

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Baqsimi 3 mg pulbere nazală în flacon cu doză unică.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu doză unică eliberează pulbere nazală ce conține glucagon 3 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere nazală în flacon cu doză unică.

Pulbere albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Baqsimi este indicat pentru tratamentul hipoglicemiei severe la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani și peste, cu diabet zaharat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani și peste
Doza recomandată este de 3 mg glucagon, administrată într-o nară.

Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)
Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă.

Există date limitate cu privire la siguranța și eficacitatea la pacienți cu vârsta de 65 de ani și nu sunt disponibile astfel de date la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste.

Insuficiență renală și hepatică
Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției renale și hepatice.

Copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 ani
Siguranța și eficacitatea Baqsimi la sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar pentru administrare intranasală. Baqsimi se administrează într-o singură nară. Glucagonul este absorbit în mod pasiv prin mucoasa nazală. Nu este necesară inhalarea sau inspirarea profundă după administrare.

Instrucțiuni privind administrarea Baqsimi

1. Se îndepărtează folia protectoare trăgând de banda roșie.
2. Se scoate flaconul cu doză unică din tub. Nu se apasă pistonul decât în momentul în care sunteți pregătit să administrați doza.
3. Se ține flaconul cu doză unică între degetul mare și arătător. Nu se testează dispozitivul înainte

- de folosire deoarece conține o singură doză de glucagon și nu poate fi reutilizat.
4. Se introduce ușor vârful dispozitivului într-una dintre nări până când degetul/degetele ating exteriorul nasului.
 5. Se apasă pistonul până la capăt. S-a administrat doza completă atunci când linia verde nu mai este vizibilă.
 6. Dacă persoana este inconștientă, se întoarce pe o parte pentru a evita riscul înecării.
 7. După administrarea dozei, aparținătorul trebuie să solicite imediat asistență medicală.
 8. Odată ce pacientul a răspuns la tratament, se administrează carbohidrați pe cale orală pentru a restabili nivelul glicogenului hepatic și a preveni reapariția hipoglicemiei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu feocromocitom (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Feocromocitom

În prezența feocromocitomului, glucagonul poate stimula eliberarea de catecolamine de la nivelul tumorii. În cazul unei creșteri bruște a tensiunii arteriale, utilizarea blocantelor α -adrenergice neselective s-a dovedit eficientă în scăderea tensiunii arteriale. Utilizarea Baqsimi este contraindicată la pacienții cu feocromocitom (vezi pct. 4.3).

Insulinom

La pacienții cu insulinom, administrarea de glucagon poate determina o creștere inițială a glicemiei. Pe de altă parte, administrarea glucagonului poate stimula, în mod direct sau indirect (ca urmare a creșterii inițiale a glicemiei) eliberarea unei cantități excesive de insulină de la nivelul insulinomului și cauza astfel hipoglicemie. Pacientului care manifestă simptome de hipoglicemie după o doză de glucagon trebuie să i se administreze glucoză pe cale orală sau intravenoasă.

Reacții alergice și de hipersensibilitate

Pot apărea reacții alergice, care au fost raportate în asociere cu glucagonul injectabil, acestea incluzând erupție cutanată generalizată și, în unele cazuri, șoc anafilactic cu dificultăți de respirație și hipotensiune arterială. Dacă pacientul prezintă dificultăți de respirație, solicitați imediat asistență medicală.

Depozitele de glicogen și hipoglicemia

Glucagonul este eficient în tratarea hipoglicemiei numai în contextul prezenței unor depozite suficiente de glicogen la nivel hepatic. Deoarece glucagonul este ineficient sau are o eficiență redusă în cazurile de inaniție, insuficiență suprarenală, consum cronic de alcool etilic sau hipoglicemie cronică, aceste afecțiuni trebuie gestionate prin administrarea de glucoză.

După ce pacientul răspunde la tratament, pentru a împiedica reapariția hipoglicemiei, trebuie să administrați carbohidrați orali care să restabilească nivelul glicogenului hepatic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile Baqsimi cu alte medicamente.

Insulină

Reacționează antagonic față de glucagon.

Indometacin

Atunci când este utilizat concomitent cu indometacinul, glucagonul își poate pierde proprietatea de creștere a nivelului glucozei sanguine și poate chiar determina apariția hipoglicemiei.

