

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glucobay 50

Glucobay 100

Tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Glucobay 50: 1 tableta obsahuje 50 mg Acarbosum

Glucobay 100: 1 tableta obsahuje 100 mg Acarbosum

Seznam pomocných látek viz bod. 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Popis přípravku

Glucobay 50 - bikonvexní kulaté tablety, o poloměru 7 mm a s rádiem zakřivení 10 mm, bílé až žlutě tečkované, na jedné straně vyraženo Bayer kříž, na druhé straně G 50,

Glucobay 100 - bikonvexní tablety podlouhlého tvaru s půlicí rýhou na obou stranách, dlouhé 13 mm, široké 6 mm s rádiem zakřivení 5,5 mm, bílé až žlutě tečkované, na jedné straně vyraženo G 100.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Doplňková léčba ve spojení s dietou u pacientů s diabetes mellitus.

Prevence vzniku diabetu typu 2 u jedinců s porušenou tolerancí glukózy*, ve spojení se cvičením a dietou.

* Ta je definována jako pozátěžová koncentrace glukózy v plazmě ve 2 hodinách v rozmezí 7,8 až 11,1 mmol/l (140-200 mg/dl) a hodnotou glykemie na lačno v rozmezí 5,6 - 7,0 mmol/l (100-125 mg/dl).

4.2. Dávkování a způsob podání

Běžně doporučované dávkování k doplňkové terapii ve spojení s dietou u pacientů s diabetes mellitus

Dávkování musí být u každého nemocného stanoveno ošetřujícím lékařem individuálně, protože účinnost i snášenlivost tablet Glucobay se u jednotlivých nemocných liší.

Dávkování

Jestliže není předepsáno jinak, je doporučené následující dávkování.

Zpočátku 3krát denně 1 tableta Glucobay 50 nebo 3krát denně 1/2 tableta Glucobay 100.

Postupně se dávka zvyšuje až na 3krát denně 2 tablety Glucobay 50 nebo 3krát denně 1 tableta Glucobay 100.

Někdy je potřebné dávku zvýšit až na 3krát denně 200 mg přípravku Glucobay.

Dávky se zvyšují po 4 až 8 týdnech. Není-li pacientova klinická odpověď přiměřená, i později.

Pokud se i při dodržování diety vyskytnou nežádoucí účinky, dávka by se dále neměla zvyšovat a pokud je potřeba, dávka se sníží.

Průměrná dávka je 300mg přípravku Glucobay/den, což odpovídá 3x2 tablety Glucobay 50 /den nebo 3x1 tableta Glucobay 100/den).

Běžně doporučované dávkování při prevenci vzniku diabetu typu 2 u pacientů s porušenou tolerancí glukózy

Doporučené dávkování: 3x100 mg

Léčba by měla být zahájena s dávkou 50 mg jednou denně a postupně během 3 měsíců zvyšována až na 3x100 mg.

Způsob podání

Přípravek Glucobay je účinný pouze tehdy jestliže jsou tablety polykány v celku a zapity malým množstvím tekutiny těsně před jídlem nebo jsou-li rozžvýkány s několika prvními sousty jídla.

Starší pacienti

U starších pacientů není potřeba upravovat dávku s ohledem na věk pacienta.

Děti a dospívající

viz „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití „ (bod 4.4)

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Není třeba upravovat dávkování u pacientů s pre-existující sníženou funkcí jater.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

viz Kontraindikace (odstavec 4.3)

Délka užívání

Délka užívání přípravku Glucobay, tablety není časově omezena.

4.3. Kontraindikace

Přípravek je kontraindikován při:

- precitlivělosti na akarbosu a/nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku
- chronických střevních onemocnění spojených s poruchami trávení a vstřebávání
- při stavech, které se mohou zhoršit následkem zvýšené tvorby střevních plynů (např. Roemheldův syndrom, velké kýly, obstrukce a ulcerace tlustého střeva)
- Glucobay je kontraindikován u pacientů s těžšími poruchami funkce ledvin (clearance kreatininu < 25 ml/min)

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

V individuálních případech se může vyskytnout asymptomatické zvýšení jaterních enzymů. Proto by se měli jaterní enzymy během prvních 6-12 měsíců léčby monitorovat. V hodnocených případech byly tyto změny po ukončení léčby přípravkem Glucobay reverzibilní.

Bezpečnost a účinnost přípravku Glucobay u pacientů do 18 let nebyla stanovena.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V průběhu léčby přípravkem Glucobay sacharóza (třtinový cukr) a potraviny sacharózu obsahující často vedou ke střevnímu diskomfortu či dokonce k průjmu následkem zvýšené fermentace cukrů v tlustém střevě.

Akarbosa má antihyperglykemický účinek, ale sama o sobě nevyvolává hypoglykémii.

Je-li Glucobay předepisován s léky obsahujícími sulfonylmočovinu nebo metformin, či spolu s léčbou inzulinem, pokles krevní glukózy do hypoglykemických hodnot si může vynutit adekvátní snížení dávek sulfonylmočoviny, metforminu nebo inzulinu. V některých případech se může vyskytnout hypoglykemický šok.

Pokud vznikne akutní hypoglykemie, je třeba mít na mysli, že sacharóza (třtinový cukr) je při léčbě přípravkem Glucobay štěpena na fruktózu a glukózu mnohem pomaleji, proto je nevhodná pro rychlé potlačení hypoglykemie a je třeba podat glukózu.

Cholestyramin, střevních adsorbencia a trávicích enzymy mohou ovlivňovat působení přípravku Glucobay. Proto je třeba se vyvarovat jejich současnému podávání.

V jednotlivých případech může Glucobay ovlivňovat biologickou dostupnost digoxinu, následně může být pak nutná úprava dávky digoxinu.

Interakce s dimetikonem/simetikonem pozorována nebyla.

Současné podávání přípravku Glucobay a neomycinu (perorálně) může vést k zvýšení redukce krevní glukózy po jídle a k zvýšení frekvence a závažnosti gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Jestliže jsou symptomy závažné, přechodné snížení dávky by mělo být zvaženo.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství

Glucobay by se neměl podávat během gravidity, neboť z kontrolovaných klinických studií nejsou dostupné žádné informace o použití u gravidních žen.

Kojení

Po podání radioaktivně označené akarbosy potkanům v laktaci bylo malé množství radioaktivity nalezeno v mléce. Nejsou zatím odpovídající nálezy u lidí. Vzhledem k tomu, že účinky vyvolané akarbosou v mléce nebyly u kojenců vyloučeny, nedoporučuje se předepisovat Glucobay během laktačního období.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou dostupné žádné údaje o tom, že by Glucobay snižoval schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Četnost výskytu nežádoucích účinků získaná z placebem kontrolovaných studií s přípravkem Glucobay, hodnocená dle kategorií četnosti CIOMS III (placebem kontrolované studie: Glucobay N=8595, placebo N=7278, status: 10.únor 2006) jsou uvedeny v tabulce níže.

V rámci rozřazení dle četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

Kategorie definované podle četnosti výskytu: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$) a Vzácné ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).

Nežádoucí účinky vyvozené pouze z post-marketingových zpráv, pro které frekvence výskytu nemůže být stanovena, jsou uvedeny v kategorii Nezařazené (status 31.12.2005).

Třídy orgánových systémů	Velmi Časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Nezařazené
---	--------------------	--------------	-------------------	---------------	-------------------

(MedDRA)					
Poruchy krve a lymfatického systému					Trombocytopénie
Poruchy imunitního systému					Alergické reakce (raš, erythém, vyrážka, kopřivka)
Cévní poruchy				Edém	
Gastrointestinální poruchy	Flatulence	Průjem Gastrointestinální a abdominální bolesti	Nauzea Zvracení Dyspepsie		Subileus/ileus Pneumatosis cystoides intestinalis
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení jaterních enzymů	Žloutenka	Hepatitida

< K popisu jednotlivých reakcí, jejich symptomů a stavů je použito přednostně názvosloví MedDRA. Popis nežádoucích účinků vychází z MedDRA version 11.1. >

Především v Japonsku byly také hlášeny další nežádoucí účinky jako jsou onemocnění jater, funkční abnormality jater a poškození jater.

V Japonsku byly hlášeny ojedinělé případy fulminantní hepatitidy se smrtelným následkem. Vztah k podávání přípravku Glucobay není jasný.

Při nedodržení předepsané diabetické diety mohou být zesíleny střevní nežádoucí účinky.

Pokud se rozvinou velmi obtěžující potíže i při dodržení předepsané diety, pacient se musí poradit s lékařem a dávka se přechodně nebo trvale sníží.

U pacientů, kteří užívali doporučenou dávku 150 – 300mg přípravku Glucobay/den byly vzácně pozorovány klinicky relevantní abnormální testy jaterní funkce (třikrát nad horní limit normální

hladiny). Abnormální hodnoty mohou být přechodné při pokračujícím užívání přípravku Glucobay (viz. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

4.9. Předávkování

Předávkování Glucobay při současném příjmu potravy a/nebo nápojů obsahujících cukry (polysacharidy, oligosacharidy, disacharidy) může vyvolávat meteorismus, flatulenci a průjem. Není-li předávkování přípravkem Glucobay spojeno s příjmem potravy, výrazné střevní symptomy nelze očekávat.

Při předávkování by pacient neměl přijímat nápoje nebo jídla obsahující cukry (polysacharidy, oligosacharidy, disacharidy) v následujících 4 až 6 hodinách.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetikum - inhibitor alfa-glukozidázy

ATC kód: A10BF01

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Aktivní látkou přípravku Glucobay je akarbosa, pseudotetrasacharid mikrobiálního původu. Akarbosa může být použita k léčbě pacientů s IDDM (závislých na insulinu (insulin dependent)) i non-IDDM (nezávislých na insulinu (non-insulin dependent)) diabetem.

U všech testovaných živočišných druhů projevuje akarbosa aktivitu ve střevním traktu. Účinek akarbosy je založen na inhibici střevních enzymů (α -glukosidáz), které se zúčastňují štěpení disacharidů, oligosacharidů a polysacharidů. To vede k dávkově závislému zpomalení trávení těchto sacharidů.

Zvláště je významné, že glukóza se uvolňuje ze sacharidů a vstřebává do krve podstatně pomaleji. Tímto mechanismem akarbosa snižuje a oddaluje postprandiální vzestup glykemie. Výsledkem rovnoměrného působení na vstřebávání glukózy ze střeva je vyrovnání výchylek hladin krevní glukózy v průběhu dne a snížení průměrných hodnot glykemie.

Akarbosa snižuje abnormálně vysokou koncentraci glykozylovaného hemoglobinu.

V rámci prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem-kontrolované studie (léčba 3-5 let, průměrně 3,3 roky) prováděné s 1 429 pacienty s prokázanou porušenou tolerancí glukózy se relativní riziko vzniku diabetu typu 2 snížilo o 25%. U těchto pacientů se výrazně snížilo riziko

veškerých kardiovaskulárních příhod, a to o 49%, zatímco riziko infarktu myokardu se výrazně redukovalo o 91%.

Tyto výsledky byly potvrzeny meta-analýzou sedmi placebem kontrolovaných studií (celkově 2180 pacientů, 1248 akarbosa, 932 placebo) v rámci kterých byla akarbosa užita při léčbě diabetu typu II. U těchto pacientů se riziko veškerých kardiovaskulárních příhod snížilo o 24%, zatímco riziko infarktu myokardu se snížilo o 64%.

Obě změny byly statisticky významné.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost:

Farmakokinetika tablet Glucobay byla studována po perorálním podání radioaktivně značeného přípravku (200 mg) u zdravých dobrovolníků.

Absorpce: Vzhledem k tomu, že průměrně 35 % celkové radioaktivity (radioaktivita akarbosy a všech degradačních produktů) bylo vyloučeno ledvinami během 96 hodin, lze očekávat stupeň absorpce přinejmenším kolem této hodnoty.

Průběh koncentrace celkové radioaktivity v plazmě vykazoval dva vrcholy: první, odpovídající průměru koncentrace ekvivalentu akarbosy $52,2 \pm 15,7 \mu\text{g/l}$ po $1,1 \pm 0,3$ hod je v souladu s odpovídajícími daty pro samotnou akarbosu ($49,5 \pm 26,9 \mu\text{g/l}$ za $2,1 \pm 1,6$ hod). Druhého vrcholu s průměrnou hodnotou $586,3 \pm 282,7 \mu\text{g/l}$ je dosaženo za $20,7 \pm 5,2$ hod. Na rozdíl od celkové radioaktivity je maximální plazmatická koncentrace akarbosy 10 - 20 x nižší. Druhý, vyšší vrchol, objevující se za 14 - 24 hod je považován za důsledek absorpce produktů bakteriálního štěpení v distálnějších částech střeva.

Biologická dostupnost je 1 - 2 %. Tato extrémně nízká hodnota systémově dostupné akarbosy je žádoucí neboť akarbosa účinkuje lokálně ve střevě. Proto tato nízká biologická dostupnost není relevantní pro léčebný účinek.

Distribuce

Relativní distribuční objem $0,32 \text{ l/kg}$ tělesné hmotnosti byl vypočten z průběhu plazmatické koncentrace u zdravých dobrovolníků (intravenózní podání, $0,4\text{mg/kg}$ tělesné hmotnosti).

Metabolismus a eliminace

Poločas plazmatické eliminace akarbosy je $3,7 \pm 2,7$ hod pro distribuční fázi a $9,6 \pm 4,4$ hod pro

eliminační fázi. Podíl akarbosy vyloučené v moči byl 1,7 % podaného množství. Stolicí bylo vyloučeno během 96 hodin 51 % podané aktivity.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

5.3.1 Akutní toxicita:

Studie akutní toxicity po perorální a intravenózní aplikaci akarbosy byly prováděny na myších, potkanech a na psech. Výsledky studií akutní toxicity jsou uvedeny v následující tabulce.

Druh	Pohlaví	Způsob podání	LD ₅₀ SIU/kg ⁽³⁾	Meze spolehlivosti pro p<0,05
<i>Myš</i>	m ¹	Per os	> 1 000 000	
<i>Myš</i>	m	i.v.	> 500 000	
<i>Potkan</i>	m	Per os	> 1 000 000	
<i>Potkan</i>	m	i.v.	478 000	(421 000 - 546 000)
<i>Potkan</i>	f	i.v.	359 000	(286 000 - 423 000)
<i>Pes</i>	m+f	Per os	> 650 000	
<i>Pes</i>	m+f	i.v.	> 250 000	

1 sameček

2 samička

65 000 SIU odpovídá přibližně 1 g přípravku (SIU = sacharózová inhibiční jednotka)

Na základě těchto výsledků může být akarbosa považována za netoxickou po jednotlivých perorálních dávkách; ani po dávkách 10 g/kg nemohla být LD₅₀ stanovena v rámci pokusu. U žádného druhu pokusných zvířat nebyly pozorovány symptomy intoxikace.

Přípravek je prakticky netoxický i po intravenózním podání.

Subchronická toxicita

Studie snášenlivosti byly provedeny na potkanech a na psech v pokusech trvajících 3 měsíce. U potkanů byla akarbosa podávána v dávkách 50 - 450 mg/kg tělesné hmotnosti per os. Ve srovnání s kontrolní skupinou nedošlo ke změnám hematologických a klinicko-chemických parametrů. Následné histopatologické vyšetření rovněž neprokázalo známky poškození po jakékoliv dávce.

U psů byly použity dávky 50 - 450 mg/kg tělesné hmotnosti per os. Ve srovnání s kontrolní skupinou bez akarbosy byly zjištěny změny tělesné hmotnosti, aktivity α -amylázy v séru a

urikemie. Při krmení konstantním množstvím potravy 350 g denně byly ve všech skupinách zjištěny poklesy tělesné hmotnosti v prvních 4 týdnech studie. Při zvýšení přísunu potravy na 500g denně v 5.týdnu studie zůstala zvířata na stejné váhové úrovni. Tyto změny při podávání akarbosy v dávkách převyšujících dávku terapeutickou mohou být považovány za důsledek zvýšené farmakodynamické aktivity přípravku v důsledku izokalorické potravní nevyváženosti (ztráta cukrů), nepředstavují však skutečné toxické účinky. Lehká hyperurikemie může být rovněž považována za nepřímý účinek léčby, tj. vlivem katabolického metabolického stavu vyvolaného poklesem tělesné hmotnosti. Snížená aktivita α -amylázy může být rovněž interpretována jako známka zvýšeného farmakodynamického účinku.

Chronická toxicita

Chronická toxicita byla studována na potkanech, psech a na křečcích po dobu 24 měsíců, 12 měsíců a 80 týdnů. U potkanů a křečků byly studie navíc zaměřeny také na možné kancerogenní účinky.

Kancerogenita

Četné studie byly věnovány kancerogenitě.

Potkanům kmene Sprague-Dawley bylo aplikováno až 4500 ppm (10^{-6}) akarbosy v potravě po dobu 24 - 26 měsíců. Podávání akarbosy v potravě způsobilo významnou malnutrici.

V rámci těchto studií byly ve srovnání s kontrolami zaznamenány nádory ledvinového parenchymu (adenom) v závislosti na dávce, zatímco celkový výskyt nádorů (zvláště nádorů hormonálně závislých) poklesl.

V dalších studiích byla zvířatům podávána glukóza jako prevence malnutrice. Při dávce 4500 ppm (10^{-6}) akarbosy s glukózovou substitucí byla tělesná hmotnost ve srovnání s kontrolní skupinou o 10 % nižší. Zvýšený výskyt nádorů ledvin nebyl zjištěn. V opakované studii trvající 26 měsíců bez glukózové substituce byl zjištěn také zvýšený výskyt benigních nádorů Leydigových buněk v testes. Ve všech skupinách s glukózovou substitucí byly hodnoty glukózy zvýšeny (někdy patologicky) - alimentární diabetes způsobený podáváním velkých množství glukózy.

Při aplikaci akarbosy žaludeční sondou zůstávala tělesná hmotnost v rozmezí kontrolní skupiny a nedošlo ke zvýšení farmakodynamické aktivity. Výskyt tumorů zůstal v mezích normy.

Potkani kmene Wistar dostávaly s potravou nebo žaludeční sondou 0 až 4500 ppm (10^{-6}) akarbosy po dobu 30 měsíců. Podávání akarbosy v potravě nevedlo ke ztrátě tělesné hmotnosti. Od dávek 500 ppm akarbosy bylo pozorováno caecum zvětšené. Celková frekvence nádorů poklesla, nebyla zjištěna zvýšená incidence výskytu nádorů.

Křečci dostávali 0 - 4000 ppm (10^{-6}) akarbosy v potravě po 80 týdnů s glukózovou substitucí i bez ní. Zvýšené hodnoty glykemie byly zjištěny u zvířat z nejvyšší dávkové skupiny. Výskyt nádorů nebyl zvýšen.

Reprodukční toxicita

Teratogenita byla studována u potkanů a u králíků po dávkách 0, 30, 120 a 480 mg/kg tělesné hmotnosti per os u obou živočišných druhů. U potkanů byla akarbose podávána od 6. do 15.dne gestace, u králíků od 6. do 18.dne gestace. V oblasti testovaných dávek nebyly u obou druhů zjištěny teratogenní účinky. Zhoršení fertility nebylo zjištěno u potkanů obojího pohlaví až do dávek 540 mg/kg tělesné hmotnosti denně.

Podání až 540 mg/kg tělesné hmotnosti denně během fetálního vývoje a laktace u potkanů nemělo účinek na průběh porodu nebo na mláďata. Data o použití přípravku Glucobay během gravidity a kojení u lidí nejsou k dispozici.

Mutagenita

V četných studiích mutagenity nebyly zjištěny známky jakéhokoliv genotoxického účinku akarbose.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mikrokryсталická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, kukuřičný škrob.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PP-foil blistr, příbalová informace, papírová krabička

Glucobay 50: 30,120 tablet

Glucobay 100: 30,120 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Při uchovávání do 25°C a při relativní vlhkosti do 60% mohou být nebalené tablety uchovávány po dobu 2 týdnů. Při vyšší teplotě a/nebo vyšší relativní vlhkosti mohou tablety, pokud nejsou v původním balení, změnit svou barvu. Proto je třeba vyjmou tablety z původního obalu těsně před užitím.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG, Berlín, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

18/061/87 -A/C

18/061/87 -B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.10.1987/16.12.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.11.2011