

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Baqsimi 3 mg proszek do nosa w pojemniku jednodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy pojemnik jednodawkowy zawiera proszek do nosa, zawierający 3 mg glukagonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do nosa w pojemniku jednodawkowym (proszek do nosa).

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Baqsimi jest wskazany w leczeniu ciężkiej hipoglikemii u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 4 lat i starszych, z cukrzycą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 4 lat i starsze

Zalecana dawka to 3 mg glukagonu podawana do jednego nozdrza.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki, ze względu na wiek pacjenta.

Istnieją jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, ale nie ma danych dotyczących pacjentów w wieku 75 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki, ze względu na czynność nerek i wątroby.

Dzieci w wieku od 0 do < 4 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Baqsimi u niemowląt i dzieci w wieku od 0 do < 4 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie podanie donosowe. Glukagon w postaci proszku do nosa podaje się do jednego nozdrza. Glukagon jest w sposób bierny wchłaniany poprzez błonę śluzową nosa. Po przyjęciu dawki nie jest konieczne wykonanie głębokiego wdechu.

Instrukcja podawania glukagonu w postaci proszku do nosa

1. Zdjąć opakowanie z folii termokurczliwej, pociągając czerwony pasek.
2. Wyjąć pojemnik jednodawkowy z tuby. Nie naciskać tłoka do momentu, aż pacjent będzie gotowy do podania dawki.

3. Przytrzymać pojemnik jednodawkowy pomiędzy kciukiem i palcami. Nie sprawdzać działania przed użyciem, ponieważ dozownik zawiera tylko jedną dawkę glukagonu i nie można go użyć ponownie.
4. Delikatnie umieścić końcówkę pojemnika jednodawkowego w jednym z nozdrzy – palec powinien (palce powinny) dotknąć zewnętrznej powierzchni nosa.
5. Wcisnąć tłok do oporu. Podawanie dawki kończy się w chwili, gdy zielona linia jest niewidoczna.
6. Osobę nieprzytomną należy ułożyć na boku, aby nie dopuścić do zadławienia.
7. Po podaniu dawki opiekun powinien niezwłocznie wezwać pomoc medyczną.
8. W przypadku gdy pacjent odpowie na leczenie, należy podać doustnie węglowodany, aby uzupełnić niedobór glikogenu w wątrobie i zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Guz chromochłonny (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym glukagon może pobudzić uwolnienie katecholamin z guza. W przypadku pacjentów z gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego wykazano, że ciśnienie można skutecznie zmniejszyć, stosując nieselektywny lek blokujący receptory α -adrenergiczne. Produkt Baqsimi jest przeciwwskazany u pacjentów z guzem chromochłonnym (patrz punkt 4.3).

Guz insulinowy (insulinoma)

U pacjentów z guzem insulinowym (wyspiakiem trzustki) podanie glukagonu może początkowo powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Jednak podany glukagon może bezpośrednio lub pośrednio (ze względu na początkowe zwiększenie stężenia glukozy we krwi) pobudzić nadmierne wydzielanie insuliny z guza i prowadzić do hipoglikemii. Pacjentom, u których wystąpią objawy hipoglikemii po podaniu glukagonu, należy podać glukozę doustnie lub dożylnie.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne

Mogą wystąpić reakcje alergiczne (zgłaszane po zastosowaniu glukagonu we wstrzyknięciach), w tym uogólniona wysypka, a w niektórych przypadkach może dojść do wstrząsu anafilaktycznego z trudnościami w oddychaniu oraz niedociśnieniem. Jeśli pacjent ma trudności z oddychaniem, należy natychmiast wezwać pomoc medyczną.

Rezerwy glikogenu i hipoglikemia

Glukagon skutecznie leczy hipoglikemię, wyłącznie w przypadku gdy w wątrobie znajduje się dostateczna ilość glikogenu. Ze względu na to, że glukagon jest mało skuteczny lub jest nieskuteczny w stanach wygłodzenia, niewydolności nadnerczy, przewlekłym nadużywaniu alkoholu oraz przewlekłej hipoglikemii, w leczeniu takich przypadków należy stosować glukozę.

Aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii, pacjentom odpowiadającym na leczenie należy podać doustnie węglowodany w celu uzupełnienia niedoboru glikogenu w wątrobie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Insulina

Insulina działa antagonistycznie w stosunku do glukagonu.

Indometacyna

Jeśli glukagon jest stosowany wraz z indometacyną, może utracić zdolność zwiększania stężenia glukozy we krwi, a nawet powodować hipoglikemię.

Beta-adrenolityki

U pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki można się spodziewać przyspieszenia tętna i większego wzrostu ciśnienia tętniczego, co ze względu na krótki okres półtrwania glukagonu jest przemijające.

Wynikiem leczenia glukagonem jest uwolnienie katecholamin z gruczołów nadnerczowych, a jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków może skutkować swobodnym pobudzeniem receptorów alfa-adrenergicznych, w następstwie czego może dojść do większego wzrostu ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

Glukagon może nasilać przeciwkrzepliwe działanie warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań z glukagonem w postaci proszku do nosa dotyczących wpływu na reprodukcję i płodność u zwierząt.

Baqsimi może być stosowany w czasie ciąży. Glukagon nie przenika przez barierę łożyskową u człowieka. Stosowanie glukagonu w postaci proszku do nosa zgłaszano u kobiet w ciąży z cukrzycą i nie jest znany szkodliwy wpływ glukagonu na przebieg ciąży i zdrowie nienarodzonego dziecka i noworodka.

Karmienie piersią

Baqsimi można stosować w okresie karmienia piersią. Glukagon jest bardzo szybko usuwany z krwiobiegu, dlatego należy spodziewać się, że jego ilość przenikająca do mleka karmiącej matki po leczeniu epizodów ciężkiej hipoglikemii jest niezmiernie mała. Jako że glukagon jest rozkładany w przewodzie pokarmowym i nie może być wchłaniany w postaci niezmienionej, nie wywiera on żadnego wpływu na procesy metaboliczne u dziecka.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu glukagonu w postaci proszku do nosa na płodność.

W badaniach na szczurach wykazano, że glukagon nie powoduje zaburzeń płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Baqsimi wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W wyniku hipoglikemii, która może utrzymywać się jeszcze przez krótki czas po zastosowaniu leczenia, u pacjenta mogą wystąpić zaburzenia zdolności koncentracji i reakcji. Może to stwarzać ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie, jak np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: wzmożone łzawienie (36%), podrażnienie górnych dróg oddechowych (34%), nudności (27%), ból głowy (21%) oraz wymioty (16%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały ujęte w tabeli 1 według określeń preferowanych w terminologii MedDRA dotyczących klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z częstością występowania. Odpowiednia kategoria częstości występowania dla każdego działania niepożądanego jest określona według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych glukagonu w postaci proszku do nosa

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka	Wzmożone łzawienie	Przekrwienie oka Świąd oka	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie górnych dróg oddechowych ^a		
Zaburzenie żołądka i jelit	Wymioty Nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd	
Badania diagnostyczne		Zwiększone skurczowe ciśnienie krwi ^b Zwiększone rozkurczowe ciśnienie krwi ^b	Przyspieszone tętno ^b

^a **Podrażnienie górnych dróg oddechowych:** wodnista wydzielina z nosa, uczucie dyskomfortu w obrębie nosa, obrzęk błony śluzowej nosa, świąd nosa, kichanie, podrażnienie gardła, kaszel, krwawienie z nosa oraz zaburzenie węchu.

^b **Przyspieszone tętno i wzrost ciśnienia tętniczego:** na podstawie oceny parametrów życiowych. Parametry częstości są oceniane według przesunięcia wartości przed leczeniem do wartości po leczeniu.

Immunogenność

Ogółem u 5,6% pacjentów stwierdzono występowanie wynikających z leczenia przeciwciał przeciw glukagonowi. Przeciwciała te nie były neutralizujące i nie zmniejszały skuteczności glukagonu ani nie wiązały się z występowaniem działań niepożądanych wynikających z leczenia.

Dzieci i młodzież

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych należy się spodziewać, że częstość występowania, rodzaje i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Jeśli dojdzie do przedawkowania, u pacjenta mogą wystąpić nudności, wymioty, osłabienie perystaltyki przewodu pokarmowego, wzrost ciśnienia tętniczego oraz przyspieszone tętno. W przypadku podejrzenia przedawkowania może nastąpić spadek stężenia potasu w surowicy. Parametr ten należy monitorować i skorygować w razie konieczności. W przypadku pacjentów z gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego wykazano, że ciśnienie można skutecznie obniżyć na krótki czas wymagający kontroli, stosując nieselektywny lek blokujący receptory α -adrenergiczne (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony trzustki, hormony glikogenolityczne, kod ATC: H04AA01

Mechanizm działania

Glukagon powoduje zwiększenie stężenia glukozy we krwi poprzez aktywację receptorów glukagonu w wątrobie, w wyniku czego dochodzi do pobudzenia rozkładu glikogenu i uwolnienia glukozy z wątroby. Działanie glukagonu polegające na przeciwdziałaniu hipoglikemii wymaga obecności zapasów glikogenu w wątrobie.

Działanie farmakodynamiczne

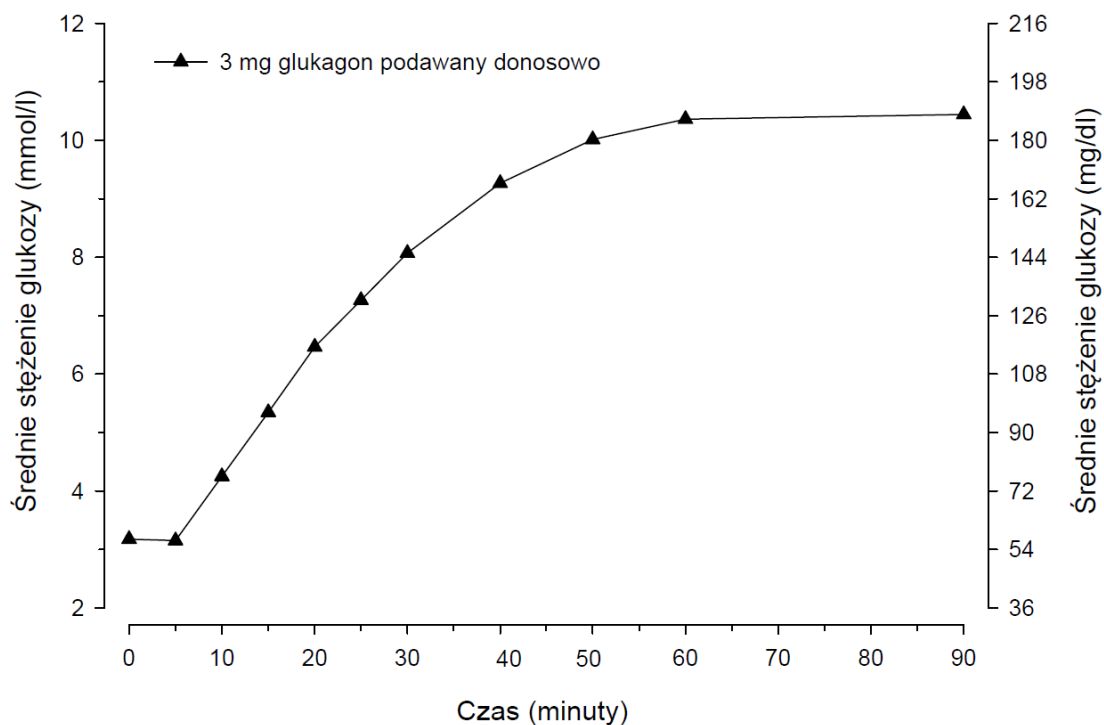
Płeć oraz masa ciała nie miały znaczącego klinicznie wpływu na farmakodynamikę glukagonu w postaci proszku do nosa.

Po podaniu 3 mg glukagonu w postaci proszku do nosa dorosłym pacjentom z cukrzycą typu 1. stężenie glukozy zaczęło się zwiększać już po upływie 5 minut (rycina 1). Przed upływem 10 minut mediana stężenia glukozy wynosiła powyżej 3,9 mmol/l (70 mg/dl). Średnie maksymalne zwiększenie stężenia glukozy wynosiło 7,8 mmol/l (140 mg/dl).

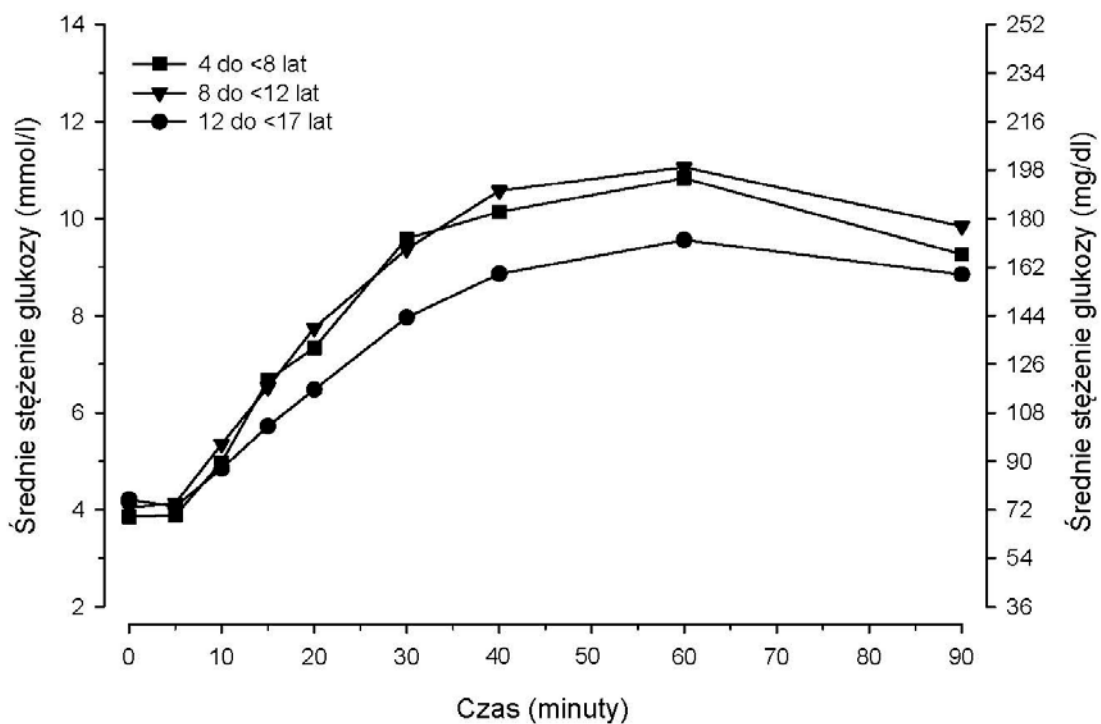
Po podaniu 3 mg glukagonu w postaci proszku do nosa dzieciom i młodzieży (w wieku od 4 do <17 lat) z cukrzycą typu 1., stężenie glukozy zaczęło zwiększać się już po upływie 5 minut (rycina 2). Średnie maksymalne zwiększenie stężenia glukozy wynosiły od 5,7 mmol/l (102 mg/dl) do 7,7 mmol/l (138 mg/dl).

Przeziębienie z obrzękiem błony śluzowej nosa, niezależnie od jednoczesnego stosowania bądź niestosowania leku obkurczającego błonę śluzową nosa, nie wpływało na farmakodynamikę glukagonu w postaci proszku do nosa.

Rycina 1. Średnie stężenie glukozy w czasie u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1.



Rycina 2. Średnie stężenie glukozy w czasie u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.



Skuteczność kliniczna

Badaniem podstawowym z udziałem pacjentów dorosłych było wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie prowadzone metodą naprzemienną w 2 okresach z udziałem dorosłych pacjentów z

cukrzycą typu 1. lub typu 2. Celem pierwszorzędowym było porównanie skuteczności pojedynczej dawki 3 mg glukagonu w postaci proszku do nosa z dawką 1 mg glukagonu podawanego domięśniowo (*im.*) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1. Aby zmniejszyć stężenie glukozy we krwi do zakresu oznaczającego hipoglikemię zastosowano insulinę; docelowe najmniejsze stężenie glukozy wynosiło $<2,8$ mmol/l (<50 mg/dl).

Do badania podstawowego włączono ogółem 83 pacjentów w wieku od 18 do <65 lat. U 77 pacjentów występowała cukrzyca typu 1.; średni wiek wynosił 32,9 roku; średni czas trwania cukrzycy: 18,1 roku; liczba kobiet włączonych do badania: 45 (58%). Średni wiek pacjentów z cukrzycą typu 2. ($n=6$) wynosił 47,8 roku; średni czas trwania cukrzycy: 18,8 roku; liczba kobiet: 4 (67%).

Pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których stwierdzono powodzenie leczenia definiowane jako zwiększenie stężenia glukozy we krwi do wartości $\geq 3,9$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) lub zwiększenie o $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) względem najmniejszego stężenia glukozy w ciągu 30 minut po podaniu badanego glukagonu, bez dodatkowych czynności mających na celu zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Najmniejsze stężenie glukozy definiowano jako najmniejszą wartość oznaczenia stężenia glukozy w chwili podania lub w ciągu 10 minut po podaniu glukagonu.

W grupie pacjentów z cukrzycą typu 1. średnie najmniejsze stężenie glukozy wynosiło 2,5 mmol/l (44,2 mg/dl) dla glukagonu w postaci proszku do nosa oraz 2,7 mmol/l (48,9 mg/dl) dla glukagonu podawanego domięśniowo. Wykazano, że glukagon w postaci proszku do nosa był nie gorszy (ang. non-inferiority) niż glukagon podawany domięśniowo, pod względem niwelowania hipoglikemii wywołanej insuliną: powodzenie leczenia w ciągu 30 minut stwierdzono u 98,7% pacjentów leczonych glukagonem w postaci proszku do nosa oraz u 100% pacjentów, którym podano glukagon domięśniowo (tabela 2). Wszyscy pacjenci spełnili kryteria powodzenia leczenia pod względem stężenia glukozy w ciągu 40 minut. U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2. (100%) uzyskano powodzenie leczenia w ciągu 30 minut.

Średnia długość czasu do uzyskania powodzenia leczenia wyniosła, odpowiednio, 16,2 oraz 12,2 minuty w grupie przyjmującej glukagon w postaci proszku do nosa i w grupie otrzymującej domięśniowo glukagon w dawce 1 mg. Długość czasu do uzyskania powodzenia leczenia reprezentuje czas od podania glukagonu do uzyskania powodzenia leczenia u pacjenta i nie obejmuje długości czasu przeznaczonego na rekonstytucję i przygotowanie wstrzyknięcia domięśniowego u pacjentów w grupie kontrolnej.

Przed upływem 30 minut od chwili podania glukagonu u pacjentów w grupie przyjmującej glukagon w postaci proszku do nosa i u pacjentów w grupie otrzymującej glukagon domięśniowo stwierdzono zbliżone złagodzenie objawów hipoglikemii na podstawie oceny według kwestionariusza *Edinburgh Hypoglycaemia Symptom Questionnaire*.

Tabela 2. Pacjenci spełniający kryteria powodzenia leczenia oraz inne kryteria dotyczące stężenia glukozy w badaniu podstawowym

	Cukrzyca typu 1. (n = 75) ^a		Cukrzyca typu 1. i typu 2. (n = 80) ^a	
	glukagon w postaci proszku do nosa 3 mg	glukagon <i>im.</i> 1 mg	glukagon w postaci proszku do nosa 3 mg	glukagon <i>im.</i> 1 mg
Powodzenie leczenia – n (%)	74 (98,7 %)	75 (100 %)	79 (98,8 %)	80 (100 %)
Różnica między schematami leczenia (dwustronny, 95-procentowy przedział ufności)^{b,c}	1,3% (-3,8 %, 7,2 %)		1,3% (-3,6 %, 6,8 %)	
Spełnienie kryterium dotyczącego stężenia glukozy – n (%)^d				
(i) $\geq 3,9$ mmol/l (≥ 70 mg/dl)	72 (97 %)	74 (99 %)	77 (97 %)	79 (99 %)
(ii) Zwiększenie o $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) względem najmniejszego stężenia	74 (100 %)	75 (100 %)	79 (100 %)	80 (100 %)
Zarówno (i), jak i (ii)	72 (97 %)	74 (99 %)	77 (97 %)	79 (99 %)

^a Grupa objęta analizą skuteczności obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali obie dawki badanego produktu leczniczego i u których możliwa była ocena pierwszorzędowego parametru oceny.

^b Różnica obliczona jako: (procentowy odsetek przypadków powodzenia leczenia w grupie otrzymującej glukagon domięśniowo) – (procentowy odsetek przypadków powodzenia leczenia w grupie przyjmującej glukagon w postaci proszku do nosa).

^c Dwustronny, 95-procentowy przedział ufności (CI) przy użyciu bezwarunkowej metody wiarygodności profilu opartej na „dokładnych” obszarach ogona; margines równoważności = 10%.

^d Odsetek procentowy obliczony na podstawie liczby pacjentów spełniających kryterium powodzenia leczenia.

Do podobnie zaplanowanego potwierdzającego badania klinicznego włączono 70 pacjentów z cukrzycą typu 1; średni wiek: 41,7 roku (20–64 lat); średni czas trwania cukrzycy: 19,8 roku. Dwadzieścia siedem (39%) osób było płci żeńskiej. W celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi do stężenia $< 3,3$ mmol/l (< 60 mg/dl) zastosowano insulinę.

Średnie najmniejsze stężenie glukozy wynosiło 3,0 mmol/l (54,2 mg/dl) dla glukagonu w postaci proszku do nosa oraz 3,1 mmol/l (55,7 mg/dl) dla glukagonu podawanego domięśniowo. Wykazano, że glukagonu w postaci proszku do nosa był nie gorszy (ang. non-inferiority) niż glukagon podawany domięśniowo pod względem niwelowania hipoglikemii wywołanej insuliną: powodzenie leczenia stwierdzono u 100% pacjentów leczonych glukagonem w postaci proszku do nosa oraz u 100% pacjentów, którym podano domięśniowo glukagon (tabela 3). Średnia długość czasu do uzyskania powodzenia leczenia wyniosła, odpowiednio, 11,4 oraz 9,9 minuty w grupie przyjmującej glukagon w postaci proszku do nosa i w grupie otrzymującej domięśniowo glukagon w dawce 1 mg.

Tabela 3. Pacjenci spełniający kryteria powodzenia leczenia oraz inne kryteria dotyczące stężenia glukozy w badaniu potwierdzającym

	Cukrzyca typu 1. (n = 66)^a	
	glukagon w postaci proszku do nosa 3 mg	glukagon <i>im.</i> 1 mg
Powodzenie leczenia – n (%)	66 (100 %)	66 (100 %)
Różnica między schematami leczenia (dwustronny, 95-procentowy przedział ufności)^b	0 % (-5,4 %, 5,4 %) ^c	
Spełnienie kryterium dotyczącego stężenia glukozy – n (%)		
(i) $\geq 3,9$ mmol/l (≥ 70 mg/dl)	66 (100 %)	66 (100 %)
(ii) Zwiększenie o $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) względem najmniejszego stężenia	66 (100 %)	66 (100 %)
Zarówno (i), jak i (ii)	66 (100 %)	66 (100 %)

^a Grupa objęta analizą skuteczności obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali obie dawki badanego produktu leczniczego i u których możliwa była ocena pierwszorzędowego parametru oceny.

^b Różnica obliczona jako: (procentowy odsetek przypadków powodzenia leczenia w grupie otrzymującej glukagon domięśniowo) – (procentowy odsetek przypadków powodzenia leczenia w grupie przyjmującej glukagon w postaci proszku do nosa); margines równoważności = 10%.

^c Dwustronny, 95-procentowy przedział ufności (CI) przy użyciu bezwarunkowej metody wiarygodności profilu opartej na „dokładnych” obszarach ogona.

