

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Denominazione del medicinale

GLUCOBAY 50 mg compresse
GLUCOBAY 100 mg compresse

2. Composizione qualitativa e quantitativa

GLUCOBAY 50 mg compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo: acarbose 50 mg

GLUCOBAY 100 mg compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo: acarbose 100mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. Forma farmaceutica

Compresse da 50 mg: compresse rotonde, convesse, di colore da bianco a giallo, di 7 mm di diametro e 10 mm di raggio di curvatura. La compressa è contrassegnata con "G" e "50" da un lato e la croce Bayer dall'altro.

Compresse da 100 mg: compresse oblunghe, ovali, convesse, di colore da bianco a giallo, di 13 mm di lunghezza, 6 mm di larghezza e 5,5 mm di raggio di curvatura. La compressa è contrassegnata con "G", linea di incisione e "100" da un lato e la linea di incisione dall'altro.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito non-insulino-dipendente in pazienti sottoposti a trattamento mediante la sola dieta o con l'associazione di dieta e ipoglicemizzanti orali.

Diabete mellito insulino-dipendente in pazienti sottoposti a terapia insulinica e dietetica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia deve essere stabilita caso per caso dal medico curante in quanto efficacia e tollerabilità del preparato variano per ogni singolo paziente.

Salvo diversa prescrizione medica, il dosaggio previsto per un adulto è:

- 1 compressa da 50 mg o 1/2 compressa da 100 mg 3 volte al giorno all'inizio del trattamento;
- 2 compresse da 50 mg o 1 compressa da 100 mg 3 volte al giorno per la fase di mantenimento, se necessario aumentabile a 2 compresse da 100 mg 3 volte al giorno.

La posologia può essere aumentata dopo 4-8 settimane dall'inizio della terapia se il paziente non ottiene un adeguato miglioramento del quadro clinico.

Qualora si manifestino effetti indesiderati, nonostante il rispetto scrupoloso della dieta prescritta, si consiglia di non aumentare ulteriormente il dosaggio del farmaco ed eventualmente di ridurlo.

In media la dose efficace per un soggetto adulto è pari a 100 mg di Glucobay x 3 volte al giorno.

Il paziente che riceva 200 mg per 3 volte al giorno deve essere attentamente controllato dal medico.

Modalità d'impiego

Le compresse di Glucobay vanno assunte intere assieme ad una piccola quantità di liquido oppure masticate e ingerite con i primi bocconi di cibo: in entrambi i casi all'inizio del pasto.

Controlli consigliati in corso di trattamento

In singoli casi si può manifestare un'elevazione asintomatica degli enzimi epatici.

Pertanto, si dovrebbe considerare l'opportunità di controllare il livello degli enzimi epatici nei primi 6-12 mesi di trattamento.

In casi documentati questi effetti sono scomparsi dopo la sospensione della terapia con Glucobay.

Pazienti geriatrici

Non sono necessari aggiustamenti posologici in relazione all'età del paziente.

Bambini e adolescenti

Non essendo disponibili informazioni sufficienti sugli effetti e sulla tollerabilità del farmaco nei bambini e negli adolescenti, Glucobay non deve essere somministrato in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Vedere anche paragrafo 4.4.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con preesistente compromissione della funzionalità epatica lieve o

moderata (per i pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Glucobay non dev'essere impiegato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 25 ml/min).

Durata del trattamento

Glucobay può essere assunto senza alcuna restrizione temporale.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.

Gravidanza e allattamento.

Enteropatie croniche (malattia infiammatoria intestinale, ulcerazione del colon, ostruzione intestinale parziale o predisposizione all'ostruzione intestinale) associate o meno a disturbi della digestione e dell'assorbimento.

Glucobay non deve essere somministrato in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Stati patologici che possono essere aggravati da un aumento della produzione di gas a livello intestinale, quali sindrome di Roemheld, grosse ernie, ostruzioni o ulcerazioni intestinali.

Pazienti gastroresecati.

Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 25 ml/min).

Grave compromissione della funzionalità epatica (ad es. cirrosi epatica).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La stretta aderenza al regime dietetico rimane una condizione necessaria anche quando viene somministrato Glucobay.

