

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

GLUCAGEN®

et

GLUCAGEN® HYPOKIT

glucagon

Poudre et solvant pour solution injectable, 1 mg, par voie intramusculaire

Agent hyperglycémiant

Fabriqué par : Novo Nordisk Canada Inc.
101-2476 Argentia Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6M1 Canada

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

Date d'approbation initiale :
1^{er} juin 2016

Date de révision :
12 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245201

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|---------------------------------|---------|
| 7 Mises en garde et précautions | 2021-03 |
|---------------------------------|---------|

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 5 |
| 4.3 Reconstitution | 5 |
| 4.4 Administration | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 6 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| 7.1 Populations particulières | 9 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 9 |
| 7.1.2 Allaitement | 10 |
| 7.1.3 Enfants..... | 10 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 10 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 8 | EFFETS INDÉSIRABLES | 10 |
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables | 10 |
| 8.2 | Effets indésirables observés dans les essais cliniques | 10 |
| 8.3 | Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques | 11 |
| 8.4 | Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives | 12 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la mise en marché..... | 12 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 12 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 12 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement | 13 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 13 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 13 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 13 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire..... | 13 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 14 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 14 |
| 10.2 | Pharmacodynamique | 14 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 15 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT..... | 18 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | | 19 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 19 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 19 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude | 19 |
| 14.2 | Résultats de l'étude..... | 20 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 21 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | | 36 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

GlucaGen® et GlucaGen® HypoKit (glucagon) sont indiqués pour :

- 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.

1.1 Enfants

Enfants (< 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, section 7.1).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucune donnée n'est disponible.

2 CONTRE-INDICATIONS

GlucaGen® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

- GlucaGen® est contre-indiqué chez les personnes ayant un phéochromocytome.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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 surrénalienne ou d'hypoglycémie chronique. Dans ces circonstances, du glucose doit être administré par voie intraveineuse pour le traitement de l'hypoglycémie.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

GlucaGen® et GlucaGen® HypoKit doivent être reconstitués avec le diluant fourni, en suivant les indications détaillées figurant dans la section Administration (4.3).

4.2 Dose recommandée et modification 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) ou 0,5 mg (enfants de moins de 25 kg ou âgés de moins de 6 à 8 ans).

Administrer par injection intramusculaire. Le patient répond normalement dans les 10 minutes. Une fois que le patient a répondu au traitement, il faut lui donner des glucides par voie orale pour rétablir 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.

Avertissement : 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.

4.3 Reconstitution

Reconstitution du produit GlucaGen® pour administration par voie parentérale :

| Taille du flacon | Volume de diluant à ajouter au flacon | 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.

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

4.4 Administration

GlucaGen® (glucagon) :

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

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 le flacon contenant le glucagon lyophilisé. Agiter légèrement le flacon jusqu'à ce que le glucagon soit complètement dissous et la solution, claire. Aspirer cette solution dans la seringue.

5 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.

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.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique/concentration/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Intramusculaire | Poudre lyophilisée pour injection / 1 mg | Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (régulateurs de pH), eau pour injection, lactose monohydraté |

Description

GlucaGen® (glucagon) :

GlucaGen® à 1 mg/mL est fourni sous la forme d'une poudre lyophilisée blanche, compactée et stérile de glucagon dans un flacon de 2 mL accompagnée d'un solvant, également dans un flacon 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).

Un flacon de verre bouché contient 1 mg de glucagon, ce qui correspond à 1 mg de glucagon/mL après reconstitution.

Les flacons sont munis 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 un flacon 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).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

GlucaGen® (glucagon recombinant injectable) est utile pour 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 au patient une fois que celui-ci a répondu au traitement pour rétablir les réserves hépatiques de glycogène.

Le glucagon exogène stimule aussi 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.

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. Leurs résultats indiquent que le glucagon recombinant ne devrait pas être considéré comme mutagène (voir TOXICOLOGIE).

Cardiovasculaire

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude concernant les effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a

été réalisée. La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Surveillance et tests 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.

Éducation du patient

GlucaGen® HypoKit étant conçu pour l'administration au patient par un proche dans des situations d'urgence 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.

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

Sensibilité/résistance

Le glucagon est une protéine qui peut donner lieu à de rares réactions d'hypersensibilité. 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.

Utilisation avec de l'alcool

L'alcool peut inhiber la néoglucogénèse 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Le glucagon ne traverse pas la barrière placentaire. 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 ainsi que la santé du fœtus et du nouveau-né.

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

7.1.2 Allaitement

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'exercera pas d'effet métabolique chez l'enfant.

7.1.3 Enfants

L'utilisation de GlucaGen® chez les enfants (> 25 kg ou âgés de plus de 6 à 8 ans) s'est révélée sûre et efficace (voir INDICATIONS).

7.1.4 Personnes âgées

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.

Patients diabétiques de type 2

L'utilisation de glucagon doit être privilégiée chez les patients diabétiques de type 2 qui souffrent de cette maladie et/ou qui prennent de l'insuline depuis longtemps. 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur

un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables courants signalés dans les études cliniques

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

Tableau 1 : Nombre d'effets indésirables courants 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.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence < 1 % :

Corps entier – troubles généraux : 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 cardiovasculaires : arythmie, myocardite, péricardite, embolie pulmonaire, palpitations légères, tachycardie, agitation et palpitations, réflexe vasovagal.

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

Troubles respiratoires, infections et infestations : bronchospasme, pneumonie.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

La fréquence des effets indésirables attribués au traitement par GlucaGen® au cours des essais cliniques et/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 être sous-signalés après la mise en marché. 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 rares $\leq 1/10\ 000$ | Réactions d'hypersensibilité, y compris réaction ou choc anaphylactique |
| Troubles gastro-intestinaux | Fréquents $> 1/100$ et $< 1/10$ Peu fréquents $> 1/1\ 000$ et $\leq 1/100$ Rares $> 1/10\ 000$ et $\leq 1/1\ 000$ | Nausées Vomissements Douleurs abdominales |

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

Indométhacine : le glucagon peut perdre sa capacité d'élever la glycémie et, paradoxalement, peut même causer une hypoglycémie.

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

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction comportementale n'a été établie.

9.4 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 à privilégier pour une hypoglycémie grave chez un patient sous sulfonylurée est donc l'injection i.v. d'un bolus de glucose, suivi d'une perfusion i.v. continue jusqu'à la fin des effets pharmacologiques de la sulfonylurée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

GlucaGen[®] est une hormone polypeptidique 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.

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.

10.2 Pharmacodynamique

Les propriétés pharmacodynamiques de GlucaGen[®] (glucagon) ont été établies lors d'une étude comparative de biodisponibilité 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 préparations 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 du 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 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[®], respectivement.

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®.

10.3 Pharmacocinétique

Une étude de pharmacocinétique ouverte (étude 2A) a été effectuée pour connaître la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe ($ASC_{0-4 h}$) de GlucaGen®, après une seule dose intramusculaire chez 12 hommes adultes en bonne santé pour les paramètres pharmacocinétiques et chez 20 sujets pour l'évaluation de l'innocuité (étude 2A).

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) | ASC_{0-360} (mg) moyenne (écart-type) | $ASC_{0-4 h}$ (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 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – pharmacocinétique et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – pharmacologie clinique.

Distribution : le volume de distribution du glucagon est d'environ 0,2 L/kg.

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 comptant pour environ 30 % du taux de clairance métabolique global.

Élimination : après une injection intramusculaire de 1 mg de GlucaGen®, sa demi-vie a été 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, sa principale voie d'élimination n'a pas encore été déterminée.

Durée de l'effet : le produit commence à faire effet dans la minute suivant son injection intraveineuse. Si on l'administre par injection intramusculaire, il commence 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 épisode d'hypoglycémie grave, un effet sur la glycémie est habituellement observé dans les 10 minutes

suivant son administration.

Populations et états pathologiques particuliers

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le glucagon augmente la glycémie en libérant le glucose stocké dans le foie. Le glucagon a également les effets pharmacologiques suivants :

Activité gastro-intestinale

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

Autres activités

| | |
|--------------------|---|
| Glandes surrénales | Libération de catécholamines |
| Cœur | Action chronotrope et inotrope positive |
| Calcium | Légère réduction du taux sérique |
| Tissus adipeux | Libération d'acides gras |

Le glucagon est un agent hyperglycémiant qui mobilise le glycogène hépatique, lequel est libéré dans le sang sous forme de glucose. 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 surrénalienne, 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 des glucides contenus dans les réserves de glycogène beaucoup plus importantes se trouvant dans les muscles squelettiques.

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.

Pharmacologie animale

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

Concernant les autres 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 rates ont été hydratées 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 des préparations de glucagon. On a donc conclu que le glucagon recombinant n'interférait pas 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 administrées par voie intraveineuse, n'avait aucun effet sur la durée du sommeil après l'administration intraveineuse de 100 mg/kg d'hexobarbital ou de 4,5 mg/kg d'éthanol.

Pharmacocinétique clinique :

Voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE – pharmacocinétique**.

Pharmacologie clinique

Ahrén *et. al.* (1987) 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 a démontré 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : 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 et masse moléculaire : C₁₅₃H₂₂₅N₄₃O₄₉S

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : apparence : poudre cristalline blanche ou légèrement colorée.

Caractéristiques du produit

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

Norme pharmaceutique : Ph. Eur. USP

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Caractéristiques démographiques de l'étude et conception 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 des sujets de cette étude.

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients

| N° d'étude | Conception de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|------------|--|---|----------------------|---------------------|-----------|
| 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

14.2 Résultats de l'étude

Mesures et variables d'efficacité clinique

Les critères d'évaluation de la bioéquivalence pour l'étude 2B étaient l'ASC₀₋₃₆₀, la C_{max} et le T_{max} pour le glucagon, et les rapports de l'ASC₀₋₃₆₀ et de la C_{max} moyennes entre GlucaGen® et le glucagon pancréatique devaient se trouver intégralement à l'intérieur des limites de bioéquivalence de 80 % à 125 %, avec un intervalle de confiance à 90 %. Les principaux critères d'efficacité pour l'étude 2A étaient l'ASC₀₋₁₈₀, la C_{max} et le T_{max} pour le glucose.

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 l'ASC₀₋₃₆₀ 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 p | Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % | Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % |
| ASC 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 l'aide 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 du glucagon USP, laquelle a atteint 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 les rapports de l'ASC et de la C_{max} entre GlucaGen[®] et le glucagon étaient (0,98; 1,04) et (0,97; 1,03), respectivement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 cerevisiæ*, 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 chez 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 chez 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 manifestation 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

| N° d'étude | 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 entre de 50 à 200 mg/kg de poids corporel. |

Toxicité chronique :

Des études de toxicité chronique portant sur le 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 de jusqu'à 5,0 mg/kg/jour. Des signes de toxicité potentielle ont été observés chez des rats traités par 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 $\mu\text{mol/kg/jour}$) ou du glucagon à raison de 4,687 mg/kg/jour (1,353 $\mu\text{mol/kg/jour}$) (étude 7). Aucun décès ni signe clinique de toxicité n'a été observé. Aucune modification macroscopique ou histopathologique liée au traitement n'a été constatée chez les rats ayant reçu du glucagon-(1-21)-peptide ou du glucagon. Le poids relatif du foie des rats ayant reçu du glucagon était significativement plus élevé que celui du foie des rats ayant reçu une dose quelconque de glucagon-(1-21)-peptide. L'examen microscopique a révélé la présence statistiquement significative d'une quantité de glycogène hépatique plus élevée chez les rats du groupe traité par le glucagon par rapport à chez les 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 le groupe témoin, aucune différence liée au traitement n'a été notée en ce qui a trait à la prise de poids, à la consommation alimentaire, aux changements 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 n'a pratiquement aucun effet toxique chez les lapins, les chats et les chiens.

Tableau 7 : Études de toxicité chronique

| N° d'étude | 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 | - Aucun décès - Une toxicité potentielle a été observée à la 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 | - | - Aucun décès - 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 | - | - Aucun décès - Augmentation de la fréquence cardiaque dans les groupes ayant reçu une dose de 5 mg/kg/jour de glucagon (ge) ou de glucagon (Novo) après l'administration de la dose aux semaines 1 et 4. |

Carcinogénicité :

Le schéma posologique du glucagon recombinant pour une utilisation 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 d'essai *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 et *Escherichia coli* WP2 uvrA-, tant en l'absence qu'en présence d'un système d'activation métabolique S-9 (fraction post-mitochondriale préparée à partir de foies de rats) (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 d'essai n'ont pas entraîné de manière reproductible des augmentations significatives du nombre de révertants, et ce, lorsque testées à jusqu'à 5 000 µg/plaque, tant en l'absence qu'en présence du système d'activation métabolique. 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 (fraction post-mitochondriale préparée à partir de foies de rats) (étude 10). À des doses très élevées (1 056 µg/mL et 2 500 µg/mL) et en l'absence d'un système d'activation métabolique S-9, le glucagon recombinant a eu un faible effet sur la capacité d'induire une polyploïdie et des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains.

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

Tableau 8 : Études de mutagénicité *in vitro*

| N° d'étude | Souche bactérienne/ système d'essai | Système métabolisant | Concentrations finales reçues | Durée d'incubation | Témoin positif | Résultats |
|------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|-----------|
|------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|-----------|

| | | | | | | |
|----|--|---|----------------------------------|---|---|--|
| 9 | <p><i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537)</p> <p><i>E. coli</i> (WP2 uvrA-)</p> | <p>Études A et B menées en l'absence et en présence du mélange S-9</p> <p><u>Mélange S-9 :</u> Fraction post-mitochondrial e préparée à partir de foies de rats traités avec l'inducteur enzymatique Aroclor 1254 (500 mg/kg)</p> | 8-5 000 µg/plaque dans du DMSO | Durée d'incubation = 72 heures | <p>TA98 = 2NF TA100/T A1535 = NaN₃ TA1537 = AAC WP2 uvrA- = NQO Tous = AAN</p> | - Faible activité mutagène des deux formes de glucagon dans les cinq souches d'essai en présence du mélange S-9 |
| 10 | Lymphocytes humains | <p>Études A et B menées en l'absence et en présence du mélange S-9</p> <p>Mélange S-9 : Fraction post-mitochondria le préparée à partir de foies de rats traités avec l'inducteur enzymatique Aroclor 1254 (500 mg/kg)</p> | 446-2 500 µg/plaque dans du DMSO | Durée d'incubation = 72 heures ou 96 heures | MSM CPA | <p>Induction d'aberrations chromosomiques structurales dans les lymphocytes humains en l'absence de S-9 et à des doses très élevées</p> <p>Aucune aberration observée en présence de S-9</p> |

2NF : 2-nitroflurane; NaN₃ : azoture de sodium; AAC : 9-aminoacridine; NQO : 4-nitroquinoline-1-oxide;
AAN : 2-aminoanthracène; MSM : méthanesulfonate de méthyle; CPA : cyclophosphamide.

Des 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; 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 la moelle osseuse chez les souris mâles.

Tableau 9 : Études de mutagenicité *in vivo*

| N° d'étude | 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 : 200CPA : 40 Dose unique | Positif : CPA Négatif : HCl 0,01 N | Souris traitées avec la substance à l'essai et le véhicule sacrifiées après 24, 48, 72 heures; souris traitées avec la CPA sacrifiées après 24 heures. | Les deux formes de glucagon ont induit des micronoyaux dans les érythrocytes polychromes de la 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.

Du glucagon recombinant a été administré quotidiennement à des rates gravides sous la forme de 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 des tumeurs du sac vitellin et du sein, une tachypnée transitoire, une thrombose artérielle et une 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 et les animaux se sont rétablis en quelques minutes. L'état des animaux qui ne se sont pas rétablis 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. La 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

| N° d'étude | Espèce/ Souche | Voie d'administration | 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 de toxicité 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 leur 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

| N° d'étude | Espèce/ Souche | Voie d'administration | 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'était pas plus antigénique que le glucagon. On a détecté de faibles titres d'anticorps anaphylactiques dans les deux composés analysés; il n'y avait aucune différence entre les deux composés.

Voir le tableau 12 pour les études d'antigénicité.

Tableau 12 : Études d'antigénicité

| N° d'étude | Espèce/ Souche | Voie d'administration | N ^{bre} /sexe/ groupe (N ^{bre} total) | Dose/durée | Observations |
|---------------|-------------------|--------------------------|---|------------|--------------|
|---------------|-------------------|--------------------------|---|------------|--------------|

| | | | | | |
|----|------------------------------|------|--|--|---|
| 15 | Lapins/ Souche : S. O. | i.m. | 10/mâles/ groupe (40) | Glucagon recombinant : 1 mg/lapin Glucagon : 1 mg/lapin | Les réponses des lapins aux cristaux d'une pureté intermédiaire du lot principal ne se sont pas révélées significativement différentes, alors que la réponse des lapins au GlucaGen® brut était différente de celles des lapins 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 | - De 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; S. O. : sans objet

Tableau 12 : Études d'antigénicité (suite)

| N° d'étude | 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 de 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 | - Des décès ont été observés 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 de 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 de 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. |
| | | | Étude principale : 3/mâles/ groupe (Total de 24) | 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 | |

SAB : sérumalbumine bovine; S. O. : sans objet

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

GlucaGen® à 1 mg

GlucaGen® HypoKit à 1 mg

Glucagon

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **GlucaGen®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **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; du glucose doit 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 voie orale (par la bouche) pour rétablir les réserves hépatiques de glycogène et prévenir un nouvel épisode d'hypoglycémie.

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

Pour quoi 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.
- trouble de l'élocution.
- 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, par exemple des bonbons, du jus d'orange, du sirop de maïs, du miel ou des cubes de sucre, sans tarder, et ce, à plusieurs reprises si nécessaire. 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. *Lorsqu'une réaction hypoglycémique grave survient, il faut toujours en aviser le médecin sans tarder.*

Quels sont les ingrédients de GlucaGen®?

Ingrédients médicinaux : 1 mg (1 UI) de glucagon sous forme de chlorhydrate.

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

GlucaGen® est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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

Ne prenez 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 voie orale.

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 jeûnez 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 à un composant du contenant.
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

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

Jetez toute portion inutilisée.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec GlucaGen® :

- insuline.
- indométhacine.
- warfarine.
- bêtabloquants.

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 :

- **Comment utiliser GlucaGen® et où il est conservé**, et ce, avant la survenue d'une urgence.
- **Ils doivent injecter** GlucaGen® dans un muscle. Ils doivent mélanger la poudre et le solvant se trouvant dans la trousse de GlucaGen® juste avant d'administrer l'injection dans le muscle et suivre les directives de la section ci-dessous.
- **Vous devez 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. La collation à forte teneur en sucre 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) devez communiquer avec votre médecin ou votre professionnel de la santé. Vous devez 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 : indiqué par le symbole « 1/1 » sur la seringue)
- **Enfants pesant plus de 25 kg** ou âgés de plus de 6 à 8 ans : injecter 1 mL
(GlucaGen® HypoKit : indiqué par le symbole « 1/1 » sur la seringue)
- **Enfants pesant moins de 25 kg** ou âgés de moins de 6 à 8 ans : injecter ½ mL
(GlucaGen® HypoKit : indiqué par le symbole « 1/2 » sur la seringue)

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 que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de GlucaGen[®], communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Sans objet

Reconstitution

GlucaGen[®] HypoKit :



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



2. Sans retirer l'aiguille du flacon, agitez doucement le flacon 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.

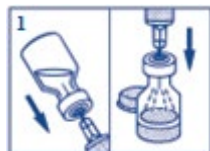
Continuez à appuyer sur le piston jusqu'à ce que la seringue contienne la bonne dose pour l'injection. (Pour déterminer la dose, voir *Comment prendre GlucaGen®*.) Une petite quantité de liquide sortira alors de l'aiguille.



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.

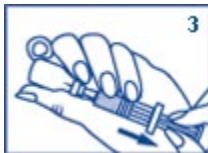
GlucaGen® :



1. Retirez les deux capuchons en plastique des flacons. Aspirez toute l'eau à l'aide d'une seringue jetable. Insérez l'aiguille de la seringue dans le bouchon en caoutchouc (à l'intérieur du cercle marqué) du flacon contenant GlucaGen® et injectez toute l'eau contenue dans la seringue dans le flacon.



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

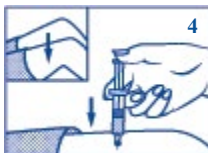


3. Assurez-vous que le piston est complètement enfoncé. Tout en gardant l'aiguille dans le liquide, aspirez lentement toute la solution dans la seringue. Ne retirez pas le piston de la seringue.

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 la seringue contienne 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 qui pourraient être associés à GlucaGen®?

En prenant GlucaGen®, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section 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 et mesure à prendre | | | |
|--|---|---|---|
| Symptôme ou effet | Contactez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| COURANT (moins de 1 sur 10) Nausées (mal au cœur) | √ | | |
| PEU COURANT (moins de 1 sur 100) Vomissements | √ | | |
| RARE (moins de 1 sur 1 000) Douleur abdominale (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) | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé de l'une des façons suivantes :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :

Conservez le produit à une température de 2 °C à 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 pourvu que la date d'expiration ne soit pas dépassée.

Ne congélez 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.

N'utilisez pas le produit si un capuchon en plastique est manquant ou lâche quand vous le recevez; retournez-le à la pharmacie.

Conservez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de GlucaGen®, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé.
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <https://caf.novonordisk.ca/>, ou en téléphonant au 1 800 465-4334.

Ce feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 12 mars 2021