

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Baqsimi 3 mg neuspoeder in verpakking voor éénmalig gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke verpakking voor éénmalig gebruik levert neuspoeder met 3 mg glucagon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neuspoeder in verpakking voor éénmalig gebruik (neuspoeder).

Wit tot bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Baqsimi is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 4 jaar en ouder met diabetes mellitus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 4 jaar en ouder
De aanbevolen dosis is 3 mg glucagon toegediend in één neusgat.

Ouderen (≥ 65 jaar)
Er is geen dosisaanpassing vereist op basis van leeftijd.

De beschikbaarheid van effectiviteits- en veiligheidsdata is minimaal voor patiënten van 65 jaar en is afwezig voor patiënten van 75 jaar en ouder.

Nier- en leverfunctiestoornissen
Dosisaanpassing is niet noodzakelijk op basis van nier- en leverfunctie.

Pediatrische patiënten 0 - < 4 jaar
De veiligheid en werkzaamheid van Baqsimi bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 4 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor nasaal gebruik. Glucagon neuspoeder wordt toegediend in één neusgat. Glucagon wordt passief geabsorbeerd door de slijmvliezen in de neus. Het is niet nodig om na het doseren te inhaleren of diep adem te halen.

Instructies voor het toedienen van glucagon neuspoeder

1. Verwijder de folie door aan de rode strip te trekken.
2. Haal de verpakking voor éénmalig gebruik uit de koker. Druk de zuiger niet in voordat u klaar

- bent om de dosis toe te dienen.
3. Houd de verpakking voor éénmalig gebruik vast tussen vingers en duim. Niet uitproberen vóór gebruik omdat de verpakking slechts één dosis glucagon bevat en niet opnieuw gebruikt kan worden.
 4. Breng de tip van de verpakking voor éénmalig gebruik voorzichtig in één van de neusgaten totdat de vinger(s) de buitenkant van de neus raakt.
 5. Duw de zuiger helemaal in. Als de groene lijn niet meer zichtbaar is, is de dosis volledig toegediend.
 6. Als de persoon bewusteloos is, draai de persoon dan op zijn/haar zijde om verstikking te voorkomen.
 7. Na het toedienen van de dosis dient de verzorger meteen medische hulp in te roepen.
 8. Wanneer de patiënt heeft gereageerd op de behandeling, geeft u oraal koolhydraten om het leverglycogeen te herstellen en terugkeer van hypoglykemie te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Feochromocytoom (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Feochromocytoom

Bij aanwezigheid van een feochromocytoom kan glucagon de afgifte van catecholaminen uit de tumor stimuleren. Als de patiënt een enorme bloeddrukverhoging ontwikkelt, is toepassing van niet-selectieve α -adrenerge blokkade effectief gebleken voor het verlagen van de bloeddruk. Baqsimi is gecontra-indiceerd bij patiënten met een feochromocytoom (zie rubriek 4.3).

Insulinoom

Bij patiënten met een insulinoom kan toediening van glucagon eerst een toename in bloedglucose veroorzaken. Echter, de toediening van glucagon kan direct of indirect (via een initiële verhoging in bloedglucose) een overdadige insulinevrijgifte uit een insulinoom stimuleren en hypoglykemie veroorzaken. Een patiënt die symptomen van hypoglykemie ontwikkelt na een dosis glucagon, moet oraal of intraveneus glucose toegediend krijgen.

Overgevoeligheid en allergische reacties

Allergische reacties, zoals gemeld bij injecteerbare glucagon, kunnen optreden en omvatten onder meer algemene huiduitslag en in sommige gevallen anafylactische shock met ademhalingsproblemen en hypotensie. Als de patiënt moeilijkheden heeft met ademen, zorg dan onmiddellijk voor medische hulp.

Glycogeenvoorraad en hypoglykemie

Glucagon is alleen een effectieve behandeling voor hypoglykemie als er voldoende leverglycogeen aanwezig is. Omdat glucagon van beperkte of geen waarde is bij ondervoeding, bijnierinsufficiëntie, chronisch alcoholmisbruik of chronische hypoglykemie, dient bij deze aandoeningen behandeld te worden met glucose.

