla on glukagonoma.

Varovaisuutta on noudatettava myös, kun GlucaGen-valmistetta käytetään endoskopian tai radiologisen tutkimuksen yhteydessä diabeetikoilla tai vanhemmilla potilailla, joilla on sydänsairaus.

Glukagoni stimuloi katekoliamiinien vapautumista. Feokromosytoomassa glukagoni voi aikaansaada suuren katekoliamiinimäärän vapautumisen kasvaimesta, mikä johtaa akuuttiin hypertensiiviseen reaktioon. Glukagoni on vasta-aiheinen feokromosytoomaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Insuliini: Reagoi antagonistisesti glukagonin kanssa.

Indometasiini: Glukagoni saattaa menettää kykynsä nostaa verenglukoosia tai se saattaa paradoksaalisesti jopa aiheuttaa hypoglykemiaa.

Varfariini: Glukagoni saattaa lisätä varfariinin antikoagulanttista vaikutusta.

Beetasalpaajat: Beetasalpaajia käyttävien potilaiden sydämensykkeen ja verenpaineen voidaan olettaa nousevan enemmän. Nousu on väliaikaista glukagonin lyhyen puoliintumisajan vuoksi. Verenpaineen ja sydämensykkeen nousu saattaa vaatia hoitoa sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Glukagonilla ei tiedetä olevan interaktioita muiden lääkeaineiden kanssa, kun GlucaGen-valmistetta käytetään hyväksytyissä käyttöaiheissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Glukagoni ei läpäise istukkaa. Raskaana olevat diabeetikkonaiset ovat käyttäneet glukagonia ilman haitallista vaikutusta raskauden kululle, sikiölle tai vastasyntyneen lapsen terveydelle. GlucaGen-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Imetys

Glukagoni poistuu verenkierrosta (pääosin maksan kautta) hyvin nopeasti ($t_{1/2} = 3-6$ min). Sen vuoksi imettäville äideillä maitoon erittynyt määrä vakavan hypoglykemian hoidon yhteydessä voidaan olettaa olevan äärimmäisen pieni. Koska glukagoni hajoaa ruoansulatuskanavassa eikä voi imeytyä hajoamattomassa muodossa, se ei vaikuta lapsen aineenvaihduntaan. GlucaGen-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

GlucaGen-valmisteella ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että glukagoni ei aiheuta heikentynyttä hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan keskittymis- ja reaktiokyky saattavat heikentyä vakavan hypoglykemian seurauksena. Siksi potilaan ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita vakavan hypoglykeemisen tapahtuman jälkeen ennen kuin potilaan vointi on vakiintunut.

Diagnostisten tutkimusten jälkeen on harvoissa tapauksissa raportoitu hypoglykemiaa. Sen vuoksi ajoneuvolla ajoa ja koneiden käyttöä on vältettävä, kunnes potilas on syönyt hiilihydraattipitoisen välipalan.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavat haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia, vaikka pahoinvointia, oksentelua ja vatsakipua saattaa toisinaan esiintyä. Yliherkkyyksireaktioiden, sisältäen anafylaktiset reaktiot, esiintymistiheys on "hyvin harvinainen" (vähemmän kuin yksi tapaus 10 000 potilasta kohden). Diagnostisessa käyttöaiheessa hypoglykemiaa/hypoglykeemistä koomaa on esiintynyt erityisesti potilailla, jotka ovat paastonneet. Sydämeen ja verisuoniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten sydämen tiheälyöntisyyttä ja verenpaineen muutoksia, on esiintynyt vain silloin kun GlucaGen-valmistetta on käytetty endoskopian tai radiografisten tutkimusten yhteydessä.

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai kauppaantuonnin jälkeisessä seurannassa esiintyneiden haittavaikutusten, joiden on katsottu olevan GlucaGen-hoitoon liittyviä, esiintymistiheys on esitetty alla. Spontaanisti raportoidut haittavaikutukset, joita ei ole esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa, on esitetty "hyvin harvinaisina". Kauppaantuonnin jälkeen raportoidut haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia (< 1/10 000). Kauppaantuonnin jälkeen haittavaikutusten ilmoittamisessa esiintyy kuitenkin aliraportointia, mikä tulee ottaa huomioon esiintymistiheyksiä tarkasteltaessa.

Terapeuttinen käyttöaihe

Elinjärjestelmän mukainen luokitus	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Yliherkkyyksireaktiot sisältäen

		anafylaktisen reaktion/sokin
Ruoansulatuselimistö	Yleinen $\geq 1/100$ – $< 1/10$ Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$ – $< 1/100$ Harvinainen $\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1\ 000$	Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu

Pediatriset potilaat

Kliinisten tutkimustulosten ja markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella lapsilla havaittu haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus ovat oletettavasti samat kuin aikuisilla.

Erityiset potilasryhmät

Kliinisten tutkimustulosten ja markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella iäkkäillä potilailla ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittu haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus ovat oletettavasti samat kuin tavallisella väestöllä.

Diagnostinen käyttöaihe

Elinjärjestelmän mukainen luokitus	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Yliherkkyysoireet sisältäen anafylaktisen reaktion/sokin
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$ – $< 1/100$ Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Hypoglykemia* ¹ Hypoglykeeminen kooma
Sydän	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Sydämen tiheälyöntisyys* ²
Verisuonisto	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$ Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Matala verenpaine* ² Korkea verenpaine* ²
Ruoansulatuselimistö	Yleinen $\geq 1/100$ – $< 1/10$ Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$ – $< 1/100$ Harvinainen $\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1\ 000$	Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu

*¹ Diagnostisen toimenpiteen jälkeen tämä voi olla korostuneempaa potilailla, jotka ovat paastonneet (katso kohta 4.4).

*² Kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia on raportoitu ainoastaan silloin, kun GlucaGen-valmistetta on käytetty endoskopian tai radiografisten tutkimusten yhteydessä.

Pediatriset potilaat

GlucaGen-valmisteen diagnostisesta käytöstä lapsille ei ole saatavilla tutkimustietoa.

Erityiset potilasryhmät

Kliinisten tutkimustulosten ja markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella iäkkäillä potilailla ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittu haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus ovat oletettavasti samat kuin tavallisella väestöllä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen yhteydessä potilaat voivat kokea pahoinvointia ja oksentelua. Glukagonin lyhyen puoliintumisajan vuoksi nämä oireet ovat ohimeneviä.

Seerumin kaliumpitoisuus saattaa laskea yliannostuksen (terapeuttisia annoksia suuremmat annokset) seurauksena, joten kaliumpitoisuutta pitää yliannostusta epäiltäessä seurata ja tarvittaessa korjata.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Haiman hormonit, Glykogenolyttiset hormonit: H04AA01.

Vaikutusmekanismi

Glukagoni on hyperglykeeminen aine, joka mobilisoi maksan glykokeenin vapautumisen glukoosina vereen. Glukagoni estää sileiden lihasten jätteyttä ja motiliteettia ruoansulatuskanavassa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun glukagonia käytetään vakavan hypoglykemian hoitoon, vaikutus verengluukoosiin on havaittavissa yleensä n. 10 minuutin kuluessa.

Ruoansulatuskanavan motiliteetin estävä vaikutus alkaa noin 1 minuutin kuluessa laskimoon annetun injektion jälkeen. Vaikutuksen kesto vaihtelee 5–20 minuutin välillä annoksesta riippuen. Lihakseen annetun injektion jälkeen vaikutus alkaa 5–15 minuutin kuluessa, ja kestää 10–40 minuuttia.

5.2 Farmakokineetiikka

Metabolia

Glukagoni hajoaa entsyymaattisesti plasmassa ja elimissä, joihin se jakautuu. Glukagoni poistuu pääosin maksan ja munuaisten kautta. Metabolinen puhdistuma molemmissa elimissä on n. 30 % metabolisesta kokonaispuhdistumasta.

Eliminaatio

Glukagonin puoliintumisaika veressä on lyhyt, n. 3–6 min. Glukagonin metabolinen puhdistuma ihmisellä on noin 10 ml/kg/min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Merkityksellisiä prekliinisiä tietoja, jotka antaisivat hoitavalle lääkärille hyödyllistä informaatiota ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Kloorivetyhappo pH:n säätöä varten
Natriumhydroksidi pH:n säätöä varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kun injektiokuiva-aine on liuotettu veteen, valmis liuos sisältää glukagonia 1 mg/ml ja laktoosimonohydraattia 107 mg/ml.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tunnettuja yhteensopimattomuuksia GlucaGen-valmisteen kanssa ei ole.

6.3 Kestoaika

GlucaGen 1 mg:
Ennen liuottamista tuotteen kesto aika on 36 kuukautta.

GlucaGen 1 mg -valmiste, jossa liuotin on kertakäyttöruiskussa:
Ennen liuottamista tuotteen kesto aika on 36 kuukautta.

Valmis liuos tulee käyttää välittömästi liuottamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Jos valmiissa liuoksessa todetaan geelimuodostusta (viskoosi ulkonäkö) tai siinä on liukenemattomia hiukkasia, sitä ei tule käyttää. Tämä on harvinaista.

GlucaGen 1 mg:
GlucaGen säilytetään 2°C - 8°C (jääkaapissa). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

GlucaGen 1 mg -valmiste, jossa liuotin on kertakäyttöruiskussa:
GlucaGen 1 mg -valmiste, jossa liuotin on kertakäyttöruiskussa, säilytetään 2°C - 8°C (jääkaapissa). Käyttäjä voi säilyttää GlucaGen-valmisteen, jossa liuotin on kertakäyttöruiskussa, huoneenlämmössä, joka ei ylitä 25 °C, kestoajan puitteissa korkeintaan 18 kuukautta. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

GlucaGen-injektiokuiva-ainepullo:

Lasinen (tyyppi I, Ph.Eur.) injektio pullo, suljettu bromobutyyli tulpalla ja alumiinikapselilla.

Liuotin pullo:

Lasinen (tyyppi I, Ph.Eur.) injektio pullo, suljettu bromobutyyli tulpalla ja alumiinikapselilla tai

Lasinen (tyyppi I, Ph.Eur.), esitäytetty kertakäyttöruisku, jossa mäntä (bromobutyylikumi) ja neula.

Ennen käyttöä injektio pullosta poistetaan suojaava muovihattu, joka paikoillaan ollessaan on osoitus pullon koskemattomuudesta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuottaminen

Glucagen 1 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten:

Vedä liuotin (Aq. ad iniectionem 1,1 ml) kertakäyttöiseen injektioruiskuun. Ruiskuta liuotin injektiokuiva-ainepulloon, joka sisältää glukagonijauhetta.

Ravista injektio-pulloa varovasti, kunnes glukagoni on täysin liennut ja liuos on kirkasta. Vedä liuos takaisin ruiskuun.

Glucagen 1 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten kertakäyttöruiskussa:

Ruiskuta liuotin (Aq. ad iniectionem 1,1 ml) injektio-pulloon, joka sisältää glukagonijauhetta. Ravista injektio-pulloa varovasti, kunnes glukagoni on täysin liennut ja liuos on kirkasta. Vedä liuos takaisin kertakäyttöruiskuun.

Huomioi, että ohuempi neula ja tarkemmalla asteikolla varustettu ruisku voivat sopia paremmin diagnostisiin tarkoituksiin.

Valmis liuos on kirkasta ja väritöntä, ja sisältää 1 mg (1 IU)/ml glukagonia. Se annetaan injektiona ihon alle, lihakseen tai laskimoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1088

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.3.1965
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.03.2020