ANSM - Mis à jour le : 27/11/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GLUCAGEN KIT 1 mg/ml, 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 chlorhydrate correspondant à 1 mg (1 UI) de glucagon/ml après reconstitution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Avant la reconstitution, la poudre compactée doit être blanche ou pratiquement blanche. Le solvant doit être limpide, incolore et sans particules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Indication thérapeutique

GLUCAGEN KIT est indiqué dans le traitement des hypoglycémies sévères qui peuvent survenir chez les enfants et les adultes diabétiques insulinotraités.

Indication diagnostique

GLUCAGEN KIT est indiqué dans l'inhibition de la motilité dans les explorations du tractus gastro-intestinal chez les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- *Indication thérapeutique (Hypoglycémie sévère)*

Posologie pour adultes : administrer 1 mg par injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Populations particulières

Population pédiatrique (18 ans) : GLUCAGEN KIT peut être utilisé dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les enfants et les adolescents.

Posologie pour enfants : administrer 0,5 mg (enfants de moins de 25 kg ou ayant moins de 6-8 ans) ou 1 mg (enfants de plus de 25 kg ou ayant plus de 6-8 ans).

Patients âgés (? 65 ans) : GLUCAGEN KIT peut être utilisé chez les patients âgés.

Insuffisance rénale ou hépatique : GLUCAGEN KIT peut être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

- *Indication diagnostique (Inhibition de la motilité gastro-intestinale)*

Posologie pour adultes : La dose diagnostique pour obtenir un relâchement de l'estomac, du bulbe duodénal, du duodénum et de l'intestin grêle est de 0,2 à 0,5 mg administré par injection intraveineuse ou de 1 mg administré par voie intramusculaire ; la dose pour obtenir le relâchement du côlon est de 0,5 à 0,75 mg administré par voie intraveineuse ou de 1 à 2 mg administrés par voie intramusculaire.

Populations particulières

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

Patients âgés (? 65 ans) : GLUCAGEN KIT peut être utilisé chez les patients âgés.

Insuffisance rénale ou hépatique : GLUCAGEN KIT peut être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Mode d'administration

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

Indication thérapeutique (Hypoglycémie sévère) :

Administrer par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Le patient réagira normalement dans les 10 minutes qui suivent l'injection. Si le patient a réagi au traitement, lui administrer des glucides par voie orale afin de reconstituer les réserves de glycogène hépatique et de prévenir une récidive de l'hypoglycémie. Si le patient ne réagit pas dans les 10 minutes qui suivent l'injection, du glucose doit être administré par voie intraveineuse.

Indication diagnostique (Inhibition de la motilité gastro-intestinale) :

GLUCAGEN KIT doit être administré par le personnel médical. Après une injection intraveineuse de 0,2 à 0,5 mg, l'efficacité survient dans la minute qui suit l'injection et dure entre 5 et 20 minutes. Après une injection intramusculaire de 1 à 2 mg, l'efficacité se produit après 5 à 15 minutes et dure environ 10 à 40 minutes.

À la fin de l'épreuve diagnostique, des glucides doivent être administrés par voie orale, si cela est compatible avec l'épreuve diagnostique réalisée.

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

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

Compte-tenu de l'instabilité de GLUCAGEN KIT en solution, le produit doit être administré immédiatement après reconstitution. GLUCAGEN KIT ne doit pas être administré par perfusion intraveineuse.

Indication thérapeutique

Afin de prévenir une récidive de l'hypoglycémie, dès que le patient a réagi au traitement, il est nécessaire d'administrer des glucides par voie orale afin de reconstituer la réserve de glycogène hépatique.

Le glucagon ne sera pas efficace chez les patients dont les réserves de glycogène hépatique sont épuisées. C'est pourquoi le glucagon a peu ou pas d'effet en cas de jeûne prolongé, d'insuffisance adrénergique, d'hypoglycémie chronique ou d'hypoglycémie induite par l'alcool.

Contrairement à l'adrénaline, le glucagon n'a aucun effet sur la phosphorylase musculaire et ne peut donc pas contribuer au transfert de glucides à partir des réserves de glycogène plus importantes présentes dans les muscles squelettiques.

Indication diagnostique

Les personnes ayant reçu du glucagon dans le cadre d'une épreuve diagnostique peuvent ressentir un inconfort, en particulier si elles sont à jeun. Des nausées, des hypoglycémies et des modifications de la pression artérielle ont été rapportées dans ces situations. À la fin de l'épreuve diagnostique, des glucides doivent être administrés par voie orale aux patients à jeun, si cela est compatible avec l'épreuve diagnostique réalisée. Si une période de jeûne est nécessaire après l'examen ou en cas d'hypoglycémie sévère, l'administration de glucose par voie intraveineuse peut être nécessaire.

GLUCAGEN KIT peut augmenter la demande en oxygène du myocarde, la pression artérielle, et le pouls. Surveiller les patients atteints de maladie cardiaque pendant l'utilisation de GLUCAGEN KIT comme aide au diagnostic et traiter les si nécessaire.

GLUCAGEN KIT peut provoquer une hyperglycémie de courte durée chez les patients diabétiques lorsqu'il est utilisé comme aide au diagnostic. Surveiller les patients diabétiques pour détecter les modifications de la glycémie pendant l'utilisation et traiter les si nécessaire.

Des précautions d'emploi doivent être respectées chez les patients atteints de glucagonémie lorsqu'il est utilisé comme aide au diagnostic.

Indications thérapeutique et diagnostique

Le glucagon exerçant une action antagoniste à celle de l'insuline, des précautions d'emploi doivent être respectées si GLUCAGEN KIT est utilisé chez les patients avec un insulinome.

Le glucagon stimule la libération de catécholamines. En cas de phéochromocytome, le glucagon peut provoquer une libération massive de catécholamines par la tumeur, avec survenue d'une crise hypertensive aiguë. Le glucagon est contre-indiqué chez les patients présentant un phéochromocytome (voir rubrique 4.3).

Excipients

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

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

Insuline : réaction antagoniste vis-à-vis du glucagon.

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

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

Bêtabloquants : les patients prenant des bêtabloquants pourraient avoir une augmentation plus importante du pouls ainsi que de la pression artérielle, qui sera temporaire compte-tenu de la courte demi-vie du glucagon. L'augmentation de la pression artérielle et du pouls peuvent nécessiter la prise d'un traitement chez les patients présentant une maladie coronarienne.

Aucune interaction n'a été rapportée entre GLUCAGEN KIT et d'autres médicaments lorsque GLUCAGEN KIT est utilisé dans ses indications approuvées.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le glucagon ne traverse pas la barrière placentaire humaine. Une utilisation du glucagon a été rapportée chez des femmes enceintes diabétiques et aucun effet délétère n'a été observé sur l'évolution de la grossesse, la santé du fœtus ou celle du nouveau-né. GLUCAGEN KIT peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Le glucagon est très rapidement éliminé de la circulation sanguine (principalement par le foie) ($t_{1/2}$ = 3 à 6 min). Ainsi, après traitement d'une hypoglycémie sévère, la quantité de glucagon excrétée dans le lait des mères qui allaitent serait extrêmement faible. Le glucagon étant dégradé dans le tube digestif, la forme active n'est donc pas absorbée ; de ce fait, aucun effet métabolique n'est à observer chez le nourrisson. GLUCAGEN KIT peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec GLUCAGEN KIT. Les études réalisées chez les rats n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité liée au glucagon.

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

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués après un épisode hypoglycémique sévère. En conséquence, le patient ne pourra conduire un véhicule ou utiliser une machine à la suite d'un épisode hypoglycémique sévère qu'après stabilisation de son état.

Après des épreuves diagnostiques, les hypoglycémies rapportées ont été peu fréquentes. En conséquence, la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine doit être évitée jusqu'à ce que le patient ait pris un repas par voie orale contenant des glucides.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves sont très rares, bien que des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales peuvent survenir occasionnellement. Les réactions d'hypersensibilité, y compris les réactions anaphylactiques, ont été rapportées comme « très rares » (moins de 1 cas pour 10 000 patients). Des hypoglycémies / comas hypoglycémiques ont été rapportés au cours de l'utilisation de GLUCAGEN KIT dans l'indication diagnostique, en particulier chez les patients ayant jeûné. Les évènements indésirables cardiovasculaires, tels qu'une tachycardie et une modification de la pression artérielle, n'ont été rapportés que lorsque GLUCAGEN KIT était utilisé dans les procédures endoscopiques ou radiographiques.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables issus des essais cliniques et/ou de la surveillance après commercialisation et considérés comme imputables au traitement par GLUCAGEN KIT sont répertoriés ci-dessous. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés dans les essais cliniques, mais qui ont été rapportés spontanément, sont considérés comme « très rares ». Depuis la mise sur le marché, la survenue des effets indésirables est très rare (1/10 000). Cependant, le recueil après commercialisation d'effets indésirables est susceptible d'être sous-

évalué et les fréquences présentées doivent donc être interprétées dans ce contexte.

Indication thérapeutique

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Très rare (1/10 000)	Réactions d'hypersensibilité y compris réaction/choc anaphylactique
Affections gastro-intestinales	Fréquent (? 1/100, 1/10)	Nausées
	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Vomissements
	Rare (? 1/10 000, 1/1 000)	Douleurs abdominales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles)	Réactions au site d'injection

Population pédiatrique

D'après les données issues des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants seraient identiques à ceux observés chez les adultes.

Autres populations particulières

D'après les données issues des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique seraient identiques à ceux observés dans la population générale.

Indication diagnostique

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Très rare (1/10 000)	Réactions d'hypersensibilité y compris réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Hypoglycémie*[1]
	Très rare (1/10 000)	Coma hypoglycémique
Affections cardiaques	Très rare (1/10 000)	Tachycardie*[2]
Affections vasculaires	Très rare (1/10 000)	Hypotension artérielle*[2]
	Très rare (1/10 000)	Hypertension artérielle*[2]
Affections gastro-intestinales	Fréquent (? 1/100, 1/10)	Nausées
	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Vomissements
	Rare (? 1/10 000, 1/1 000)	Douleurs abdominales

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles)	Réactions au site d'injection

*1 Après une épreuve diagnostique, l'hypoglycémie pourrait être plus prononcée chez les patients ayant jeûné (voir rubrique 4.4).

*2 Les effets indésirables cardiovasculaires ont été rapportés uniquement lorsque GLUCAGEN KIT est utilisé dans les épreuves endoscopiques ou radiographiques.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible dans l'utilisation diagnostique de GLUCAGEN KIT chez les enfants.

Autres populations particulières

D'après les données issues des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique seraient identiques à ceux observés 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, des nausées et des vomissements peuvent survenir chez le patient. Ces symptômes seront temporaires compte-tenu de la courte demi-vie du glucagon.

En cas d'administration de doses substantiellement supérieures aux doses approuvées, la kaliémie peut chuter, et doit être surveillée et corrigée si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones pancréatiques, hormones glycogénolytiques, code ATC : H04AA01.

Mécanisme d'action

Le glucagon est une substance hyperglycémiante qui mobilise le glycogène hépatique, celui-ci étant alors libéré dans le sang sous forme de glucose. Le glucagon inhibe la tonicité et la motilité des muscles lisses du tractus gastro-intestinal.

Effets pharmacodynamiques

Dans le traitement de l'hypoglycémie sévère, un effet du glucagon sur la glycémie est habituellement observé dans les 10 minutes qui suivent l'injection.

Après une injection intraveineuse, l'efficacité sur la motilité gastro-intestinale survient dans la minute qui suit l'injection. L'efficacité se prolonge pendant 5 à 20 minutes selon la dose. Après

une injection intramusculaire, l'efficacité survient dans les 5 à 15 minutes qui suivent l'injection et se prolonge pendant 10 à 40 minutes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Métabolisme

Le glucagon subit une dégradation enzymatique dans le plasma et les organes de distribution. Le glucagon est éliminé principalement par le foie et le rein, chacun contribuant pour 30 % environ au taux de clairance métabolique total.

Élimination

Le glucagon a une demi-vie plasmatique courte, d'environ 3 à 6 minutes. Le taux de clairance métabolique du glucagon chez l'homme est approximativement de 10 ml/kg/min.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune donnée préclinique utile au prescripteur n'a été mise en évidence.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté
Acide chlorhydrique pour ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour 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'incompatibilité connue avec GLUCAGEN KIT.

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution, la durée de conservation du produit est de 36 mois.
La solution reconstituée de GLUCAGEN KIT doit être utilisée immédiatement après la préparation.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.
Si, dans de rares cas, la solution reconstituée présente des filaments (apparence visqueuse) ou des particules insolubles, elle doit être jetée.
GLUCAGEN KIT doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). L'utilisateur peut conserver GLUCAGEN KIT à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 18 mois si la date de péremption n'est pas dépassée. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Récipient contenant GLUCAGEN :

Flacon en verre de type I, Ph. Eur., obturé par un bouchon en bromobutyle et couvert par un disque en aluminium.

Récipient contenant le solvant :

Seringue préremplie en verre de type I, Ph. Eur., avec un piston (caoutchouc bromobutyle) et une aiguille.

Les flacons sont fournis avec une capsule en plastique inviolable qui doit être retirée avant utilisation.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Reconstitution

Injecter l'eau pour préparations injectables (1,1 ml) dans le flacon contenant la poudre compactée de glucagon. Remuer doucement le flacon jusqu'à ce que le glucagon soit complètement dissout et que la solution soit limpide. Prélever la solution dans la seringue.

L'utilisation d'une seringue avec une aiguille plus fine et avec une faible graduation peut être plus confortable pour le patient lors de l'épreuve diagnostique.

La solution reconstituée doit être limpide et incolore et représente une injection 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

10-12 COURS MICHELET

92800 PUTEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- CIP 34009 335 904 9 9 : Poudre en flacon (verre de type I), obturé par un bouchon (bromobutyle) et couvert par un disque (aluminium) + solvant en seringue (verre de type I, Ph. Eur) avec un piston (bromobutyle).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I