KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GlucaGen® HypoKit® 1 mg enjeksiyonluk çözelti halinde uygulamak için toz ve çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Glukagon, rDNA (hidroklorür olarak)……..1 mg (1 IU)

Glukagon, rDNA (rekombinant DNA teknolojisiyle *Saccharomyces Cerevisiae'de üretilmiştir)* yapısal olarak insan glukagonuyla aynıdır.

Bir flakon sulandırıldıktan sonra 1 mg glukagon/ml'ye eşdeğer 1 mg glukagon içerir.

Yardımcı maddeler:
Hidroklorik asit……y.m. (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit…… y.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti halinde uygulamak için toz ve çözücü.

Karıştırma işlemi öncesinde toz beyaz veya beyaza yakın olmalıdır. Çözücü berrak ve renksiz olmalı ve partikül içermemelidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Terapötik endikasyon

İnsülin tedavisi gören diyabetli hastalarda oluşabilen ciddi hipoglisemik reaksiyonların tedavisi.

Diyagnostik endikasyon

Gastrointestinal kanalın incelemelerinde motilitenin inhibisyonu.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Dondurularak kurutulmuş ürünü beraberindeki çözücü ile bölüm 6.6'da tarif edildiği şekilde çözünüz.

Terapötik endikasyon (Ciddi hipoglisemi)

Erişkin hastalar için doz:
1 mg uygulanır.
Pediyatrik hastalar için doz:
1 mg (25 kg üzeri veya 6-8 yaş üzerindeki çocuklar) veya 0.5 mg (25 kg altı veya 6-8 yaşın altındaki çocuklar) uygulanır.

Uygulama şekli:
Subkutan/deri altına veya intramüsküler/kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanır. Hasta normalde 10 dakika içinde cevap verecektir. Hasta tedaviye yanıt verdiğinde, hipogliseminin tekrarlamasını önlemek ve karaciğer glikojenini yeniden depolamak için oral karbohidrat verilir. Eğer hasta 10 dakika içinde yanıt vermezse, intravenöz/ven içi glukoz verilmelidir.

Ciddi hipoglisemili hastaların tümü için tıbbi yardım gereklidir.

Diyagnostik endikasyon (Motilitenin inhibisyonu)

GlucaGen sağlık personeli tarafından uygulanmalıdır. 0.2-0.5 mg intravenöz/ven içi enjeksiyonu takiben etkisi 1 dakika içinde başlar ve etki süresi incelenen organa bağlı olarak 5 ila 20 dakika arasındadır. 1-2 mg intramüsküler/kas içi enjeksiyon sonrası etkisi 5-15 dakika sonra başlar ve etki süresi organa bağlı olarak yaklaşık 10-40 dakika sürer.

Eğer uygulanan diyagnostik işlem için uygun ise, işlemin tamamlanmasını takiben oral karbohidrat verilmelidir.

Uygulama yolu ve kullanılan diyagnostik tekniğe bağlı olarak doz aralığı 0.2-2 mg'dır. Mide, duodenal kök, duodenum ve ince bağırsağın gevşemesi için genelde kullanılan diyagnostik doz; intravenöz/ven içine verilen 0.2-0.5 mg veya intramüsküler/kas içine verilen 1 mg'dır. Kolonun gevşemesi için genel doz intravenöz/ven içine 0.5-0.75 mg veya intramüsküler/kas içine 1-2 mg'dır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Glukagon veya laktoza karşı aşırı duyarlılık.
- Feokromositoma.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Terapötik endikasyon

Sekonder bir hipogliseminin oluşumunu önlenmek için hasta tedaviye yanıt verdiğinde karaciğer glikojenini yeniden depolamak için oral karbohidratlar verilmelidir.

Diyagnostik endikasyon

Diyagnostik işlemler doğrultusunda glukagon verilen kişiler, özellikle açlık durumunda iseler sorun yaşayabilirler. Bu durumlarda bulantı, hipoglisemi ve kan basıncı değişiklikleri bildirilmiştir. Diyagnostik işlemlerin tamamlanmasını takiben, eğer uygulanan diyagnostik prosedüre uygunsa, açlık durumunda olan hastalara oral karbohidratlar verilmelidir. İnceleme

sonrası hastanın aç olması gerekiyorsa veya ciddi hipoglisemi durumunda, intravenöz/ven içi glukoz verilmesi gerekebilir.

Glukagon insüline karşı antagonist olarak etki göstermektedir ve insülinoma hastalarında GlucaGen kullanılırsa dikkatle izlenmelidir. Aynı şekilde, glukagonoması olan hastalar da dikkatle izlenmelidir.

