



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7315

BUENOS AIRES, 18 NOV 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013847-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita el nuevo nombre comercial y cambio de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal GLUCAGON LILLY / GLUCAGON (Origen ADNr), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 1mg, aprobado por Disposición autorizante N° 6575/99 y Certificado N° 48.312.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que lo solicitado se encuadra dentro del alcance de la Disposición N°: 857/89 de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para el cambio de nombre.

07



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7315

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un Certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 97 y 98 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GLUCAGON LILLY / GLUCAGON (Origen ADNr), a cambiar el nombre según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2º.- Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo 1º, aprobada por Certificado N° 48.312 y Disposición N° 6575/99, propiedad de la firma ELI

51

10/15



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010-Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7315

LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 39 a 42, 54 a 57 y 69 a 72, para los rótulos y de fojas 43 a 52, 58 a 67 y 73 a 82, para los prospectos.

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6575/99 los rótulos autorizados por las fojas 39 a 42 y los prospectos autorizados por las fojas 43 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.312 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-013847-10-0

DISPOSICION N° **7315**

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7315** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.312 y de acuerdo a lo solicitado por ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), la modificación de los datos característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre / Genérico/s: GLUCAGON LILLY / GLUCAGON (Origen ADNr), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 1mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6575/99.-

Tramitado por Expediente N°1-47-0000-007910-99-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Cambio de Nombre	GLUCAGON LILLY.-	R-GLUCAGON LILLY.-
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 6575/99.-	Rótulos de fs. 39 a 42, 54 a 57 y 69 a 72, corresponde desglosar de fs. 39 a 42. Prospectos de fs. 43 a 52, 58 a 67 y 73 a 82, corresponde desglosar de fs. 43 a 52.-

5.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a
ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), titular del
Certificado de Autorización N° 48.312 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de.....18 NOV 2010.....de 2010.

Expediente N°1-0047-0000-013847-10-0

DISPOSICION N°

7315

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7 3 1 5



PROYECTO DE MARBETE PARA ETIQUETA VIAL

r- Glucagon Lilly

Glucagon (Origen ADNr)

Solución

1 mg (1 Unidad)

inyectable

SC, IV, IM

**Fórmula: Glucagon (origen ADNr) (como clorhidrato) 1 mg
equivalente a 1U**

Lactosa

49mg

Reg. No.054M2000 SSA IV

Argentina: M.A por el M.S. Certificado No. 48312

Lote: XXXXXXX

Cad. XXXXXX

LILLY

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

Número de Versión: 01
Fecha de elaboración: 12 JUL. 2010

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

7315



PROYECTO DE MARBETE PARA ETIQUETA DILUYENTE

Jeringa prellenada con 1mL de Diluyente

r-Glucagon Lilly

1.0 mg

0.5mg

Fórmula: Glicerina 12 mg; ácido clorhídrico csp pH2.0; agua para inyección csp 1mL.

Lote: XXXXXXXX

Cad: XXXXXXXX

LILLY


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

7315



PROYECTO DE ROTULO

r- Glucagon Lilly

Glucagon (Origen ADNr)

Solución

1 mg

inyectable

Cada estuche contiene: Un frasco ampula/vial y una jeringa prellenada con diluyente.

Fórmula: El frasco ampula/vial con liofilizado contiene:

Glucagon (origen ADN recombinante)	1mg
equivalente a	1 U
excipientes c.s	

La jeringa con diluyente contiene

Vehículo c.s.p	1 ml
-----------------------	-------------

Dosis: La que el médico señale.

Vía de administración: Subcutánea, intravenosa o intramuscular

IMPORTANTE: Léase instructivo anexo

Consérvese a temperatura ambiente hasta 25 °C.

Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No retirar el sujetador de plástico de la jeringa. No se administre si el cierre ha sido violado.

Su venta requiere receta médica

Mantener fuera del alcance de los niños

Reg. No.054M2000 SSA IV

Lote: XXXXXXX

Cad. XXXXXX

Elaborado en E.U.A. por: Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN. 46285, E.U.A.

Distribuido en México por: Eli Lilly y Compañía de México, S.A. de C.V. Calz. de Tlalpan No. 2024, Col. Campestre

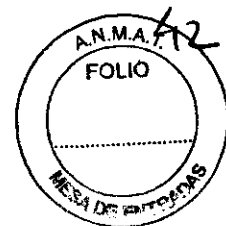
v 1.0 (12 JUL 2010)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

1/2


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

7315



Churubusco Del. Coyoacán, C.P. 04200, México D.F.

Industria Norteamericana
Importado en Argentina por: Eli Lilly Interamerica Inc.
(Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN)
Buenos Aires. Medicamento Autorizado por el Ministerio de
Salud. Certificado No. 48312. Dirección Técnica: Dr. Livio
Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

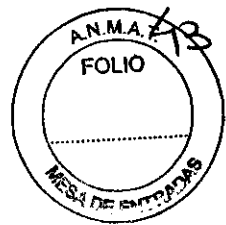
LILLY

v 1.0 (12 JUL 2010)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

2/2


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA



r- Glucagon Lilly
Glucagon (Origen ADNr)
Solución
1 mg
Inyectable

Lilly

Su venta requiere recete médica.
 Industria Norteamericana

FÓRMULA

Cada vial contiene:

Glucagon (origen ADN recombinante).....1 mg
 Lactosa.....49 mg

Cada jeringa prellenada de diluyente contiene:

Glicerina.....12 mg
 Acido clorhídrico csp..... pH 2,0
 Agua para inyección csp..... 1,0 ml

DESCRIPCIÓN

Glucagon para inyección (origen ADNr) es una hormona polipeptídica idéntica al glucagon humano que aumenta la glucosa sanguínea y relaja el músculo liso del tracto gastrointestinal. El glucagon es sintetizado a partir de una cepa de *Escherichia Coli* de laboratorio no patógena, que ha sido genéticamente modificada mediante el agregado del gen para la producción de glucagon. El glucagon consiste en un polipéptido de cadena única que contiene 29 residuos de aminoácido y tiene un peso molecular de 3.483. La fórmula empírica es $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$. A continuación se observa la secuencia primaria del glucagon:

His - Ser - Gln - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Tyr - Ser - Lys - Tyr - Leu - Asp -
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

Ser - Arg - Arg - Ala - Gln - Asp - Phe - Val - Gln - Trp - Leu - Met - Asn - Thr
 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29

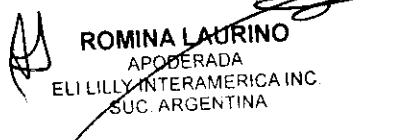
El glucagon cristalino es un polvo blanco a blanquecino, relativamente insoluble en agua a un pH inferior a 3 o superior a 9,5. El glucagon está disponible para uso por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea en un *kit* que contiene un frasco ampolla de glucagon estéril y una jeringa de diluyente estéril. Una Unidad Internacional de glucagon equivale a 1 mg de glucagon.¹

INDICACIONES Y USO

Para el tratamiento de la hipoglucemia: Glucagon está indicado como tratamiento para la hipoglucemia severa. Debido a que los pacientes con diabetes tipo 1 pueden tener un aumento en los niveles de glucosa sanguínea no tan manifiesto como el observado en pacientes con diabetes tipo 2 estables, deberán administrarse carbohidratos suplementarios ni bien sea posible, especialmente en pacientes pediátricos.

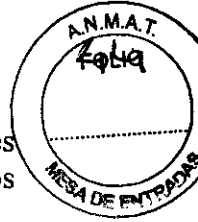
Para uso como ayuda diagnóstico: El glucagon está indicado como ayuda diagnóstica en el examen radiológico del estómago, del duodeno, del intestino delgado y del colon cuando la reducción de la motilidad intestinal fuera ventajosa. El glucagon es tan efectivo para este examen como las drogas anticolinérgicas. Cuando el glucagon es administrado concomitantemente con

V 1.0 (16JUL10)


 ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC.
 SUC. ARGENTINA


 MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

1/10



agentes anticolinérgicos, la respuesta no es significativamente mayor que cuando cada droga es administrada sola. Sin embargo, el agregado del agente anticolinérgico puede aumentar los efectos colaterales.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Glucagon aumenta la concentración de glucosa en sangre y se lo utiliza en el tratamiento de la hipoglucemia. Glucagon actúa solamente sobre el glucógeno hepático, convirtiéndolo en glucosa. La administración de glucagon por vía parenteral produce relajación de la musculatura lisa del estómago, del duodeno, del intestino delgado y del colon.

Farmacocinética- El glucagon ha sido evaluado luego de la administración intramuscular, subcutánea e intravenosa en voluntarios adultos. La administración intravenosa de glucagon demostró proporcionalidad farmacocinética con dosis entre 0,25 y 2,0 mg. Los cálculos sobre la base de una dosis de 1 mg demostraron un volumen de distribución reducido (promedio, 0,25 l/kg) y un *clearance* moderado (promedio 13,5 ml/min/kg). La vida media fue corta, la cual osciló de 8 a 18 minutos.

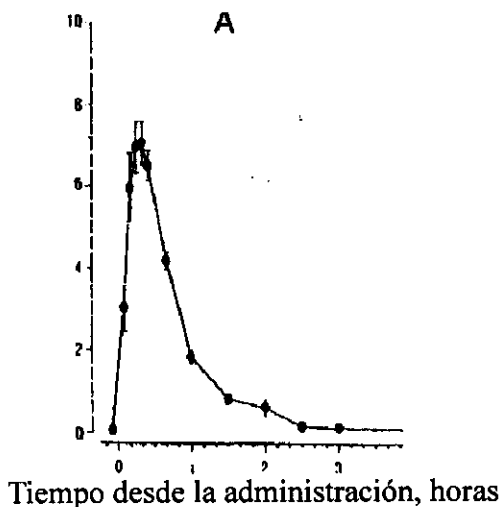
Se lograron concentraciones plasmáticas máximas de 7,9 ng/ml aproximadamente a los 20 minutos después de la administración subcutánea (ver Figura 1A). Con la administración intramuscular, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de 6,9 ng/ml aproximadamente a los 13 minutos luego de la administración. El glucagon se degrada completamente en el hígado, el riñón y el plasma. No se ha medido la excreción urinaria de glucagon intacto.

Farmacodinamia

En un estudio de 25 voluntarios, la administración de una dosis subcutánea de 1 mg de glucagon dio como resultado una concentración máxima promedio de glucosa de 136 mg/dl a los 30 minutos de la inyección (ver Figura 1B). Del mismo modo, luego de la inyección intramuscular, el nivel máximo promedio de glucosa fue de 138 mg/dl, lo cual ocurrió a los 26 minutos de la inyección. No se observó diferencia en la concentración máxima de glucosa en sangre entre el glucagon de origen animal y el de ADNr luego de la inyección subcutánea e intramuscular.

Figura 1 – Niveles promedio (± ES) de glucagon en suero y de glucosa en sangre luego de la inyección subcutánea de glucagon (1 mg) en 25 voluntarios normales.

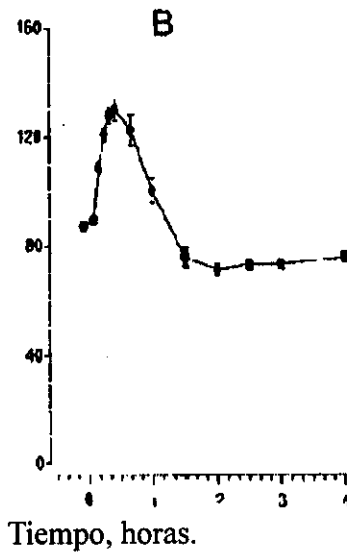
Concentraciones de glucagon,
ng/ml



Romina Laurino
ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC.
 SUC ARGENTINA

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Concentraciones de glucosa
Sanguínea, mg/ml



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Instrucciones Generales de Uso

- El diluyente se proporciona para ser utilizado únicamente en la preparación de glucagon para inyección parenteral y para ningún otro uso.
- No deberá utilizarse glucagon en concentraciones superiores a 1 mg/ml (1 unidad/ml).
- El glucagon reconstituido deberá ser utilizado de inmediato. **Desechar todo remanente.**
- Las soluciones de glucagon reconstituidas deberán ser utilizadas sólo si son translúcidas y de consistencia acuosa.
- Los productos medicinales de administración parenteral deberán ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración.

Instrucciones para el Tratamiento de la Hipoglucemia Severa: De ser posible, la hipoglucemia severa deberá ser tratada inicialmente con glucosa por vía intravenosa.

1. Si no puede utilizarse glucosa por vía parenteral, disolver el glucagon liofilizado utilizando la solución diluyente adjunta y usar de inmediato.
2. Para pacientes adultos y para pacientes pediátricos que pesen más de 44 libras (20 kg), administrar 1 mg (1 unidad) por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa.
3. Para pacientes pediátricos que pesen menos de 44 libras (20 kg), administrar 0,5 mg (0,5 unidades) o una dosis equivalente a 20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$.²⁻⁶
4. **Desechar todo remanente.**
5. En general el paciente reacciona dentro de los 15 minutos siguientes a la inyección de glucagon. Si la respuesta demora, no hay contraindicación para la administración de otra dosis de glucagon; sin embargo, en vista de los efectos nocivos cerebrales causados por la hipoglucemia, se deberá buscar ayuda de emergencia para la administración parenteral de glucosa.
6. Una vez que el paciente responde, se deberán administrar carbohidratos suplementarios para restaurar el glucógeno hepático y evitar hipoglucemia secundaria.



Instrucciones para Uso como Ayuda Diagnóstica: Disolver el glucagon liofilizado utilizando la solución diluyente adjunta y usar de inmediato. **Desechar todo remanente.** Las dosis de la siguiente tabla pueden ser administradas para producir relajación del estómago, del duodeno y del intestino delgado, según el comienzo y la duración del efecto requerido para el examen. Debido a que el estómago es menos sensible al efecto del glucagon, se recomienda administrar 0,5 mg (0,5 unidades) por vía intravenosa o 2 mg (2 unidades) por vía intramuscular.

Dosis	Vía de Administración	Tiempo para el Comienzo de Acción	Duración Aproximada del Efecto
0,25 – 0,5 mg (0,25-0,5 unidades)	IV	1 minuto	9-17 minutos
1 mg (1 unidad)	IM	8-10 minutos	12-27 minutos
2 mg* (2 unidades)	IV	1 minuto	22-25 minutos
2 mg* (2 unidades)	IM	4-7 minutos	21-32 minutos

- La administración de dosis de 2 mg (2 unidades) produce una mayor incidencia de náuseas y vómitos que dosis más bajas. Para el examen del colon, se recomienda administrar una dosis de 2 mg (2 unidades) por vía intramuscular aproximadamente 10 minutos antes del procedimiento. La relajación del colon y la reducción de la molestia para el paciente puede permitir al radiólogo realizar un examen más satisfactorio

CONTRAINDICACIONES

El uso de glucagon está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al mismo o en pacientes con feocromocitoma.

ADVERTENCIAS

Glucagon deberá ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes que indiquen insulinooma, feocromocitoma, o ambos. En pacientes con insulinooma, la administración intravenosa de glucagon puede producir un aumento inicial de la glucemia; sin embargo, debido al efecto hiperglucemiante del glucagon el insulinooma puede liberar insulina y causar subsiguientemente hipoglucemia. Un paciente que desarrolla síntomas de hipoglucemia luego de la administración de una dosis de glucagon deberá recibir glucosa por vía oral, intravenosa o por gavage, cualquiera sea el más conveniente. El glucagon exógeno estimula además la liberación de catecolaminas. En presencia de feocromocitoma, el glucagon puede provocar la liberación tumoral de catecolaminas, lo cual puede dar como resultado un aumento súbito y notable de la presión arterial. Si un paciente desarrolla un aumento repentino de la presión arterial, pueden administrarse por vía intravenosa entre 5 y 10 mg de mesilato de fentolamina con el fin de controlar la presión arterial. Se han observado reacciones alérgicas generalizadas, incluyendo urticaria, dificultad respiratoria e hipotensión en pacientes que recibieron glucagon por vía inyectable.

PRECAUCIONES

Generales – El glucagon es efectivo para el tratamiento de la hipoglucemia sólo en presencia de suficiente glucógeno hepático. Debido a que el glucagon es de escasa o ninguna utilidad en los estados de inanición, insuficiencia suprarrenal o hipoglucemia crónica, ante estas condiciones la hipoglucemia deberá ser tratada con glucosa.

Información para los Pacientes – Para las instrucciones que describen el método de preparación y de inyección de glucagon, indicar a los pacientes y a sus familiares que consulten la

Información para el Usuario adjunta. Recomendar al paciente y a sus familiares que aprendan la técnica de preparación de glucagon antes de que surja una emergencia. Indicar a los pacientes adultos que utilicen 1 mg (1 unidad) y la mitad de esta dosis (0,5 mg) [0,5 unidades] para pacientes pediátricos con un peso inferior a 44 libras (20 kg). Se deberá informar a los pacientes y a sus familiares las siguientes medidas para prevenir reacciones hipoglucémicas debidas a la insulina:

1. Uniformidad razonable de un día al otro con respecto a la dieta, a la insulina y al ejercicio.
2. Ajuste cuidadoso del programa de insulina de modo que el tipo (o los tipos) de insulina, dosis y momento (o momentos) de administración se adecue a cada paciente.
3. Control frecuente del nivel de glucosa en sangre u orina para poder prever un cambio en los requerimientos de insulina.
4. El paciente deberá llevar como rutina azúcar, caramelos u otro carbohidrato de fácil absorción para consumir ante el primer signo de aparición de una reacción

Para prevenir episodios de hipoglucemia severos, se deberá informar a los pacientes y a sus familiares acerca de los síntomas de hipoglucemia leve y cómo tratarla en consecuencia. Se deberá informar a los familiares que reanimen al paciente lo antes posible porque la hipoglucemia prolongada puede dañar el sistema nervioso central. El glucagon o la glucosa intravenosa deberán despertar al paciente lo suficiente para que pueda ingerir los carbohidratos por vía oral. Se deberá recomendar a los pacientes que informen a su médico cuando ocurren las reacciones hipoglucémicas de modo que el régimen terapéutico pueda ser ajustado si es necesario.

Pruebas de laboratorio – Para controlar al paciente con hipoglucemia deberán obtenerse determinaciones de glucosa sanguínea hasta que el paciente esté asintomático.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad – Debido a que en general el glucagon se administra en una sola dosis y tiene una vida media muy corta, no se han llevado a cabo estudios sobre carcinogénesis. En una serie de estudios que evaluaron los efectos sobre el ensayo de mutagénesis bacteriana (Ames), se determinó que *el aumento* en el recuento de colonias se debía a dificultades técnicas en la realización de este ensayo con péptidos y no a acciones mutagénicas del glucagon. Se llevaron a cabo estudios de reproducción en ratas con dosis de hasta 2 mg/kg de glucagon administradas dos veces al día (hasta 40 veces la dosis utilizada en humanos según el área de superficie corporal, mg/m²), los cuales no han revelado evidencias de deterioro de la fertilidad.

Embarazo – Embarazo Categoría B – No se han realizado estudios sobre reproducción con glucagon recombinante. Sin embargo, se llevaron a cabo en ratas estudios con glucagon de origen animal con dosis de hasta 2 mg/kg de glucagon administradas dos veces al día (hasta 40 veces la dosis utilizada en humanos según el área de superficie corporal, mg/m²), los cuales no revelaron deterioro de la fertilidad ni daño fetal debidos al glucagon. No se han realizado, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios sobre reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, este fármaco deberá ser utilizado durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Mujeres en Período de Lactancia – Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se deberá tener precaución cuando se administra glucagon a una mujer en período de lactancia. Si durante su corta vida media el fármaco se excreta en la leche materna, éste será hidrolizado y absorbido como cualquier otro polipéptido. Glucagon no actúa cuando se lo toma por vía oral debido a que es destruido en el tracto gastrointestinal antes de que pueda ser absorbido.

Uso Pediátrico – Para el tratamiento de la hipoglucemia: Se ha informado que el uso de glucagon en pacientes pediátricos es seguro y efectivo.²⁻⁶ Para uso como ayuda diagnóstica: No se ha establecido su eficacia en pacientes pediátricos.

V 1.0 (16JUL10)


 ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC
 SUC. ARGENTINA


 MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

5/10

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas severas son muy infrecuentes, aunque ocasionalmente pueden ocurrir náuseas y vómitos. Estas reacciones también pueden presentarse con hipoglucemia. Se han informado reacciones alérgicas generalizadas (*ver* ADVERTENCIAS). En un estudio controlado de 3 meses de duración realizado con 75 voluntarios, en el cual el glucagon de origen animal fue comparado con el glucagon elaborado con tecnología de ADNr, no se detectaron anticuerpos glucagon específicos en ninguno de los grupos de tratamiento.

SOBREDOSIS

Signos y Síntomas – En el caso de sobredosis, es posible la aparición de náuseas, vómitos, hipotonicidad gástrica y diarrea sin causar toxicidad.

Se ha demostrado que la administración intravenosa de glucagon tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. Luego de la administración de glucagon puede ocurrir un aumento transitorio tanto de la presión arterial como de la frecuencia cardíaca. Podría esperarse que los pacientes tratados con β -bloqueantes tengan un mayor aumento tanto del pulso como de la presión arterial, el cual será transitorio debido a la corta vida media del glucagon. El aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca puede requerir tratamiento en pacientes con feocromocitoma o enfermedad de las arterias coronarias. Cuando se administró glucagon en dosis elevadas a pacientes con cardiopatía, los investigadores informaron un efecto inotrópico positivo. Estos investigadores administraron glucagon en dosis de 0,5 a 16 mg/hora mediante infusión continua durante períodos de 5 a 166 horas. Las dosis totales oscilaron de 25 a 996 mg, y un lactante de 21 meses de edad recibió aproximadamente 8,25 mg en 165 horas. Los efectos colaterales incluyeron náuseas, vómitos y disminución de la concentración sérica de potasio. La concentración sérica de potasio pudo mantenerse dentro de los límites normales con la administración de potasio suplementario. La dosis letal intravenosa media para glucagon en ratones y ratas es de aproximadamente 300 mg/kg y 38,6 mg/kg, respectivamente. Si se ingiriera accidentalmente glucagon, éste sería rápidamente destruido en el tracto gastrointestinal debido a que glucagon es un polipéptido.

Tratamiento – Para el tratamiento de la sobredosis, se deberá considerar la posibilidad de sobredosis por múltiples medicamentos, interacciones farmacológicas y farmacocinética inusual en su paciente. En virtud de la vida media sumamente corta de glucagon y de su rápida destrucción y excreción, el tratamiento de la sobredosis es sintomático, principalmente por náuseas, vómitos y posible hipocalcemia. Si el paciente desarrolla un aumento importante de la presión arterial, se ha demostrado que la administración de 5 a 10 mg de mesilato de fentolamina es efectiva para reducir la presión arterial durante el breve lapso en el cual se requeriría control. No se ha establecido el beneficio de diuresis forzada, diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemoperfusión con carbón para los casos de sobredosis por glucagon; es muy improbable que alguno de estos procedimientos llegara a indicarse.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 011-4962-6666

Hospital Alejandro Posadas: 011-4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Glucagon *Kit* de Emergencia para Hipoglucemia: 1 vial de Glucagon (origen ADNr) 1 mg y una jeringa prellenada de 1 ml

V 1.0 (16JUL10)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

6/10



Estabilidad y Conservación:

Antes de la reconstitución – Los frascos ampolla de Glucagon, así como también la Solución Diluyente para Glucagon, pueden ser conservados a temperatura ambiente hasta 25°C

Luego de la Reconstitución – Glucagon para Inyección (origen ADNr) deberá ser usado de inmediato. **Desechar todo remanente.**

REFERENCIAS

1. *Drug Information for the Health Care Professional*. 18th ed. Rockville, Maryland: The United States Pharmacopeial Convention, Inc; 1998; I: 1512.
2. Gibbs et al: Use of glucagon to terminate insulin reactions in diabetic children. *Nebr Med J* 1958;43:56-57
3. Cornblath M, et al: Studies of carbohydrate metabolism in the newborn: Effect of glucagon on concentration of sugar in capillary blood of newborn infant. *Pediatrics* 1958;21:885-892
4. Carson MJ, Koch R: Clinical studies with glucagon in children. *J Pediatr* 1955;47:161-170.
5. Shipp JC, et al: Treatment of insulin hypoglycemia in diabetic campers. *Diabetes* 1964;13:645-648
6. Aman J, Wranne L: Hypoglycemia in childhood diabetes II: Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. *Acta Pediatr Scand* 1988;77:548-553.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en E.U.A. por: Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN. 46285, E.U.A.

Argentina: Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48312
 Dirección Técnica: Dr. Livio S. Centanni – Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.
 Importado por Eli Lilly Interamerica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12
 (C1430DNN) Buenos Aires.
 Fecha última revisión ANMAT:

**Distribuido en México por: Eli Lilly y Compañía de México, S.A. de C.V. Calz. de Tlalpan
 No. 2024, Col. Campestre Churubusco Del. Coyoacán, C.P. 04200, México D.F.
 Reg. No.054M2000 SSA IV**

INFORMACIÓN PARA EL USUARIO GLUCAGON PARA INYECCIÓN (ORIGEN ADN_r) 1MG

FAMILIARÍCESE CON LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES ANTES DE QUE SURJA UNA EMERGENCIA. NO UTILICE ESTE *KIT* DESPUÉS DE LA FECHA IMPRESA EN LA ETIQUETA DEL FRASCO. SI TIENE DUDAS CON RESPECTO AL USO DE ESTE PRODUCTO, CONSULTE A SU MÉDICO.

Asegúrese de que sus familiares o amigos cercanos sepan que si usted pierde el conocimiento, siempre deberá buscarse asistencia médica. Glucagon puede haber sido prescripto de modo que sus allegados puedan aplicarle la inyección si usted pasa a un estado hipoglucémico y no puede ingerir azúcar por boca. Si usted está inconsciente, se le puede administrar glucagon mientras aguarda la asistencia médica.

IMPORTANTE

- Actuar rápidamente. Los estados de inconsciencia prolongados pueden ser nocivos.
- Estas simples instrucciones lo ayudarán a administrar glucagon con éxito.
- Colocar al paciente de costado para impedir que éste se ahogue.
- El contenido de la jeringa es inactivo. Debe mezclar el contenido de la jeringa con el glucagon en el frasco adjunto antes de aplicar la inyección. (Ver INSTRUCCIONES DE USO abajo).
- No preparar Glucagon para inyección hasta tanto estar listo para usarlo.

ADVERTENCIA: EL PACIENTE PUEDE ESTAR EN COMA POR HIPERGLUCEMIA SEVERA (GLUCOSA SANGUÍNEA ELEVADA) EN LUGAR DE HIPOGLUCEMIA. EN DICHO CASO, EL PACIENTE NO RESPONDERÁ AL GLUCAGON Y REQUIERE ATENCIÓN MÉDICA DE INMEDIATO.

INDICACIONES DE USO

Utilice el glucagon para tratar el coma insulínico o reacción insulínica causada por hipoglucemia severa (bajo nivel de azúcar en sangre). Los síntomas de hipoglucemia severa incluyen desorientación, pérdida de conocimiento y crisis o convulsiones. Administre glucagon si (1) el paciente está inconsciente (2) el paciente no puede ingerir azúcar o un producto azucarado (3) el paciente tiene una convulsión o (4) la administración reiterada de azúcar o de un producto azucarado como una gaseosa común o un jugo de frutas no mejora la condición del paciente. Casos más leves de hipoglucemia deberán ser tratados rápidamente por medio de la ingestión de azúcar o de un producto azucarado. (Ver INFORMACIÓN SOBRE HIPOGLUCEMIA abajo para mayor información sobre síntomas de hipoglucemia). Glucagon no es eficaz cuando se lo administra por vía oral.

INDICACIONES DE USO PARA PREPARAR GLUCAGON PARA INYECCIÓN

1. Retire la tapa desmontable del frasco de glucagon. Limpie el tapón de goma del frasco con un algodón embebido en alcohol.
2. Retire el protector de la aguja de la jeringa e inyecte todo el contenido de la jeringa en el frasco de glucagon. NO RETIRE EL CLIP DE PLÁSTICO DE LA JERINGA. Retire la jeringa del frasco.
3. Agite suavemente el frasco hasta que se disuelva el glucagon por completo. NO DEBERÁ UTILIZARSE GLUCAGON A MENOS QUE LA SOLUCIÓN SEA TRANSLÚCIDA Y DE CONSISTENCIA ACUOSA.

PARA INYECTAR GLUCAGON Utilice la Misma Técnica que para Inyectar Insulina.

4. Utilizando la misma jeringa, sostenga el frasco hacia abajo y, cerciorándose de que la punta de la aguja continúa en la solución, extraiga suavemente toda la solución (marca de 1 mg en la jeringa) del frasco. El clip de plástico de la jeringa impedirá que el tapón de goma se salga de la jeringa; sin embargo, si el émbolo de plástico se separa del tapón de goma, simplemente vuelva a insertarlo girándolo en el sentido de las agujas del reloj. La dosis usual para adultos es de 1 mg (1 unidad). Para niños que pesan menos de 20 kg, administrar la mitad de la dosis para adultos (0,5 mg). Para niños, extraiga la mitad de la solución del frasco (marca de 0,5 mg en la jeringa). **DESECHE TODO REMANENTE.**

SIGUIENDO LAS INSTRUCCIONES QUE SE BRINDAN A CONTINUACIÓN, INYECTE GLUCAGON INMEDIAMENTE DESPUÉS DE MEZCLAR

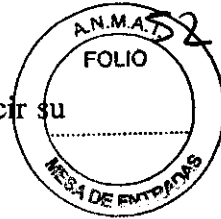
5. Limpie el sitio de inyección en glúteo, brazo o muslo con un algodón embebido en alcohol.
6. Inserte la aguja en el tejido no tenso debajo del sitio de inyección desinfectado e inyecte todo (o la mitad para niños que pesan menos de 20 kg) de la solución de glucagon. **NO HAY RIESGO DE SOBREDOSIS.** Presionar ligeramente sobre el sitio de la inyección y extraer la aguja. Presionar con algodón embebido en alcohol sobre el sitio de inyección.
7. Coloque al paciente de costado. Cuando una persona que estaba inconsciente reacciona, puede vomitar. La colocación del paciente de costado evitará que se ahogue.
8. **HAGA QUE EL PACIENTE INGIERA ALIMENTOS NI BIEN REACCIONE Y PUEDA DEGLUTIR.** Dé al paciente algo dulce de rápida acción (como una bebida gaseosa o un jugo de frutas común) y algo que genere azúcar de acción prolongada (como galletitas y queso o un sándwich de carne). Si el paciente no reacciona en 15 minutos, suministre otra dosis de glucagon e **INFORME AL MÉDICO O A ALGÚN SERVICIO DE EMERGENCIA DE INMEDIATO**
9. Aun cuando el glucagon reanime al paciente, se deberá notificar inmediatamente al médico. Se deberá notificar al médico toda vez que ocurran reacciones hipoglucémicas severas.

INFORMACIÓN SOBRE HIPOGLUCEMIA

Los primeros síntomas de hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre) son:

- sudor
 - palpitaciones
 - hambre
 - hormigueo en las manos, pies, labios o lengua
 - cefalea
 - somnolencia
 - alteraciones del sueño
 - irritabilidad
 - comportamiento anormal
 - movimiento inestable
 - mareos
 - temblor
 - inquietud
 - aturdimiento
 - incapacidad para concentrarse
 - ansiedad
 - visión borrosa
 - dificultad en el habla
 - estado de ánimo deprimido
 - cambios en la personalidad.
- Si no se lo trata, el paciente puede progresar a hipoglucemia severa que puede incluir:
- desorientación
 - convulsiones
 - pérdida del conocimiento
 - muerte.

La aparición de los primeros síntomas indica la pronta, y si es necesaria, repetida administración de alguna forma de carbohidratos. Los pacientes siempre deberán llevar consigo una fuente de azúcar rápida, como caramelos de menta o comprimidos de glucosa. El rápido tratamiento de los síntomas hipoglucémicos leves puede evitar reacciones hipoglucémicas severas. Si el paciente no mejora o si la administración de carbohidratos es imposible, deberá administrarse glucagon o deberá tratarse al paciente con glucosa por vía intravenosa en un centro médico. El glucagon, una



sustancia natural producida por el páncreas, es útil debido a que permite al paciente producir su propia glucosa sanguínea para corregir la hipoglucemia.

POSIBLES PROBLEMAS DEL TRATAMIENTO CON GLUCAGON

Los efectos colaterales severos son infrecuentes, aunque ocasionalmente pueden ocurrir náuseas y vómitos. Algunas personas pueden ser alérgicas al glucagon o alguno de sus componentes activos, o pueden experimentar aceleración de la frecuencia cardíaca durante un breve período. Si experimenta alguna otra reacción que probablemente haya sido causada por glucagon, por favor comuníquese con su médico.

CONSERVACIÓN

Antes de disolver el glucagon con la solución diluyente – Conservar el *kit* a temperatura ambiente hasta 25°C.

Después de la reconstitución debe ser usado inmediatamente. La solución reconstituida debe ser transparente y de-consistencia acuosa, no debe contener partículas en suspensión o sedimentos. Deséchese el sobrante.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA