



# **GlucaGen<sup>®</sup> HypoKit glucagon**

**NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.**

**SOLUÇÃO INJETÁVEL**

**1 UI/ML**

## **GlucaGen® HypoKit** **glucagon**

### **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

GlucaGen® HypoKit  
glucagon

### **APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado e diluente para solução injetável.

A embalagem de GlucaGen® HypoKit contém:

- 1 frasco-ampola de vidro com pó liofilizado estéril;
- 1 seringa estéril com agulha, descartável e preenchida com diluente para reconstituição e administração.

### **INJEÇÃO SUBCUTÂNEA E INTRAMUSCULAR.**

### **USO PEDIÁTRICO E USO ADULTO.**

### **COMPOSIÇÃO**

A substância ativa de GlucaGen® é o glucagon humano (na forma de cloridrato de glucagon biossintético), produzido por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

- Cada frasco-ampola contém.....1 mg (ou 1 UI) de hidróclorato de glucagon.
- Cada seringa preenchida contém.....1 ml de água para injeção (diluente)

Excipientes: lactose monoidratada, água para injeção, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

A solução reconstituída contém 1 mg (1 UI) de glucagon por mL e 107 mg de lactose monoidratada por mL.

### **INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

GlucaGen® é indicado no tratamento de reações hipoglicêmicas graves que podem ocorrer em crianças e adultos portadores de *diabetes mellitus* tratados com insulina.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

##### **Dados de segurança pré-clínicos**

Os dados pré-clínicos existentes não revelam perigo para humanos.

GlucaGen® contém glucagon, um agente hiperglicemiante que mobiliza o glicogênio hepático para liberação na corrente sanguínea como glicose. A substância ativa presente em GlucaGen® é um polipeptídeo idêntico ao glucagon humano natural, processado por engenharia genética, isolado e purificado.

Em diversos estudos, foi comprovado que pequenas doses de glucagon são de grande utilidade para o gerenciamento das hipoglicemias graves em pacientes com diabetes Tipo 1 e Tipo 2.

Glucagon é muito utilizado na emergência, pois sua eficácia está ligada à sua ação farmacológica restaurando a glicemia através de mecanismos fisiológicos.

Em resposta aos baixos níveis de glicose circulante, glucagon é secretado dentro da veia porta pelas células- $\alpha$  das ilhotas pancreáticas. O principal local de ação do glucagon é o fígado. Glucagon liga-se aos receptores específicos de glucagon (GCGRs) na membrana plasmática dos hepatócitos, iniciando eventos de alerta para produção de cAMP intracelular que indica a produção de glicose, a qual é liberada no fluxo sanguíneo. Glucagon age de modo rápido e transitório com uma meia-vida de minutos no plasma. Administração de glucagon exógeno aumenta os níveis de glicose sanguínea em animais e humanos, o que é utilizado clinicamente para tratar episódios de hipoglicemia.

##### **Referências**

- AMAN, J.; WRANNE, L. Hypoglycaemia in childhood diabetes. *Acta. Paediatr. Scand.*, v. 77, p. 548-553, 1998.
- HAYMOND, M. W.; SCHREINER, B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v. 24, n. 4, p. 643-645, 2001.
- HOLST, J. J.; DEACON, C. F. Glucagon-like peptide 1 and inhibitors of dipeptidyl peptidase IV in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Opin. Pharmacol.*, v. 4, p. 589-596, 2004.
- POLLACK, C. V. Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg. Med.*, v. 11, p. 195-205, 1993.
- SLOOP, K. W. et al. Glucagon as a target for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin. Ther. Targets*, v. 9, n. 3, p. 593-600, 2005.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação:

Glucagon é um agente hiperglicemiante que mobiliza o glicogênio hepático, o qual é liberado na corrente sanguínea como glicose.

##### Efeitos farmacodinâmicos:

Quando usado no tratamento de hipoglicemia grave, um efeito na glicose sanguínea é geralmente observado dentro de 10 minutos.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Metabolismo

O Glucagon é degradado enzimaticamente no plasma sanguíneo e nos órgãos em que é distribuído. O fígado e os rins são os locais de maior depuração do glucagon, cada órgão contribuindo com cerca de 30% de toda a taxa da depuração metabólica.

##### Eliminação

Glucagon tem uma meia-vida curta no sangue de aproximadamente 3 a 6 minutos. A taxa de depuração metabólica do glucagon em humanos é de aproximadamente 10 mL/Kg/min.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para o uso se o paciente apresentar:

- hipersensibilidade ao glucagon, ou a qualquer um dos excipientes de GlucaGen®;
- feocromocitoma.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido à instabilidade do GlucaGen® em solução, ele deve ser usado imediatamente após a reconstituição e não deve ser administrado por infusão intravenosa.

A borracha interna da tampa da seringa contém látex de borracha natural o qual pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

Para prevenir a reincidência da hipoglicemia, carboidratos orais devem ser ingeridos pelo paciente para reestabelecer o nível de glicogênio do fígado, após a resposta ao tratamento.

O glucagon não agirá adequadamente em pacientes cujo glicogênio hepático esteja esgotado. Por esta razão, o glucagon tem pouco ou nenhum efeito quando o paciente estiver em jejum prolongado, ou se apresentar baixos níveis de adrenalina, hipoglicemia crônica hipoglicemia causada pela ingestão excessiva de álcool.

O glucagon, ao contrário da adrenalina, não tem qualquer efeito sobre a fosforilase muscular e, portanto, não auxilia na transferência de carboidratos a partir do glicogênio presente no músculo esquelético.

O glucagon age de forma antagônica à insulina, portanto, deve-se ter cuidado se GlucaGen® for utilizado em pacientes com insulinoma ou glucagonoma.

O glucagon estimula a liberação de catecolaminas. Na presença de feocromocitoma, o glucagon pode fazer com que o tumor libere grandes quantidades de catecolamina, que irá causar uma reação de hipersensibilidade aguda.

#### Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

O médico deve orientar sobre qualquer cuidado adicional necessário para pacientes idosos.

#### Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Após um evento de hipoglicemia, a habilidade de concentração e reação do paciente pode estar prejudicada. O paciente não deve dirigir ou operar máquinas após um evento de hipoglicemia.

#### Incompatibilidades

Não existem incompatibilidades conhecidas para o GlucaGen®.

#### Gravidez e lactação

##### Gravidez:

Glucagon não atravessa a placenta humana. O uso de glucagon em mulheres grávidas com diabetes tem sido relatado e nenhum risco foi constatado quanto à gravidez e à saúde do bebê ou recém-nascido. Portanto, GlucaGen® pode ser usado por mulheres grávidas.

##### Lactação:

Glucagon é eliminado da corrente sanguínea rapidamente, principalmente pelo fígado ( $T_{1/2}$  = 3-6 minutos). Portanto, a quantidade excretada no leite durante amamentação após o tratamento de reações hipoglicêmicas graves será extremamente baixo. Como o glucagon é degradado no trato digestivo e não pode ser absorvido na forma intacta, não exercerá qualquer efeito metabólico no bebê. GlucaGen® pode ser usado durante a lactação.

##### Fertilidade:

Estudos de reprodução em animais não foram conduzidas para GlucaGen®. Estudos em ratos demonstraram que o glucagon não influencia na fertilidade.

**Categoria “A” de risco na gravidez.**

**Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.**

**Este medicamento contém LACTOSE.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Insulina: reação antagonista ao glucagon.

Indometacina: glucagon pode perder sua capacidade em aumentar a glicose sanguínea ou, paradoxalmente, pode até mesmo causar hipoglicemia.

Varfarina: glucagon pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina.

Beta-bloqueadores: pacientes em uso de beta-bloqueadores podem esperar um maior aumento tanto nos batimentos cardíacos quanto na pressão sanguínea, esse aumento será temporário devido ao curto tempo de meia-vida do glucagon. O aumento da pressão sanguínea e no ritmo dos batimentos cardíacos pode necessitar de terapia em pacientes com doenças coronariana arterial.

Não são conhecidas interações entre GlucaGen® e outros medicamentos quando GlucaGen® é utilizado na indicação aprovada.

## Incompatibilidades

Não são conhecidas incompatibilidades com GlucaGen®.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Antes da reconstituição,** GlucaGen® deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), na embalagem original para proteger da luz. Não congele, para evitar danos ao produto.

**Após a reconstituição,** GlucaGen® deve ser utilizado imediatamente. Não guarde para uso posterior.

Este medicamento tem validade de 24 meses.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da reconstituição o pó liofilizado deve ser branco ou quase branco. O diluente deve ser límpido e incolor sem partículas.

Após reconstituição o produto fica com aspecto límpido.

**Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.**

GlucaGen® deve ser descartado se, em casos raros, o produto da reconstituição apresentar quaisquer sinais de formação de fibrilas (aparência viscosa) ou material insolúvel.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Qualquer produto não utilizado ou resíduos de materiais devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

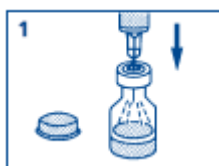
### Método de administração:

Administrar por injeção subcutânea ou intramuscular. O paciente irá normalmente responder ao tratamento dentro de 10 minutos. Quando o paciente recuperar a consciência, administrar carboidratos por via oral, para restaurar os níveis de glicogênio no fígado e prevenir a reincidência da hipoglicemia. Se o paciente não responder ao tratamento dentro de 10 minutos, deve-se administrar glicose intravenosa.

GlucaGen® não deve ser administrado por infusão intravenosa.

O frasco-ampola contém uma tampa plástica protetora, colorida, à prova de violações. Para reconstituir o produto, a tampa plástica deverá ser removida.

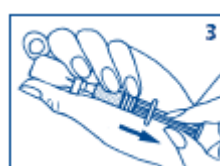
### Preparação da injeção:



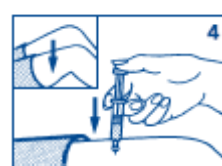
1. Retire a tampa do frasco-



2. Sem retirar a agulha do



3. Assegure-se de que o



4. Injete a dose sob a pele ou



ampola. Retire a proteção da agulha da seringa. Não remova o plástico protetor da seringa. Insira a agulha da seringa através da tampa de borracha do frasco-ampola (dentro do círculo indicado) contendo o pó liofilizado e injete todo o líquido da seringa para dentro do frasco-ampola.

frasco-ampola, agite-o suavemente até que o pó liofilizado esteja completamente dissolvido e a solução esteja límpida.

êmbolo foi completamente empurrado. Lentamente, retire toda a solução para dentro da seringa, enquanto mantiver a agulha no líquido. Não retire o êmbolo da seringa.

É importante retirar qualquer bolha de ar da seringa:

- com a agulha virada para cima, bata levemente na seringa com o dedo;
- empurrar o êmbolo levemente para retirar qualquer bolha de ar no topo da seringa.

Continue empurrando o êmbolo até ter a dose correta para injeção. Uma pequena quantidade de líquido será expelida quando você fizer isso.

em um músculo.

Colocar a seringa de volta na embalagem e descartá-la tomando os cuidados necessários.

#### Posologia

Dose para pacientes adultos: administrar 1 mg.

Dose para pacientes pediátricos: administrar 1 mg (crianças acima de 25 kg ou acima de 6-8 anos) ou 0,5 mg (crianças abaixo de 25 kg ou abaixo de 6-8 anos).

População especial

População pediátrica (< 18 anos): GlucaGen® pode ser usado no tratamento de hipoglicemia aguda em crianças e adolescentes.

Idosos (≥ 65 anos): GlucaGen® pode ser usado no em pacientes idosos.

Insuficiência renal ou hepática: GlucaGen® pode ser usado em pacientes com insuficiência renal e hepática.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas graves são muito raras. Náusea, vômito, dor abdominal podem ocorrer ocasionalmente. Reações de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, foram relatadas como muito rara (menos de 1 caso por 10.000 pacientes).

### Lista de Reações Adversas:

As frequências dos eventos adversos considerados relacionados ao tratamento com GlucaGen® durante os estudos clínicos e/ou estudo pós-comercialização estão demonstradas abaixo. Eventos adversos que não foram observados nos estudos clínicos, mas que foram relatados espontaneamente, estão apresentados como reação muito rara (<1/10.000). Entretanto, experiência pós-comercialização esta sujeita a subnotificação e esta taxa de relato deve ser interpretada

Sistema ou órgão	Frequência de ocorrência	Reações adversas
Distúrbios do sistema imune	Muito rara < 1/10.000	reações de hipersensibilidade, incluindo reação/choque anafilático.
Distúrbios gastrintestinais	Comum ≥ 1/100 a <1/10 Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100 Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	náusea vômito dor abdominal

### Uso pediátrico

Com base nos dados de estudos clínicos e experiência pós-comercialização, espera-se que a frequência e a gravidade das reações adversas observadas na população pediátrica sejam iguais as de adultos.

### Outra população especial



Com base nos dados de estudos clínicos e experiência pós-comercialização, espera-se que a frequência e a gravidade das reações adversas observadas em idosos ou pacientes com insuficiência renal sejam iguais as da população geral.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Em caso de superdose com glucagon, o paciente pode apresentar náusea e vômito. Devido ao seu pequeno tempo de meia vida, os sintomas serão temporários.

Em caso de doses substancialmente acima da faixa aprovada, o nível de potássio sérico pode diminuir, devendo ser monitorado e corrigido, se necessário.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS:**

**Registro M.S.: 1.1766.0014**

**Farmacêutica responsável:**

Luciane M. H. Fernandes - CRF-PR 6002

**Fabricado por:**

Novo Nordisk A/S

DK-2820 Gentofte, Dinamarca

**Importado e distribuído por:**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária – PR

C.N.P.J.: 82.277.955/0001-55

**Disk Novo Nordisk: 0800 14 44 88**

**Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (15/04/2015).**



GlucaGen® é marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 1997/2011

NovoNordisk A/S

ANEXO B  
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

**GlucaGen® HypoKit**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/07/2014	0551071/14-6	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	–	–	–	–	N/A	VP/VPS	HypoKit
–	–	–	–	–	Notificação de texto de bula – RDC60/12	15/04/2015	<b>1. INDICAÇÕES</b>  <b>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</b>  <b>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</b>	VP/VPS	HypoKit