Kardiyak hastalığı olduğu bilinen yaşlı hastalarda veya diyabetli hastalardaki endoskopik veya radyografik prosedürlerde ek olarak GlucaGen kullanıldığında da hastalar dikkatle izlenmelidir.

GlucaGen intravenöz/ven içi infüzyon şeklinde verilmemelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu değerde herhangi bir yan etki gözlenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsülin: Glukagona karşı antogonistik olarak etki etmektedir.

İndometazin: Glukagon kan glukozunu yükseltici etkisini kaybedebilir veya paradoksal olarak hipoglisemi bile oluşturabilir.

Varfarin: Glukagon, varfarinin antikoagülan etkisini artırabilir.

GlucaGen onaylanan endikasyonlarda kullanıldığında, diğer ilaçlarla arasında başka bir etkileşme bilinmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Glukagon insan plasenta bariyerini geçmez. Diyabetli hamile kadınlarda glukagon kullanımı bildirilmiştir, hamileliğin gidişatı ve fetüs ve yeni doğanın sağlığı ile ilgili zararlı bir etkisi bilinmemektedir.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, GlucaGen Hypokit'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Glukagon kandan oldukça hızlı temizlenir (başlıca karaciğerle) ($t_{1/2}$= 3-6 dakika); böylece ciddi hipoglisemik reaksiyonların tedavisini takiben emziren annelerin sütüne geçen miktar oldukça düşük olacaktır. Glukagon sindirim sisteminde yıkıldığı ve bozulmamış formu absorbe edilemediğinden, çocuklarda herhangi bir metabolik etki oluşturmayacaktır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Bulguların çoğu GlucaGen'in pankreatik orijinli glukagondan farklı olmadığını ve insanlara genotoksik bir risk oluşturmadığını göstermektedir. GlucaGen hayvan fertilite çalışmalarında test edilmemiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar pankreatik glukagonun fertilite bozukluğuna yol açmadığını göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkileri araştıran çalışmalar yapılmamıştır.
Diyagnostik işlemler sonrasında hipoglisemi nadiren bildirilmiştir. Bu nedenle hastanın karbohidrat içeren bir öğün alana kadar araba kullanması engellenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar ve/veya pazara veriliş sonrasındaki deneyimlerde GlucaGen tedavisiyle ilişkili olduğu kabul edilen istenmeyen etkilerin sıklığı aşağıda verilmektedir. Klinik çalışmalarda gözlenmeyen ancak, spontan olarak raporlanan istenmeyen etkiler "çok seyrek" olarak verilmiştir. Pazardaki kullanımı süresince bildirilen advers ilaç reaksiyonları çok seyrektir (<1/10.000). Ancak, pazara sunuş sonrası deneyimler az bildirilmektedir ve bu raporlama oranı bu bilgi ışığında değerlendirilmelidir. 16 yıldan uzun bir periyotta tahmin edilen tedavi sayısı 46.9 milyondur.

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10), yaygın (>1/100 ila ≤1/10), yaygın olmayan (>1/1.000 ila ≤1/100), seyrek (>1/10.000 ila ≤1/1.000), çok seyrek (≤1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<u>Terapötik endikasyon</u>

İmmün sistem bozuklukları:
Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon/şok içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Gastrointestinal bozukluklar:
Yaygın: Bulantı
Yaygın olmayan: Kusma
Seyrek: Karın ağrısı

<u>Diyagnostik endikasyon</u>

İmmün sistem bozuklukları:
Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon/şok içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme bozukluları:
Yaygın olmayan: Hipoglisemi*[1]

Çok seyrek: Hipoglisemik koma

Kardiyak bozukluklar:
Çok seyrek: Bradikardi*[2], Taşikardi*[2]

Vasküler bozukluklar:
Çok seyrek: Hipotansiyon*[2], Hipertansiyon*[2]

Gastrointestinal bozukluklar:
Yaygın: Bulantı
Yaygın olmayan: Kusma
Seyrek: Karın ağrısı

*[1] Diyagnostik bir işlem sonrasında, açlık halindeki hastalarda daha fazla belirgindir (bakınız bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
*[2] Kardiyovasküler advers olaylar sadece, GlucaGen endoskopik veya radyografik işlemler işlemlerde kullanıldığında bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozun advers etkileri bildirilmemiştir. Bölüm 4.8'e bakınız.

Onaylanmış dozlar büyük ölçüde aşıldığında, serum potasyum değeri azalabilir; eğer gerekiyorsa takip edilmeli ve düzeltilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihipoglisemik ilaçlar

ATC kodu: H 04 AA 01

Etki mekanizması

Glukagon, kana glukoz olarak salınan karaciğer glikojenini harekete geçiren bir hiperglisemik ajandır. Karaciğer glikojeni tükenmiş hastalarda glukagon etkili olmayacaktır. Bu nedenle, uzun süren açlık, adrenal yetmezlik, kronik hipoglisemi veya alkole bağlı hipoglisemi durumlarında glukagonun etkisi çok azdır veya hiç yoktur.

Glukagonun adrenalinden farklı olarak kas fosforilazı üzerinde bir etkisi yoktur ve bu nedenle, iskelet kasında mevcut olan daha büyük glikojen depolarının karbohidrata dönüşümünde yardımı olamaz.

Glukagon katekolaminlerin salınımını stimüle eder. Feokromositoma varlığında, glukagon tümörden çok fazla katekolamin salınımına neden olabilir, bu da akut hipertansif reaksiyona yol açabilir.

Glukagon gastrointestinal sistemdeki düz kasların tonüs ve motilitesini inhibe eder.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dağılım:
GlucaGen'in intramüsküler enjeksiyonu, 1686 pg/ml (%43) ortalama C_{maks} (%CV) ve 12.5 dakika medyan T_{maks} ile sonuçlanmıştır. IM enjeksiyonun ardından 45 dakika'lık ortalama görünür yarılanma-ömrü, büyük olasılıkla enjeksiyon yerinden uzatılmış emilimin olduğunu göstermektedir.

Metabolizma:
Glukagonun kanda yaklaşık 3-6 dakikalık kısa bir yarılanma ömrü vardır.
İntravenöz/ven içine enjeksiyondan sonra etki 1 dakika içinde başlar. Etki süresi, inceleme altındaki organa ve doza bağlı olarak 5-20 dakika aralığı içindedir. İntramüsküler enjeksiyon sonrası etkisi 5-15 dakika sonra başlar ve etkisi doz ve organa bağlı olarak 10-40 dakika sürer.

Ciddi hipogliseminin tedavisinde kullanıldığında, kan glukozu üzerine etki genellikle 10 dakika içinde görülür.

Eliminasyon:
İnsanda glukagonun metabolik klerens hızı yaklaşık 10 ml/kg/dak'dır. Kan plazması içinde ve dağıldığı organlarda enzimatik yolla parçalanır. Karaciğer ve böbrek, glukagon klerensinin en büyük oranda gerçekleştiği organlardır. Her bir organ toplam metabolik klerense ortalama %30 oranında katkıda bulunur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Reçete eden için yararlı olabilecek bilgi sağlayan konu ile ilgili klinik öncesi veriler mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)
Enjeksiyonluk su

Çözücü (steril enjeksiyonluk su) ile glukagon tozun sulandırılması sonrası her flakon yaklaşık olarak 1 mg/ml glukagon ve 107 mg/ml laktoz monohidrat içermektedir.

6.2 Geçimsizlikler

GlucaGen ile bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3 Raf ömrü

Sulandırılma öncesi ürünün raf ömrü 36 aydır.

Sulandırıldıktan sonra GlucaGen hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kapalı ambalajında buzdolabında (2°C - 8°C arasında) saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır.

Kullanıcı GlucaGen HypoKit'i oda sıcaklığında (25°C) 18 aya kadar saklayabilir. Son kullanma tarihi aşılmamalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Nadir durumlarda sulandırılmış üründe lif oluşum belirtileri (viskoz görünüm) veya çözünmeyen maddeler gözlendiği durumlarda kullanılmadan atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

GlucaGen için ambalaj:

Alüminyum kapak ile kaplanmış, bromobütil tıpa ile kapatılmış, Av. Farm. Tip l camdan yapılmış flakon.

Flakon, kullanmadan önce çıkartılması gereken plastik emniyet (tamperproof) kapaklıdır.

Çözücünün ambalajı:
Bromobütil kauçuk pistonla kapatılmış Av. Farm., Tip l camdan yapılmış enjektör ve iğne.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sulandırma

Enjeksiyonluk suyu (1.1 ml) dondurularak-kurutulmuş glukagon içeren flakon içine enjekte ediniz. Flakonu hafifçe çalkalayarak glukagon tam olarak çözününceye ve çözelti berrak oluncaya kadar çalkalayınız. Çözeltiyi enjektör içine geri çekiniz.
Diyagnostik prosedürlerde kullanım için daha ince bir iğne ucu ve daha ince ölçekleme kullanılması daha uygun olabilir.

Sulandırılmış olan çözelti, berrak ve renksiz görünümdedir ve subkutan/deri altına, intramüsküler/kas içine veya intravenöz/ven içine uygulanmak üzere her ml'de 1 mg (1 IU) içermektedir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat 7
34335 Etiler - İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 3854040
Faks: 0 212 2822120

8. RUHSAT NUMARASI

101/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.06.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 04.06.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