AMPHASTAR FRANCE PHARMACEUTICALS

Baqsimi® 3 mg Nasenpulver

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Baqsimi® 3 mg Nasenpulver in einem Einzeldosisbehältnis.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Einzeldosisbehältnis gibt Nasenpulver ab, das 3 mg Glucagon enthält.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenpulver in einem Einzeldosisbehältnis (Nasenpulver)

Weißes bis nahezu weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Baqsimi ist angezeigt zur Behandlung von schwerer Hypoglykämie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr
Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg Glucagon, in ein Nasenloch verabreicht.

Ältere Patienten
Es ist keine altersbedingte Dosisanpassung erforderlich.

Es liegen nur sehr wenige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten ab 65 Jahren und keine bei Patienten ab 75 Jahren vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es ist keine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion
Es ist keine Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörungen erforderlich.

Kinder im Alter von 0 bis < 1 Jahr
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baqsimi bei Kindern im Alter von 0 bis < 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen diesbezüglich keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ausschließlich zur nasalen Anwendung. Glucagon-Nasenpulver wird in eines der Nasenlöcher verabreicht. Glucagon wird durch die nasale Mucosa passiv resorbiert. Es ist nicht notwendig, nach der Dosisabgabe zu inhalieren oder tief einzuatmen.

Patienten und Betreuungspersonen sollten über die Anzeichen und Symptome einer schweren Hypoglykämie aufgeklärt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihr persönliches Umfeld über Baqsimi und den Inhalt seiner Packungsbeilage zu informieren, da eine schwere Hypoglykämie die Unterstützung anderer erfordert, um sich zu regenerieren. Baqsimi sollte so schnell wie möglich verabreicht werden, wenn eine schwere Hypoglykämie bemerkt wird. Der Patient oder die Betreuungsperson sollte angewiesen werden, die Packungsbeilage zu lesen. Auf folgende Anweisungen sollte besonderen Wert gelegt werden:

Anweisungen für die Verabreichung von Glucagon-Nasenpulver

1. Entfernen Sie die geschweißte Folie durch Ziehen am roten Streifen.
2. Nehmen Sie das Einzeldosisbehältnis aus dem Röhrchen. Drücken Sie nicht den Kolben, bevor Sie bereit sind, die Dosis zu verabreichen.
3. Halten Sie das Einzeldosisbehältnis zwischen Fingern und Daumen. Da es nur eine Dosis Glucagon beinhaltet und nicht wiederverwendet werden kann, testen Sie es bitte nicht vor der Anwendung.
4. Schieben Sie die Spitze des Einzeldosisbehältnisses behutsam in eines der Nasenlöcher, bis die Finger die Außenseite der Nase berühren.
5. Drücken Sie den Kolben vollständig durch. Die Dosis wurde vollständig verabreicht, wenn der grüne Streifen nicht mehr sichtbar ist.
6. Falls die Person bewusstlos ist, drehen Sie sie auf die Seite, um ein Ersticken zu verhindern.
7. Nach Verabreichen der Dosis soll die hilfeleistende Person sofort medizinische Hilfe anfordern.
8. Wenn der Patient auf die Behandlung angesprochen hat, verabreichen Sie oral Kohlenhydrate, um das Leberglykogen wieder aufzufüllen und eine erneute Hypoglykämie zu verhindern.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Phäochromozytom

Im Falle eines Phäochromozytoms kann Glucagon eine Katecholamin-Ausschüttung aus dem Tumor auslösen. Im Falle einer drastischen Blutdruckerhöhung kann die Gabe von nicht-selektiven α-Blockern nachweislich eine wirksame Blutdrucksenkung bewirken. Baqsimi ist bei Patienten mit Phäochromozytom kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Insulinom

Bei Patienten mit einem Insulinom kann die Verabreichung von Glucagon eine initiale Erhöhung der Blutglucose verursachen. Eine Glucagongabe kann jedoch direkt oder indirekt (durch eine initiale Erhöhung der Blutglucose) zu einer überhöhten Insulinausschüttung aus dem Insulinom und damit zu einer Hypoglykämie führen. Einem Patienten, der nach Gabe einer Dosis Glucagon Symptome einer Hypoglykämie entwickelt, sollte Glucose oral oder intravenös verabreicht werden.

Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, die mit injizierbarem Glucagon berichtet wurden, können auftreten und einen generalisierten Hautausschlag und in einigen Fällen auch einen anaphylaktischen Schock mit Atembeschwerden sowie niedrigen Blutdruck bedingen. Falls beim Patienten Atembeschwerden auftreten, ist sofort ärztliche Hilfe einzuholen.

Glykogenspeicher und Hypoglykämie

Glucagon ist nur dann bei der Behandlung einer Hypoglykämie wirksam, wenn genügend Leberglykogen vorhanden ist. Da Glucagon im Falle von Hunger, einer Nebenniereninsuffizienz, einem chronischen Alkoholmissbrauch oder einer chronischen Hypoglykämie wenig bis gar nicht wirkt, sollte in solchen Fällen mit Glucose behandelt werden.

Um eine erneute Hypoglykämie zu vermeiden, sollten Kohlenhydrate oral verabreicht werden, um das Leberglykogen wiederaufzufüllen, wenn der Patient auf die Behandlung angesprochen hat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Insulin

Insulin wirkt antagonistisch zu Glucagon.

Indometacin

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Indometacin kann Glucagon seine Fähigkeit, den Blutglucosespiegel zu erhöhen, verlieren oder sogar eine Hypoglykämie verursachen.

Beta-Blocker

Bei Patienten, die Beta-Blocker einnehmen, könnte ein stärkerer Anstieg von Puls und Blutdruck auftreten, der aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Glucagon vorübergehend ist.

Eine Behandlung mit Glucagon resultiert in einer Katecholamin-Ausschüttung der Nebennieren; eine gleichzeitige Anwendung von Beta-Blockern könnte zu einer ungehinderten alpha-adrenergen Stimulation und folglich zu einem stärkeren Anstieg des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4).

Warfarin

Glucagon kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine Reproduktions- und Fertilitätsstudien mit Glucagon-Nasenpulver bei Tieren durchgeführt.

Baqsimi kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Glucagon passiert nicht die humane Plazentaschranke. Es wurde über die Anwendung von Glucagon bei schwangeren Frauen mit Diabetes berichtet und es sind keine schädlichen Auswirkungen in Bezug auf den Schwan-

gerschaftsverlauf und die Gesundheit des Ungeborenen und Neugeborenen bekannt.

Stillzeit

Baqsimi kann während der Stillzeit angewendet werden. Glucagon wird sehr schnell aus der Blutbahn ausgeschieden; daher ist zu erwarten, dass nach einer Behandlung von schweren hypoglykämischen Reaktionen die in die Muttermilch stillender Mütter ausgeschiedene Menge sehr gering ist. Da Glucagon im Verdauungstrakt abgebaut wird und nicht in intakter Form resorbiert werden kann, hat es keine metabolischen Effekte auf das Kind.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Glucagon-Nasenpulver durchgeführt.

Studien an Ratten zeigten, dass Glucagon die Fertilität nicht beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Baqsimi hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann aufgrund einer Hypoglykämie, die noch für eine kurze Zeitdauer nach der Behandlung fortbestehen kann, herabgesetzt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten besonders wichtig sind, wie zum Beispiel beim Lenken eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen, ein Risiko darstellen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind erhöhter Tränenfluss (36%), Reizung der oberen Atemwege (34%), Nausea (27%), Kopfschmerz (21%) und Erbrechen (16%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach bevorzugtem Begriff nach MedDRA aufgelistet, nach Systemorganklassen gruppiert und nach abnehmender Häufigkeit geordnet. Die entsprechenden Häufigkeitsangaben für jede Nebenwirkung basieren auf folgenden Häufigkeitsdefinitionen: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Immunogenität

Insgesamt entwickelten 5,6% der Patienten therapiebedingte Anti-Glucagon-Antikörper. Diese Antikörper wirkten nicht neutralisierend und wurden weder mit einer Verminderung der Wirksamkeit von Glucagon noch mit dem Auftreten therapiebedingter Nebenwirkungen in Verbindung gebracht.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf den Daten klinischer Studien sind bei Kindern im Alter von 1 Jahr und darüber die gleichen Häufigkeiten, Arten und Schweregrade von Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen zu erwarten.

Tabelle 1. Häufigkeit von Nebenwirkungen von Glucagon-Nasenpulver

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Dysgeusie (Geschmacksstörung)	
Augenerkrankungen	Erhöhter Tränenfluss	Okuläre Hyperämie Pruritus der Augen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Reizung der oberen Atemwege[a]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Nausea		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	
Untersuchungen		Erhöhter systolischer Blutdruck[b] Erhöhter diastolischer Blutdruck[b]	Erhöhte Herzfrequenz[b]

[a] **Reizung der oberen Atemwege:** Rhinorrhoe, Beschwerden im Bereich der Nase, verstopfte Nase, nasaler Pruritus, Niesen, Reizung im Rachen, Husten, Epistaxis, Parosmie (Geruchsstörung)

[b] **Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck:** Bewertet anhand der Messung der Vitalparameter. Die Häufigkeiten basieren auf den Abweichungen zwischen den Werten vor und nach der Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung kann es bei Patienten zu Nausea, Erbrechen, Hemmung der gastrointestinalen Motilität, Erhöhung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz kommen. Bei einer vermuteten Überdosierung kann es zu einem Abfall von Serumkalium kommen, der überwacht und bei Bedarf korrigiert werden muss. Bei einem markanten Blutdruckanstieg hat sich die Anwendung von nicht-selektiven α-Blockern für den kurzen Zeitraum, in dem eine Kontrolle nötig war, als wirksam erwiesen, um den Blutdruck zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pankreashormone, glykogenolytische Hormone, ATC Code: H04AA01

Wirkmechanismus

Glucagon erhöht die Blutglucosekonzentration durch Aktivierung der Glucagon-Rezeptoren in der Leber, wodurch ein Glykogenabbau und eine Glucose-Freisetzung durch die Leber stimuliert wird. Hepatische Glykogenspeicher sind notwendig, damit Glucagon einen anti-hypoglykämischen Effekt erzielen kann.

Pharmakodynamische Wirkungen

Geschlecht und Körpergewicht hatten keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakodynamik von Glucagon-Nasenpulver.

Nach Verabreichen von 3 mg Glucagon-Nasenpulver bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes begann der Glucosespiegel bereits nach 5 Minuten zu steigen (siehe Abbildung 1 auf Seite 3). Nach 10 Minuten betrug der mediane Glucosespiegel über 3,9 mmol/l (70 mg/dl). Der mittlere maximale Glucoseanstieg betrug 7,8 mmol/l (140 mg/dl).

Bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes (im Alter von 1 bis < 17 Jahre) begann der Glucosespiegel nach Verabreichen von 3 mg Glucagon-Nasenpulver bereits nach 5 Minuten zu steigen, mit einem mittleren maximalen Glucoseanstieg von 5,7 mmol/l (102 mg/dl) bis 7,7 mmol/l (138 mg/dl). Der mittlere maximale Glucoseanstieg vom Ausgangswert war 7,33 mmol/l (132 mg/dl) (1 bis < 4 Jahre), 7,67 mmol/l (138 mg/dl) (4 bis < 8 Jahre), 7,39 mmol/l (133 mg/dl) (8 bis < 12 Jahre), und 5,67 mmol/L (102 mg/dl) (12 bis < 17 Jahre) (siehe Abbildung 2 auf Seite 3).

Eine Erkältung mit verstopfter Nase mit oder ohne gleichzeitige Anwendung eines abschwellenden Mittels hatte keinen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Glucagon-Nasenpulver.

Klinische Wirksamkeit

Die Zulassungsstudie bei Erwachsenen war eine randomisierte, multizentrische, offene, 2-phasige Crossover-Studie bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes. Das primäre Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit einer 3 mg Einzeldosis von Glucagon-Nasenpulver mit einer 1 mg Dosis von intramuskulär verabreichtem Glucagon bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes. Insulin wurde angewendet, um den Blutglucosespiegel auf den hypoglykämischen Bereich mit einem Ziel-Nadir (Tiefst-

Abbildung 1. Mittlere Glucosekonzentration im Zeitverlauf bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes

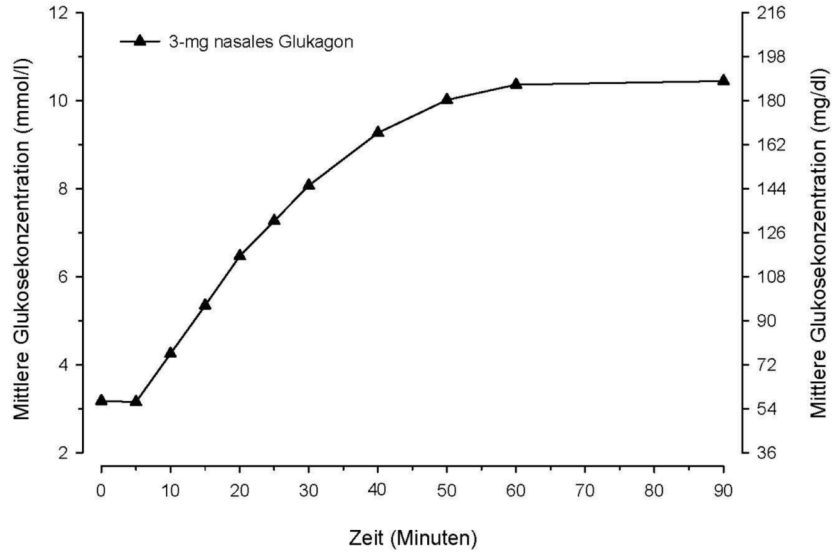
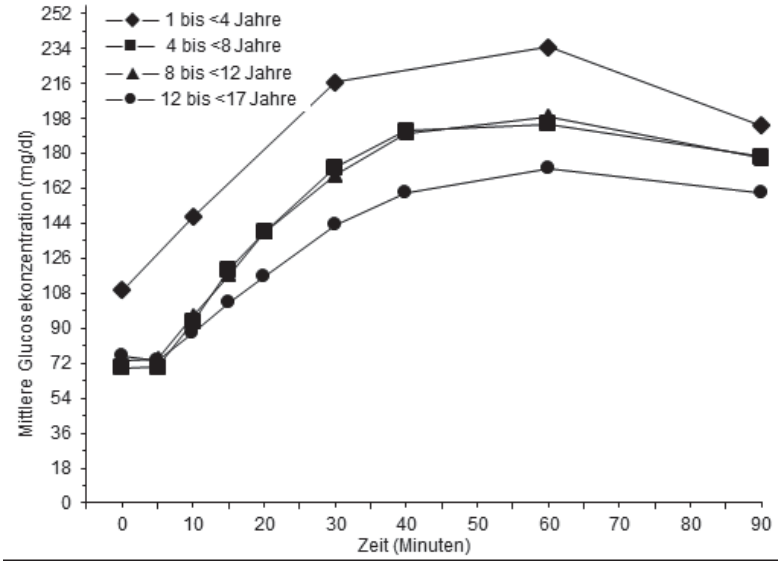


Abbildung 2. Mittlere Glucosekonzentration im Zeitverlauf bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes



wert) für Blutglucose von < 2,8 mmol/l (< 50 mg/dl) zu senken.

Die Zulassungsstudie umfasste insgesamt 83 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren. 77 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 32,9 Jahren hatten Typ 1 Diabetes mit einer mittleren Diabetesdauer von 18,1 Jahren; 45 (58%) dieser Patienten waren weiblich. Das Durchschnittsalter von Patienten mit Typ 2 Diabetes (n = 6) betrug 47,8 Jahre mit einer mittleren Diabetesdauer von 18,8 Jahren; 4 (67%) dieser Patienten waren weiblich.

Der primäre Wirksamkeitsparameter war der Anteil an Patienten, die einen Behandlungserfolg erzielten. Dieser wurde definiert als Anstieg der Blutglucose auf ≥ 3,9 mmol/l (≥ 70 mg/dl) oder als Anstieg um ≥ 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl) vom Glucosetiefstwert innerhalb von 30 Minuten nach Erhalt des Studienglucagons, ohne zusätzliche Maßnahmen zur Erhöhung des Blutglucosespiegels. Der Glucosetiefstwert wurde definiert als der niedrigste Glucosemesswert bei oder innerhalb von 10 Minuten nach der Glucagongabe.

Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes betrug der mittlere Blutglucosetiefstwert 2,5 mmol/l (44,2 mg/dl) für Glucagon-Nasenpulver und 2,7 mmol/l (48,9 mg/dl) für intramuskuläres Glucagon. Glucagon-Nasenpulver zeigte eine Nichtunterlegenheit gegenüber intramuskulärem Glucagon bei der Umkehr einer Insulin-induzierten Hypoglykämie, wobei bei 98,7% der mit Glucagon-Nasenpulver behandelten Patienten und bei 100% der mit intramuskulärem Glucagon behandelten Patienten ein Behandlungserfolg innerhalb von 30 Minuten erzielt werden konnte (siehe Tabelle 2 auf Seite 4). Alle Patienten erfüllten die Glucosebehandlungs-Erfolgskriterien innerhalb von 40 Minuten. Bei allen Patienten mit Typ 2 Diabetes (100%) konnte innerhalb von 30 Minuten ein Behandlungserfolg erzielt werden.

Die mittlere Zeit bis zum Behandlungserfolg betrug 16,2 bzw. 12,2 Minuten in den jeweiligen Behandlungsgruppen mit Glucagon-Nasenpulver bzw. 1 mg intramuskulärem Glucagon. Die Zeit bis zum Behandlungserfolg umfasst die Zeit von der Glucagongabe bis zum Zeitpunkt, an dem beim Patienten ein Behandlungserfolg erzielt wurde; sie umfasst nicht die Zeit für die Rekonstitution und Vorbereitung der intramuskulären Injektion in der Kontrollgruppe.

Bei Bewertung anhand des Edinburgh-Hypoglykämie-Symptom-Fragebogens zeigten sowohl Patienten der Glucagon-Nasenpulver- als auch der intramuskulären Glucagon-Gruppe 30 Minuten nach Glucagongabe eine ähnliche Verbesserung der Hypoglykämiesymptome.

An einer ähnlich aufgebauten konfirmatorischen klinischen Studie nahmen 70 Patienten mit Typ 1 Diabetes mit einem Durchschnittsalter von 41,7 Jahren (20–64 Jahre) und einer mittleren Diabetesdauer von 19,8 Jahren teil. 27 (39%) dieser Patienten waren weiblich. Mittels Insulin wurde der Blutglucosespiegel auf < 3,3 mmol/l (< 60 mg/dl) reduziert.

Der mittlere Blutglucose-Nadir betrug 3,0 mmol/l (54,2 mg/dl) für Glucagon-Nasenpulver und 3,1 mmol/l (55,7 mg/dl) für intramuskuläres Glucagon. Glucagon-Nasenpulver zeigte eine Nichtunterlegenheit gegenüber intramuskulärem Glucagon bei der Umkehr einer Insulin-induzierten Hypoglykämie, wobei bei 100% der mit Glucagon-Nasenpulver behandelten Patienten und bei 100% der mit intramuskulärem Glucagon behandelten Patienten ein Behandlungserfolg erzielt werden konnte (siehe Tabelle 3 auf Seite 4). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungserfolg war 11,4 Minuten bzw. 9,9 Minuten in den jeweiligen Behandlungsgruppen mit Glucagon-Nasenpulver bzw. intramuskulärem Glucagon 1 mg.

In einer etwa 6-monatigen „Real World"-Studie bei Erwachsenen wurde 129 Patienten mit Typ 1 Diabetes (Durchschnittsalter: 46,6 Jahre; Bereich 18 bis 71 Jahre) und ihren Betreuungspersonen Glucagon-Nasenpulver zur Verfügung gestellt, um mittelschwere bis schwere Hypoglykämie-Ereignisse zu Hause oder im Arbeitsumfeld zu behandeln. Insgesamt 157 mittelschwere oder schwere Hypoglykämie-Ereignisse, die von 69 Patienten berichtet wurden, wurden in die Wirksamkeitsanalyse inkludiert. Eine Episode von schwerer Hypoglykämie wurde definiert als eine Episode, in der eine Person mit Diabetes klinisch handlungsunfähig (d. h. Bewusstlosigkeit, Krämpfe, schwere mentale Desorientierung) ist, bis hin zu dem Punkt, an dem die Person Unterstützung durch Dritte benötigt, um die Hypoglykämie zu behandeln. Eine Episode mittelschwerer Hypoglykämie wurde definiert als eine Episode, in der eine Person mit Diabetes Anzeichen einer Neuroglykopenie (d. h. Schwäche, Sprachschwierigkeiten, Doppeltsehen, Benommenheit, Konzentrationsstörung, verschwommenes Sehen, Angst, Hunger, Müdigkeit oder Verwirrtheit) zeigte und einen vom Blutzuckermessgerät angezeigten Wert von etwa 60 mg/dl (3,3 mmol/l) oder weniger hatte. In 151 Fällen (96,2%) kamen die Patienten innerhalb von 30 Minuten nach Verabreichen

Tabelle 2. Patienten mit Behandlungserfolg und mit Erfüllung anderer Glucose-kriterien in der Zulassungsstudie

	Typ 1 Diabetes (n = 75)[a]		Typ 1 und Typ 2 Diabetes (n = 80)[a]	
	Glucagon-Nasenpulver 3 mg	intramuskuläres Glucagon 1 mg	Glucagon-Nasenpulver 3 mg	intramuskuläres Glucagon 1 mg
Behandlungserfolg – n (%)	74 (98,7%)	75 (100%)	79 (98,8%)	80 (100%)
Behandlungsunterschied (2-seitiges 95% Konfidenz-intervall)[b, c]	1,3% (–3,8%; 7,2%)		1,3% (–3,6%; 6,8%)	
Glucose Kriterium erreicht – n (%)[d]				
(i) ≥ 3,9 mmol/l (≥ 70 mg/dl)	72 (97%)	74 (99%)	77 (97%)	79 (99%)
(ii) Anstieg um ≥ 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl) gegenüber Nadir	74 (100%)	75 (100%)	79 (100%)	80 (100%)
Sowohl (i) als auch (ii)	72 (97%)	74 (99%)	77 (97%)	79 (99%)

[a] Die Population der Wirksamkeitsanalyse umfasste alle Patienten, die beide Dosen der Studienmedikation erhielten und ein evaluierbares primäres Ergebnis zeigten.
[b] Differenz berechnet aus (Prozentsatz des Erfolgs mit intramuskulärem Glucagon) – (Prozentsatz des Erfolgs mit Glucagon-Nasenpulver).
[c] 2-seitiges 95% Konfidenzintervall (KI) bei Verwendung der unbedingten Profile-Likelihood Methode basierend auf „exakten" Randbereichen; Nichtunterlegenheitsgrenze = 10%.
[d] Prozentsatz basierend auf der Anzahl von Patienten, bei denen ein Behandlungserfolg erzielt wurde.

Tabelle 3. Patienten mit Behandlungserfolg und mit Erfüllung anderer Glucose-kriterien in der konfirmatorischen Studie

	Typ 1 Diabetes (n = 66)[a]	
	Glucagon-Nasenpulver 3 mg	intramuskuläres Glucagon 1 mg
Behandlungserfolg – n (%)	66 (100%)	66 (100%)
Behandlungsunterschied (2-seitiges 95% Konfidenzintervall)[b, c]	0% (–5,4%; 5,4%)	
Glucose Kriterium erreicht – n (%)		
(i) ≥ 3,9 mmol/l (≥ 70 mg/dl)	66 (100%)	66 (100%)
(ii) Anstieg um ≥ 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl) gegenüber Nadir	66 (100%)	66 (100%)
Sowohl (i) als auch (ii)	66 (100%)	66 (100%)

[a] Die Population der Wirksamkeitsanalyse umfasste alle Patienten, die beide Dosen der Studienmedikation erhielten und ein evaluierbares primäres Ergebnis zeigten.
[b] Differenz berechnet als (Prozentsatz des Erfolgs mit intramuskulärem Glucagon) – (Prozentsatz des Erfolgs mit Glucagon-Nasenpulver); Nichtunterlegenheitsgrenze = 10%.
[c] 2-seitiges 95% Konfidenzintervall (KI) bei Verwendung der unbedingten Profile-Likelihood Methode basierend auf „exakten" Randbereichen.

von Glucagon-Nasenpulver wieder zu sich oder erreichten einen normalen Zustand. Bei allen 12 schweren Hypoglykämiefällen (100%) kamen die Patienten innerhalb von 5 bis 15 Minuten nach Verabreichen von Glucagon-Nasenpulver wieder zu sich, hörten auf zu krampfen (bei 7 Ereignissen von 4 Patienten mit Krampfanfällen vor der Gabe von Glucagon-Nasenpulver) oder kehrten in einen normalen Zustand zurück.

Kinder und Jugendliche

Die Zulassungsstudie bei Kindern und Jugendlichen war eine randomisierte, multizentrische, klinische Studie, die Glucagon-Nasenpulver mit intramuskulärem Glucagon bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes verglich. Glucagon wurde verabreicht, nachdem der Glucosewert am Dosistag einen Wert von < 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl) erreichte. Die Wirksamkeit wurde basierend auf dem Prozentsatz der Patienten mit einem Glucoseanstieg von ≥ 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl) vom Glucosetiefstwert innerhalb von 30 Minuten nach der Glucagongabe untersucht.

48 Patienten wurden eingeschlossen und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Das Durchschnittsalter in der Kinder-Kohorte (4 bis < 8 Jahre) betrug 6,5 Jahre. In der Kinder-Kohorte (8 bis < 12 Jahre) betrug das Durchschnittsalter 11,1 Jahre und in der Jugendlichen-Kohorte (12 bis < 17 Jahre) betrug das Durchschnittsalter 14,6 Jahre. In allen Altersgruppen war die Population überwiegend männlich und weißer Hautfarbe.

In allen Altersgruppen zeigten 3 mg Glucagon-Nasenpulver und intramuskuläres Glucagon 0,5 mg (Kinder unter 25 kg) oder 1 mg (Kinder mit 25 kg oder mehr) ein ähnliches glykämisches Ansprechen. Alle (100%) Patienten in beiden Behandlungsarmen in allen Altersgruppen erzielten innerhalb von 20 Minuten nach Verabreichen von Glucagon einen Glucoseanstieg von ≥ 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl), ausgehend vom Glucosetiefstwert.

Die mittlere Zeitdauer, um einen Glucoseanstieg von ≥ 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl) zu erreichen, war mit Glucagon-Nasenpulver und intramuskulärem Glucagon für alle Altersgruppen ähnlich (siehe Tabelle 4 auf Seite 5).

In einer etwa 6-monatigen „Real World"-Studie bei Kindern und Jugendlichen wurde 3 mg Glucagon-Nasenpulver an 26 Patienten im Alter zwischen 4 und 18 Jahren mit Typ 1 Diabetes (Durchschnittsalter: 11,7 Jahre; von 5 bis 17 Jahren) und deren Betreuungspersonen ausgegeben, um mittelschwere bis schwere Hypoglykämiefälle zu Hause oder im Schulumfeld zu behandeln. Insgesamt 33 mittelschwere Hypoglykämiefälle, die von 14 Patienten berichtet wurden, wurden in die Wirksamkeitsanalyse inkludiert. Eine Episode von schwerer Hypoglykämie wurde definiert als eine Episode mit Symptomen einer Neuroglykopenie und einem Glucosewert unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l). Eine Episode von mittelschwerer Hypoglykämie wurde definiert als eine Episode, in der Kinder/Jugendliche mit Diabetes Symptome und/oder Anzeichen einer Neuroglykopenie und einen Blutglucosewert von ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) aufwiesen. In allen Fällen – einschließlich schwerer Hypoglykämiefälle (8 Fälle bei 5 Patienten) – kehrten die Patienten innerhalb von 5 bis 30 Minuten nach Verabreichen von Glucagon-Nasenpulver in einen normalen Zustand zurück.

In einer offenen, multizentrischen pädiatrischen Phase-1-Studie wurde die Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis von 3 mg nasalem Glucagon (NG) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis < 4 Jahren mit Typ-1-Diabetes untersucht. Sieben Patienten wurden in die Studie aufgenommen, alle erhielten die geplante 3-mg-Dosis des Studienmedikaments und schlossen die Studie ab. Den Teilnehmern wurde empfohlen, vor der Verabreichung über Nacht zu fasten, um bei der Verabreichung den Zielblutzuckerwert von 70 bis 140 mg/dl (3,9 bis 7,8 mmol/l) zu erreichen. Die Wirksamkeit wurde anhand des Prozentsatzes der Patienten bewertet, die innerhalb von 30 Minuten nach der Baqsimi-Verabreichung einen Glucoseanstieg von ≥ 1,1 mmol/l (20 mg/dl) gegenüber dem Glucosetiefstwert hatten. Alle (100 %) Patienten erreichten innerhalb von 30 Minuten nach der Verabreichung von Glucagon einen Glucoseanstieg von ≥ 1,1 mmol/l (20 mg/dl) gegenüber dem Glucosetiefstwert. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen eines Glucoseanstiegs von ≥ 1,1 mmol/l (20 mg/dl) für Baqsimi betrug 15,6 Minuten (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

Tabelle 4. Mittlere Zeit in der pädiatrischen Zulassungsstudie, um einen Glucoseanstieg von ≥ 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl) ausgehend vom Tiefstwert zu erreichen

Anstieg vom Nadir	Mittlere Zeit nach der Glucagongabe (Minuten)					
	Kinder (4 bis < 8 Jahre)		Kinder (8 bis < 12 Jahre)		Jugendliche (12 bis < 17 Jahre)	
	intramuskuläres Glucagon[a] n = 6	Glucagon-Nasenpulver 3 mg n = 12	intramuskuläres Glucagon[a] n = 6	Glucagon-Nasenpulver 3 mg n = 12	intramuskuläres Glucagon[a] n = 12	Glucagon-Nasenpulver 3 mg n = 12
≥ 1,1 mmol/l (≥ 20 mg/dl)	10,0	10,8	12,5	11,3	12,5	14,2

[a] 0,5 mg oder 1 mg intramuskuläres Glucagon (basierend auf dem Körpergewicht)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Glucagonresorption über die nasale Applikation erreichte nach 15 Minuten mittlere Spitzenplasmawerte von 6 130 pg/ml.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Glucagon betrug über die nasale Applikation ca. 885 l.

Biotransformation

Es ist bekannt, dass Glucagon in der Leber, den Nieren und im Plasma abgebaut wird.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Glucagon betrug über die nasale Applikation ca. 38 Minuten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formellen Studien zur Evaluierung von Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formellen Studien zur Evaluierung von Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 bis < 17 Jahre) erreichte die Glucagonresorption über die nasale Applikation mittlere Spitzenplasmawerte zwischen 10 und 20 Minuten.

Erkältung und Anwendung eines abschwellenden Mittels

Auf der Grundlage klinischer Daten bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ist keine signifikante Auswirkung auf die Reaktion zu erwarten, wenn die Nasengänge nicht frei sind, wie z. B. bei kleinen Kindern mit einer laufenden Nase, da die Glucagon-Exposition ausreicht, um trotz Schnupfen und/oder verstopfter Nase eine nahezu maximale Glucosereaktion zu erreichen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Betadex (E459)
O-Dodecylphosphocholin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Bewahren Sie das Einzeldosisbehältnis bis zur Anwendung in dem eingeschweißten Röhrchen auf, um es vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Einzeldosisbehältnis besteht aus Polyethylen und Polypropylen. Das eingeschweißte Röhrchen enthält Polyethylen und Polypropylen, das ein Trockenmittel beinhaltet.

Packungsgrößen mit 1 oder 2 Einzeldosisbehältnissen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendung

Es handelt sich um ein gebrauchsfertiges Arzneimittel nur zum einmaligen Gebrauch.

Das Einzeldosisbehältnis beinhaltet nur eine Dosis und darf daher vor der Anwendung nicht entlüftet oder getestet werden.

Die Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels in der Packungsbeilage müssen genau beachtet werden.

Wenn das Röhrchen bereits geöffnet wurde, könnte das Einzeldosisbehältnis Feuchtigkeit ausgesetzt worden sein. Das könnte dazu führen, dass das Arzneimittel nicht wie erwartet wirkt. Prüfen Sie das eingeschweißte Röhrchen von Zeit zu Zeit. Wenn das Röhrchen geöffnet wurde, ersetzen Sie das Arzneimittel.

Entsorgung

Entsorgen Sie das Glucagon Einzeldosisbehältnis und das Röhrchen nach der Anwendung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amphastar France Pharmaceuticals
Usine Saint Charles
Eragny Sur Epte
60590
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Dezember 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2024

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. Verkaufabgrenzung in Deutschland

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt