

MONOGRAPHIE

GLUCAGEN[®]

et

GLUCAGEN[®] HYPOKIT

1 mg

(glucagon)

Poudre et solvant pour solution injectable

Agent hyperglycémiant

Fabriqué par : Novo Nordisk Canada Inc.
300-2680, Skymark Avenue
Mississauga (Ontario) L4W 5L6
Canada

Distribué par : Paladin Labs Inc.
St-Laurent (Québec) H4M 2P2

Numéro de contrôle : 192245

Date d'approbation : Juin 01, 2016

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
ESSAIS CLINIQUES.....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	16
MICROBIOLOGIE.....	18
TOXICOLOGIE.....	18
RÉFÉRENCES.....	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	29

GLUCAGEN[®]
et
GLUCAGEN[®] HYPOKIT

1 mg
(glucagon)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intramusculaire	Poudre lyophilisée pour injection / 1 mg	Lactose <i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

GlucaGen[®] (glucagon) est une hormone polypeptidique identique au glucagon humain; il est produit par la technologie de recombinaison génétique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

GlucaGen[®] et GlucaGen[®] HypoKit sont indiqués dans :

- le traitement des réactions hypoglycémiques graves qui peuvent se produire au cours de la prise en charge des personnes diabétiques insulinotraitées lorsqu'une perte de conscience empêche la prise de glucides par voie orale.

La voie d'administration approuvée pour l'utilisation de GlucaGen[®] est l'injection intramusculaire.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Aucune donnée n'est disponible.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Les enfants depuis la naissance jusqu'à l'âge de 16 ans n'ont pas fait l'objet d'études cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un ou l'autre des composants du récipient. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- GlucaGen[®] est contre-indiqué chez les personnes ayant un phéochromocytome.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

GlucaGen[®] ne doit être administré que si le patient est sans connaissance, ou sans réponse et incapable d'ingérer du glucose par voie orale. Le patient répond normalement au glucagon moins de 10 minutes après son injection intramusculaire. Sinon, du glucose doit lui être administré par voie intraveineuse dès la mise en place d'une voie d'accès.

Le glucagon est peu utile, voire inutile, dans les états de famine, d'insuffisance surrénale ou d'hypoglycémie chronique. Dans ces circonstances, du glucose doit être administré par voie intraveineuse pour le traitement de l'hypoglycémie.

Généralités

GlucaGen[®] recombinant injectable est utile dans le traitement de l'hypoglycémie seulement si du glycogène est présent en quantité suffisante dans le foie.

Le glucagon est un antagoniste de l'insuline. L'administration de GlucaGen[®] à des patients ayant un insulinome doit donc se faire avec prudence. Des précautions doivent également être prises chez les patients ayant un glucagonome.

Pour prévenir un nouvel épisode d'hypoglycémie, des glucides doivent être administrés par voie orale pour rétablir les réserves hépatiques de glycogène une fois que le patient a répondu au traitement.

Le glucagon exogène stimule la libération de catécholamines. En présence d'un phéochromocytome, le glucagon peut causer une libération de catécholamines par la tumeur, ce qui se traduit par une augmentation soudaine et marquée de la pression artérielle (voir CONTRE-INDICATIONS).

Si des fibrilles (aspect visqueux) ou des particules solides sont présentes dans la solution, celle-ci ne doit pas être utilisée.

Le capuchon de l'embout de la seringue incluse dans la trousse GlucaGen[®] HypoKit contient du latex de caoutchouc naturel, qui pourrait causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Jeter toute portion inutilisée.

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

Le potentiel génotoxique du glucagon recombinant a été évalué *in vitro* et *in vivo* à l'aide d'une série d'épreuves d'activité mutagène et génotoxique reconnues. Les résultats indiquent que le glucagon recombinant ne devrait pas être considéré comme mutagène (voir **TOXICOLOGIE**).

Appareil cardiovasculaire

À concentration élevée, le glucagon exerce des effets inotropes et chronotropes⁽²⁾ positifs, et pourrait donc provoquer une tachycardie et une réaction hypertensive aiguë⁽³⁾ (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Éducation du patient

GlucaGen[®] HypoKit étant conçu pour l'administration dans des situations d'urgence au patient par un proche, où le niveau de stress est susceptible d'être élevé, il est impératif que les trousseaux soient faciles à trouver et à utiliser. Il est donc important d'indiquer au patient qu'il doit s'assurer que sa famille, ses amis et ses collègues savent quand et comment utiliser GlucaGen[®] HypoKit. Des instructions précises à l'égard de la reconstitution et de l'utilisation du produit doivent également être fournies avec GlucaGen[®] HypoKit⁽²⁷⁾.

Des instructions précises sur l'utilisation de GlucaGen[®] doivent être données aux patients susceptibles de méconnaître l'hypoglycémie, notamment les personnes âgées.

Sensibilité et résistance

Le glucagon est une protéine qui peut donner lieu à de rares réactions d'hypersensibilité⁽⁴⁾. Des réactions allergiques généralisées, notamment de l'urticaire, de la détresse respiratoire et de l'hypotension (réaction ou choc anaphylactique), ont été rapportées chez des patients ayant reçu du glucagon.

Populations particulières

Patients diabétiques de type 2 : L'utilisation de glucagon chez un patient diabétique de type 2 doit être privilégiée chez ceux qui souffrent de cette maladie depuis longtemps, qu'ils prennent ou non de l'insuline. Les patients atteints d'un diabète de type 2 avancé présentent une baisse d'hormones contre-régulatrices semblable à celle observée chez les patients atteints du diabète de type 1⁽²⁷⁾.

Femmes enceintes : Le glucagon recombinant n'a fait l'objet d'aucune étude bien contrôlée auprès de femmes enceintes. Pendant la grossesse, GlucaGen[®] ne doit être utilisé que s'il n'est pas possible d'administrer des glucides par voie orale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Le glucagon ne traverse pas la barrière placentaire⁽⁵⁾. Le glucagon a été utilisé chez des femmes enceintes atteintes de diabète, et aucun effet nocif n'a été rapporté en ce qui concerne la grossesse⁽⁶⁾ ainsi que la santé du fœtus et du nouveau-né^(7, 8, 9).

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été réalisée avec GlucaGen[®].

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si GlucaGen[®] passe dans le lait maternel. Le glucagon est rapidement éliminé du sang par le foie ($T_{1/2} = 3$ à 6 min); chez une femme ayant reçu un traitement pour une réaction hypoglycémique grave, la quantité de glucagon sécrétée dans le lait maternel sera donc extrêmement faible. Comme le glucagon est dégradé dans le tractus digestif et ne peut être absorbé sous sa forme intacte, il n'exerce pas d'effet métabolique chez l'enfant⁽²⁾.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'utilisation de GlucaGen[®] chez les enfants (> 25 kg ou âgés de plus de 6 à 8 ans) s'est révélée sûre et efficace^(1, 15, 26) (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Aucune donnée n'est disponible. Les patients âgés qui prennent de l'insuline peuvent également être des candidats pour le glucagon, car ils peuvent être hypoglycémiques sans en être conscients, simplement en raison du vieillissement⁽²⁷⁾.

Utilisation avec de l'alcool : L'alcool peut inhiber la néoglucogenèse hépatique, et l'alcoolisme chronique peut épuiser les réserves hépatiques de glycogène. Le glucagon peut donc être moins efficace en cas de consommation aiguë ou chronique d'alcool.

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut continuer à déterminer la glycémie afin de pouvoir suivre le patient souffrant d'hypoglycémie jusqu'à ce qu'il devienne asymptomatique.

Risques professionnels

Aucune étude sur les effets du médicament à l'égard de la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le profil d'innocuité de GlucaGen[®] a été évalué dans six études cliniques après un maximum de trois doses de glucagon.

Les effets indésirables sont très rares, à l'exception des nausées et des vomissements occasionnels, qui peuvent également se produire en cas d'hypoglycémie.

Des réactions allergiques généralisées, notamment de l'urticaire, de la détresse respiratoire et de l'hypotension (réaction ou choc anaphylactique), ont été rapportées chez des patients ayant reçu du glucagon (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Effets indésirables observés souvent au cours des études cliniques

Pour un résumé des effets indésirables rapportés le plus souvent (> 1 % des sujets), voir le tableau 1.

Tableau 1 : Nombre d'effets indésirables fréquents dans toutes les études cliniques

Système de l'organisme Terme privilégié pour l'effet indésirable	1 mg de GlucaGen[®] N = 187 N (%)	1 mg de glucagon pancréatique^a N = 102 N (%)
Corps entier – Troubles généraux		
Fatigue	2 (1,1)	4 (3,92)
Sueurs	2 (1,1)	–
Tremblements	2 (1,1)	–
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique		
Maux de tête	5 (2,7)	3 (2,9)
Étourdissements	26 (13,9)	17 (16,7)
Troubles de l'appareil digestif		
Nausées	49 (26,2)	27 (26,5)
Vomissements	7 (3,7)	6 (5,9)

^a Effets indésirables signalés dans six essais cliniques différents, dont quelques-uns avaient un groupe comparatif sous glucagon pancréatique.

Effets indésirables observés moins souvent au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles généraux pour l'ensemble du corps : Anxiété, vision trouble, sécheresse buccale, malaises généraux, faim, douleurs dans les jambes, malaise, hypoglycémie réactionnelle, apathie légère, soif, tremblements, grande faim, grande fatigue, faiblesse.

Troubles de l'appareil digestif : Trouble léger de la digestion.

Troubles cardiovasculaires : Arythmie, myocardite, péricardite, embolie pulmonaire, palpitations légères, tachycardie, agitation et palpitations, réflexe vasovagal.

Troubles respiratoires, infections et infestations : Bronchospasme, pneumonie.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Aucun résultat hématologique ou biochimique anormal n'a été attribué au traitement par GlucaGen[®].

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

La fréquence des effets indésirables attribués au traitement par GlucaGen[®] au cours des essais cliniques ou dans des sondages de pharmacovigilance est présentée ci-dessous. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés au cours des essais cliniques, mais qui ont été rapportés spontanément sont présentés comme « très rares ». Après la commercialisation, la déclaration d'effets indésirables est très rare ($\leq 1/10\ 000$). Toutefois, ces effets tendent à sous-représenter la réalité, et leurs taux de déclaration doivent donc être interprétés en tenant compte de ce phénomène.

Tableau 2 : Pharmacovigilance

Système de l'organisme	Incidence	Effet indésirable
Troubles du système immunitaire	Très rare $\leq 1/10\ 000$	Réactions d'hypersensibilité, y compris réaction ou choc anaphylactique
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent $> 1/100$ et $< 1/10$ Peu fréquent $> 1/1\ 000$ et $\leq 1/100$ Rare $> 1/10\ 000$ et $\leq 1/1\ 000$	Nausées Vomissements Douleurs abdominales

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

On ne connaît pas d'interactions entre GlucaGen[®] (glucagon) et d'autres médicaments lorsque GlucaGen[®] est administré à un patient diabétique.

La documentation publiée fait état des interactions suivantes :

Insuline : Antagoniste du glucagon⁽¹²⁾.

Indométhacine : Le glucagon peut perdre sa capacité d'élever la glycémie ou, paradoxalement, peut même produire une hypoglycémie⁽¹³⁾.

Warfarine : Le glucagon peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine⁽²⁾.

Bêta-bloquants : Les patients prenant des bêta-bloquants risquent de présenter une augmentation plus marquée du pouls et de la tension artérielle, mais cette hausse sera temporaire en raison de la courte demi-vie du glucagon. L'augmentation de la tension artérielle et du pouls pourrait nécessiter un traitement chez les patients atteints de coronaropathie.

Quand l'hypoglycémie est induite par l'alcool, on n'observe pas l'augmentation habituelle de la glycémie après l'administration de glucagon⁽¹⁴⁾.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction médicamenteuse n'a été démontrée par une étude *in vitro* ou sur des animaux.

Sulfonylurées : Même si le glucagon administré à un patient prenant une sulfonylurée devrait agir rapidement, les caractéristiques pharmacocinétiques des sulfonylurées font en sorte qu'elles restent longtemps dans l'organisme, ce qui peut causer une hypoglycémie considérable et prolongée. Le traitement privilégié d'une

hypoglycémie grave chez un patient sous sulfonylurée est donc l'injection i.v. d'un bolus de glucose suivie d'une perfusion i.v. continue jusqu'à la fin des effets pharmacologiques de la sulfonylurée⁽²⁷⁾.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-examen de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

GlucaGen[®] et GlucaGen[®] HypoKit doivent être reconstitués avec le diluant fourni, en suivant les indications détaillées figurant dans la section Administration.

Posologie recommandée et ajustement posologique

GlucaGen[®] et GlucaGen[®] HypoKit

Posologie pour les adultes

Administrer 1,0 mg.

Posologie pour les enfants

Administrer 1,0 mg (enfants de plus de 25 kg ou âgés de plus de 6 à 8 ans)⁽¹⁵⁾ ou 0,5 mg (enfants de moins de 25 kg ou âgés de moins de 6 à 8 ans)^(1, 26).

Administrer par injection intramusculaire. Le patient répond normalement dans les 10 minutes. Lorsque le patient a répondu au traitement, lui donner des glucides par voie orale pour restaurer les réserves hépatiques de glycogène et prévenir un nouvel épisode d'hypoglycémie. Si le patient ne répond pas dans les 10 minutes, du glucose doit lui être administré par voie intraveineuse.

Une consultation médicale est requise pour tous les patients ayant été victimes d'une hypoglycémie grave.

Avvertissement : Bien que le glucagon puisse être utilisé pour le traitement de l'hypoglycémie en cas d'urgence, le médecin doit toujours être avisé lorsqu'une réaction d'hypoglycémie survient afin que la dose d'insuline et des antidiabétiques oraux puisse être ajustée avec plus de précision.

Dose oubliée

Sans objet.

Administration

Reconstitution du produit GlucaGen[®] pour administration par voie parentérale

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
2,0 mL	1,1 mL	1,0 mL	1 mg/mL

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

GlucaGen[®] (glucagon)

Aspirer l'eau pour injection (1,1 mL) dans une seringue jetable. Injecter l'eau pour injection dans la fiole contenant le glucagon lyophilisé. Agiter légèrement la fiole jusqu'à ce que le glucagon soit complètement dissous et la solution claire. Aspirer cette solution dans la seringue.

La solution reconstituée donne une préparation injectable dosée à 1 mg (1 UI) par mL, qui doit être administrée par injection intramusculaire.

Tout produit non utilisé et les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

GlucaGen[®] HypoKit (glucagon)

Injecter l'eau pour l'injection (1,1 mL) dans la fiole contenant le glucagon lyophilisé. Agiter légèrement la fiole jusqu'à ce que le glucagon soit complètement dissous et la solution claire. Aspirer la solution dans la seringue.

La solution reconstituée donne une préparation injectable dosée à 1 mg (1 UI) par mL, qui doit être administrée par injection intramusculaire.

SURDOSAGE

Le glucagon a une courte demi-vie : environ 3 à 6 minutes. Par conséquent, le traitement d'un surdosage est symptomatique, principalement pour les nausées, les vomissements et l'hypokaliémie.

L'hyperglycémie peut également être un symptôme de surdosage⁽¹⁷⁾.

En cas de surdosage soupçonné (c.-à-d. au-dessus des doses thérapeutiques), la kaliémie peut diminuer et doit être surveillée et corrigée, si nécessaire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

GlucaGen[®] est une hormone polypeptide identique au glucagon humain; il est produit par la technologie de recombinaison génétique et possède la même structure moléculaire que le glucagon d'origine animale.

Mode d'action

Le glucagon augmente la glycémie en libérant le glucose stocké dans le foie. L'administration parentérale de glucagon relâche aussi les muscles lisses de l'estomac, du duodénum, de l'intestin grêle et du côlon.

Pharmacodynamique

Les propriétés pharmacodynamiques de GlucaGen[®] (glucagon) ont été établies lors d'une étude de biodisponibilité comparative, croisée et à double insu. Cette étude en deux parties a été réalisée auprès de 12 hommes en bonne santé (étude 1). Les concentrations plasmatiques de glucagon, d'insuline, de glucose et de peptide C ont été mesurées après l'injection intramusculaire de 1 mg de GlucaGen[®] (glucagon) et de 1 mg de glucagon pancréatique.

L'étude 1 a révélé une augmentation rapide de la concentration de glucagon en circulation après une injection intramusculaire de 1 mg de glucagon; la concentration plasmatique moyenne était de 3 612,6 pg/mL, 0,167 heure après l'injection de glucagon pancréatique, et de 3 975,38 pg/mL, 0,167 heure après l'injection de GlucaGen[®].

La concentration plasmatique d'insuline a augmenté parallèlement à celle de peptide C pour atteindre une moyenne de 62,25 (\pm 53,63) mU/L après un délai médian de 0,417 heure après l'injection de glucagon pancréatique. Après l'administration de GlucaGen[®], la concentration plasmatique d'insuline est passée à 85,79 (\pm 101,46) mU/L après un délai médian de 0,5 heure.

Après l'injection des deux préparations, la concentration plasmatique de glucose a rapidement augmenté; elle a atteint respectivement un maximum de 9,06 mmol/L (\pm 1,29) et de 8,62 mmol/L (\pm 0,90) après l'injection du glucagon pancréatique et de GlucaGen[®].

La concentration plasmatique de peptide C a augmenté, passant d'une moyenne de 780,42 pmol/L avant l'injection du glucagon pancréatique à une moyenne de 2 444,55 pmol/L, 0,5 heure après l'injection, et d'une moyenne de 575,83 pmol/L avant l'injection de GlucaGen[®] à une moyenne de 2 289,09 pmol/L, 0,833 heure après l'injection.

Les concentrations plasmatiques de glucose, de peptide C et d'insuline sont redescendues aux valeurs initiales environ 1,5 heure après l'injection du glucagon pancréatique et de GlucaGen[®].

Pharmacocinétique

Une étude ouverte (étude 2A) a été effectuée pour connaître les propriétés pharmacocinétiques de GlucaGen[®], soit la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et la surface sous la courbe (SSC_{0-4h}), après une seule dose intramusculaire chez 12 hommes adultes en bonne santé et pour évaluer l'innocuité chez 20 sujets.

Les résultats pharmacocinétiques de l'étude 2A sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du glucagon après l'administration intramusculaire de GlucaGen® à des volontaires en bonne santé

Étude	Dose	C _{max} (mg/min) moyenne (écart-type)	T _{max} (min) moyen (écart- type)	SSC ₀₋₃₆₀ (mg) moyenne (écart-type)	SSC _{0-4 h} (pg*min/mL) moyenne (écart-type)
2A ^a	1 mg GlucaGen®	1 627,5 (730,4)	17,9 (23,4)	----	93 992,4 (43 682,0)

^a Valeurs pour l'étude 2A = la moyenne de trois valeurs initiales a été soustraite de tous les résultats.

Absorption : Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacologie clinique**

Distribution : Le volume de distribution du glucagon est d'environ 0,2 L/kg⁽⁴⁾.

Métabolisme : Le taux de clairance métabolique du glucagon chez l'humain est d'environ 10 mL/kg/min. Il subit une dégradation enzymatique dans le plasma sanguin et dans les organes vers lesquels il est distribué. Le foie et les reins sont les principaux sites de clairance du glucagon; chaque organe contribue au taux global de clairance métabolique à hauteur d'environ 30 %⁽¹⁸⁾.

Élimination : Après une injection intramusculaire de 1 mg de GlucaGen®, la demi-vie est d'environ 3 à 6 minutes. La clairance du glucagon est d'environ 19 mL/min*kg. Le glucagon est éliminé dans les tissus, le plasma, le foie et les reins; toutefois, la principale voie d'élimination n'a pas encore été déterminée⁽⁴⁾.

Populations particulières et états pathologiques : Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**

Durée de l'effet : Le produit commence à faire effet dans la minute suivant une injection intraveineuse. Si on l'administre par injection intramusculaire, il se met à agir au bout de 5 à 15 minutes, et son effet dure de 10 à 40 minutes. S'il est utilisé pour traiter un grave épisode d'hypoglycémie, un effet sur la glycémie est habituellement observé dans les 10 minutes suivant l'administration.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

GlucaGen® (glucagon)

Avant reconstitution, la durée de conservation du produit est de trois ans. GlucaGen® doit être conservé à une température ne dépassant pas 2 à 8 °C. Le contenant scellé doit être protégé de la lumière et du gel.

Une fois reconstitué, GlucaGen® doit être utilisé immédiatement. Tout produit non utilisé et les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

Si, dans de rares cas, la solution reconstituée présente des signes de formation de fibrilles (aspect visqueux) ou des particules insolubles, elle doit être jetée.

GlucaGen[®] HypoKit (glucagon)

Avant reconstitution, la durée de conservation du produit est de trois ans. GlucaGen[®] HypoKit doit être conservé à une température ne dépassant pas 2 à 8 °C. L'utilisateur peut conserver GlucaGen[®] HypoKit à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 18 mois pourvu que la date d'expiration ne soit pas dépassée. Le contenant scellé doit être protégé de la lumière et du gel.

Une fois reconstitué, GlucaGen[®] HypoKit doit être utilisé immédiatement. Tout produit non utilisé et les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

Si, dans de rares cas, la solution reconstituée présente des signes de formation de fibrilles (aspect visqueux) ou des particules insolubles, elle doit être jetée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GlucaGen[®] (glucagon)

GlucaGen[®] à 1 mg/mL est fourni sous la forme d'une poudre lyophilisée blanche, compactée et stérile de glucagon dans une fiole de 2 mL accompagnée d'un solvant, également dans une fiole de 2 mL. La poudre de glucagon est reconstituée avec 1,0 mL d'eau pour injection, ce qui donne une solution de 1 mg (1 UI) de glucagon et de 107 mg de lactose monohydraté par millilitre avant l'utilisation. Le glucagon doit être administré par voie intramusculaire (dans un muscle).

Une fiole de verre bouchée contient 1 mg de glucagon, ce qui correspond à 1 mg de glucagon/mL après reconstitution.

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (régulateurs de pH) et eau pour injection.

Les fioles sont munies d'un capuchon en plastique inviolable, qui doit être retiré avant l'utilisation.

GlucaGen[®] HypoKit (glucagon)

GlucaGen[®] HypoKit à 1 mg/mL est fourni sous la forme d'une poudre lyophilisée blanche, compactée et stérile de glucagon dans une fiole de 2 mL accompagnée d'un solvant dans une seringue jetable de 1,5 mL. La poudre de glucagon est reconstituée avec 1,0 mL d'eau pour injection, ce qui donne une solution de 1 mg (1 UI) de glucagon et de 107 mg de lactose monohydraté par millilitre avant l'utilisation. Le glucagon doit être administré par voie intramusculaire (dans un muscle).

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (régulateurs de pH) et eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : glucagon

Nom chimique : His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr.

Formule moléculaire : C₁₅₃H₂₂₅N₄₃O₄₉S

Masse moléculaire : 3 482,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Apparence : Poudre cristalline blanche ou légèrement colorée.

Caractéristiques du produit

1 mg (1 UI) de glucagon sous forme de chlorhydrate.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan de l'essai

Une étude clinique a été menée pour déterminer les propriétés pharmacocinétiques et l'efficacité de GlucaGen[®].

L'étude 2B était une étude croisée, ouverte, unicentrique et à répartition aléatoire. Elle a été réalisée sur deux périodes auprès de 38 sujets adultes en bonne santé et portait sur l'administration intramusculaire de GlucaGen[®] et de glucagon.

Le tableau suivant résume les données démographiques de cette étude.

Tableau 5 : Sommaire des données démographiques

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Groupe d'âge (âge moyen)	Sexe : H/F
2B	Étude ouverte, à dose unique, à répartition aléatoire, croisée à deux permutations	1 mg, i.m. Deux doses uniques séparées par une période d'épuration de 2 à 10 jours	38	18-40 (26,3)	24 H/14 F

i.m. : intramusculaire; H : homme; F : femme

Mesures et variables d'efficacité clinique

Les critères d'évaluation de la bioéquivalence pour l'étude 2B étaient la SSC_{0-360} , la C_{max} et le T_{max} pour le glucagon, et les rapports de la SSC_{0-360} et de la C_{max} moyennes entre GlucaGen[®] et le glucagon pancréatique, dont l'intervalle de confiance à 90 % devait se situer entièrement à l'intérieur des limites de bioéquivalence de 80 % à 125 %. Les principaux critères d'efficacité pour l'étude 2A étaient la SSC_{0-180} , la C_{max} et le T_{max} pour le glucose.

Résultats des études

Les données pharmacocinétiques ont montré des concentrations de glucagon similaires pendant plus de 6 heures, et les intervalles de confiance à 90 % des rapports GlucaGen[®]/Glucagon USP pour la SSC_{0-360} et la C_{max} se situaient à l'intérieur de la plage de 80 % à 125 %. Le T_{max} était de 13,2 minutes avec GlucaGen[®] et de 12,2 minutes avec le glucagon USP, ce qui a été considéré comme une différence négligeable.

Tableau 6 : Paramètres comparatifs de biodisponibilité du glucagon après une dose unique

Glucagon (1 mg)				
Paramètre	Rapport GlucaGen [®] /Glucagon USP	Valeur <i>p</i>	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90 %	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 %
SSC_{0-360}	1,048	0,587	0,91	1,21
C_{max}	1,053	0,507	0,92	1,20
T_{max}	–	0,783		

En raison d'un effet rémanent important, les paramètres pharmacocinétiques pour GlucaGen[®] et le glucagon USP ont été comparés uniquement à partir des données du jour 1. Cette analyse a porté sur 37 sujets. Les résultats de cette étude indiquent que GlucaGen[®] et le glucagon USP sont bioéquivalents.

L'étude 2B a montré une augmentation de la glycémie moins de 10 minutes après l'injection de GlucaGen[®] ou de glucagon USP, pour atteindre une valeur maximale d'environ 150 mg/dL en 30 minutes. L'effet hyperglycémiant des deux traitements était essentiellement le même. Les intervalles de confiance pour le rapport de la SSC et de la C_{max} entre GlucaGen[®] et le glucagon étaient (0,98;1,04) et (0,97;1,03) respectivement.

Expérience clinique publiée (Voir RÉFÉRENCES)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le glucagon augmente la glycémie en libérant le glucose stocké dans le foie⁽³⁾. Le glucagon présente également les effets pharmacologiques suivants :

Activité gastro-intestinale

Estomac	Inhibition du tonus, de la mobilité et de la production d'acide
Bile	Augmentation du flux biliaire
Pancréas	Diminution de la sécrétion d'enzymes digestives
Débit sanguin	Augmentation dans la région abdominale ⁽³⁾
Duodénum	Inhibition du tonus et de la motilité
Intestin grêle et gros intestin	Inhibition du tonus et de la motilité

Autres activités

Surrénales	Production de catécholamines ⁽⁴⁾
Cœur	Action chronotrope et inotrope positive ⁽⁶⁾
Calcium	Légère réduction du taux sérique ⁽⁶⁾
Tissus adipeux	Libération d'acides gras ⁽³⁾

Le glucagon est un agent hyperglycémiant qui mobilise le glycogène hépatique, lequel est libéré dans le sang sous forme de glucose⁽³⁾. Il n'est pas efficace chez les patients dont les réserves hépatiques de glycogène sont épuisées. Pour cette raison, il n'a que peu d'effet, voire aucun effet, lorsque le patient jeûne ou est atteint d'une insuffisance surrénale, d'hypoglycémie chronique ou d'hypoglycémie induite par l'alcool⁽⁶⁾.

Contrairement à l'adrénaline, le glucagon n'a aucun effet sur la phosphorylase musculaire et ne peut donc pas contribuer au transfert des glucides contenus dans les réserves de glycogène beaucoup plus importantes que sont les muscles squelettiques⁽¹⁴⁾.

La libération de catécholamines est stimulée par le glucagon et, en présence d'un phéochromocytome, le glucagon peut causer la libération de grandes quantités de catécholamines par la tumeur, ce qui provoquera une réaction hypertensive aiguë⁽⁴⁾.

Pharmacologie animale

Le glucagon fabriqué par génie génétique (recombinant) possède les mêmes propriétés biologiques que celles prévues par la première Norme internationale du glucagon pancréatique⁽²¹⁾ en ce qui a trait à l'effet hyperglycémiant pharmacologique principal.

Concernant les effets pharmacologiques sur l'appareil cardiovasculaire et la respiration, on a découvert que l'administration intraveineuse de glucagon recombinant ou de glucagon pancréatique à raison de 0,03 et de 0,3 mg/kg de poids corporel diminuait la pression artérielle générale en même temps qu'elle augmentait le rythme cardiaque et le débit cardiaque chez le rat, le chat et le porc. Ces effets bien connus sur l'appareil circulatoire reflètent un relâchement direct des muscles lisses vasculaires causé par le glucagon, combiné aux effets inotropes et chronotropes positifs du peptide.

L'effet du glucagon recombinant sur l'activité des muscles lisses a été étudié à l'aide d'une préparation d'iléon isolé de cobaye. Des concentrations de glucagon (ge) de 0,1, 1,0 ou 10,0 µg/mL n'ont pas produit de contractions ou influé sur les contractions induites par 1 mg/mL d'acétylcholine ou 1 mg/mL d'histamine.

Vingt rats femelles ont été hydratés avec 10 mL d'eau par gavage oral et ont reçu par voie intraveineuse un placebo, du glucagon recombinant ou du glucagon pancréatique à raison de 0,03 et de 0,3 mg/kg. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe recevant le placebo et les groupes traités par l'une ou l'autre préparation de glucagon. Le glucagon recombinant n'avait donc pas interféré avec la diurèse.

Des études sur des souris NMRI ont révélé que le glucagon recombinant, à des doses de 0,03 et 0,3 mg/kg par voie intraveineuse, n'a aucun effet sur les heures de sommeil après l'administration intraveineuse de 100 mg/kg d'hexobarbital ou de 4,5 mg/kg d'éthanol.

Pharmacocinétique clinique

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique.**

Pharmacologie clinique

Ahrén *et al.* (1987)⁽²¹⁾ font état d'une étude dans laquelle les taux plasmatiques d'insuline, de peptide C et de glucose ont été déterminés après l'administration de 0,25 mg, 0,50 mg ou 1,0 mg de glucagon par voie intraveineuse à 18 sujets non diabétiques. Cette étude démontre que le glucagon stimule la sécrétion d'insuline à la fois par un effet direct (sur les cellules bêta) et indirect (glycémie), qu'après l'injection de glucagon, environ 65 % de l'insuline sécrétée est extraite par le foie et que 0,5 mg de glucagon administré par voie intraveineuse est la dose optimale pour stimuler la sécrétion d'insuline.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Le glucagon d'origine animale était normalement obtenu à partir de pancréas prélevés sur des porcs et des bovins; toutefois, seules des préparations produites par génie génétique (recombinantes) sont offertes à l'heure actuelle. Le glucagon recombinant est produit par fermentation à partir d'une souche de levure *Saccharomyces cerevisiae*, comme celle utilisée pour l'insuline humaine, qui est également recombinante et qui contient la même expression plasmidique, sauf pour la région d'ADN qui code pour le glucagon.

Toxicité aiguë

Du glucagon recombinant et du glucagon pancréatique ont été administrés par voie intraveineuse à des rats Wistar, à des doses variables allant jusqu'à 100 mg/kg (étude 3). Pendant la période d'observation, des signes généraux de malaises ont été observés peu de temps après l'administration de la dose dans les groupes traités, notamment une diminution de l'activité motrice, une hyperventilation et une perte de coordination. Les valeurs de DL₅₀ dans chaque groupe traité étaient d'environ 100 mg/kg.

Dans une étude de toxicité à dose unique, des souris NMRI ont reçu par voie intraveineuse différentes doses allant jusqu'à 200 mg/kg (étude 4). Pendant la période d'observation, des signes de malaises généraux ont été notés peu de temps après l'administration de la dose maximale pour les deux groupes traités. Ces signes de malaises généraux incluaient une diminution de l'activité motrice, un ptosis et une baisse de la température rectale. Les valeurs de DL₅₀ étaient supérieures à 200 mg/kg dans les deux groupes traités.

Dans une autre étude, des rats Wistar ont reçu des injections sous-cutanées de glucagon recombinant à des doses variables allant jusqu'à 200 mg/kg ou de glucagon pancréatique à 200 mg/kg (étude 5). Aucune différence toxicologique significative n'a été notée dans les groupes de traitement.

La dose de 200 mg/kg de glucagon (recombinant ou pancréatique) administrée aux rats a entraîné un effet indésirable sur le gain de poids corporel. Aucune différence intergroupe significative n'a été notée entre les deux traitements. Les valeurs de DL₅₀ étaient supérieures à 200 mg/kg de poids corporel dans les deux groupes de traitement, et la dose sans effet observé se situait entre 50 et 200 mg/kg de poids corporel.

Voir le tableau 6 pour un résumé des études de toxicité aiguë.

Tableau 6 : Études de toxicité aiguë

Étude n°	Espèce/souche	Voie d'administration	N ^{bre} /sexe/groupe (N ^{bre} total)	Dose (mg/kg)/durée	DL ₅₀ (mg/kg)	Conclusion
3	Rats/Wistar	i.v.	5/sexe/groupe (60)	Glucagon recombinant : 0; 100; 33; 11 Glucagon pancréatique : 100; 33 Dose unique	100	Les valeurs de DL ₅₀ i.v. chez les rats ayant reçu du glucagon recombinant et du glucagon pancréatique étaient d'environ 100 mg/kg. Aucune différence entre le glucagon recombinant et le glucagon pancréatique.
4	Souris/NMRI	i.v.	5/sexe/groupe (60)	Glucagon recombinant : 0; 200; 50; 12,5 Glucagon pancréatique : 200; 50	≥ 200	Les valeurs de DL ₅₀ i.v. chez les souris ayant reçu du glucagon recombinant et du glucagon pancréatique étaient supérieures à 200 mg/kg.
5	Rat/Wistar	s.c.	5/sexe/groupe (40)	Glucagon recombinant : 0; 50; 200 Glucagon pancréatique : 200 Dose unique	≥ 200 – la dose sans effet toxique observé se situait entre 50 et 200	Les valeurs de DL ₅₀ s.c. chez les rats étaient supérieures à 200 mg/kg. La dose sans effet observé se situait dans la plage de 50 à 200 mg/kg de poids corporel.

Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique du glucagon ont été menées sur des rats Wistar et CD et sur des chiens Beagle pendant 28 jours.

Les rats CD ont reçu du glucagon recombinant pendant quatre semaines par voie intraveineuse à des doses variables pouvant aller jusqu'à 5,0 mg/kg/jour. Des signes de toxicité potentielle ont été observés chez des rats traités à une dose de 5,0 mg/kg/jour. La dose de 1,0 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet toxique (étude 6).

Dans une étude de quatre semaines menée sur des rats Wistar, on a administré quotidiennement aux rats du glucagon-(1-21)-peptide par voie intraveineuse à des doses de 0,017, 0,665 ou 3,333 mg/kg/jour (ce qui correspond à 0,007, 0,271 et 1,353 µmol/kg/jour) ou du glucagon à raison de 4,687 mg/kg/jour (1,353 µmol/kg/jour) (étude 7). Aucun décès ni signes cliniques de toxicité n'ont été observés. Aucune modification macroscopique ou histopathologique liée au traitement n'a été constatée chez les rats recevant du glucagon-(1-21)-peptide ou du glucagon. Le poids relatif du foie des rats ayant reçu du glucagon a augmenté de façon significative par rapport aux rats ayant reçu une dose quelconque de glucagon-(1-21)-peptide. L'examen

microscopique a révélé une augmentation statistiquement significative du glycogène hépatique dans le groupe traité par le glucagon par rapport aux rats ayant reçu la dose élevée de glucagon-(1-21)-peptide.

Chez les chiens Beagle, des doses intraveineuses de 1 ou 5 mg/kg/jour de glucagon recombinant ou de 5 mg/kg/jour de glucagon pancréatique ont été administrées quotidiennement pendant 28 jours (étude 8). Aucun décès n'est survenu chez ces animaux. Les animaux traités produisaient plus fréquemment des excréments mous et diarrhéiques comparativement aux témoins, et ce, sans rapport apparent avec la dose.

Entre les groupes traités et les groupes témoins, aucune différence liée au traitement n'a été notée en ce qui a trait à la prise de poids, à la consommation alimentaire, aux caractéristiques oculaires, aux paramètres hématologiques ou aux paramètres urinaires. Les effets liés au traitement incluaient des signes cliniques mineurs ainsi qu'une augmentation de la glycémie et de la fréquence cardiaque immédiatement après l'administration de la dose.

Voir le tableau 7 pour un résumé des études de toxicité chronique.

La documentation publiée souligne le fait que le glucagon est presque dépourvu d'effets toxiques chez les lapins, les chats et les chiens^(22, 23).

Tableau 7 : Études de toxicité chronique

Étude n°	Espèce/souche	Voie d'administration	N ^{bre} /sexe/groupe (N ^{bre} total)	Dose (mg/kg)/jour, durée	DL ₅₀ (mg/kg)	Conclusion
6	Rats/CD	i.v.	10/sexe/groupe (80)	Glucagon recombinant : 0; 0,2; 1,0; 5,0 4 semaines	Aucun effet toxique observé à 1,0	- Pas de mortalité - Une toxicité potentielle a été observée à une dose de 5,0 mg/kg/jour
7	Rats/Wistar	i.v.	10/sexe/groupe (100)	Glucagon-(1-21)-peptide : 0; 0,017; 0,665; 3,333 Glucagon : 4,687 28 jours	–	- Pas de mortalité - L'administration intraveineuse de glucagon-(1-21)-peptide aux doses déterminées a été bien tolérée
8	Chiens/Beagle	i.v.	3/sexe/groupe (24)	Glucagon recombinant : 0; 1,0; 5,0 Glucagon pancréatique : 5,0 28 jours	–	- Pas de mortalité - Augmentation de la fréquence cardiaque dans les groupes recevant une dose de 5 mg/kg/jour de glucagon (ge) ou de glucagon (Novo) après l'administration de la dose pendant les semaines 1 et 4.

Carcinogénicité

Le schéma posologique du glucagon recombinant pour une administration à court terme n'indique pas la nécessité d'évaluer le potentiel oncogène et carcinogène chez l'animal et, par conséquent, les indications de la caractérisation chimique du glucagon recombinant ne devraient pas être différentes de celles du glucagon d'origine animale.

Mutagénicité

Le potentiel génotoxique du glucagon a été évalué *in vitro* et *in vivo* à l'aide d'une série d'épreuves d'activité mutagène et génotoxique.

Le potentiel mutagène du glucagon a été étudié à l'aide des souches de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 et de la souche de contrôle d'*Escherichia coli* WP2 uvrA, tant en l'absence qu'en présence d'un système d'activation métabolique S-9 (préparation post-mitochondriale de foie de rat) (étude 9). Les valeurs des traitements témoins négatifs et positifs pour toutes les souches se situaient dans une marge acceptable, et étaient significativement plus élevées dans le cas des traitements témoins positifs. Avec les deux préparations, les cinq souches n'ont pas entraîné de manière reproductible des augmentations significatives du nombre de révertants jusqu'à 5 000 µg/plaque, tant en l'absence qu'en présence du système d'activation métabolique S-9. Sur la base des conditions expérimentales, une faible activité mutagène a été observée en présence du système d'activation métabolique ajouté.

Le potentiel cytogénétique du glucagon a été étudié *in vitro* à l'aide de lymphocytes humains, tant en l'absence qu'en présence d'un système d'activation métabolique S-9 (préparation post-mitochondriale de foie de rat) (étude 10). À des doses très élevées (1 056 µg/mL et 2 500 µg/mL), le glucagon recombinant a eu un faible effet sur la capacité d'induire la polyploïdie et des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains en l'absence d'un système d'activation métabolique S-9.

Voir les tableaux 8 et 9 pour les études de mutagénicité *in vitro* et *in vivo*.

Tableau 8 : Études de mutagénicité *in vitro*

Étude n°	Souche bactérienne/ système d'analyse	Système métabolisant	Concentrations finales reçues	Durée d'incubation	Témoin positif	Résultats
9	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA-)	Études A et B menées en l'absence et en présence du mélange S-9 <u>Mélange S-9</u> : Fraction post-mitochondriale de foie de rat induite par Aroclor 1254 (500 mg/kg)	8-5 000 µg/plaque dans du DMSO	Durée d'incubation = 72 heures	TA98 = 2NF TA100/TA1535 = NaN ₃ TA1537 = AAC WP2 uvrA- = QNO AII = AAN	- Faible activité mutagène des deux formes de glucagon dans les cinq souches en présence du mélange S-9
10	Lymphocytes humains	Études A et B menées en l'absence et en présence du mélange S-9 <u>Mélange S-9</u> : Fraction post-mitochondriale de foie de rat induite par Aroclor 1254 (500 mg/kg)	446-2 500 µg/plaque dans du DMSO	Durée d'incubation = 72 heures ou 96 heures	MSM CPA	Induction d'aberrations chromosomiques structurelles dans les lymphocytes humains en l'absence de S-9, à des doses très élevées. Pas d'aberrations observées en présence de S-9

2NF = 2-nitroflurane; NaN₃ = azoture de sodium; AAC = 9-aminoacridine; QNO = quinoléine 4-nitro 1-oxyde; AAN = 2-aminoanthracène; MSM = méthanesulfonate de méthyle; CPA = cyclophosphamide

Les épreuves des micronoyaux de moelle osseuse de souris ont été faites *in vivo* avec différentes doses i.v. de glucagon recombinant et de glucagon pancréatique, qui allaient jusqu'à 200 mg/kg, dans le cadre de deux expérimentations distinctes (étude 11). Une injection i.v. de 40 mg/kg de cyclophosphamide (CPA) a été utilisée comme témoin positif, et les animaux témoins positifs ont présenté une augmentation du nombre d'érythrocytes polychromes micronucléés par rapport aux groupes témoins. Les deux préparations de glucagon ont induit des micronoyaux dans les érythrocytes polychromes de moelle osseuse chez les souris mâles.

Tableau 9 : Études de mutagénicité *in vivo*

Étude n°	Espèce/souche	N ^{bre} /sexe/groupe (N ^{bre} total)	Voie d'administration	Doses (mg/kg)/durée	Témoins	Conditions expérimentales	Résultats
11	Souris/CD-1	15/sexe/groupe CPA : 5/sexe/groupe (130) 15/sexe/groupe CPA : 5/sexe/groupe (130)	i.v.	Glucagon recombinant : 0, 50, 100, 200, CPA : 40 Glucagon pancréatique : 0, 50, 100, 200 Glucagon recombinant : 200 CPA : 40 Dose unique	Positif : CPA Négatif : HCl 0,01N	Souris traitées avec la substance à l'essai et le véhicule sacrifiées après 24, 48, 72 heures; souris CPA sacrifiées après 24 heures.	Les deux formes de glucagon ont induit des micronoyaux dans les érythrocytes polychromes de moelle osseuse chez les souris mâles.

CPA = cyclophosphamide

Reproduction et tératologie

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été réalisée avec GlucaGen[®]. Des études chez les rats ont montré que le glucagon n'altère pas la fertilité⁽²⁸⁾.

Du glucagon recombinant a été administré quotidiennement à des rates gravides en doses uniques de 0 (témoin); 0,4; 2,0 et 10,0 mg/kg par voie intraveineuse aux jours 7 à 17 de la gestation (étude 12). Les femelles gravides qui ont reçu 10,0 mg/kg ont présenté une réduction de gain pondéral et ont montré des signes de toxicité tels que tumeurs du sac vitellin et du sein, tachypnée transitoire, thrombose artérielle et respiration anormale. La majorité de ces observations n'ont pas été considérées comme liées à l'administration du médicament.

Dans une seconde étude de tératogénicité, des lapines albinos ont reçu quotidiennement du glucagon recombinant par voie i.v. à des doses de 0 (témoin); 0,4; 2,0 et 10,0 mg/kg aux jours 6 à 18 de la gestation (étude 13).

La dose de 10,0 mg/kg a aggravé l'état général des mères; on a remarqué chez ces animaux une diminution des mouvements spontanés et une tachypnée. Ces effets pharmacologiques ont été observés dans quelques cas. Ou bien les animaux se sont rétablis en quelques minutes, ou bien leur état s'est détérioré jusqu'à la mort.

Dans les conditions expérimentales, une dose de 10 mg/kg est considérée comme la dose maximale n'ayant aucun effet toxique ou tératogène sur le développement fœtal. Une dose de 2,0 mg/kg est considérée comme la dose maximale à laquelle aucun effet sur la mère n'a été observé.

Voir le tableau 10 pour les études sur la reproduction et la tératologie.

Tableau 10 : Études sur la reproduction et la tératologie

Étude n°	Espèce/ souche	Voie d'admini- stration	N ^{bre} /sexe/groupe (N ^{bre} total)	Dose (mg/kg)/ durée	Conclusion
12	Rats/SD	i.v.	34/femelles/ groupe (136)	Glucagon recombinant : 0; 0,4; 2,0; 10 Aux jours 7 à 17 de la gestation.	- Réduction du gain pondéral chez les mères - Dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg, des signes toxiques ont été constatés chez les mères, mais pas chez les fœtus.
13	Lapins/ albinos SPF	i.v.	16/femelles/ groupe (64)	Glucagon recombinant : 0; 0,4; 2,0; 10,0 Aux jours 6 à 18 de la gestation.	- La dose de 10 mg/kg a aggravé l'état général des mères et a causé la mort, mais aucun effet tératogène n'a été observé chez les fœtus.

Tolérance locale

Une étude a été menée sur des lapins Néo-Zélandais blancs avec des doses uniques de 1 mg de glucagon recombinant ou de glucagon i.m. (étude 14). Les résultats ont montré que les deux préparations de glucagon n'ont pas provoqué de réactions toxiques. Voir le tableau 11.

Tableau 11 : Tolérance locale

Étude n°	Espèce/ souche	Voie d'adminis- tration	N ^{bre} /sexe/groupe (N ^{bre} total)	Doses (mg/kg)/ durée	Observations
14	Lapins/ Néo-Zélandais	i.m.	6/femelles/groupe (18)	Glucagon recombinant : 1 Glucagon pancréatique : 1 Témoin positif : Acide acétique à 0,75 % Témoin (site d'injection controlatéral au site d'injection du traitement) : Solution saline isotonique stérile Dose unique	- À l'examen macroscopique, aucune anomalie n'a été trouvée 8 jours après l'administration de la dose.

Antigénicité

Dans des études d'antigénicité, des lapins (études 15, 16) et des cobayes (études 17, 18) ont reçu GlucaGen[®] recombinant ou du glucagon par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse à des doses allant de 0,02 mg/kg à 12,5 mg/kg. On a détecté une réaction anaphylactique active avec les deux préparations de glucagon, le glucagon recombinant n'étant pas plus antigénique que le glucagon. On a détecté de faibles titres d'anticorps anaphylactiques dans les deux composés analysés, sans différence entre les deux composés.

Voir le tableau 12 pour les études d'antigénicité.

Tableau 12 : Études d'antigénicité

Étude n°	Espèce/souche	Voie d'administration	N ^{bre} /sexe/groupe (N ^{bre} total)	Dose/ durée	Observations
15	Lapins/ Souche inconnue	i.m.	10/mâles/groupe (40)	Glucagon recombinant : 1 mg/lapin Glucagon : 1 mg/lapin	Les réponses du lapin aux cristaux d'une pureté intermédiaire du lot principal ne se sont pas révélées significativement différentes, alors que la réponse au GlucaGen [®] brut était différente de celles des autres groupes. Un contenu de 200 ppm ne provoque pas la formation d'anticorps chez le lapin.
16	Lapins/ Néo-Zélandais	s.c.	Étude préliminaire : 2/mâles/groupe (20)	Glucagon recombinant : 0,02; 0,2; 2,0; 6,25 mg/kg Glucagon : 0,02; 0,2; 2,0; 6,25 mg/kg Témoin positif : SAB à 4 mg/kg 3 injections à une semaine d'intervalle	- Les faibles titres d'anticorps spécifiques ont été induits par les deux préparations de glucagon. - Le glucagon recombinant ne s'est pas révélé plus efficace pour induire des anticorps d'hémagglutination spécifiques que le glucagon pancréatique.
			Étude principale : 5/mâles/ groupe (40)	Glucagon recombinant : 0,02; 2,0; 12,5 mg/kg Glucagon : 0,02; 2,0; 12,5 mg/kg Témoin positif : SAB à 4 mg/kg Témoin négatif : Solution saline 3 injections à une semaine d'intervalle	

SAB = Sérumalbumine bovine

Tableau 12 : Études d'antigénicité (suite)

Étude n°	Espèce/souche	Voie d'administration	N ^{bre} /sexe/groupe (N ^{bre} total)	Dose (mg/kg)/durée	Observations
17	Cobayes/ Dunkin- Hartley	s.c., i.v.	Étude préliminaire : 2/mâles/groupe (Total 22)	Glucagon recombinant : 0,02; 0,2; 2,0; 6,25 Glucagon : 0,02; 0,2; 2,0; 6,25 Témoin positif : SAB : 1 Témoin négatif : Solution saline 2 injections à une semaine d'intervalle	- De la mortalité a été observée après l'injection intraveineuse de provocation. - On a détecté une réaction anaphylactique active avec les deux préparations, mais le glucagon recombinant ne s'est pas révélé plus antigénique que le glucagon.
			Étude principale : 4/mâles/groupe et 2/mâles/groupe (Total 32)	Glucagon recombinant : 2,0; 6,25; 12,5 Glucagon : 2,0; 6,25; 12,5 Témoin positif : SAB : 1 Témoin négatif : Solution saline	
18	Cobayes/ Dunkin- Hartley	s.c., i.v.	Étude préliminaire : 2/mâles/groupe (Total 20)	Glucagon recombinant : 0,02; 0,2; 2,0; 6,25 Glucagon : 0,02; 0,2; 2,0; 6,25 Témoin positif : SAB : 1 Témoin négatif : Solution saline 2 injections à une semaine d'intervalle	- De faibles titres d'anticorps anaphylactiques spécifiques ont été détectés avec les deux préparations. - La réponse au glucagon recombinant n'était pas supérieure à celle au glucagon.

		<p>Étude principale : 3/mâles/groupe (Total 24)</p>	<p>Glucagon recombinant : 2,0; 6,25; 12,5 Glucagon : 2,0; 6,25; 12,5 Témoin positif : SAB : 1 Témoin négatif : Solution saline 2 injections à une semaine d'intervalle</p>
--	--	---	--

SAB = Sérumalbumine bovine

RÉFÉRENCES

1. Aynsley-Green AS, Eyre JA, Soltesz G, Hypoglycemia in diabetic children. Dans : Frier BM, Fisher BM, dir., Hypoglycemia and diabetes: Clinical and physiological aspects, Londres, Edward Arnold, 1993, p. 228-240.
2. Sweetman SC, Martindale: The Complete Drug Reference, 33^e éd., 2003, p. 1010.
3. Zaloga GP, Glucagon and the critically ill patient, Int Diabetes Monitor 1995, 7(1), p. 2-8.
4. White CM, A review of potential cardiovascular uses of intravenous glucagon administration, J Clin Pharmacol 1999, 39, p. 422-447.
5. Adam PA, King KC, Schwartz R, Teramo K, Human placental barrier to 125I-glucagon early in gestation, J Clin Endocrinol 1972, 34, p. 772-782.
6. Pollack CV, Utility of glucagon in the emergency department, J Emerg Med 1993, 11, p. 195-205.
7. Lowy C, Pregnancy and diabetes mellitus. Dans : Pickup JC, Williams G, dir., Textbook of Diabetes, Oxford, Blackwell Scientific Publications 1991, p. 835-836, 845.
8. Firth RG, Insulin therapy in diabetic pregnancy. Dans : Dornhorst A, Hadden DR, dir., Diabetes and pregnancy: an international approach to diagnosis and management, Toronto, John Wiley & Sons 1996, p. 133-134.
9. Rayburn W, Piehl E, Sanfield J, Compton A, Reversing severe hypoglycemia during pregnancy with glucagon therapy, Am J Perinatol 1987, 4(3), p. 259-261.
10. Miller RE, Chernish SM, On the use of glucagon – ancillary effects and other considerations, International Glucagon Monitor 1991, 1, p. 21-27.
11. Ranganath L, Schaper F, Gama R., Morgan L, Mechanism of glucagon-induced nausea, Clin Endocrinol (Oxf), août 1999, 51(2), p. 260-261.
12. Feczko PJ, Haggard AM, Halpert RD, A reappraisal of upper gastrointestinal response to low-dose glucagon, CRC Crit Rev Diagn Imaging 1985, 23(4), p. 377-412.
13. Schmitt JK, Indomethacin and hypoglycemia, Diabetes Care 1987, 10(6), p. 790.
14. Marks V, Glucagon in diagnosis and treatment of hypoglycemia. Dans : Lefèbvre PJ, dir., Glucagon II, Springer Verlag 1983, p. 645-666.
15. Namba M, Hanafusa T, Kono N, Tarui S, Clinical evaluation of biosynthetic glucagon treatment for recovery from hypoglycemia developed in diabetic patients, Diabetes Res Clin Pract 1993, 19, p. 133-138.

16. Muhlhauser I, Koch J, Berger M, Pharmacokinetics and Bioavailability of injected glucagon: differences between intramuscular, subcutaneous, and intravenous administration, *Diabetes Care* 1985, 8, p. 39-42.
17. Moore DF, Wood DF, Volans GN, Features, prevention and management of acute overdose due to antidiabetic drugs, *Drug Saf* 1993, 9(3), p. 218-229.
18. Polonsky KS, Jaspan JB, Rubenstein AH, The metabolic clearance rate of glucagon. Dans : Lefèbvre PJ, dir., *Glucagon, Handbook of Experimental Pharmacology*, Berlin Springer 1983, 66(II), p. 353-359.
19. Annable L, Bangham DR, Saplamgas AA, Storrington PL, The first international standard for glucagon, *Acta Endocrinology* 1973, 77, p. 705-714.
20. Carson MJ, Koch, R, Clinical Studies with glucagon in children, *J Pediatr* 1955, p. 161-170.
21. Ahrén BO, Nobin A, Scherstén B, Insulin and c-peptide secretory responses to glucagon in man: studies on the dose-response relationships, *Acta Med Scand* 1987, 221, p. 185-190.
22. Root MA, Effect of chronic administration of glucagon to rats and rabbits, *Proc Soc Exp Biol Med* 1954, 87, p. 108-110.
23. Elrick H, Rachiele FJ, Hlad CJ, Effects of prolonged glucagon administration in the cat and dog, *Diabetes* 1958, 7, p. 129-32.
24. Monographie de produit Hypogon[®] (glucagon injectable), Novo Nordisk Canada Inc., 11 août 1993, p. 1-11.
25. Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H, Hypoglycemia, *Diabetes Care* 1994, 17(7), p. 734-755.
26. Swift PGF, dir., ISPAD consensus guidelines for management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents, Zeist, Medical Forum International 2000, p. 1-128.
27. Theresa Pearson, Glucagon as a Treatment of Severe Hypoglycemia: Safe and Efficacious but Underutilized, *The Diabetes Educator*, 2008, 34, p. 128-134.
28. The United States Pharmacopeial Convention, Inc: (1997), vol. 1, IA: p. 1516-1518.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE
VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS**

**GlucaGen® à 1 mg
GlucaGen® HypoKit à 1 mg
Glucagon**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre GlucaGen® et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre problème de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur GlucaGen®.

Mises en garde et précautions importantes

Le patient répond normalement au glucagon moins de 10 minutes après son injection intramusculaire. Sinon, il faut demander immédiatement des soins médicaux, car du glucose doit alors être administré au patient par voie intraveineuse dès la mise en place d'une voie d'accès.

Une fois que le patient a répondu au traitement, il faut lui donner des glucides par la bouche pour rétablir les taux de glycogène dans le foie et prévenir un nouvel épisode d'hypoglycémie.

Étant donné que le glucagon est peu ou pas utile dans les états de famine, d'insuffisance surrénalienne ou d'hypoglycémie chronique, du glucose doit être administré par voie intraveineuse pour le traitement de l'hypoglycémie dans ces circonstances.

GlucaGen® HypoKit : Le capuchon de la seringue contient du latex de caoutchouc, ce qui pourrait causer des réactions allergiques graves chez les personnes qui sont allergiques au latex.

Pourquoi GlucaGen® est-il utilisé?

GlucaGen® est utilisé pour traiter les réactions hypoglycémiques graves (perte de connaissance due à une glycémie trop basse) qui peuvent survenir si vous êtes une personne diabétique prenant de l'insuline.

Comment GlucaGen® agit-il?

GlucaGen® est un agent hyperglycémiant qui contribue à libérer dans le sang, sous forme de glucose, le glycogène stocké dans le foie.

Les premiers symptômes d'une hypoglycémie peuvent comprendre :

- transpiration
- somnolence
- étourdissements
- troubles du sommeil
- battements cardiaques irréguliers (palpitations)
- anxiété
- tremblements
- vision floue
- faim
- empâtement de la parole
- humeur dépressive
- picotements dans les mains, les pieds, les lèvres ou la langue
- irritabilité
- comportement anormal
- sensation de tête légère
- instabilité des mouvements
- incapacité de se concentrer

- changements dans la personnalité
- mal de tête
- agitation

Si on ne la traite pas assez tôt, l'hypoglycémie risque de progresser pour devenir une hypoglycémie grave.

Les signes d'une hypoglycémie grave comprennent :

- confusion
- perte de conscience
- convulsions
- décès

Dès l'apparition des premiers symptômes d'une hypoglycémie, il faut administrer un glucide sans tarder, et à plusieurs reprises si nécessaire, par exemple sous forme de bonbons, de jus d'orange, de sirop de maïs, de miel ou de sucre en cubes. En l'absence d'amélioration ou si l'administration d'un glucide est impossible, il faut administrer GlucaGen[®]. Le glucagon, une substance naturelle produite par le pancréas, est utile puisqu'il permet au patient de produire son propre glucose pour corriger l'hypoglycémie. Le patient peut ensuite prendre des glucides par la bouche. On peut ainsi éviter une aggravation de la réaction hypoglycémique et rétablir plus facilement l'équilibre glycémique.

Les patients qui sont inconscients ou incapables de prendre du sucre par la bouche doivent recevoir une injection de GlucaGen[®] ou se faire administrer du glucose par voie intraveineuse dans un établissement médical. *Il faut toujours aviser le médecin sans tarder lors d'une réaction hypoglycémique grave.*

Quels sont les ingrédients de GlucaGen[®] ?

Ingrédient médicamenteux : 1 mg (1 UI) de glucagon sous forme de chlorhydrate.

Ingrédients non médicamenteux : Lactose monohydraté, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (régulateurs de pH) et eau pour injection.

GlucaGen[®] est offert sous les formes posologiques suivantes :

Poudre (compactée) et solvant pour solution injectable. Après la reconstitution, la solution contient 1 mg de glucagon par mL.

N'utilisez pas GlucaGen[®] si :

- vous êtes allergique ou hypersensible au glucagon, ou si vous avez une tumeur aux glandes surrénales.

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

GlucaGen[®] ne doit être administré que si le patient est sans connaissance, ou sans réponse et incapable d'ingérer du glucose par la bouche.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre GlucaGen[®], afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous suivez un jeûne ou présentez de faibles taux d'adrénaline, ou une faible glycémie chronique ou causée par une consommation excessive d'alcool;
- vous êtes atteint d'hypoglycémie chronique;
- vous avez une tumeur aux glandes surrénales;
- vous avez une tumeur qui libère du glucagon ou de l'insuline;
- vous êtes allergique au glucagon, au lactose ou aux composants du récipient;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les suivants : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Jetez toute portion inutilisée.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec GlucaGen[®] :

- insuline;
- indométhacine;
- warfarine;
- bêta-bloquants.

Comment prendre GlucaGen[®]

Que dire à vos amis, à votre famille, à vos aidants ou à vos collègues

Votre médecin peut vous avoir prescrit GlucaGen[®] afin que vos amis ou votre famille puissent vous administrer l'injection si vous êtes victime d'une hypoglycémie grave (perte de connaissance due à une glycémie trop basse) et ne pouvez pas prendre de sucre par la bouche. Assurez-vous qu'ils savent ce qui suit :

- **La façon d'utiliser GlucaGen[®] et où il est conservé** en cas d'urgence;
- **Ils doivent mélanger** la poudre et le solvant de la trousse de GlucaGen[®] tout de suite avant d'administrer l'injection dans le muscle et suivre les directives décrites dans la section ci-dessous;
- **Vous devrez prendre une collation à forte teneur en sucre**, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruits, après avoir répondu au traitement (dès que vous serez en mesure de le faire). Cette étape est nécessaire parce que GlucaGen[®] épuise les réserves de glycogène. Une collation riche en glucides vous permettra d'éviter un nouvel épisode hypoglycémique;
- La personne évanouie doit être couchée sur le côté pour éviter qu'elle ne s'étouffe;
- **Après avoir utilisé GlucaGen[®], vous (ou quelqu'un d'autre) devrez communiquer avec votre médecin** ou professionnel de la santé. Vous devrez déterminer pourquoi vous avez souffert d'une hypoglycémie grave et comment éviter que cela ne se reproduise.

Dose habituelle :

- **Adultes** : injecter 1 mL
(GlucaGen[®] HypoKit : la seringue doit indiquer 1/1).
- **Enfants pesant plus de 25 kg** ou âgés de plus de 6 à 8 ans : injecter 1 mL
(GlucaGen[®] HypoKit : la seringue doit indiquer 1/1).
- **Enfants pesant moins de 25 kg** ou âgés de moins de 6 à 8 ans : injecter ½ mL
(GlucaGen[®] HypoKit : la seringue doit indiquer 1/2).

Il faut administrer les doses par injection intramusculaire.

Surdosage :

Si vous avez reçu trop de GlucaGen[®], vous pourriez éprouver des nausées ou des vomissements. Un traitement particulier n'est généralement pas nécessaire.

Si vous croyez avoir pris trop de GlucaGen[®], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Sans objet.

Reconstitution

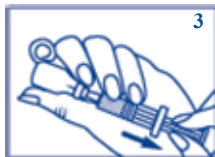
GlucaGen[®] HypoKit



1. Retirez le capuchon en plastique de la fiole. Retirez l'étui protecteur de l'aiguille de la seringue. Ne retirez pas le raccord en plastique de la seringue. Insérez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc (à l'intérieur du cercle marqué) de la fiole contenant GlucaGen[®] et injectez tout le liquide de la seringue dans la fiole.



2. Sans retirer l'aiguille de la fiole, agitez doucement la fiole jusqu'à ce que GlucaGen[®] soit complètement dissous et que la solution soit limpide.

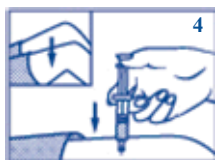


3. Assurez-vous que le piston est complètement enfoncé. Tout en gardant l'aiguille dans le liquide, aspirez lentement toute la solution dans la seringue. Ne retirez pas le piston de la seringue.

Il est important d'éliminer toutes les bulles d'air de la seringue, comme suit :

- En pointant l'aiguille vers le haut, tapotez la seringue avec votre doigt.
- Appuyez légèrement sur le piston pour libérer tout l'air qui aurait pu s'accumuler dans le haut de la seringue.

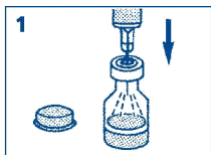
Continuez à appuyer sur le piston jusqu'à ce que vous ayez la bonne dose pour l'injection. (Pour déterminer la dose, voir *Dose habituelle*.) Une petite quantité de liquide sortira alors de l'aiguille.



4. Injectez la dose dans un muscle.

N'essayez pas de remettre le capuchon sur l'aiguille de la seringue usagée. Placez la seringue usagée dans la boîte orange et jetez l'aiguille usagée dans un contenant pour objets pointus à la première occasion.

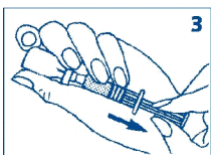
GlucaGen® :



1. Retirez les capuchons en plastique des fioles. Aspirez toute l'eau dans une seringue jetable. Insérez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc (à l'intérieur du cercle marqué) de la fiole contenant GlucaGen® et injectez tout le liquide de la seringue dans la fiole.



2. Sans retirer l'aiguille de la fiole, agitez doucement la fiole jusqu'à ce que GlucaGen® soit complètement dissous et que la solution soit limpide.

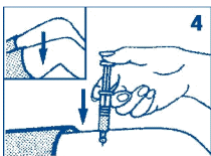


3. Assurez-vous que le piston est complètement enfoncé. Tout en gardant l'aiguille dans le liquide, aspirez lentement toute la solution dans la seringue. Ne retirez pas le piston de la seringue.

Il est important d'éliminer toutes les bulles d'air de la seringue, comme suit :

- En pointant l'aiguille vers le haut, tapotez la seringue avec votre doigt.
- Appuyez légèrement sur le piston pour libérer tout l'air qui aurait pu s'accumuler dans le haut de la seringue.

Continuez à appuyer sur le piston jusqu'à ce que vous ayez la bonne dose pour l'injection. (Pour déterminer la dose, voir *Dose habituelle.*) Une petite quantité de liquide sortira alors de l'aiguille.



4. Injectez la dose dans un muscle.

Quels sont les effets secondaires possibles de GlucaGen®?

La liste suivante des effets secondaires possibles de GlucaGen® n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Lisez aussi les Mises en garde et précautions.

Comme tous les médicaments, GlucaGen® (glucagon) peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées et des étourdissements.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent (moins de 1 sur 10)	Nausées (mal au cœur)	✓		
Peu fréquent (moins de 1 sur 100)	Vomissements	✓		
Rare (moins de 1 sur 1 000)	Douleurs abdominales (au ventre)	✓		
Très rare (moins de 1 sur 10 000)	Réaction allergique (respiration sifflante, transpiration, battements cardiaques rapides, éruptions cutanées, enflure du visage), collapsus (réaction anaphylactique)		✓ (consultez immédiatement un médecin)	

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements sur l'innocuité des produits.

3 façons de signaler ces effets :

- Faire une déclaration en ligne sur la page de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Remplir le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez le produit entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur). L'utilisateur peut aussi conserver GlucaGen[®] HypoKit à l'extérieur d'un réfrigérateur, à une température ne dépassant pas 25 °C, pendant 18 mois, sans dépasser la date d'expiration.

Ne congelez pas le produit pour ne pas l'endommager.

Gardez-le dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

Utilisez-le immédiatement après l'avoir préparé; ne le gardez pas pour pouvoir l'utiliser plus tard.

Ne l'utilisez pas si la solution a l'air d'une gelée (ce qui se produit rarement) ou si une partie de la poudre ne s'est pas dissoute complètement.

Ne l'utilisez pas si un capuchon en plastique manque ou n'est pas bien ajusté quand vous recevez le produit; retournez-le à la pharmacie.

Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de GlucaGen[®] :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme ces renseignements pour les patients sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hcsc.gc.ca/index-fra.php>), le site du fabricant (www.novonordisk.ca), ou en téléphonant au 1-800-465-4334.

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Novo Nordisk® et **GlucaGen®** sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S du Danemark et sont utilisées par Novo Nordisk Canada Inc. sous licence.

Dernière révision : février 2016