

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glucagon Novo Nordisk 1 mg, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Glucagon Novo Nordisk 1 mg, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (HypoKit).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: Humant glukagon fremstilt i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi.

Ett hetteglass inneholder 1 mg glukagon som hydroklorid, tilsvarende 1 mg (1 IE) glukagon/ml etter rekonstituering.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Før rekonstituering skal det kompakte pulveret være hvitt eller nesten hvitt. Oppløsningsvæsken skal være klar og fargeløs og uten partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Terapeutisk indikasjon

Glucagon Novo Nordisk er indisert til behandling av alvorlige hypoglykemiske reaksjoner som kan forekomme hos insulinbehandlede barn og voksne med diabetes mellitus.

Diagnostisk indikasjon

Glucagon Novo Nordisk er indisert til hemming av motilitet ved undersøkelser av gastrointestinaltraktus hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- *Terapeutisk indikasjon (alvorlig hypoglykemi)*

Dosering til voksne: Administrer 1 mg som subkutan eller intramuskulær injeksjon.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon (<18 år): Glucagon Novo Nordisk kan brukes til behandling av alvorlig hypoglykemi hos barn og ungdom.

Dosering til barn: Administrer 0,5 mg (barn under 25 kg eller yngre enn 6–8 år) eller 1 mg (barn over 25 kg eller eldre enn 6–8 år).

Eldre (≥65 år): Glucagon Novo Nordisk kan brukes av eldre pasienter.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon: Glucagon Novo Nordisk kan brukes av pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon.

- *Diagnostisk indikasjon (hemming av gastrointestinal motilitet)*

Dosering til voksne pasienter: Den diagnostiske dosen for relaksasjon av mage, duodenalbulbus, duodenum og tynntarm er 0,2–0,5 mg gitt intravenøst eller 1 mg gitt intramuskulært; dose for relaksasjon av tykktarmen er 0,5–0,75 mg intravenøst eller 1–2 mg intramuskulært.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon (<18 år): Sikkerhet og effekt av Glucagon Novo Nordisk for hemming av gastrointestinal motilitet hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre (≥65 år): Glucagon Novo Nordisk kan brukes av eldre pasienter.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon: Glucagon Novo Nordisk kan brukes av pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Oppløs det kompakte pulveret i den medfølgende oppløsningsvæsken, som beskrevet i pkt. 6.6.

Terapeutisk indikasjon (alvorlig hypoglykemi):

Administreres som subkutan eller intramuskulær injeksjon. Pasienten vil normalt respondere innen 10 minutter. Når pasienten responderer på behandlingen, gis karbohydrater oralt for å gjenopprette leverglykogen og forhindre tilbakefall av hypoglykemi. Dersom pasienten ikke har respondert innen 10 minutter, bør det gis glukose intravenøst.

Diagnostisk indikasjon (hemming av gastrointestinal motilitet):

Glucagon Novo Nordisk skal administreres av helsepersonell. Etter en intravenøs injeksjon på 0,2-0,5 mg inntreffer virkningen innen ett minutt og effekten varer i mellom 5 og 20 minutter. Etter en intramuskulær injeksjon på 1-2 mg inntreffer virkningen etter 5–15 minutter og varer i ca. 10-40 minutter.

Når den diagnostiske prosedyren er ferdig, bør det gis karbohydrater oralt hvis dette er forenlig med den diagnostiske prosedyren.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Feokromocytom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Fordi Glucagon Novo Nordisk er ustabil i oppløsning, skal det gis umiddelbart etter tilberedning og skal ikke gis som en intravenøs infusjon.

Terapeutisk indikasjon

For å forhindre tilbakefall av hypoglykemi, bør det gis orale karbohydrater for å gjenopprette leverglykogen når pasienten har respondert på behandlingen.

Glucagon Novo Nordisk har ingen effekt hos pasienter hvor leverglykogenet er brukt opp. På grunn av dette har Glucagon Novo Nordisk liten eller ingen effekt når pasienten har fastet en lengre periode, lider av adrenal insuffisiens, kronisk hypoglykemi eller alkoholindusert hypoglykemi.

Glukagon har, i motsetning til adrenalin, ingen innvirkning på muskelfosforylase og kan derfor ikke medvirke i overføringen av karbohydrater fra de mye større lagrene av glykogen i skjelettmuskulaturen.

Diagnostisk indikasjon

Personer som har blitt gitt glukagon i forbindelse med diagnostiske prosedyrer kan oppleve ubehag, spesielt hvis de har fastet. Kvalme, hypoglykemi og blodtrykksforandringer er rapportert i slike tilfeller. Etter avsluttet diagnostisk prosedyre bør det gis karbohydrater oralt til pasienter som har fastet, hvis dette er forenlig med den diagnostiske prosedyren. Hvis pasienten må være fastende etter undersøkelsen eller ved alvorlige tilfeller av hypoglykemi kan det være nødvendig å gi glukose intravenøst.

Glucagon Novo Nordisk kan gi økt oksygenbehov i myokard, samt økt blodtrykk og pulsfrekvens. Pasienter med hjertesykdom skal monitoreres ved bruk av Glucagon Novo Nordisk som diagnostisk hjelpemiddel, og behandles når det er indisert.

Glucagon Novo Nordisk kan forårsake kortvarig hyperglykemi hos pasienter med diabetes mellitus når det brukes som diagnostisk hjelpemiddel. Pasienter med diabetes skal monitoreres for endringer i blodglukosenivåer under bruk, og behandles når det er indisert.

Det bør utvises varsomhet hos pasienter med glukagonom, når preparatet brukes som diagnostisk hjelpemiddel.

Terapeutiske og diagnostiske indikasjoner

Glukagon er en insulinantagonist, og det bør utvises varsomhet ved bruk av Glucagon Novo Nordisk til pasienter med insulinom.

Glukagon stimulerer frigjøringen av katekolaminer. Ved feokromocytom kan glukagon forårsake at tumoren frigir store mengder katekolaminer noe som fører til en akutt hypertensiv reaksjon. Glucagon er kontraindisert hos pasienter med feokromocytom (se pkt. 4.3).

Hjelpestoffer

Glucagon Novo Nordisk inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per maksimal dose (2 ml), og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Insulin: Reagerer antagonistisk mot glukagon.

Indometacin: Glukagon kan tape evnen til å heve blodsukkernivået eller, paradoksalt nok, til og med fremkalle hypoglykemi.

Warfarin: Glukagon kan forsterke den antikoagulerende effekten til warfarin.

Betablokkere: Pasienter som tar betablokkere kan forventes å få en større økning i både puls og blodtrykk, en økning som vil være temporær på grunn av glukagonets korte halveringstid. Økningen i blodtrykk og puls kan kreve behandling hos pasienter med koronararteriesykdom.

Interaksjoner mellom Glucagon Novo Nordisk og andre legemidler er ikke kjent når Glucagon Novo Nordisk brukes på godkjente indikasjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Glukagon passerer ikke placenta. Bruken av glukagon har blitt rapportert hos gravide kvinner med diabetes og man kjenner ikke til skadevirkninger med hensyn til svangerskapets forløp og innvirkningen på fosteret og den nyfødte. Glucagon Novo Nordisk kan brukes under graviditet.

Amming

Glukagon forsvinner meget raskt fra blodet (hovedsakelig via leveren) ($t_{1/2}$ = 3–6 min.); således vil den mengden som utskilles i melken til ammende mødre etter en behandling av en alvorlig hypoglykemisk reaksjon forventes å være ekstremt liten. Da glukagon brytes ned i fordøyelseskanalen og ikke kan absorberes i intakt form, vil det ikke ha noen metabolsk innvirkning på barnet. Glucagon Novo Nordisk kan brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke utført reproduksjonsstudier hos dyr med Glucagon Novo Nordisk. Studier på rotter har vist at glukagon ikke medfører nedsatt fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Etter et alvorlig tilfelle med hypoglykemi, kan pasientens konsentrasjons- og reaksjonsevne bli svekket. Pasienten skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner etter et alvorlig tilfelle med hypoglykemi før tilstanden er stabilisert.

Etter diagnostiske prosedyrer er det rapportert om sjeldne tilfeller av hypoglykemi. Derfor bør bilkjøring og betjening av maskiner unngås inntil pasienten har fått et måltid med orale karbohydrater.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Alvorlige bivirkninger er svært sjeldne, selv om kvalme, oppkast og magesmerter i blant kan forekomme. Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, er rapportert som "svært sjeldne" (mindre enn 1 tilfelle per 10 000 pasienter). Ved bruk ved diagnostisk indikasjon er hypoglykemi/hypoglykemisk koma rapportert, spesielt hos pasienter som har fastet. Kardiovaskulære bivirkninger, slik som takykardi og blodtrykksendringer er kun rapportert når Glucagon Novo Nordisk er brukt som supplement ved endoskopi eller radiologiske prosedyrer.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Frekvensene av bivirkninger i kliniske studier og/eller ved oppfølging etter markedsføring som er vurdert å være relatert til behandling med glukagon, er å finne nedenfor. Bivirkninger som ikke er observert i kliniske studier, men som er spontanrapportert, er å finne under "svært sjeldne". Etter markedsføring er rapportering av bivirkninger svært sjelden (<1/10 000). Erfaring etter markedsføring viser imidlertid en underrapportering og frekvensen bør tolkes i lys av dette.

Terapeutisk indikasjon

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne <1/10 000	Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaktisk reaksjon/sjokk
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige $\geq 1/100$ til <1/10 Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til <1/100 Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til <1/1000	Kvalme Oppkast Magesmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Reaksjoner på injeksjonsstedet

Pediatrisk populasjon

Basert på data fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos barn, forventet å være de samme som hos voksne.

Andre spesielle populasjoner

Basert på data fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre pasienter og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, forventet å være de samme som i den generelle befolkningen.

Diagnostisk indikasjon

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne <1/10 000	Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaktisk reaksjon/sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til <1/100 Svært sjeldne <1/10 000	Hypoglykemi* ¹ Hypoglykemisk koma
Hjertesykdommer	Svært sjeldne <1/10 000	Takykardi* ²
Karsykdommer	Svært sjeldne <1/10 000 Svært sjeldne <1/10 000	Hypotensjon* ² Hypertensjon* ²
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige $\geq 1/100$ til <1/10 Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til <1/100 Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til <1/1000	Kvalme Oppkast Magesmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Reaksjoner på injeksjonsstedet

*¹ Etter en diagnostisk prosedyre kan dette være mer fremtredende hos pasienter som har fastet (se pkt 4.4).

*² Kardiovaskulære bivirkninger er kun rapportert når Glucagon Novo Nordisk er blitt brukt som supplement ved endoskopi eller radiologiske prosedyrer.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data på diagnostisk bruk av Glucagon Novo Nordisk hos barn.

Andre spesielle populasjoner

Basert på data fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre pasienter og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, forventet å være den samme som i den generelle befolkningen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved tilfelle av overdose kan pasienten oppleve kvalme og oppkast. På grunn av den korte halveringstiden av glukagon, vil disse symptomene være forbigående.

Ved dosering vesentlig over godkjent nivå, kan mengden av serumkalium bli redusert og bør overvåkes og justeres, hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Pankreashormoner, glykogenolytisk hormon: H04A A01.

Virkningsmekanisme

Glukagon er et middel med hyperglykemisk effekt som øker glukosekonsentrasjonen i blodet gjennom en mobilisering av hepatisk glykogen. Glukagon hemmer tonus og motilitet i den glatte muskulaturen i gastrointestinaltractus.

Farmakodynamiske effekter

Ved behandling av alvorlig hypoglykemi sees virkningen på blodglukose vanligvis innen 10 minutter.

Hemming av gastrointestinal motilitet inntreffer innen 1 minutt etter en intravenøs injeksjon. Virkningens totale varighet er 5-20 minutter, avhengig av dosen. Ved intramuskulær injeksjon inntreffer virkningen innen 5–15 minutter og varer i 10–40 minutter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Biotransformasjon

Glukagon nedbrytes enzymatisk i blodplasma og i de organer det distribueres til. Lever og nyrer er hovedsete for clearance av glukagon og bidrar hver med ca. 30 % av den totale metabolske clearancehastigheten.

Eliminasjon

Glukagon har en kort halveringstid i blod på ca. 3–6 minutter. Metabolsk clearancehastighet hos mennesker er ca. 10 ml/kg/minutt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen relevante prekliniske data som gir informasjon av betydning for forskriveren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Saltsyre for justering av pH
Natriumhydroksid for justering av pH
Vann til injeksjonsvæsker

Rekonstituert oppløsning inneholder glukagon 1 mg/ml og laktosemonohydrat 107 mg/ml.

6.2 Uforlikeligheter

Det er ingen kjente uforlikeligheter med Glucagon Novo Nordisk.

6.3 Holdbarhet

Glucagon Novo Nordisk 1 mg:
Før tilberedning er produktet holdbart i 36 måneder.

Glucagon Novo Nordisk 1 mg (HypoKit):
Før tilberedning er produktet holdbart i 36 måneder.

Etter rekonstituering skal Glucagon Novo Nordisk brukes omgående.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Dersom den rekonstituerte oppløsningen i sjeldne tilfeller viser tegn til fibrilldannelse (viskøs oppløsning) eller inneholder partikler skal den kastes.

Glucagon Novo Nordisk 1 mg:
Glucagon Novo Nordisk skal oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Glucagon Novo Nordisk 1 mg (HypoKit):
Glucagon Novo Nordisk (HypoKit) skal oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Brukeren kan oppbevare Glucagon Novo Nordisk (HypoKit) ved høyst 25 °C i 18 måneder forutsatt at utløpsdatoen ikke overskrides. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Beholder med Glucagon Novo Nordisk:

Hetteglass fremstilt av type I glass, Ph.Eur., lukket med en propp av bromobutylgummi dekket av en aluminiumskapsel.

Beholder med oppløsningsvæske:

Hetteglass fremstilt av type I glass, Ph.Eur., lukket med en teflonbelagt brombutylskive dekket av en aluminiumskapsel.
eller
ferdigfylt sprøyte fremstilt av type I glass, Ph.Eur., med stempel (bromobutylgummi) og nål.

Hetteglassene er dekket med et fiklesikkert plastlokk som må fjernes før bruk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

Glucagon Novo Nordisk 1 mg:

Trekk opp vann til injeksjonsvæsker (1,1 ml) i en engangssprøyte. Injiser det inn i hetteglasset med det kompakte glukagonpulveret.

Rist hetteglasset forsiktig slik at glukagonet blir helt oppløst og oppløsningen blir klar. Trekk oppløsningen opp i sprøyten igjen.

Glucagon Novo Nordisk 1 mg (HypoKit):

Injiser vann til injeksjonsvæsker (1,1 ml) inn i hetteglasset med det kompakte glukagonpulveret. Rist hetteglasset forsiktig slik at glukagonet blir helt oppløst og oppløsningen blir klar. Trekk oppløsningen opp i sprøyten igjen.

Vær oppmerksom på at en sprøyte med tynnere nål og finere gradering kan være mer egnet til bruk ved diagnostiske prosedyrer.

Den rekonstituerte oppløsningen fremstår som klar og fargeløs og gir en injeksjon på 1 mg (1 IE) pr. ml som skal administreres som subkutan, intramuskulær eller intravenøs injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

04-3082

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mai 2005

Dato for siste fornyelse: 15. oktober 2006

10. OPPDATERINGSDATO

07.03.2023