

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glucobay 100 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține 100 mg acarboză

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate ovale, alungite, convexe, de culoare albă până la alb-gălbui, cu lungimea de 13 mm, lățimea de 6 mm și raza de curbură de 5,5 mm, inscripționate cu "G" "linie de divizare" "100" pe una din fețe și cu linie de divizare pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Adjuvant în tratamentul diabetului zaharat non insulino-dependent în asociere cu măsurile dietetice specifice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza uzuală recomandată pentru tratament suplimentar în asociere cu dieta la pacienții cu diabet zaharat

Dozele trebuie să fie ajustate de către medic pentru fiecare pacient, deoarece eficacitatea și tolerabilitatea variază de la un individ la altul.

Doze:

Dacă nu este prescris altfel, dozele recomandate sunt următoarele:

- Inițial: de 3 ori pe zi câte 1/2 comprimat Glucobay 100 mg.

până la : de 3 ori pe zi câte 1 comprimat Glucobay 100 mg

Ocazional poate fi necesară o creștere a dozajului până la 200 mg acarboză de 3 ori pe zi.

- Doza poate fi crescută după 4 - 8 săptămâni, dacă pacientul are o reactivitate clinică inadecvată în decursul tratamentului. Dacă apar tulburări în ciuda respectării stricte a dietei, doza nu trebuie crescută și, dacă este necesar, trebuie redusă. Doza medie este de 300 mg acarboză pe zi (3x1 comprimat Glucobay 100 mg).

Mod de administrare:

Comprimatele de Glucobay sunt eficiente numai dacă sunt înghițite întregi, cu puțin lichid, înainte de masă sau dacă sunt mestecate cu primele înghițituri de alimente.

Recomandare specială de monitorizare:

(vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

Copii și adolescenți:

Nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece eficacitatea și siguranța administrării la această grupă de vârstă nu au fost stabilite (vezi, de asemenea, pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

Pacienți în vârstă:

Nu se recomandă nicio schimbare a dozajului sau frecvenței dozelor în legătură cu vârsta pacienților.

Pacienții cu funcția hepatică afectată:

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu o afectare pre-existentă a funcției hepatice.

Pacienții cu funcție renală afectată:

(vezi pct. 4.3 *Contraindicații*)

Durata utilizării:

Nu este prevăzut că există o limitare a duratei de utilizare a Glucobay.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la acarboză sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Boli inflamatorii cronice ale intestinului asociate cu tulburări cronice de digestie și absorbție.

Starea generală se poate deteriora ca urmare a creșterii formării de gaze în intestin (de exemplu sindrom Roemheld, hernii mari, obstrucții intestinale și ulcere intestinale).

Glucobay este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <25 ml/min/1,73 m²).

Glucobay este contraindicat la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, ulcer de colon, obstrucție intestinală parțială, sau la pacienții cu predispoziție de obstrucție intestinală.

Glucobay este contraindicat la pacienții cu tulburări hepatice severe (de exemplu ciroză hepatică).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului cu *Glucobay* au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă. Mecanismul este necunoscut, dar *Glucobay* poate contribui la o fiziopatologie multifactorială a leziunilor hepatice. Dacă se observă creșterea enzimelor hepatice este indicată reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în special în cazul în care creșterile persistă. Prin urmare, monitorizarea enzimelor hepatice trebuie avută în vedere în primele 6-12 luni de tratament (vezi pct.4.8).

În cazurile evaluabile, aceste modificări au fost reversibile la întreruperea tratamentului cu *Glucobay*.

Glucobay are un efect anti-hiperglicemiant, dar nu induce singur hipoglicemia. Dacă *Glucobay* este prescris în combinație cu un alt medicament care scade nivelul glucozei din sânge (de exemplu: metformin,

sulfoniluree, sau insulină) scăderea valorii concentrației glucozei la nivelul de hipoglicemie, poate necesita o adaptare a dozelor respectivei co-medicații. Dacă apare hipoglicemia acută, trebuie utilizată glucoza pentru corecția rapidă a hipoglicemiei (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune). Siguranța și eficacitatea Glucobay la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sucroza (trestia de zahăr) și alimentele ce conțin sucroză determină adesea disconfort abdominal sau chiar diaree în timpul tratamentului oral cu Glucobay comprimate, ca rezultat al fermentației crescute a carbohidraților în colon.

Glucobay are un efect anti-hiperglicemiant, dar nu induce singur hipoglicemia. La pacienții care au primit simultan Glucobay în asociere cu sulfoniluree, metformin, insulină, valorile glucozei sanguine pot scădea la nivel hipoglicemic și va fi necesară o scădere a dozelor de sulfoniluree, metformin sau insulină. În cazuri individuale, poate să apară șocul hipoglicemic.

Dacă apare hipoglicemia acută, trebuie avut în vedere că sucroza este descompusă în fructoză și glucoză mai lent în timpul tratamentului cu Glucobay; din acest motiv, sucroza este nepotrivită pentru o ameliorare rapidă a hipoglicemiei și trebuie utilizată numai glucoza.

În cazuri individuale, Glucobay poate afecta biodisponibilitatea digoxinei, ceea ce poate necesita o ajustare a dozei de digoxină.

Datorită posibilei influențe asupra acțiunii Glucobay, administrarea simultană a colestiraminei, a adsorbanților intestinali și a enzimelor digestive trebuie să fie evitată.

Administrarea orală concomitentă de neomicină și Glucobay poate determina reduceri semnificative ale nivelului postprandial al glucozei din sânge și la o creștere în frecvența și severitatea efectelor adverse gastrointestinale. În cazul în care simptomele sunt severe, poate fi avută în vedere o reducere temporară a dozei de Glucobay.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Glucobay nu trebuie administrat în timpul sarcinii, deoarece nu există informații din studiile clinice controlate privind utilizarea sa la femeile gravide.

Alăptarea

După administrarea acarbezei marcată radioactiv la femele de șobolan care alăptează, o doză mică radioactivă a fost regăsită în lapte matern.

Cu toate acestea, deoarece posibilitatea efectului indus de medicament la sugari nu poate fi exclusă, prescrierea Glucobay în timpul alăptării nu este recomandată.

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

Nu există date disponibile privind afectarea capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje în timpul tratamentului cu Glucobay.

4.8 Reacții adverse

Frecvențele reacțiilor adverse raportate cu Glucobay bazate pe studiile controlate cu placebo, pe categorii de frecvență CIOMS III (studii controlate cu placebo în baza datelor din studiile clinice: Glucobay N = 8595; placebo n = 7278; la data de: 10 Feb 2006) sunt prezentate în tabelul de mai jos.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Reacțiile adverse identificate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață (până la data de: 31 Dec 2005), și pentru care frecvența nu a putut fi estimată, sunt enumerate ca reacții adverse cu “frecvență necunoscută”.

Clasa de organe și sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sângelui și sistemului limfatic					Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacții alergice (erupții cutanate tranzitorii, eritem, exantem, urticarie)
Tulburări vasculare				Edem	
Tulburări gastro-intestinale	Flatulență	Diaree Dureri gastro-intestinale și abdominale	Greață Vărsături Dispepsie		Subileus/Ileus Pneumatoză chistică intestinală
Tulburări hepatobiliare			Creșterea enzimelor hepatice	Icter	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					Pustuloză exantematică acută generalizată

După punerea pe piață s-au raportat cazuri de tulburări hepatice, disfuncție hepatică și leziuni hepatice. Cazuri individuale de hepatită fulminantă cu evoluție letală au fost raportate în special din Japonia.

În cazul în care nu este urmată dieta prescrisă la pacienții cu diabet zaharat, efectele adverse intestinale se pot intensifica.

În cazul în care, se dezvoltă simptome puternic supărătoare în ciuda aderării la dieta prescrisă pacienților cu diabet zaharat, trebuie să fie consultat medicul și doza redusă temporar sau permanent.

La pacienții care primesc zilnic doza recomandată de Glucobay de 150 - 300 mg/zi, au fost observate rar modificări anormale ale funcției hepatice relevante clinic (de trei ori peste limita superioară a valorilor normale). Valorile anormale pot fi trecătoare în timpul tratamentului în desfășurare cu Glucobay (vezi pct. 4.4 ”Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Atunci când Glucobay se administrează cu băuturi și/sau alimente conținând carbohidrați (polizaharide, oligozaharide sau dizaharide), supradozajul poate duce la meteorism, flatulență și diaree. În cazul în care Glucobay este administrat în supradoză independent de alimentație, nu trebuie anticipate simptome intestinale excesive.

În cazurile de supradozaj pacientul nu trebuie să consume băuturi sau alimente conținând carbohidrați în următoarele 4-6 ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori ai alfa-glucosidazei, codul ATC: A10BF01

Substanța activă din Glucobay este acarboza, o pseudotetrazaharidă de origine microbiană.

Glucobay poate fi utilizat pentru tratamentul diabetului zaharat insulino-dependent (TDID) și tratamentul diabetului zaharat non-insulino-dependent (TDNID).

La toate speciile testate, acarboza își exercită activitatea în tractul intestinal. Acțiunea acarbozei se bazează pe inhibarea enzimelor intestinale (alfa-glucosidaze) implicate în degradarea dizaharidelor, oligozaharidelor și polizaharidelor.

Această acțiune conduce la o întârziere dependentă de doză, a digestiei acestor carbohidrați.

Cel mai important, glucoza derivată din carbohidrați este eliberată și condusă mai lent în sânge.

În acest mod, acarboza întârzie și reduce creșterea postprandială a glucozei sanguine. Ca rezultat al efectului de echilibrare a aportului de glucoză din intestin, fluctuațiile glucozei sanguine se reduc de-a lungul zilei iar valorile medii ale glucozei sanguine scad.

Acarboza reduce concentrațiile anormal de mari ale hemoglobinei glicozilate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și bioechivalență

Farmacocinetica acarbozei a fost investigată după administrarea orală a substanței radiomarcate (200 mg) la voluntari sănătoși.

Absorbție:

Datorită faptului că în medie 35% din radioactivitatea totală (suma substanței inhibitoare și a oricăror produși de degradare) a fost excretată prin rinichi în 96 ore, se poate considera că gradul de absorbție este cel puțin la acest nivel de valori.

Concentrația plasmatică a radioactivității totale are două vârfuri.

Primul vârf, cu o medie a concentrației de acarboză echivalentă cu $52,2 \pm 15,7 \mu\text{g/l}$ după $1,1 \pm 0,3$ ore, este în concordanță cu datele corespunzătoare pentru cursul concentrației substanței inhibitoare ($49,5 \pm 26,9 \mu\text{g/l}$ după $2,1 \pm 1,6$ ore). Al doilea vârf are o medie de $586,3 \pm 282,7 \mu\text{g/l}$ și este atins după $20,7 \pm 5,2$ ore. În contrast cu radioactivitatea totală, concentrațiile maxime plasmatice ale substanței inhibitorii sunt mai mici cu un factor de 10 - 20. Cel de al doilea vârf maxim, apare la aproximativ 14-24 ore și se consideră că este datorat absorbției produșilor de degradare bacteriană din părțile mai profunde ale intestinului.

Biodisponibilitatea este de numai 1-2%. Acest procent extrem de redus al disponibilității sistemice al substanței inhibitorii este de dorit, deoarece acarboza acționează doar la nivel local în intestin. Astfel, această biodisponibilitate scăzută nu are nicio relevanță pentru efectul terapeutic.

Distribuție:

Un volum relativ de distribuție de 0,32 l/kg a fost calculat la voluntarii sănătoși din analiza evoluției concentrației plasmatică (dozare intravenoasă: 0,4 mg/kg corp).

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare a substanței inhibitorii este între $3,7 \pm 2,7$ ore în timpul fazei de distribuție și de $9,6 \pm 4,4$ ore pentru faza de eliminare.

Procentul substanței inhibitorii excretate în urină a fost 1,7% din doza administrată.

51% din componenta activă a fost eliminată în interval de 96 ore prin fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută:

Studiile de toxicitate acută după administrarea orală și intravenoasă a acarbozei au fost realizate la șoarece, șobolan și câine. Rezultatele studiilor de toxicitate acută sunt rezumate în tabelul de mai jos:

Specii	Sex	Calea de administrare	DL ₅₀ UIS/kg ⁽³⁾	Interval de încredere p<0.05
Șoarece	m ⁽¹⁾	per os	> 1000000	
Șoarece	m	i.v.	> 500000	
Șobolan	m	per os	> 1000000	
Șobolan	m	i.v.	478000	(421000-546000)
Șobolan	f ⁽²⁾	i.v.	359000	(286000-423000)
Câine	m și f	per os	> 650000	
Câine	m și f	i.v.	> 250000	

(1) Masculi

(2) Femele

(3) 65000 UIS corespund la aprox. 1 g de produs

(UIS = unități inhibitorii de zaharoză)

Pe baza acestor rezultate, acarboza poate fi descrisă ca ne-toxică după doze orale unice; chiar după doze de 10 g/kg și DL₅₀. Mai mult, nu au fost observate simptome de intoxicație la niciuna din speciile testate în intervalul investigat de dozaj.

Substanța este de asemenea practic ne-toxică după administrare i.v.

Toxicitate subcronică

S-au realizat studii de toleranță la șobolan și câine pe perioade de 3 luni. La șobolan acarboza a fost investigată în doze de 50-450 mg/kg p.o. Toți parametrii hematologici și clinico-chimici au rămas neschimbați comparativ cu grupul de control cărui nu i s-a administrat acarboză. Investigațiile subsecvente histo-patologice nu au evidențiat nici o toxicitate la nici o doză.

S-au investigat doze de 50-450 mg/kg p.o. la câini. Comparativ cu grupul de control care nu a primit acarboză, modificările datorate substanței test au fost demonstrate prin măsurarea greutatei animalelor, activității alfa amilazei în plasmă și concentrației ureei sanguine. La toate dozele greutatea corporală a fost influențată prin aceea că atunci când a fost administrată constant o cantitate de 350 g hrană/zi valorile medii de grup au scăzut distinct în timpul primelor 4 săptămâni ale studiului. Când cantitatea de hrană a fost crescută la 500 g/zi în săptămâna a 5-a a studiului, animalele au avut aceeași greutate. Aceste modificări de greutate induse de acarboză în cantități depășind doza terapeutică trebuie să fie privite ca o expresie a

activității farmacodinamice crescute a substanței test datorate unui dezechilibru izocaloric al hranei (pierderea glucidelor), nereprezentând un efect toxic. Creșterea ușoară a concentrației ureei trebuie considerată ca un rezultat indirect al tratamentului, o situație catabolic metabolică rezultând o scădere în greutate. Activitatea scăzută alfa amilazică poate fi, de asemenea, interpretată ca un semn al unui efect farmacodinamic crescut.

Toxicitate cronică

S-au realizat studii la șobolan, câine și hamster, cu durate ale tratamentului de 24 luni și 12 luni, respectiv 80 săptămâni. Suplimentar elucidării unei posibile toxicități determinate de administrarea cronică, studiile efectuate la șobolan și hamster au fost destinate evidențierii posibilelor efecte carcinogenice.

Carcinogenicitate

Sunt disponibile câteva studii despre carcinogenicitate.

Șobolani Sprague-Dawley au primit până la 4500 ppm (ppm = părți per million) acarboză în hrană timp de 24-26 luni. Administrarea acarbozei în hrană a determinat o malnutriție considerabilă la animale. În aceste condiții de studiu, s-a descoperit că tumorile parenchimului renal (adenom, carcinom hipernefroid) sunt dependente de doză comparativ cu grupul de control, în timp ce rata totală a tumorilor a scăzut (în deosebi rata tumorilor dependente de hormoni).

Pentru prevenirea malnutriției, în decursul studiilor subsecvențiale animalele au primit glucoză de substituție. La o doză de 4500 ppm acarboză plus glucoză de substituție, greutatea corporală a fost cu 10% mai scăzută decât în grupul de control. Nu s-a observat o incidență crescută a tumorilor renale.

Când studiul a fost repetat fără substituția glucozei timp de 26 luni, a fost observată o creștere a tumorilor benigne a celulelor *Leydig* din testicule. La toate grupurile care au primit substituție de glucoză, valorile glucozei au crescut (câteodată la nivel patologic) (diabet zaharat alimentar la administrarea unor cantități mari de glucoză).

La administrarea acarbozei prin sondă gastrică greutatea corporală a fost în limitele de control și prin acest studiu, s-a evitat activitatea farmacodinamică crescută. Rata tumorigenă a fost normală.

Șobolani Wistar au primit 0-4500 ppm acarboză timp de 30 luni în hrană sau prin sondă gastrică. Administrarea acarbozei în hrană nu a condus la nici o scădere pronunțată în greutate. De la 500 ppm acarboză, cecumul s-a lărgit. Rata tumorigenă a grupului a scăzut și nu s-a evidențiat o incidență crescută a tumorilor.

Hamsterii au primit între 0-4000 ppm acarboză în hrană timp de 80 săptămâni, cu sau fără substituție de glucoză. Concentrații crescute de glucoză sanguină s-au observat la animalele din grupul ce a primit doza cea mai mare. Incidența tumorigenă nu a fost ridicată.

Ppm – unitate de măsură a concentrației (2 ppm : 2 mg/kg : 2 părți per million)

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

S-au realizat investigații ale efectelor teratogene pe șobolani și iepuri, folosind doze de 0, 30, 120 și 480 mg/kg p.o. la ambele specii. La șobolan tratamentul a fost administrat din a 6-a până în a 15-a zi de gestație, iar la iepure din a 6-a până în a 18-a zi de gestație.

Nu s-au evidențiat efecte teratogene ale acarbozei la nicio specie la valorile dozelor folosite în test.

Nu s-a observat o afectare a fertilității la șobolanii masculi sau femele până la doza de 540 mg/kg și zi.

Administrarea a maxim 540 mg/kg zi în timpul dezvoltării fetale și a perioadei de alăptare la șobolan nu a avut efect asupra procesului nașterii sau puilor. Nu sunt disponibile date despre utilizarea acarbozei în timpul sarcinii și perioadei de alăptare la om.

Mutagenicitate

Potrivit unui număr de studii de mutagenicitate, nu există evidențe a vreunei acțiuni genotoxice a acarbozei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Acid silicic coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Amidon din porumb

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Păstrarea la o temperatură și umiditate mai mare pot determina modificări de culoare a comprimatele neambalate. Prin urmare comprimatele se vor scoate din blister imediat înainte de utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere PP/Al a câte 15 comprimate

Cutie cu 8 blistere PP/Al a câte 15 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BAYER AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8673/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie, 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .