



GlucaGen® 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 hidrocloreto 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 hiperglicemianta que mobiliza o glicogênio hepático para liberação na corrente sanguínea como glicose. A substância ativa presente em GlucaGen® é um polipeptídio 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- α 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 hipoglicemias.

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 hiperglicemizante 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 a 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 ou 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 antagonista 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 baixa. 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 antagônica 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

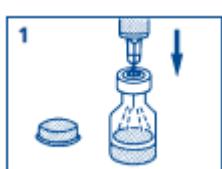
Método de administração:

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.

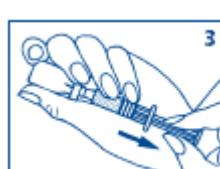
Preparação da injeção:



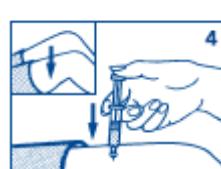
1. Retire a tampa do frasco-



2. Sem retirar a agulha do



3. Assegure-se de que o



4. Injezte 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 descarta-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, 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	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	HypoKit