W ramach trwającego około 6 miesięcy badania z udziałem pacjentów dorosłych dotyczącego rzeczywistego stosowania produktu 129 pacjentom z cukrzycą typu 1. (średni wiek: 46,6 roku; przedział wiekowy: 18–71 lat) oraz ich opiekunom wydano glukagon w postaci proszku do nosa w celu opanowania epizodów hipoglikemii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w domu lub w miejscu pracy. W analizie skuteczności uwzględniono łącznie 157 epizodów hipoglikemii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zgłoszonych przez 69 pacjentów. Epizod ciężkiej hipoglikemii definiowano jako epizod, podczas którego osoba z cukrzycą jest „klinicznie niezdolna do reakcji” (tzn. jest nieprzytomna, występują u niej drgawki lub stan poważnej dezorientacji umysłowej) w stopniu wymagającym pomocy innej osoby w celu opanowania hipoglikemii. Epizod umiarkowanej hipoglikemii definiowano jako epizod, podczas którego osoba z cukrzycą wykazywała oznaki neuroglikopenii (takie jak osłabienie, zaburzenia mowy, podwójne widzenie, senność, brak zdolności koncentracji, niewyraźne widzenie, lęk, głód, zmęczenie lub splątanie), a odczyt glukometru wynosił w przybliżeniu 60 mg/dl (3,3 mmol/l) lub mniej. W przypadku 151 (96,2%) takich epizodów pacjenci odzyskali świadomość bądź powrócili do prawidłowego stanu w ciągu 30 minut po podaniu glukagonu w postaci proszku do nosa. W przypadku wszystkich 12 ciężkich epizodów hipoglikemii (100%) pacjenci odzyskali przytomność, powrócili do prawidłowego stanu lub ustały u nich drgawki (7 incydentów u 4 pacjentów, u których wystąpiły drgawki przed podaniem glukagonu w postaci proszku do nosa) w ciągu 5–15 minut po podaniu glukagonu w postaci proszku do nosa.

Dzieci i młodzież

Badaniem podstawowym z udziałem dzieci i młodzieży było wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano glukagon w postaci proszku do nosa i glukagon podawany domięśniowo dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 1. Glukagon podawano gdy stężenie glukozy wynosiło $< 4,4$ mmol/l (< 80 mg/dl) w dniu podania leku. Skuteczność oceniano na podstawie odsetka pacjentów ze zwiększeniem stężenia glukozy o $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) względem najmniejszego stężenia glukozy w ciągu 30 minut po podaniu glukagonu.

Do badania włączono 48 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego. Średni wiek w kohorcie dzieci młodszych wynosił 6,5 roku (przedział wiekowy od 4 do <8 lat). W kohorcie dzieci starszych (przedział wiekowy od 8 do <12 lat) średni wiek wynosił 11,1 roku, natomiast w kohorcie młodzieży (przedział wiekowy od 12 do <17 lat) średni wiek wynosił 14,6 roku. We wszystkich kohortach wiekowych grupy składały się przeważnie z pacjentów płci męskiej i rasy białej.

We wszystkich grupach wiekowych wykazano zbliżoną odpowiedź glikemiczną po podaniu glukagonu w postaci proszku do nosa w dawce 3 mg oraz glukagonu domięśniowo w dawce 0,5 mg (dzieci o masie ciała poniżej 25 kg) lub 1 mg (dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg). U wszystkich (100%) pacjentów w obu grupach leczenia w ciągu 20 minut po podaniu glukagonu uzyskano zwiększenie stężenia glukozy o $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) względem najmniejszej wartości.

We wszystkich grupach wiekowych średnia długość czasu do uzyskania zwiększenia stężenia glukozy o $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) była zbliżona dla glukagonu w postaci proszku do nosa i glukagonu podawanego domięśniowo (tabela 4).

Tabela 4. Średnia długość czasu do uzyskania zwiększenia stężenia glukozy o 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl) względem najmniejszego stężenia w badaniu podstawowym z udziałem dzieci i młodzieży

Zwiększenie względem najmniejszego stężenia	Średni czas po podaniu glukagonu (minuty)					
	Male dzieci (od 4 do < 8 lat)		Dzieci (od 8 do < 12 lat)		Młodzież (od 12 do < 17 lat)	
	glukagon ^a <i>im.</i> n = 6	glukagon w postaci proszku do nosa 3 mg n = 12	glukagon ^a <i>im.</i> n = 6	glukagon w postaci proszku do nosa 3 mg n = 12	glukagon ^a <i>im.</i> n = 12	glukagon w postaci proszku do nosa 3 mg n = 12
$\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl)	10,0	10,8	12,5	11,3	12,5	14,2

^a 0,5 mg lub 1 mg glukagonu *im.* (w zależności od masy ciała)

W ramach trwającego około 6 miesięcy badania z udziałem dzieci i młodzieży 26 pacjentom w wieku od 4 do <18 lat z cukrzycą typu 1. (średni wiek: 11,7 roku; przedział wiekowy: 5–17 lat) oraz ich opiekunom wydano 3 mg glukagon w postaci proszku do nosa w celu opanowania w domu lub w szkole epizodów hipoglikemii o nasileniu umiarkowanym bądź ciężkim. W analizie skuteczności uwzględniono łącznie 33 zdarzeń hipoglikemii o nasileniu umiarkowanym, zgłoszonych przez 14 pacjentów. Epizod ciężkiej hipoglikemii definiowano jako epizod z objawami neuroglikopenii oraz stężeniem glukozy wynoszącym poniżej 50 mg/dl (2,8 mmol/l). Epizod umiarkowanej hipoglikemii definiuje się jako epizod, podczas którego dziecko i (lub) młodzież z cukrzycą wykazuje objawy podmiotowe lub przedmiotowe neuroglikopenii, a stężenie glukozy we krwi wynosi ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l). W przypadku wszystkich zdarzeń hipoglikemii, łącznie z ciężkimi przypadkami (8 zdarzeń u 5 pacjentów), pacjenci powracali do prawidłowego stanu w ciągu 5–30 minut po podaniu glukagonu w postaci proszku do nosa.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Baqsimi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ciężkiej hipoglikemii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Przy wchłanianiu glukagonu podawanego donosowo, średnie maksymalne stężenie w osoczu wystąpiło po upływie 15 minut i wynosiło 6130 pg/ml.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji glukagonu podawanego donosowo wynosiła około 885 l.

Metabolizm

Stwierdzono, że glukagon jest rozkładany w wątrobie, nerkach i osoczu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania glukagonu podawanego donosowo wynosił około 38 minut.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Przy wchłanianiu glukagonu podawanego donosowo u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do <17 lat), średnie maksymalne stężenie w osoczu wystąpiło po upływie 15 do 20 minut.

Przeziębienie i stosowanie leku obkurczającego błonę śluzową nosa

Przeziębienie z obrzękiem błony śluzowej nosa, niezależnie od jednoczesnego stosowania bądź niestosowania leku obkurczającego błonę śluzową nosa, nie wpływało na farmakokinetykę glukagonu podawanego drogą donosową.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i miejscowej tolerancji glukagonu w proszku do nosa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Betadeks (E459)
Dodecylofosfocholina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik jednodawkowy należy przechowywać w tubie zabezpieczonej folią termokurczliwą w celu ochrony przed wilgocią, aż do chwili użycia.

Otwarcie tuby może narazić pojemnik jednodawkowy na działanie wilgoci. Może to spowodować, że produkt leczniczy nie będzie działał zgodnie z oczekiwaniami.

Należy okresowo sprawdzać tubę zabezpieczoną folią termokurczliwą. W przypadku otwarcia tuby należy wymienić opakowanie produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik jednodawkowy wykonany jest z polietylenu i polipropylenu. Tuba zabezpieczona folią termokurczliwą jest wykonana z polietylenu i polipropylenu i zawiera środek osuszający.

Opakowanie zawiera 1 lub 2 pojemniki jednodawkowe. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja użycia

Jest to gotowy do użycia produkt leczniczy wyłącznie do jednorazowego użytku.

Pojemnik jednodawkowy zawiera tylko jedną dawkę, dlatego nie wolno sprawdzać jego działania ani testować przed użyciem.

Należy dokładnie przestrzegać instrukcji użycia produktu leczniczego podanej w ulotce dołączonej do opakowania.

Po użyciu należy wyrzucić pojemnik jednodawkowy glukagonu do nosa i tubę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V.,
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht,
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1406/001
EU/1/19/1406/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16 grudnia 2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>