La regolare assunzione di Glucobay non deve essere sospesa senza il parere del medico curante dal momento che si può verificare un aumento della glicemia alla interruzione del trattamento.

Glucobay ha un effetto antiiperglicemico, ma di per sé non induce ipoglicemia nei soggetti che assumono solo un regime dietetico.

Se Glucobay viene prescritto in aggiunta ad altri farmaci ipoglicemizzanti (ad es. sulfaniluree, metformina o insulina), una caduta dei valori glicemici nel range ipoglicemico può richiedere un adattamento della dose di questi ultimi. Se si sviluppa ipoglicemia acuta, per una rapida correzione dello stato ipoglicemico deve essere utilizzato glucosio (vedere paragrafo 4.5). Durante la terapia con Glucobay sono stati riportati dei casi

di epatite fulminante. Il meccanismo è sconosciuto, ma Glucobay potrebbe contribuire ad una genesi fisiopatologica multifattoriale della lesione epatica. Se venisse osservato un aumento degli enzimi epatici sarebbe indicata una riduzione di dosaggio o l'interruzione della terapia, in modo particolare in caso di aumento persistente. Pertanto, si deve considerare l'opportunità di controllare il livello degli enzimi epatici nei primi 6-12 mesi di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

La terapia con Glucobay va segnalata nel documento che certifica lo stato diabetico del paziente.

La sicurezza e l'efficacia dell'acarbose nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il consumo di saccarosio (zucchero di canna) e di cibi contenenti zucchero durante trattamento con Glucobay spesso causa disturbi intestinali o perfino diarrea per l'aumentata fermentazione dei carboidrati nel colon.

Glucobay possiede un effetto antiiperglicemico ma di per sé non causa ipoglicemia. In pazienti trattati contemporaneamente con Glucobay e sulfaniluree, metformina, o insulina i valori della glicemia possono ridursi a livelli ipoglicemici e, pertanto, può rendersi necessario un aggiustamento della dose di questi ultimi.

Sono stati segnalati singoli casi di shock ipoglicemico.

In presenza di ipoglicemia acuta, va ricordato che il metabolismo del saccarosio a fruttosio e glucosio avviene più lentamente durante terapia con Glucobay; la somministrazione orale del saccarosio è pertanto inadeguata come rimedio immediato dell'ipoglicemia. In alternativa deve essere somministrato glucosio.

In singoli casi Glucobay può influenzare la biodisponibilità della digossina, in modo tale da richiedere un aggiustamento del dosaggio di quest'ultima.

Durante il trattamento con Glucobay va evitata la somministrazione concomitante di prodotti contenenti colestiramina, adsorbenti intestinali o enzimi digestivi, per l'influenza sull'azione del Glucobay.

La somministrazione concomitante di Glucobay con neomicina orale può determinare una maggiore riduzione della glicemia postprandiale e un aumento della frequenza e della gravità degli effetti indesiderati a livello gastrointestinale. Se i sintomi sono gravi, può essere presa in considerazione una temporanea riduzione della dose di Glucobay.

Non si è osservata interazione con il dimeticone ed il simeticone.

L'utilizzo concomitante di fluorochinoloni può modificare i livelli di glucosio ed aumentare il rischio di ipoglicemia o iperglicemia.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Glucobay non deve essere usato durante la gravidanza, poiché non vi sono dati da studi clinici riguardanti l'uso dell'acarbose in donne in gravidanza.

Allattamento

Dopo somministrazione di acarbose marcato a ratti femmina in allattamento è stata trovata nel latte una piccola quantità di radioattività. Non ci sono ad oggi dati corrispondenti nell'uomo. Tuttavia, dato che non si può escludere la possibilità di effetti da parte dell'acarbose sui lattanti, si raccomanda di non prescrivere Glucobay durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono disponibili dati sulla compromissione della capacità di guidare veicoli e di usare macchinari durante il trattamento con Glucobay.

4.8. Effetti indesiderati

Di seguito viene riportata la frequenza degli effetti indesiderati di acarbose verificatisi negli studi clinici controllati verso placebo e classificati secondo le categorie di frequenza CIOMS III (studi controllati verso placebo nella banca dati degli studi clinici: acarbose N= 8.595; placebo: N= 7.278; al 10.02.06).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza postmarketing (al 31.12.05), e per le quali non era possibile fare una stima di frequenza, sono riportate sotto la frequenza "non nota".

Classificazioni e per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico					Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario					Ipersensibilità farmacodotta ed ipersensibilità (eruzione cutanea, eritema, esantema, orticaria)
Patologie vascolari				Edema	
Patologie gastrointestinali	Flatulenza	Diarrea Dolore gastro-intestinale e addominale	Nausea Vomito Dispepsia		Subileo/Ileo Pneumatosi cistoide intestinale
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici	Ittero	Epatite
Patologie della cute e dei tessuti sottocutanei					Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Durante la sorveglianza post-registrativa, sono stati riportati casi di alterazioni epatiche, funzionalità epatica anormale e danno epatico.

Inoltre sono stati segnalati singoli casi di epatite fulminante ad esito fatale, in particolare in Giappone.

Il mancato rispetto della dieta antidiabetica prescritta può accentuare l'intensità degli effetti indesiderati a carico dell'apparato gastrointestinale. Qualora questi si manifestino nonostante la corretta osservanza della dieta, deve essere consultato il medico e si deve ridurre in via transitoria o permanente il dosaggio di Glucobay.

In pazienti trattati con la dose raccomandata di 150-300 mg/die di Glucobay, raramente sono state osservate alterazioni dei test di funzionalità epatica rilevanti da un punto di vista clinico (3 volte sopra il limite superiore di norma). In corso di terapia con Glucobay, possono riscontrarsi valori anormali temporanei (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Quando Glucobay viene assunto in associazione con cibi e/o bevande contenenti carboidrati (oligosaccaridi, disaccaridi e polisaccaridi) il sovradosaggio può causare meteorismo, flatulenza e diarrea.

Tuttavia, nel caso in cui Glucobay sia ingerito in sovradosaggio in assenza di cibo, non sono previsti eccessivi sintomi intestinali.

In caso di sovradosaggio il paziente non dovrà assumere cibi o bevande contenenti carboidrati nelle 4 - 6 ore successive all'assunzione del farmaco.

5. **Proprietà farmacologiche**

5.1. Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Farmaco usato nel diabete; ipoglicemizzanti orali,
Codice ATC: A10BF01**

Glucobay contiene come principio attivo acarbose, uno pseudotetrasaccaride di origine microbica. In tutte le specie esaminate acarbose esplica la sua attività a livello dell'intestino tenue.

Glucobay è un inibitore degli enzimi intestinali (α -glucosidasi), deputati alla degradazione dei di-, oligo-, e poli-saccaridi presenti nella dieta.

L'inibizione di questi enzimi comporta un ritardo dose-dipendente nella digestione dei carboidrati, per cui il glucosio da essi derivante viene liberato e assorbito più lentamente nel circolo sanguigno. In tal modo Glucobay riduce gli incrementi glicemici post-prandiali. L'azione che il preparato esercita sull'assorbimento intestinale dei carboidrati si traduce inoltre in

un calo dei livelli glicemici medi e delle loro escursioni giornaliere.

Glucobay riduce i livelli patologicamente elevati di emoglobina glicosilata.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

La farmacocinetica di acarbose è stata studiata somministrando per via orale la sostanza marcata (200 mg) a volontari sani.

Assorbimento: poiché mediamente il 35% della radioattività totale (derivante dalla sostanza immodificata e da tutti gli eventuali prodotti di degradazione) viene eliminato per via renale entro 96 ore, si può assumere che il grado di assorbimento sia almeno dello stesso ordine di grandezza.

L'andamento della concentrazione plasmatica della radioattività totale presenta due picchi. Il primo, con una concentrazione media equivalente a $52,2 \pm 15,7$ µg/l di acarbose dopo $1,1 \pm 0,3$ ore, è in linea con i dati relativi alla sostanza immodificata ($49,5 \pm 26,9$ µg/l dopo $2,1 \pm 1,6$ ore). Il secondo è pari a $586,3$ µg/l $\pm 282,7$ µg/l e viene raggiunto dopo $20,7 \pm 5,2$ ore. Rispetto alla radioattività totale, le concentrazioni plasmatiche massime della sostanza immodificata sono di 10-20 volte inferiori. Si ritiene che questo secondo picco, più elevato, che si manifesta dopo 14-24 ore, sia dovuto all'assorbimento di prodotti di degradazione batterica da regioni più distali dell'intestino.

La biodisponibilità è solo dell'1-2%. Poiché l'acarbose agisce solo localmente a livello intestinale, il fatto che la disponibilità sistemica sia così bassa non ha alcuna rilevanza ai fini dell'effetto terapeutico ma, al contrario, rappresenta un vantaggio.

Distribuzione

Dall'andamento delle concentrazioni plasmatiche nel volontario sano, è stato calcolato un volume apparente di distribuzione di 0,32 l/kg di peso corporeo (dopo somministrazione endovenosa di 0,4 mg/kg di peso corporeo).

Metabolismo ed eliminazione

L'emivita plasmatica della sostanza immodificata è pari a $3,7 \pm 2,7$ ore per la fase di distribuzione e $9,6 \pm 4,4$ ore per quella di eliminazione.

L'1,7% della dose somministrata viene escreto nelle urine come sostanza immodificata.

Il 51% viene eliminato nelle feci nelle prime 96 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

I risultati degli studi di tossicità acuta per somministrazione orale ed endovenosa eseguiti nel topo, nel ratto e nel cane, sono riportati nella seguente tabella:

DL 50 (mg/kg)	Specie	Sesso	Via di somministrazione	DL ₅₀
	topo	m	p.o.	> 15.400
	topo	m	i.v.	> 7.700
	ratto	m	p.o.	> 15.400
	ratto	m	i.v.	7.360
	ratto	f	i.v.	5.530
	cane	m e f	p.o.	> 10.000
	cane	m e f	i.v.	> 3.850

Sulla base di questi risultati, l'acarbose può essere definito non tossico dopo dosi singole orali; neppure dosi di 10 g/kg hanno consentito di determinare una vera e propria DL₅₀.

Inoltre, nell'ambito delle dosi utilizzate, non si sono manifestati sintomi d'intossicazione in nessuna delle specie esaminate. La sostanza è praticamente priva di tossicità anche dopo somministrazione endovenosa.

Tossicità subcronica

Gli studi di tollerabilità sono stati eseguiti nel ratto e nel cane per periodi di 3 mesi. Nel ratto sono state impiegate dosi di 50-450 mg/kg. Tutti i parametri ematologici e biochimici sono rimasti immutati, in confronto ad un gruppo di controllo.

Analogamente, gli esami istopatologici non hanno rivelato alterazioni in nessuno dei gruppi di animali.

Le stesse dosi orali sono state studiate nel cane. In confronto al gruppo di controllo, sono state osservate alterazioni attribuibili alla sostanza nell'incremento ponderale, nell'attività α -amilasica del siero e nella concentrazione ematica di urea.

Un'influenza sull'incremento ponderale è stata osservata in tutti i gruppi di dose.

Somministrando, durante le prime 4 settimane, una quantità di cibo costante (350 g/die), si è verificato un netto calo del peso corporeo medio di ciascun gruppo, mentre quando, durante la quinta settimana, la quantità di cibo è stata aumentata a 500 g/die, il peso degli animali si è mantenuto costante. Queste alterazioni, indotte dall'acarbose a dosi superiori a quelle terapeutiche, non devono essere considerate un effetto tossico, quanto piuttosto l'espressione di un'eccessiva attività farmacodinamica della sostanza che ha determinato uno squilibrio nutrizionale isocalorico (perdita di carboidrati). Anche i modesti incrementi dei livelli di urea rappresentano un effetto

indiretto del trattamento, risultando da un accentuato catabolismo conseguente alla perdita di peso. La riduzione dell'attività α -amilasica, infine, rientra anch'essa fra i segni di un esaltato effetto farmacodinamico.

Tossicità cronica

Gli studi in cronico sono stati eseguiti nel ratto, nel cane e nel criceto, con trattamenti della durata rispettivamente di 24 mesi, 12 mesi e 80 settimane. Gli studi nel ratto e nel criceto avevano l'obiettivo di valutare, oltre ad un possibile danno da somministrazione cronica, eventuali effetti cancerogeni.

Cancerogenesi

Il potenziale cancerogeno dell'acarbose è stato valutato in diversi studi.

a) Ratti Sprague-Dawley: l'acarbose è stato somministrato a concentrazioni fino a 4.500 ppm nel mangime, per un periodo di 24-26 mesi. La somministrazione con il cibo ha determinato un marcato stato di malnutrizione negli animali. In queste condizioni sperimentali, l'incidenza di tumori del parenchima renale (adenoma, carcinoma iper nefroide) ha mostrato un andamento dose-dipendente, mentre l'incidenza di tumori (in particolare quelli ormono-dipendenti) era globalmente diminuita. Per prevenire la malnutrizione, negli studi successivi gli animali hanno ricevuto dei supplementi di glucosio. Alla dose di 4.500 ppm, il loro peso corporeo è risultato del 10% inferiore a quello dei controlli. Non si è osservato aumento nell'incidenza di tumori renali. Quando lo studio è stato ripetuto senza l'apporto di glucosio per un periodo di 26 mesi, si è osservato un incremento dei tumori benigni delle cellule di Leydig del testicolo. In tutti i gruppi che avevano ricevuto l'integrazione di glucosio, i livelli glicemici erano elevati, talvolta in modo patologico (diabete alimentare da eccesso di glucosio). Con la somministrazione di acarbose per sonda gastrica, il peso corporeo si è mantenuto entro i limiti del gruppo di controllo. Con questo disegno sperimentale si è evitata un'eccessiva attività farmacodinamica.

L'incidenza di tumori si è dimostrata nella norma.

b) Ratti Wistar: l'acarbose è stato somministrato a concentrazioni di 0-4.500 ppm con il cibo o per sonda gastrica. Nel primo caso, non si è osservata marcata perdita di peso. A partire dalla dose di 500 ppm, il cieco appariva dilatato. Il tasso globale di tumori era diminuito e non si sono riscontrati aumenti d'incidenza di particolari forme tumorali.

- c) Criceti: l'acarbose è stato somministrato a concentrazioni di 0-4.000 ppm nel cibo per 80 settimane, con e senza supplementi di glucosio. Negli animali trattati con la dose superiore, si è osservato un incremento dei livelli glicemici. L'incidenza di tumori non risultava essere aumentata.

Tossicità riproduttiva

Le sperimentazioni per valutare gli effetti teratogeni dell'acarbose sono state condotte nel ratto e nel coniglio, con dosi di 0, 30, 120 e 480 mg/kg p.o. in entrambe le specie. Nel ratto il trattamento è stato praticato dal 6° al 15° giorno di gestazione, nel coniglio dal 6° al 18°.

Nell'ambito delle dosi esaminate, non sono comparsi effetti teratogeni del farmaco in nessuna delle due specie.

Nel ratto maschio e femmina non si è osservata riduzione di fertilità fino a una dose di 540 mg/kg/die. La somministrazione di dosi fino a 540 mg/kg/die durante lo sviluppo fetale e l'allattamento non ha avuto nel ratto effetti sul parto o sulla prole.

Mutagenesi

I numerosi studi di mutagenesi eseguiti non hanno dimostrato alcuna azione genotossica da parte dell'acarbose.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di mais, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, silice colloidale anidra

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, a temperatura non superiore ai 30°C. Proteggere dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore

Blister di PVC bianco opaco/PVDC-Alluminio

Blister di PVC/PE/PVDC bianco opaco-Alluminio

Confezioni

40 compresse da 50 mg

40 compresse da 100 mg

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer S.p.A. Viale Certosa 130 - Milano

8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Glucobay 50 mg compresse AIC 026851028

Glucobay 100 mg compresse AIC 026851016

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Rinnovo autorizzazione: 15.11.2009

(in commercio dal 2 maggio 1995)

10. Data di revisione del testo