

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glucobay 100 tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Glucobay 100: 1 tableta obsahuje 100 mg acarbosum

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Popis přípravku

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. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

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 doporučené 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 1/2 tablety Glucobay 100.

Postupně se dávka zvyšuje až na 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 300 mg přípravku Glucobay/den, což odpovídá 3x 1 tableta Glucobay 100/den).

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

Doporučené dávkování: 3x 100 mg

Léčba by měla být zahájena s dávkou 50 mg jednou denně a postupně během 3 měsíců zvyšována až na 3x 100 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 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:

- přecitlivělosti na akarbosu a/nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- zánětlivém střevním onemocnění, ulceraci tlustého střeva, parciální intestinální obstrukci nebo predispozici k intestinální obstrukci. Přípravek Glucobay by neměli užívat pacienti, kteří mají chronická střevní onemocnění spojená s výraznými poruchami trávení nebo vstřebávání a pacienti, kteří trpí stavu, které se mohou zhoršit v důsledku zvýšené tvorby plynu ve střevě, např. větší kýly.

- těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 25 ml/min)
- těžkém jaterním poškození (např. cirhóza jater)

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během léčby přípravkem Glucobay byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy. Mechanismus není známý, Glucobay se však může podílet na multifaktoriální patofyziologii jaterního poškození.

Pokud dojde ke zvýšení jaterních enzymů, může být indikováno snížení dávky nebo ukončení léčby, zejména pokud zvýšení přetrvává.

Je třeba zvážit monitorování jaterních enzymů během prvních 6-12 měsíců léčby (viz bod 4.8).

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

Glucobay má antihyperglykemický účinek, ale sám o sobě nevyvolává hypoglykemii. Pokud je Glucobay předepsán navíc k jiným léčivým přípravkům, které snižují hladinu glukózy v krvi (např. sulfonylmočovina, metformin nebo insulin), může být třeba upravit dávku těchto současně užívaných přípravků kvůli poklesu hladiny glukózy v krvi do hypoglykemických hodnot. Jestliže se objeví akutní hypoglykemie, měla by se k rychlé úpravě hypoglykemie použít glukóza (viz bod 4.5).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Glucobay má antihyperglykemický účinek, ale sám o sobě nevyvolává hypoglykemii. U pacientů, léčených přípravkem Glucobay současně s léky obsahujícími sulfonylmočovinu, metformin nebo inzulin, mohou hladiny krevní glukózy klesnout do hypoglykemických hodnot a může být zapotřebí upravit dávku těchto léčivých přípravků.

Byly hlášeny ojedinělé případy hypoglykemického šoku.

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, střevní adsorbencia a léčivé přípravky s trávicími enzymy mohou ovlivňovat při současném podání 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.

Současné podávání přípravku Glucobay a neomycinu (perorálně) může vést ke zvýšení redukce glykemie po jídle a ke zvýšení frekvence a závažnosti gastrointestinálních nežádoucích účinků. Jestliže jsou symptomy závažné, mělo by se zvážit přechodné snížení dávky přípravku Glucobay.

4.6. Fertilita, 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

Nežádoucí účinky akarbosy získané z placebem kontrolovaných studií a hodnocené dle kategorií četnosti CIOMS III (placebem kontrolované studie v databázi klinických studií: Akarbosa 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 ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

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

| Třídy orgánových systémů (MedDRA) | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|--------------------|--|---------------------------------|---------------|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | | | Trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | | | | | Hypersenzitivita (vyrážka, erytém, exantém, kopřivka) |
| Cévní poruchy | | | | Edém | |
| Gastrointestinální poruchy | Flatulence | Průjem Gastrointestinální a abdominální bolesti | Nauzea Zvracení Dyspepsie | | Subileus/ileus Pneumatisis cystoides intestinalis |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | Zvýšení jaterních enzymů | Žloutenka | Hepatitida |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | | | | Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza |

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

V postmarketingovém sledování byly zaznamenány případy onemocnění jater, funkční abnormality jater a poškození jater. Byly také hlášeny jednotlivé případy fulminantní hepatitidy s fatálním koncem, především v Japonsku.

Při nedodržení předepsané diety mohou být zesíleny střevní nežádoucí účinky. Pokud se rozvinou velmi obtěžující potíže i při dodržení předepsané diabetické diety, pacient se musí poradit s lékařem a dávka se přechodně nebo trvale sníží.

U pacientů, kteří užívali doporučenou dávku 150 – 300 mg 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 bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Předávkování přípravkem Glucobay při současném příjmu potravy a/nebo nápojů obsahujících cukry (polysacharidy, oligosacharidy nebo 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 vyrovnaní 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).

Biotransformace 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 akarbose 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 akarbose 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 500 g 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 malnutrii.

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 dostávali 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 akarbosa 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 akarbosy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická 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 obsah balení

PP/Al blistr, papírová krabička

Glucobay 100: 30, 120 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro 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 AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1

51373 Leverkusen

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Glucobay 100: 18/061/87 -B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.10.1987 / 29.5.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 4. 2018