Glucagen

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GlucaGen 1 mg poudre et solvant pour solution injectable.

GlucaGen Hypokit 1 mg poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : glucagon humain produit par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*.

Un flacon contient 1 mg de glucagon sous forme de chlorhydrate, correspondant, après la reconstitution, à 1 mg (1 UI) de glucagon/ml.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Avant la reconstitution, la poudre lyophilisée doit être blanche ou presque. Le solvant doit être clair, incolore et exempt de particules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications

Indication thérapeutique

GlucaGen est indiqué pour le traitement des réactions hypoglycémiques sévères pouvant survenir lors d'une insulinothérapie chez les enfants et adultes diabétiques.

Indication diagnostique

GlucaGen est indiqué pour l'inhibition de la motilité lors des examens du tractus gastro-intestinal chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Indication thérapeutique (hypoglycémie sévère)

Posologie chez l'adulte : Administrer 1 mg par injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Populations particulières

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

Posologie pour la population pédiatrique : Administrer 0,5 mg (enfants de moins de 25 kg ou âgés de moins de 6-8 ans) ou 1 mg (enfants de plus de 25 kg ou âgés de plus de 6-8 ans).

Patients âgés (≥ 65 ans) : GlucaGen peut être utilisé chez les patients âgés.

Troubles rénaux ou hépatiques : GlucaGen peut être utilisé chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.

Indication diagnostique (inhibition de la motilité gastro-intestinale)

Posologie chez l'adulte : La dose diagnostique pour la relaxation de l'estomac, du bulbe duodénal, du duodénum et de l'intestin grêle est de 0,2-0,5 mg par voie intraveineuse ou de 1 mg par voie intramusculaire ; la dose pour la relaxation du côlon est de 0,5-0,75 mg par voie intraveineuse ou 1-2 mg par voie intramusculaire.

Populations particulières

Population pédiatrique (<18 ans) : La sécurité et l'efficacité de GlucaGen pour l'inhibition de la motilité gastro-intestinale chez les enfants et adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés (≥ 65 ans) : GlucaGen peut être utilisé chez les patients âgés.

Troubles rénaux ou hépatiques : GlucaGen peut être utilisé chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.

Mode d'administration

Dissoudre la poudre lyophilisée dans le solvant joint, comme décrit à la rubrique 6.6.

Indication thérapeutique (hypoglycémie sévère)

Administrer par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Le patient réagit généralement dans les 10 minutes. Lorsque le patient répond au traitement, donner des glucides par voie orale pour rétablir le glycogène hépatique et pour prévenir la réapparition d'une hypoglycémie. Si le patient ne répond pas dans les 10 minutes, du glucose sera administré par voie intraveineuse.

Indication diagnostique (inhibition de la motilité gastro-intestinale)

GlucaGen doit être administré par le personnel médical. L'action du glucagon débute dans la minute qui suit l'injection intraveineuse de 0,2-0,5 mg et l'effet de relaxation dure entre 5 et 20 minutes. L'action débute 5-15 minutes après l'injection intramusculaire de 1-2 mg et dure environ 10-40 minutes.

A la fin de l'examen diagnostique, des glucides doivent être donnés par voie orale à condition que cela soit compatible avec l'examen pratiqué.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Phéochromocytome.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

En raison de l'instabilité de GlucaGen en solution, le produit doit être administré immédiatement après reconstitution et ne doit pas être administré par perfusion intraveineuse.

Indication thérapeutique

Afin d'empêcher la réapparition d'une hypoglycémie, le patient devra recevoir des glucides par voie orale pour restaurer le glycogène hépatique lorsqu'il aura répondu au traitement.

Le glucagon ne sera pas efficace chez les patients qui présentent une déplétion du glycogène hépatique. C'est la raison pour laquelle le glucagon n'a que peu ou pas d'effet lorsque le patient est à jeun depuis longtemps ou souffre d'une insuffisance surrénalienne, d'une hypoglycémie chronique ou d'une hypoglycémie induite par l'alcool.

Le glucagon, contrairement à l'adrénaline, n'a pas d'effet sur la phosphorylase musculaire et de ce fait ne peut contribuer au transfert de glucides à partir des réserves de glycogène présentes en quantité beaucoup plus importante dans les muscles striés.

Indication diagnostique

Les personnes qui ont reçu du glucagon à des fins diagnostiques peuvent éprouver une sensation de malaise, en particulier si elles étaient à jeun. Des nausées, une hypoglycémie et des changements de la tension sanguine ont été rapportés dans ces situations. Au terme de l'examen diagnostique, des glucides doivent être donnés par voie orale aux patients restés à jeun, à condition que cela soit compatible avec l'examen pratiqué. Si le patient doit rester à jeun après l'examen ou en cas d'hypoglycémie sévère, l'administration de glucose par voie intraveineuse pourrait être nécessaire.

GlucaGen peut augmenter la demande en oxygène du myocarde, la tension sanguine et le rythme cardiaque. Lors de l'utilisation de GlucaGen comme aide au diagnostic, surveiller les patients souffrant d'une maladie cardiaque et traiter s'il y a lieu.

GlucaGen peut engendrer une hyperglycémie à court terme chez les patients diabétiques lors de son utilisation comme aide au diagnostic. Surveiller les changements de glycémie chez les patients diabétiques lors de l'utilisation et traiter s'il y a lieu.

La prudence est requise chez les patients souffrant d'un glucagonome lorsque GlucaGen est utilisé comme aide au diagnostic.

Indications thérapeutiques et diagnostiques

Le glucagon étant l'antagoniste de l'insuline, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation de GlucaGen chez les patients qui ont un insulinome.

Le glucagon stimule la libération des catécholamines. En présence d'un phéochromocytome, le glucagon peut provoquer la libération de quantités importantes de catécholamines de la tumeur ce qui entraînera une réaction aiguë d'hypertension. Le glucagon est contre-indiqué chez les patients atteints de phéochromocytome (voir rubrique 4.3).

Excipients

GlucaGen contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose maximale (2 ml), c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Insuline : réagit de manière antagoniste au glucagon.

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

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

Bêtabloquants : les patients prenant des bêtabloquants risquent de présenter une augmentation plus marquée du pouls et de la tension sanguine, cette hausse sera temporaire en raison de la courte demi-vie du glucagon. L'augmentation de la tension sanguine et du rythme cardiaque pourrait nécessiter un traitement chez les patients ayant une coronaropathie.

Des interactions entre GlucaGen et d'autres médicaments ne sont pas connues lorsque GlucaGen est utilisé dans les indications approuvées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le glucagon ne traverse pas la barrière placentaire. L'utilisation de glucagon a été rapportée chez des femmes diabétiques enceintes et aucun effet néfaste sur le déroulement de la grossesse et sur la santé du fœtus et du nouveau-né n'est connu. GlucaGen peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Le glucagon est éliminé très rapidement de la circulation sanguine (principalement par le foie) ($t_{1/2}$ = 3-6 min) ; par conséquent, la quantité excrétée dans le lait des femmes qui allaitent, traitées pour des réactions hypoglycémiques sévères, devrait être extrêmement faible. Le glucagon étant dégradé dans le tube digestif et ne pouvant pas être absorbé dans sa forme intacte, il n'exercera aucun effet métabolique chez l'enfant. GlucaGen peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Des études sur la reproduction animale n'ont pas été effectuées avec GlucaGen. Des études chez le rat ont montré que le glucagon n'affecte pas la fertilité.

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

Après une réaction d'hypoglycémie sévère, la capacité du patient à se concentrer et à réagir peut être diminuée. Par conséquent, le patient ne pourra conduire un véhicule ou utiliser des machines après une réaction d'hypoglycémie sévère jusqu'à ce que son état soit stabilisé.

Après des examens diagnostiques, des hypoglycémies ont été rapportées peu fréquemment. La conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines doivent donc être évitées tant que le patient n'a pas pris un repas contenant des glucides.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves sont très rares, à l'exception des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales occasionnels. Des réactions d'hypersensibilité, comprenant des réactions anaphylactiques ont été rapportées comme "très rares" (moins de 1 cas pour 10 000 patients). Lorsqu'il est utilisé dans l'indication diagnostique, l'hypoglycémie/coma hypoglycémique ont été rapportés en particulier chez des patients restés à jeun. Des effets indésirables cardiovasculaires, tels que la tachycardie et les changements de la pression sanguine, ont uniquement été rapportés lorsque GlucaGen est utilisé comme adjuvant lors d'examens endoscopiques ou radiographiques.

Liste tabulée des réactions indésirables

Les fréquences des effets indésirables considérés comme imputables au traitement par GlucaGen lors des essais cliniques et/ou issus de la surveillance après la commercialisation sont présentés ci-dessous. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés pendant les essais cliniques mais qui ont été rapportés spontanément sont considérés comme "très rares". Après la commercialisation, la déclaration d'effets indésirables est très rare (< 1/10 000). Toutefois, l'expérience après la commercialisation est sujette à sous-déclaration et les taux de déclaration doivent être interprétés dans ce contexte.

Indication thérapeutique

Classe de systèmes/organes	Incidence chez les sujets	Réaction indésirable
Affections du système immunitaire	Très rare < 1/10 000	Réactions d'hypersensibilité, comprenant des réactions/chocs anaphylactiques
Affections gastro-intestinales	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10 Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100 Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Nausées Vomissements Douleur abdominale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Réactions au site d'injection

Population pédiatrique

D'après les résultats des études cliniques et l'expérience acquise après la mise sur le marché, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables observées chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Autres populations particulières

D'après les résultats des études cliniques et l'expérience acquise après la mise sur le marché, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables observées chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques devraient être les mêmes que dans la population générale.

Indication diagnostique

Classe de systèmes d'organes	Incidence chez les sujets	Réaction indésirable
Affections du système immunitaire	Très rare < 1/10 000	Réactions d'hypersensibilité, comprenant des réactions/chocs anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100 Très rare < 1/10 000	Hypoglycémie*1 Coma hypoglycémique
Affections cardiaques	Très rare < 1/10 000	Tachycardie*2
Affections vasculaires	Très rare < 1/10 000 Très rare < 1/10 000	Hypotension*2 Hypertension*2
Affections gastro-intestinales	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10 Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100 Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Nausées Vomissements Douleur abdominale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Réactions au site d'injection

*1 Après un examen diagnostique, elle pourrait être plus prononcée chez les patients à jeun (voir rubrique 4.4.).

*2 Des effets indésirables cardiovasculaires ont uniquement été rapportés lorsque GlucaGen est utilisé comme adjuvant lors d'examens endoscopiques ou radiographiques.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible quant à l'utilisation diagnostique de GlucaGen chez les enfants.

Autres populations particulières

D'après les résultats des études cliniques et l'expérience acquise après la mise sur le marché, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables observées chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques devraient être les mêmes que dans la population générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport

bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient peut éprouver des nausées et des vomissements. En raison de la courte demi-vie du glucagon, ces symptômes seront transitoires.

En cas de dose nettement supérieure à l'intervalle de dose approuvé, le potassium sérique peut diminuer et il sera contrôlé et corrigé si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones pancréatiques, Hormones glycogénolytiques : H04AA01

Mécanisme d'action

Le glucagon est un agent hyperglycémiant qui stimule la dégradation du glycogène hépatique, celui-ci étant alors libéré dans le sang sous forme de glucose. Le glucagon inhibe le tonus et la motilité de la musculature lisse du tractus gastro-intestinal.

Effets pharmacodynamiques

Lorsque le glucagon est utilisé dans le traitement d'une hypoglycémie sévère, un effet sur la glycémie est généralement observé dans les 10 minutes.

L'effet inhibiteur sur la motilité gastro-intestinale débute dans la minute qui suit une injection intraveineuse. La durée d'action est de 5-20 minutes en fonction de la dose. L'effet débute dans les 5-15 minutes qui suivent une injection intramusculaire et la durée d'action est de 10-40 minutes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Métabolisme

Le glucagon subit une dégradation enzymatique dans le plasma sanguin et dans les organes dans lesquels il est distribué. Le glucagon est principalement éliminé par le foie et les reins, chacun contribuant pour environ 30% à la clairance métabolique totale.

Elimination

Le glucagon a une courte demi-vie dans le sang d'environ 3-6 minutes. La clairance métabolique du glucagon chez l'homme est d'environ 10 ml/kg/min.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe pas de données précliniques pertinentes apportant des informations utiles au prescripteur.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

La solution reconstituée contient 1 mg/ml de glucagon et 107 mg/ml de lactose monohydraté.

6.2 Incompatibilités

Il n'y a pas d'incompatibilités connues avec GlucaGen.

6.3 Durée de conservation

GlucaGen 1 mg :
Avant la reconstitution, la durée de conservation du produit est de 36 mois.

GlucaGen Hypokit 1 mg :
Avant la reconstitution, la durée de conservation du produit est de 36 mois.

GlucaGen reconstitué doit être utilisé immédiatement après la préparation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Si, dans de rares cas, la solution reconstituée présente des signes de formation de fibrilles (apparence visqueuse) ou des particules solides, elle doit être jetée.

GlucaGen 1 mg :
GlucaGen doit être conservé à une température entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur). A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

GlucaGen Hypokit 1 mg :
GlucaGen Hypokit doit être conservé à une température entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur). L'utilisateur peut garder GlucaGen Hypokit à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 18 mois à condition que la date de péremption ne soit pas dépassée. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage de GlucaGen :

Flacon en verre de type I, Ph. Eur., fermé par un bouchon en bromobutyle et recouvert d'un anneau en aluminium.

Emballages du solvant :

Flacon en verre de type I, Ph. Eur., fermé par un disque en bromobutyle avec du téflon et recouvert d'un anneau en aluminium
ou
seringue préremplie en verre de type I, Ph. Eur., comportant un piston (en caoutchouc bromobutyle) et une aiguille.

Les flacons sont munis d'un capuchon protecteur en plastique qui doit être retiré avant l'utilisation.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

GlucaGen 1 mg :
Aspirez l'eau pour préparations injectables (1,1 ml) dans une seringue à usage unique. Injectez l'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre de glucagon lyophilisée.
Agitez légèrement le flacon jusqu'à ce que le glucagon soit complètement dissous et la solution claire. Réaspirez la solution dans la seringue.

GlucaGen Hypokit 1 mg :
Injectez l'eau pour préparations injectables (1,1 ml) dans le flacon contenant la poudre de glucagon lyophilisée. Agitez légèrement le flacon jusqu'à ce que le glucagon soit complètement dissous et la solution claire. Réaspirez la solution dans la seringue.
Notez qu'une seringue avec une aiguille plus fine et une graduation plus précise peut être plus appropriée lors des examens diagnostiques.

La solution reconstituée est claire et incolore et forme une solution injectable de 1 mg (1 UI) par ml à administrer par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse (injection).

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

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

Novo Nordisk Pharma
Alfons Gossetlaan 32E/202
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlucaGen :
BE169145
LU : 2007129602 - Numéro national: 0225501
GlucaGen Hypokit :
BE169154
LU : 2007129603 - Numéro national: 0225496

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

Date de première autorisation : 20 avril 1995
Date de dernier renouvellement : 5 décembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2025