Beta-blocante

La pacienții tratați cu beta-blocante se poate anticipa o creștere mai mare atât a frecvenței cardiace, cât și a tensiunii arteriale, dar creșterea va fi tranzitorie datorită timpului de înjumătățire plasmatic scurt al glucagonului.

Tratamentul cu glucagon are ca rezultat eliberarea catecolaminei de la nivelul glandelor suprarenale și utilizarea concomitentă a beta-blocantelor poate conduce la stimularea alfa-andrenergică necontracarată și, în consecință, la o creștere și mai mare a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Warfarină

Glucagonul poate amplifica efectul anticoagulant al warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii privind efectele glucagonului pulbere nazală asupra funcției de reproducere și fertilității la animale.

Baqsimi poate fi utilizat în perioada sarcinii. Glucagonul nu traversează bariera placentară la om. Utilizarea glucagonului la femeile gravide cu diabet zaharat nu a raportat niciun efect dăunător cunoscut în ceea ce privește cursul sarcinii, sau asupra fătului și nou-născutului.

Alăptarea

Baqsimi poate fi utilizat în perioada alăptării. Glucagonul este eliminat foarte rapid din circuitul sanguin și astfel este anticipată excretația unei cantități foarte mici în laptele matern la femeile aflate în perioada de alăptare, după tratamentul reacțiilor severe de hipoglicemie. Întrucât glucagonul este degradat la nivelul tractului digestiv și nu poate fi absorbit în formă intactă, acesta nu va exercita niciun efect metabolic asupra copilului.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele glucagonului pulbere nazală asupra fertilității.

Studiile la șobolani au evidențiat faptul că glucagonul nu are efecte negative asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Baqsimi are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Capacitatea de concentrare și reacție a pacientului poate fi afectată în urma unui episod de hipoglicemie, care poate persista un scurt interval de timp după administrarea tratamentului. Acest lucru poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt deosebit de importante, cum sunt conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt creșterea secreției lacrimale (36 %), iritația tractului respirator superior (34 %), greață (27 %), cefalee (21 %) și vărsături (16 %).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 1 conform terminologiei preferate de MedDRA, pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse asociate cu glucagon pulbere nazală

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Disgeuzie	
Tulburări oculare	Creșterea secreției lacrimale	Hiperemie oculară Prurit ocular	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Iritație a tractului respirator superior ^a		
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Greață		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Investigații diagnostice		Creșterea tensiunii arteriale sistolice ^b Creșterea tensiunii arteriale diastolice ^b	Creșterea frecvenței cardiace ^b

a **Iritație la nivelul tractului respirator superior:** rinoree, disconfort nazal, congestie nazală, prurit nazal, strănut, iritație în gât, tuse, epistaxis și parosmie

b **Creșteri ale frecvenței cardiace și ale tensiunii arteriale:** conform evaluărilor prin măsurători ale semnelor vitale. Frecvențele sunt bazate pe modificările valorilor după tratament față de valorile înregistrate înainte de tratament.

Imunogenitate

În total, 5,6 % din pacienți au dezvoltat anticorpi anti-medicament pe durata tratamentului. Acești anticorpi nu au fost neutralizați și nu au determinat o scădere a eficacității glucagon și nici nu s-a observat o corelație între prezența acestora și apariția reacțiilor adverse pe durata tratamentului.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiile clinice, se așteaptă ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la copii să fie similare cu cele înregistrate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul poate manifesta greață, vărsături, inhibare a motilității gastro-intestinale, creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace. În cazul unui supradozaj suspiciat, concentrația potasiului seric poate scădea și trebuie monitorizată și corectată, dacă este necesar. În cazul unei creșteri bruște a tensiunii arteriale, utilizarea blocantelor α -adrenergice neselective s-a dovedit eficientă în scăderea tensiunii arteriale pe intervalul scurt de timp în care este necesară instituirea controlului (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni pancreatici, hormoni glicogenolitici, cod ATC: H04AA01

Mecanism de acțiune

Glucagonul crește concentrația glucozei sanguine prin activarea receptorilor hepatici de glucagon, ceea ce stimulează descompunerea glicogenului și eliberarea glucozei de la nivelul ficatului. Depozitele hepatice de glicogen sunt necesare pentru ca glucagonul să își producă efectul anti-hipoglicemic.

Efecte farmacodinamice

Sexul și greutatea corporală a pacienților nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacodinamicii glucagonului pulbere nazală.

După administrarea a 3 mg de glucagon pulbere nazală la pacienți adulți cu diabet zaharat tip 1, nivelurile glucozei au început să crească după numai 5 minute (Figura 1). După 10 minute, valoarea mediană a glicemiei depășea 3,9 mmol/l (70 mg/dl). Glicemia a crescut până la o valoare maximă medie de 7,8 mmol/l (140 mg/dl).

După administrarea unei doze de 3 mg de glucagon pulbere nazală la copiii și adolescenții (vârsta de 4 până la 17 ani) cu diabet zaharat tip 1, nivelurile glucozei au început să crească după numai 5 minute (Figura 2), până la o valoare maximă medie a glicemiei de 5,7 mmol/l (102 mg/dl) până la 7,7 mmol/l (138 mg/dl).

Congestia nazală asociată răcelii, cu sau fără utilizare concomitentă a unui decongestionant, nu a avut niciun impact asupra farmacodinamicii glucagonului pulbere nazală.

Figura 1 Valoarea medie a glicemiei în timp la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 1.

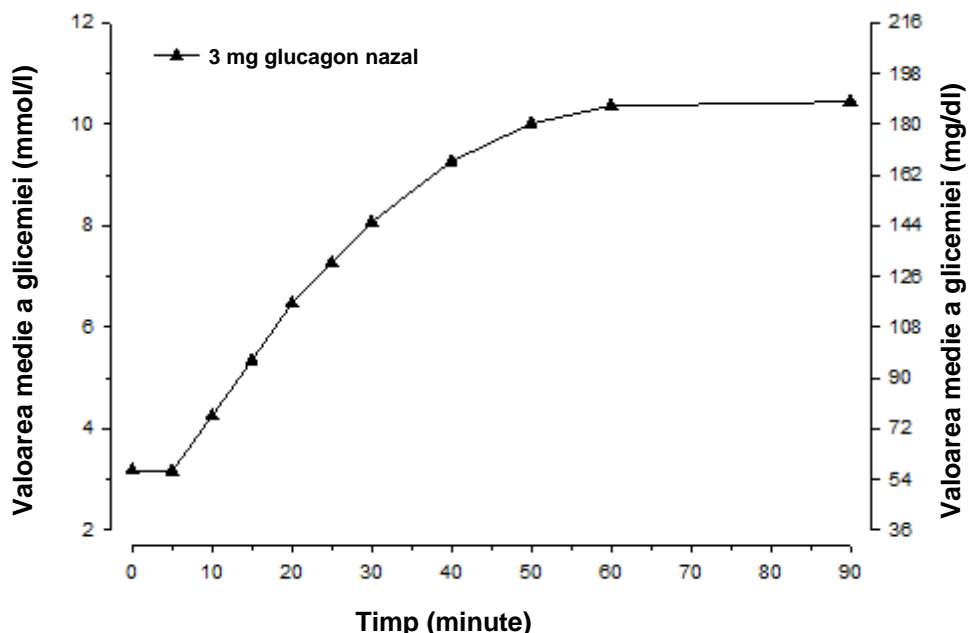
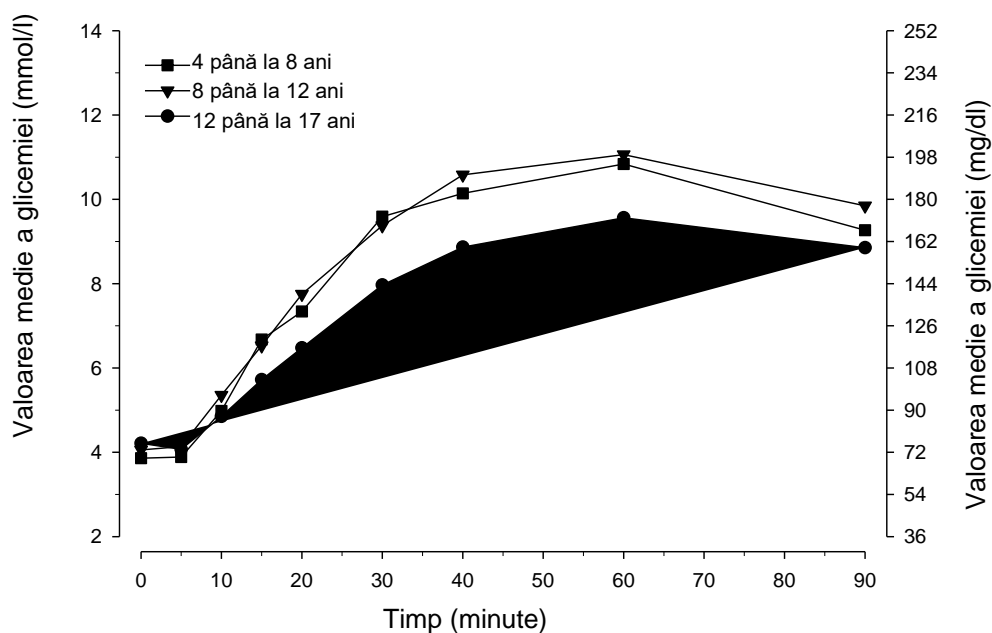


Figura 2 Valoarea medie a glicemiei în timp la pacienții copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1.



Eficacitate clinică

Studiul clinic pivot la adulți a fost un studiu randomizat, multicentric, deschis, cu 2 perioade, cu design încrucișat efectuat la pacienți adulți cu diabet zaharat tip 1 sau tip 2. Obiectivul principal a fost compararea eficacității unei singure doze de 3 mg de glucagon pulbere nazală cu administrarea unei doze de 1 mg de glucagon pe cale intramusculară (i.m.) la pacienți adulți cu diabet zaharat tip 1. S-a utilizat insulina pentru a scădea concentrația de glucoză sanguină până la valorile din intervalul specific hipoglicemiei, valoarea țintă a nadirului glucozei sanguine fiind de $< 2,8$ mmol/l (< 50 mg/dl).

Studiul pivot a înrolat în total 83 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și < 65 de ani. Șaptezeci și șapte de pacienți prezentau diabet zaharat tip 1, vârsta medie de 32,9 ani și o durată medie a bolii de 18,1 ani și 45 (58%) dintre pacienți erau de sex feminin. Vârsta medie a pacienților care prezentau diabet zaharat tip 2 ($n = 6$) era de 47,8 ani, cu o durată medie a bolii de 18,8 ani și 4 (67%) dintre pacienți erau de sex feminin.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția pacienților cu succes terapeutic, care a fost definit fie printr-o creștere a glicemiei la $\geq 3,9$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) sau o creștere de $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) față de nadirul glucozei sanguine în interval de cel mult 30 de minute de la administrarea glucagonului, în absența oricăror alte măsuri pentru creșterea glicemiei. Nadirul glucozei sanguine a fost definit ca valoare minimă a glicemiei măsurată la momentul sau la cel mult 10 minute după administrarea glucagonului.

La pacienții cu diabet zaharat tip 1, valoarea medie a nadirului glucozei sanguine a fost de 2,5 mmol/l (44,2 mg/dl) pentru glucagon pulbere nazală și de 2,7 mmol/l (48,9 mg/dl) pentru glucagonul i.m. Glucagon pulbere nazală a demonstrat că este non-inferior glucagonului i.m. în neutralizarea efectului hipoglicemic indus de insulină, 98,7% dintre pacienții tratați cu glucagon pulbere nazală și 100% dintre cei tratați cu glucagon i.m. obținând răspuns la tratament în interval de 30 de minute (Tabelul 2). Toți pacienții au întrunit criteriile glicemice de succes terapeutic în interval de cel mult 40 de minute. Toți pacienții cu diabet zaharat tip 2 (100%) au prezentat răspuns la tratament în interval de 30 de minute.

Intervalul mediu de timp până la obținerea succesului terapeutic a fost de 16,2 minute și de 12,2 minute în grupul tratat cu glucagon pulbere nazală și, respectiv, cu glucagon i.m. în doză de 1 mg. Timpul până la succesul terapeutic este reprezentat de intervalul dintre administrarea glucagonului și

obținerea răspunsului la tratament; acesta nu include timpul alocat pentru reconstituire și pregătirea injecției intramusculare din grupul de control.

La 30 de minute de la administrarea glucagonului, pacienții din grupul cu glucagon pulbere nazală și din cel cu glucagon i.m. prezentau ameliorări similare ale simptomelor de hipoglicemie, conform evaluării pe baza chestionarului Edinburgh privind simptomele de hipoglicemie.

Tabelul 2. Pacienți care au întrunit criteriile de succes terapeutic și alte criterii legate de glicemie în studiul pivot

	Diabet zaharat tip 1 (n = 75) ^a		Diabet zaharat tip 1 și tip 2 (n = 80) ^a	
	glucagon pulbere nazală 3 mg	glucagon i.m. 1 mg	glucagon pulbere nazală 3 mg	glucagon i.m. 1 mg
Succes terapeutic – n (%)	74 (98,7 %)	75 (100 %)	79 (98,8 %)	80 (100 %)
Diferența între tratamente (interval de încredere 95% cu 2 margini) ^{b,c}	1,3% (-3,8 %, 7,2 %)		1,3% (-3,6 %, 6,8 %)	
Criterii glicemice întrunite – n (%)^d				
(i) $\geq 3,9$ mmol/l (≥ 70 mg/dl)	72 (97 %)	74 (99 %)	77 (97 %)	79 (99 %)
(ii) Creștere cu $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) față de nadir	74 (100 %)	75 (100 %)	79 (100 %)	80 (100 %)
Atât (i), cât și (ii)	72 (97 %)	74 (99 %)	77 (97 %)	79 (99 %)

^a Populația de analiză a eficacității a fost reprezentată de toți pacienții care au primit ambele doze de medicament de studiu, cu rezultate primare evaluabile.

^b Diferență calculată ca (proporția pacienților cu succes terapeutic din grupul cu glucagon i.m.) – (proporția celor cu succes terapeutic din grupul cu glucagon pulbere nazală).

^c Intervalul de încredere (Î) 95% cu 2 margini folosind metoda profilului de risc necondiționat bazat pe zone de coadă „exacte”; marjă de non-inferioritate = 10 %.

^d Proporție bazată pe numărul pacienților cu succes terapeutic.

În cadrul unui studiu clinic de confirmare cu design similar au fost înrolați 70 de pacienți cu diabet zaharat tip 1, cu vârsta medie de 41,7 ani (interval 20 - 64 ani) și o durată medie a diabetului de 19,8 ani. Douăzeci și șapte dintre aceștia (39%) erau de sex feminin. Pentru a reduce nivelurile glucozei sanguine la $< 3,3$ mmol/l (< 60 mg/dl) s-a administrat insulină.

Valoarea medie a nadirului glucozei sanguine a fost de 3,0 mmol/L (54,2 mg/dl) pentru glucagon pulbere nazală și de 3,1 mmol/L (55,7 mg/dl) pentru glucagonul i.m. Glucagon pulbere nazală a demonstrat că este non-inferior glucagonului i.m. în neutralizarea efectului hipoglicemic indus de insulină, 100% dintre pacienții tratați cu glucagon pulbere nazală și 100% dintre cei tratați cu glucagon i.m. obținând răspuns la tratament (Tabelul 3). Intervalul mediu de timp până la succesul terapeutic a fost de 11,4 minute și de 9,9 minute în grupul tratat cu glucagon pulbere nazală și, respectiv, cu glucagon i.m. în doză de 1 mg.

Tabelul 3. Pacienți care au întrunit criteriile de succes terapeutic și alte criterii legate de glicemie în studiul de confirmare

	Diabet zaharat tip 1 (n = 66)^a	
	glucagon pulbere nazală 3 mg	glucagon i.m. 1 mg
Succes terapeutic – n (%)	66 (100 %)	66 (100 %)
Diferența între tratamente (interval de încredere 95% bidirecțional)^{b,c}	0 % (-5,4 %, 5,4 %)	
Criterii glicemice întrunite – n (%)		
(i) $\geq 3,9$ mmol/l (≥ 70 mg/dl)	66 (100 %)	66 (100 %)
(ii) Creștere cu $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) față de nadir	66 (100 %)	66 (100 %)
Atât (i), cât și (ii)	66 (100 %)	66 (100 %)

^a Populația de analiză a eficacității a fost reprezentată de toți pacienții care au primit ambele doze de medicament de studiu, cu rezultate primare evaluabile.

^b Diferență calculată ca (proporția pacienților cu succes terapeutic din grupul cu glucagon i.m.) – (proporția celor cu succes terapeutic din grupul cu glucagon pulbere nazală); marjă de non-inferioritate = 10%.

^c Intervalul de încredere (ÎÎ) 95% cu 2 margini folosind metoda profilului de risc necondiționat bazat pe zone de coadă „exacte”.

Într-un studiu de utilizare efectivă la adulți cu durată de aproximativ 6 luni, 129 de pacienți cu diabet zaharat tip 1 (vârsta medie, 46,6 ani; interval de vârstă: 18 până la 71 de ani) și aparținătorii acestora au primit glucagon pulbere nazală pentru tratarea evenimentelor de hipoglicemie moderată sau severă la domiciliu sau la locul de muncă. Analiza eficacității a inclus un număr total de 157 de evenimente de hipoglicemie moderată sau severă, raportate de către 69 de pacienți. Episodul de glicemie severă a fost definit ca episod pe parcursul căruia persoana cu diabet zaharat se află într-un grad de incapacitate clinică (inconștiență, convulsii, dezorientare mintală severă) care impune asistența unei terțe persoane pentru tratarea hipoglicemiei. Episodul de hipoglicemie moderată a fost definit ca episod pe parcursul căruia persoana cu diabet manifestă semne de neuroglicopenie (caracterizată prin slăbiciune, dificultate de a vorbi, vedere dublă, somnolență, incapacitate de concentrare, vedere încețoșată, anxietate, senzație de foame, oboseală sau confuzie) și o valoare a glicemiei afișate de glucometru de 60 mg/dl (3,3 mmol/l) sau mai puțin. În 151 (96,2%) dintre aceste cazuri, pacienții au revenit la starea de conștiență sau la starea normală în interval de 30 de minute de la administrarea glucagon pulbere nazală. În toate cele 12 cazuri (100%) de hipoglicemie severă, pacienții au redevenit conștienți, convulsiile acestora au încetat (7 evenimente de la 4 pacienți cu manifestări convulsive înainte de administrarea glucagonului pulbere nazală) sau pacienții au revenit la starea normală în interval de 5 până la 15 minute după administrarea glucagon pulbere nazală.

Copii și adolescenți

Studiul pivot la copii și adolescenți a fost un studiu clinic randomizat, multicentric, care a evaluat glucagon pulbere nazală comparativ cu glucagonul intramuscular (i.m.), administrate la copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1. Glucagonul s-a administrat după ce nivelul glucozei sanguine a atins valori sub 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl) în ziua administrării tratamentului. Eficacitatea a fost evaluată pe baza proporției pacienților care au prezentat o creștere de cel puțin 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl) a glicemiei față de nadir în interval de 30 de minute după administrarea glucagonului.

Au fost înrolați patruzeci și opt de pacienți, care au primit cel puțin o doză de medicament de studiu. Vârsta medie în cohorta copiilor mici (vârste de 4 până la 8 ani) a fost de 6,5 ani. În cohorta copiilor (8 până la 12 ani), vârsta medie a fost de 11,1 ani și în cohorta adolescenților (12 până la 17 ani), vârsta

medie a fost de 14,6 ani. În toate cohortele de vârstă, populația pacienților a fost predominant masculină și de rasă caucaziană.

La nivelul tuturor grupurilor de vârstă, tratamentul cu glucagon pulbere nazală în doză de 3 mg și cel cu glucagon i.m. în doză de 0,5 mg (copii cu greutate corporală sub 25 kg) sau de 1 mg (copii cu greutate corporală de 25 kg sau peste), au demonstrat răspunsuri glicemice similare. Toți (100 %) pacienții din ambele brațe de tratament și din toate grupurile de vârstă au obținut o creștere a glicemiei de $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) față de nadir în cel mult 20 de minute de la administrarea glucagonului.

Intervalul mediu de timp până la creșterea glicemiei cu $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) a fost similar pentru glucagon pulbere nazală și glucagon i.m. la nivelul tuturor grupurilor de vârstă.

Tabelul 4. Intervalul mediu de timp până la creșterea cu $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) față de Nadir în cadrul studiului pivot efectuat la copii și adolescenți

Creștere față de nadir	Intervalul mediu de timp după administrarea glucagonului (minute)					
	Copii mici (4 până la < 8 ani)		Copii (8 până la < 12 ani)		Adolescenți (12 până la < 17 ani)	
	glucagon i.m. ^a n = 6	Baqsimi 3 mg n = 12	glucagon i.m. ^a n = 6	Baqsimi 3 mg n = 12	glucagon i.m. ^a n = 12	Baqsimi 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 sau 1 mg de glucagon i.m. (pe baza greutății corporale)

Într-un studiu de utilizare efectivă la copii și adolescenți cu durata de aproximativ 6 luni, 26 de pacienți cu vârsta între 4 și < 18 ani cu diabet zaharat tip 1 (vârsta medie, 11,7 ani; interval de vârstă: 5 până la 17 de ani) și aparținătorii acestora au primit 3 mg de glucagon pulbere nazală pentru tratarea evenimentelor de hipoglicemie moderată, inclusiv a evenimentelor majore, la domiciliu sau la școală. Analiza eficacității a inclus un număr total de 33 de evenimente de hipoglicemie moderată, raportate de către 14 pacienți. Episodul de hipoglicemie majoră a fost definit ca episod cu simptome de neuroglicopenie și o valoare a glicemiei sub 50 mg/dl (2,8 mmol/l). Episodul de hipoglicemie moderată a fost definit ca episod pe parcursul căruia copilul/adolescentul prezintă semne și/sau simptome de neuroglicopenie și valori ale glicemiei ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l). În toate cazurile de hipoglicemie, inclusiv cele de hipoglicemie majoră (8 evenimente de la 5 pacienți), pacienții au revenit la starea normală în interval de 5 până la 30 de minute de la administrarea Baqsimi.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Baqsimi la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipoglicemiei severe (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Glucagonul absorbit pe cale nazală a atins valori medii ale concentrației plasmatice maxime de 6130 pg/ml la 15 minute după administrare.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție a glucagonului administrat pe cale nazală a fost de 885 l.

Metabolizare

Glucagonul este metabolizat la nivelul ficatului, rinichilor și plasmei.

Eliminare

Timpu mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a glucagonului a fost de aproximativ 38 de minute după administrarea pe cale nazală.

Insuficiență renală și hepatică

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru evaluarea la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți (4 până la < 17 ani), în urma absorbției pe cale nazală, glucagonul a atins valorile medii ale concentrației plasmatice maxime în interval de 15 până la 20 de minute.

Utilizarea decongestionantelor nazale în cazurile de răceală

Congestia nazală asociată răcelii, cu sau fără utilizare concomitentă a unui decongestionant, nu a avut niciun impact asupra farmacocineticii glucagonului administrat pe cale nazală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și apariția toleranței locale asociate cu utilizarea glucagonului pulbere nazală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Betadex (E459)
Dodecilsulfocolină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30 °C.

Păstrați flaconul cu doză unică în tubul sigilat cu folie termocontractabilă până în momentul utilizării pentru a fi ferit de umezeală.

Dacă tubul a fost deschis, este posibil ca flaconul cu doză unică să fi fost expus la umezeală. Acest lucru ar putea afecta eficiența Baqsimi. Examinați periodic tubul prevăzut cu folie termocontractabilă. Dacă tubul a fost deschis, înlocuiți Baqsimi.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flaconul cu doză unică este din polietilenă și polipropilenă. Tubul sigilat cu folie termocontractabilă este din polietilenă și polipropilenă și conține un agent sicativ.

Cutii cu 1 sau 2 flacoane cu doză unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare

Acesta este un produs gata pregătit de utilizare și este pentru o singură utilizare.

Flaconul cu doză unică conține o singură doză și prin urmare nu trebuie armat sau testat înainte de administrarea dozei.

Instrucțiunile de utilizare a dispozitivului de administrare incluse în prospect trebuie urmate cu atenție.

După folosire, flaconul cu glucagon pentru administrare intranasală și tubul se vor arunca.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1406/001

EU/1/19/1406/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: <{ZZ luna AAAA}>

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{ZZ luna AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.