Om terugkeer van hypoglykemie te voorkomen, dienen wanneer de patiënt gereageerd heeft op behandeling orale koolhydraten gegeven te worden om het leverglycogeen te herstellen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Insuline

Insuline werkt antagonistisch ten opzichte van glucagon.

Indometacine

Bij gebruik met indometacine kan glucagon het vermogen om de bloedsuiker te laten stijgen verliezen of zelfs hypoglykemie veroorzaken.

Bètablokkers

Het is mogelijk te verwachten dat patiënten die bètablokkers gebruiken, een toename van polsslag en bloeddruk krijgen. Deze stijging is van voorbijgaande aard vanwege de korte halfwaardetijd van glucagon.

Behandeling met glucagon leidt tot vrijgifte van catecholaminen uit de bijnieren, en gelijktijdig gebruik van bètablokkers kan leiden tot ongehinderde alfa-adrenerge stimulatie met als gevolg een verhoging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Warfarine

Glucagon kan de antistollende werking van warfarine vergroten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen voortplantings- en vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd met glucagon neuspoeder.

Baqsimi kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Glucagon passeert de menselijke placentabarrière niet. Het gebruik van glucagon bij zwangere vrouwen met diabetes is gemeld en er zijn geen schadelijke effecten bekend op het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van de ongeboren vrucht en de neonat.

Borstvoeding

Baqsimi kan worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode. Glucagon wordt zeer snel uit de bloedstroom geklaard en daarom is de hoeveelheid die wordt uitgescheiden in moedermelk na behandeling van ernstige hypoglykemische reacties naar verwachting zeer klein. Omdat glucagon wordt afgebroken in het spijsverteringskanaal en niet kan worden geabsorbeerd in intacte vorm, zal het geen metabool effect hebben op het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met glucagon neuspoeder.

Onderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat glucagon geen verminderde vruchtbaarheid veroorzaakt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Baqsimi heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het vermogen van de patiënt om te reageren en zich te concentreren kan aangetast worden door hypoglykemie, wat een korte periode na de behandeling kan aanhouden. Dit kan een risico vormen in situaties waarin deze vaardigheden zeer belangrijk zijn, zoals autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn verhoogde traanproductie (36%), irritatie van de bovenste luchtwegen (34%), misselijkheid (27%), hoofdpijn (21%) en braken (16%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen staan in tabel 1 als MedDRA-voorkeursterm volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De bijbehorende frequentie categorie voor elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Frequentie van bijwerkingen van glucagon neuspoeder

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Dysgeusie	
Oogaandoeningen	Verhoogde traanproductie	Oculaire hyperemie Jeukende ogen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Irritatie van de bovenste luchtwegen ^a		
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken Misselijkheid		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus	
Onderzoeken		Verhoogde systolische bloeddruk ^b Verhoogde diastolische bloeddruk ^b	Verhoogde hartslag ^b

^a **Irritatie van de bovenste luchtwegen:** rinorroe, nasaal ongemak, verstopte neus, jeukende neus, niezen, irritatie van de keel, hoesten, epistaxis en parosmie

^b **Verhoging van hartslag en bloeddruk:** zoals beoordeeld aan de hand van metingen van vitale parameters. Frequenties zijn gebaseerd op verschuiving van waarden vóór de behandeling en waarden na de behandeling.

Immunogeniciteit

In totaal ontwikkelde 5,6% van de patiënten gedurende de behandeling antiglucagon antilichamen. Dit waren geen neutraliserende antilichamen en ze veroorzaakten geen vermindering van de werkzaamheid van glucagon, noch werden ze geassocieerd met de ontwikkeling van bijwerkingen tijdens de behandeling.

Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken wordt verwacht dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen hetzelfde zullen zijn als die bij volwassenen worden waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering kan de patiënt last krijgen van misselijkheid, braken, remming van de motiliteit van het maag-darmkanaal, verhoging van de bloeddruk en hartslag. In geval van vermoede overdosering kunnen de serumkaliumwaarden dalen en moet dit gemonitord en indien nodig gecorrigeerd worden. Als de patiënt een zeer grote bloeddrukverhoging ontwikkelt, is gebruik van niet-selectieve α -adrenerge blokkade effectief gebleken voor het verlagen van de bloeddruk voor de korte tijd dat controle nodig zou zijn (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: pancreashormonen, glycogenolytische hormonen, ATC-code: H04AA01.

Werkingsmechanisme

Glucagon verhoogt de concentratie van bloedglucose door het activeren van glucagonreceptoren in de lever, waardoor het de afbraak van glycogeen en de vrijgifte van glucose uit de lever stimuleert. Om een antihypoglykemisch effect met glucagon te bewerkstelligen is een voorraad glycogeen in de lever noodzakelijk.

Farmacodynamische effecten

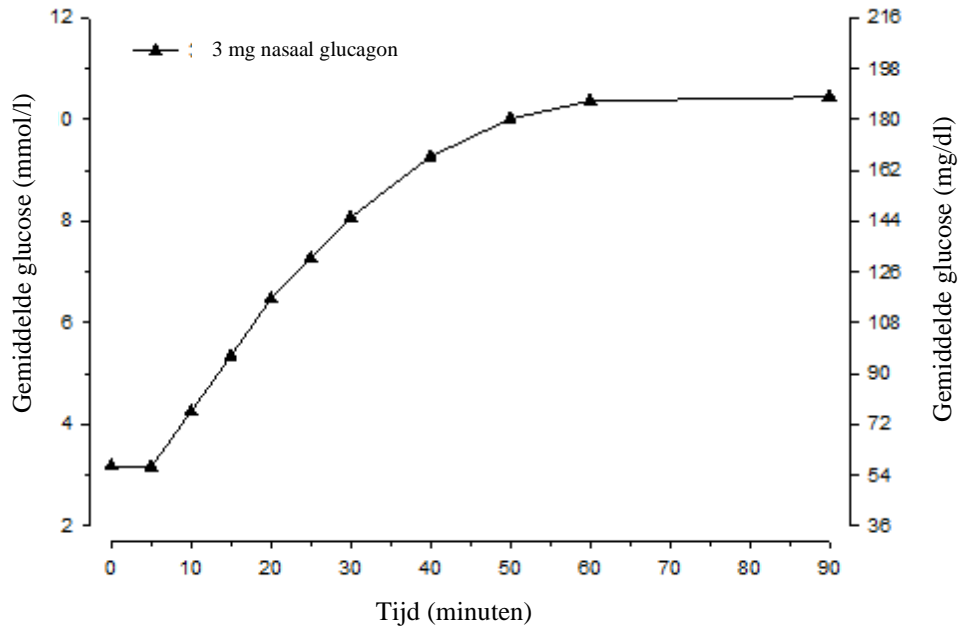
Geslacht en lichaamsgewicht hadden geen klinisch relevant effect op de farmacodynamiek van glucagon neuspoeder.

Na toediening van 3 mg glucagon neuspoeder aan volwassen patiënten met diabetes type 1, begonnen de glucosespiegels al na 5 minuten te stijgen (figuur 1). Na 10 minuten was de mediane glucosespiegel hoger dan 3,9 mmol/l (70 mg/dl). De gemiddelde maximale toename van glucose was 7,8 mmol/l (140 mg/dl).

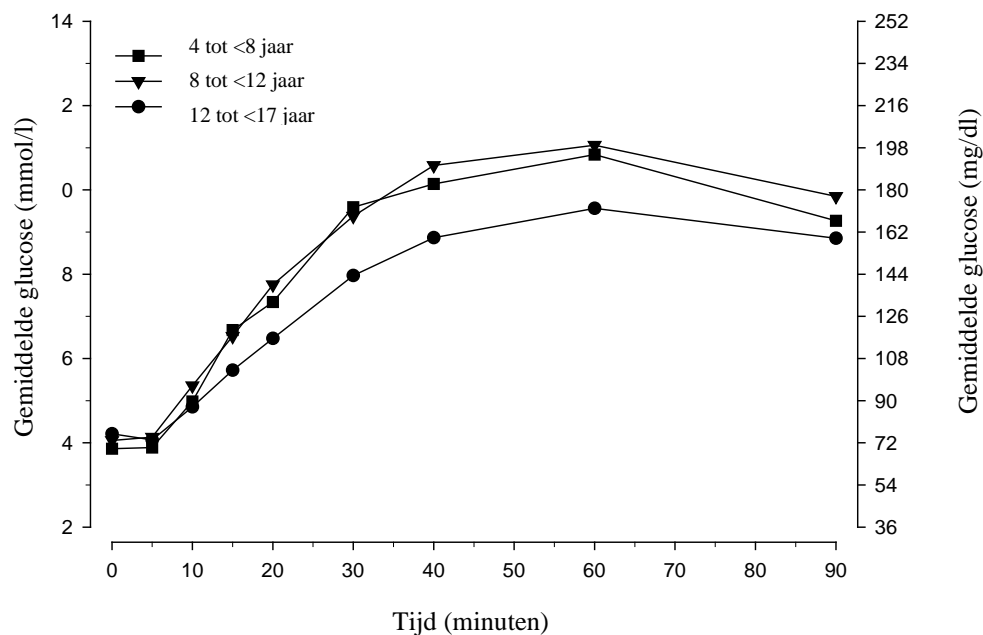
Bij pediatrie patiënten met diabetes type 1 (4 tot < 17 jaar) begonnen de glucosespiegels na toediening van 3 mg glucagon neuspoeder al na 5 minuten te stijgen (figuur 2), met een gemiddelde maximale toename van glucose van 5,7 mmol/l (102 mg/dl) tot 7,7 mmol/l (138 mg/dl).

Verkoudheid met een verstopte neus met of zonder gelijktijdig gebruik van een decongestivum had geen invloed op de farmacodynamiek van glucagon neuspoeder.

Figuur 1. Gemiddelde glucoseconcentratie in de tijd bij volwassen patiënten met type I-diabetes.



Figuur 2. Gemiddelde glucoseconcentratie in de tijd bij pediatrische patiënten met diabetes type 1.



Klinische werkzaamheid

De belangrijkste studie bij volwassenen was een gerandomiseerde, multicenter, open-label, cross-overstudie over 2 periodes bij volwassen patiënten met diabetes type 1 of diabetes type 2. De primaire doelstelling was het vergelijken van de werkzaamheid van een enkele dosis van 3 mg glucagon neuspoeder met een dosis van 1 mg intramusculair (i.m.) glucagon bij volwassen patiënten met diabetes type 1. Insuline werd gebruikt om bloedsuikerniveaus te verlagen naar het hypoglykemische bereik met als doelnadir een bloedglucose van < 2,8 mmol/l (< 50 mg/dl).

In de belangrijkste studie werden in totaal 83 patiënten geïncludeerd van 18 tot < 65 jaar oud. 77 patiënten hadden diabetes type 1, een gemiddelde leeftijd van 32,9 jaar en een gemiddelde duur van diabetes van 18,1 jaar, 45 patiënten (58%) waren vrouw. De gemiddelde leeftijd van patiënten met diabetes type 2 (n = 6) was 47,8 jaar, met een gemiddelde diabetesduur van 18,8 jaar en 4 patiënten (67%) waren vrouw.

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was het percentage patiënten bij wie de behandeling succesvol was, hetgeen werd gedefinieerd als een toename van bloedglucose tot $\geq 3,9$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) of een toename van $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) ten opzichte van het glucosenadir, binnen 30 minuten na het ontvangen van de studiemedicatie glucagon, zonder aanvullende acties om de bloedglucosespiegel te verhogen. Het glucosenadir werd gedefinieerd als de minimale glucosemeting op het moment van of binnen 10 minuten na toediening van glucagon.

Voor patiënten met diabetes type 1 was het gemiddelde nadir van bloedglucose 2,5 mmol/l (44,2 mg/dl) voor glucagon neuspoeder en 2,7 mmol/l (48,9 mg/dl) voor i.m. glucagon. Bij de behandelde patiënten die binnen 30 minuten succesvol werden behandeld, liet glucagon neuspoeder non-inferioriteit zien vs. i.m. glucagon met een omkering van insulinegeïnduceerde hypoglykemie van 98,7% bij patiënten die met glucagon neuspoeder werden behandeld en 100% bij patiënten die met i.m. glucagon werden behandeld (tabel 2). Alle patiënten voldeden aan de criteria van een succesvolle glucosebehandeling binnen 40 minuten. Bij alle patiënten met diabetes type 2 (100%) werd binnen 30 minuten een succesvolle behandeling bereikt.

De gemiddelde tijd tot behandelingsucces was respectievelijk 16,2 en 12,2 minuten in de glucagon neuspoeder- en i.m. glucagon 1 mg-behandelgroepen. De tijd tot behandelingsucces is de tijd van toediening van glucagon tot het bereiken van behandelingsucces bij de patiënt; hierbij is de tijd voor reconstitutie en voorbereiding van de intramusculaire injectie in de controlegroep niet inbegrepen.

30 minuten na toediening van glucagon hadden patiënten in de glucagon neuspoeder- en de i.m. glucagongroep een vergelijkbare verbetering in symptomen van hypoglykemie, geëvalueerd aan de hand van de Edinburgh Hypoglycaemia Symptom Questionnaire.

Tabel 2. Patiënten die succesvolle behandeling en andere glucosecriteria bereikten in de belangrijkste studie

	Diabetes type 1 (N = 75) ^a		Diabetes type 1 en type 2 (N = 80) ^a	
	glucagon neuspoeder 3 mg	i.m. glucagon 1 mg	glucagon neuspoeder 3 mg	i.m. glucagon 1 mg
Behandelsucces – n (%)	74 (98,7%)	75 (100%)	79 (98,8%)	80 (100%)
Vershil tussen behandelingen (2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval)^{b,c}	1,3% (-3,8%, 7,2%)		1,3% (-3,6%, 6,8%)	
Voldaan aan glucosecriterium – n (%)^d				
(i) $\geq 3,9$ mmol/l (≥ 70 mg/dl)	72 (97%)	74 (99%)	77 (97%)	79 (99%)
(ii) Toename van $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) t.o.v. het nadir	74 (100%)	75 (100%)	79 (100%)	80 (100%)
Zowel (i) als (ii)	72 (97%)	74 (99%)	77 (97%)	79 (99%)

a De populatie voor de analyse van de werkzaamheid bestond uit alle patiënten die beide doses van het onderzoeksgeneesmiddel kregen met een primaire uitkomst die kon worden beoordeeld.

b Vershil berekend als (succespercentage met i.m. glucagon) – (succespercentage met glucagon neuspoeder)^b

c 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) gebruikmakend van de onvoorwaardelijke, aannemelijke profielmethode gebaseerd op 'exacte' staartoppervlaktes; non-inferioriteitsmarge = 10%.

d Percentage gebaseerd op het aantal patiënten dat voldeed aan behandelsucces.

In een gelijksoortig opgezette klinische studie ter bevestiging werden 70 patiënten met diabetes type 1 geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 41,7 jaar (20-64 jaar) en een gemiddelde duur van diabetes van 19,8 jaar, waarvan 27 (39%) vrouw. Insuline werd gebruikt om bloedglucosespiegels te verlagen naar $< 3,3$ mmol/l (< 60 mg/dl).

Het gemiddelde nadir van bloedglucose was 3,0 mmol/l (54,2 mg/dl) bij glucagon neuspoeder en 3,1 mmol/l (55,7 mg/dl) bij i.m. glucagon. Glucagon neuspoeder liet non-inferioriteit zien vs. i.m. glucagon met een omkering van insulinegeïnduceerde hypoglykemie van 100% bij patiënten die met glucagon neuspoeder werden behandeld en 100% bij patiënten die met i.m. glucagon werden

behandeld (tabel 3). De gemiddelde tijd tot een behandelsucces was respectievelijk 11,4 en 9,9 minuten in de Baqsimi- en i.m. glucagon 1 mg-behandelgroepen

Tabel 3. Patiënten die behandelsucces en andere glucosecriteria bereikten in de studie ter bevestiging

	Type 1-diabetes (n = 66) ^a	
	glucagon neuspoeder 3 mg	i.m. glucagon 1 mg
Behandelsucces – n (%)	66 (100%)	66 (100%)
Vershil tussen behandelingen (2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval)^b	0% (-5,4%, 5,4%) ^c	
Voldaan aan glucosecriterium – n (%)		
(i) $\geq 3,9$ mmol/l (≥ 70 mg/dl)	66 (100%)	66 (100%)
(ii) Toename van $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) t.o.v. het nadir	66 (100%)	66 (100%)
Zowel (i) als (ii)	66 (100%)	66 (100%)

a De populatie voor de analyse van de werkzaamheid bestond uit alle patiënten die beide doses van het onderzoeksgeneesmiddel kregen met een primaire uitkomst die kon worden beoordeeld.

b Vershil berekend als (succespercentage met i.m. glucagon) – (succespercentage met glucagon neuspoeder); non-inferioriteitsmarge = 10%.

c 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) gebruikmakend van de onvoorwaardelijke,

aannemelijke profielmethode gebaseerd op 'exacte' staartoppervlaktes.

In een studie van ongeveer 6 maanden naar daadwerkelijk gebruik onder volwassenen, kregen 129 patiënten met diabetes type 1 (gemiddelde leeftijd: 46,6 jaar; leeftijdsgrenzen: 18 tot 71 jaar) en hun mantelzorgers ^{glucagon neuspoeder} voor de behandeling van matige of ernstige hypoglykemische voorvallen voor thuis of op het werk. In totaal werden door 69 patiënten, 157 matige of ernstige hypoglykemische voorvallen gemeld die werden opgenomen in de analyse van de werkzaamheid. Een episode van ernstige hypoglykemie werd gedefinieerd als een voorval waarbij de persoon met diabetes klinisch uitval ervoer (dat wil zeggen bewusteloosheid, convulsies, ernstige mentale desoriëntatie) tot het punt waarop de persoon afhankelijk was van externe hulp voor de behandeling van hypoglykemie. Een episode van matige hypoglykemie werd gedefinieerd als een voorval waarbij de persoon met diabetes tekenen had van neuroglycopenie (dat wil zeggen zwakte, moeite met spreken, dubbelzien, slaperigheid, onvermogen om zich te concentreren, wazig zicht, angst, honger, vermoeidheid of verwarring) en een bloedglucosemeter een waarde te zien gaf van ongeveer 60 mg/dl (3,3 mmol/l) of lager. In 151 (96,2%) van deze voorvallen werden patiënten binnen 30 minuten na toediening van ^{glucagon neuspoeder} wakker of keerden terug naar de normale status. In alle 12 (100%) ernstige voorvallen van hypoglykemie werden patiënten wakker, stopten de convulsies (7 voorvallen van 4 patiënten die convulsies hadden voor de dosis glucagon neuspoeder) of keerden terug naar de normale status binnen 5 tot 15 minuten na toediening van ^{glucagon neuspoeder}.

Pediatrische patiënten

De registratiestudie was een gerandomiseerde, multicenter klinische studie waarin ^{glucagon neuspoeder} werd geëvalueerd in vergelijking met i.m. glucagon bij kinderen en adolescenten met diabetes type 1. Glucagon werd toegediend nadat glucose een waarde bereikte van $< 4,4$ mmol/l (< 80 mg/dl) op de dag van toediening. De werkzaamheid werd beoordeeld op basis van het percentage patiënten met een toename van glucose van $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) ten opzichte van het glucosenadir binnen 30 minuten na toediening van glucagon.

48 patiënten werden geïncludeerd en kregen minstens één dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. De gemiddelde leeftijd in de cohort van jonge kinderen (4 tot < 8 jaar) was 6,5 jaar. In de cohort van

kinderen (8 tot < 12 jaar), was de gemiddelde leeftijd 11,1 jaar en in de cohort van jongeren (< 12 tot 17 jaar) was de gemiddelde leeftijd 14,6 jaar. In alle leeftijdsgroepen was de populatie voornamelijk mannelijk en blank.

In alle leeftijdsgroepen lieten 3 mg ^{glucagon neuspoeder} en i.m. glucagon 0,5 mg (kinderen onder 25 kg) of 1 mg (kinderen van 25 kg of meer) gelijke glykemische responsen zien. Alle patiënten (100%) in beide behandelgroepen over alle leeftijdsgroepen bereikten binnen 20 minuten na toediening van glucagon een toename van glucose van $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) ten opzichte van het glucosenadir.

De gemiddelde tijd om een glucosetoeename van $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) te bereiken was vergelijkbaar tussen ^{glucagon neuspoeder} en i.m. glucagon voor alle leeftijdsgroepen (tabel 4).

Tabel 4. Gemiddelde tijd om glucosetoeename te bereiken van $\geq 1,1$ mmol/l (≥ 20 mg/dl) ten opzichte van het nadir in de belangrijkste pediatrische studie

Toename ten opzichte van het nadir	Gemiddelde tijd post-glucagontoediening (minuten)					
	Jonge kinderen (4 tot < 8 jaar oud)		Kinderen (8 tot < 12 jaar oud)		Adolescenten (12 tot < 17 jaar oud)	
	i.m. glucagon ^a n = 6	glucagon neuspoeder 3 mg n = 12	i.m. glucagon ^a n = 6	glucagon neuspoeder 3 mg n = 12	i.m. glucagon ^a n = 12	glucagon neuspoeder 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 of 1 mg i.m. glucagon (op basis van het lichaamsgewicht)

In een pediatrisch onderzoek van ongeveer 6 maanden naar daadwerkelijk gebruik, kregen 26 patiënten in de leeftijd van 4 tot < 18 jaar met diabetes type 1 (gemiddelde leeftijd: 11,7 jaar; leeftijdsgrenzen: 5 tot 17 jaar) en hun verzorgers 3 mg ^{glucagon neuspoeder} voor de behandeling van matige tot ernstige hypoglykemische voorvallen, thuis of op school. In totaal werden door 14 patiënten 33 matige hypoglykemische voorvallen gemeld die werden opgenomen in de werkzaamheidsanalyse. Een episode van ernstige hypoglykemie werd gedefinieerd als een episode met symptomen van neuroglycopenie en een glucosespiegel onder 50 mg/dl (2,8 mmol/l). Een episode van matige hypoglykemie werd gedefinieerd als een episode waarbij het kind/de adolescent met diabetes symptomen en/of verschijnselen had van neuroglycopenie en een bloedglucosespiegel van ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l). In alle voorvallen, inclusief die van ernstige hypoglykemie (8 voorvallen bij 5 patiënten), hervonden patiënten binnen 5 tot 30 minuten na toediening van ^{glucagon neuspoeder} hun normale status.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Baqsimi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met ernstige hypoglykemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na absorptie van glucagon via nasale route werden na 15 minuten gemiddelde maximale plasmaspiegels bereikt van 6130 pg/ml.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van glucagon via de nasale route was ongeveer 885 l.

Biotransformatie

Het is bekend dat glucagon wordt afgebroken in de lever, nieren en het plasma.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van glucagon via de nasale route was ongeveer 38 minuten.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om de nier- of leverfunctiestoornis te beoordelen.

Pediatrische populatie

Bij pediatrische patiënten (4 tot < 17 jaar) werden gemiddelde maximale plasmaspiegels bereikt tussen de 15 en 20 minuten na absorptie van glucagon via de nasale route.

Verkoudheid en gebruik van decongestiva

Verkoudheid met een verstopte neus met of zonder gelijktijdig gebruik van een decongestivum had geen invloed op de farmacokinetiek via de nasale route.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek met nasaal glucagon op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en lokale verdraagbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Betadex (E459)
Dodecylfosfocholine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de verpakking voor éénmalig gebruik in de met folie omwikkelde koker totdat gebruik nodig is, om tegen vocht te beschermen.

Als de koker open is geweest, kan het zijn dat de verpakking voor éénmalig gebruik is blootgesteld aan vocht. Hierdoor werkt het geneesmiddel mogelijk niet zoals verwacht. Onderzoek de met folie omwikkelde koker periodiek. Als de koker geopend is, vervang het geneesmiddel dan.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking voor éénmalig gebruik bestaat uit polyethyleen en polypropyleen. De met folie omwikkelde koker bestaat uit polyethyleen en polypropyleen en bevat een droogmiddel.

Verpakkingsgrootten van 1 of 2 voorgevulde verpakkingen voor éénmalig gebruik. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing

Dit is een gebruiksklaar geneesmiddel en alleen voor éénmalig gebruik.

De verpakking (voor éénmalig gebruik) bevat slechts één dosis en er moet daarom niet ontlucht of getest worden voorafgaand aan gebruik.

De instructies voor gebruik in de bijsluiters in de verpakking van het geneesmiddel moeten zorgvuldig worden gevolgd.

Gooi de verpakking voor éénmalig gebruik nasale glucagon en de koker na gebruik weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar