

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acarphage 50 mg compresse
Acarphage 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di acarbiosio.
Ogni compressa contiene 100 mg di acarbiosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa da bianca a quasi bianca, rotonda, impressa in rilievo con 'AA' linea di incisione '50' su un lato e con 'G' sull'altro lato, approssimativamente 7 mm di diametro.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Compressa da bianca a quasi bianca di forma ovale, impressa in rilievo con 'AA' linea di frattura '100' su un lato e con 'G' linea di incisione sull'altro lato, approssimativamente 13 mm x 6,5 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Acarphage è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 18 anni.

Acarphage è raccomandato per il trattamento di pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM) quando la sola dieta e l'esercizio fisico non sono sufficienti a controllare in modo adeguato la glicemia. Acarphage può essere somministrato in concomitanza con metformina, sulfonilurea o insulina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere stabilito dal medico curante in quanto l'efficacia e la tollerabilità variano per ogni singolo paziente.

La dose può essere aumentata ad intervalli di 4-8 settimane, se il paziente mostra una risposta clinica inadeguata, o anche più tardi nel corso della terapia.

Adulti

La dose iniziale è 3 x 1 compressa di Acarphage 50 mg/die o 3 x ½ compressa di Acarphage 100 mg/die (corrispondente a 150 mg di acarbiosio al giorno).

In alcuni pazienti, un aumento graduale del dosaggio di acarbiosio è stato utile per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali, iniziando lentamente con 1-2 x 1 compressa di Acarphage da 50 mg/die (corrispondente a 50-100 mg di acarbiosio al giorno). La dose può essere gradualmente aumentata a

seconda dei livelli glicemici del paziente e anche se la terapia non è abbastanza efficace, fino a 3 x 2 compresse di Acarphage da 50 mg/die o 3 x 1 compressa di Acarphage 100 mg/die (equivalente a 300 mg di acarbosio al giorno). Se sono necessarie dosi più elevate, devono essere usate compresse a dosaggio maggiore.

La dose media di acarbosio varia da 150 a 300 mg al giorno a seconda delle necessità del singolo paziente.

In casi eccezionali, può essere necessario aumentare la dose fino a 3 x 2 compresse di Acarphage da 100 mg al giorno (corrispondente a 600 mg di acarbosio al giorno).

Qualora si manifestino effetti indesiderati, nonostante il rispetto scrupoloso della dieta prescritta, la dose non deve essere aumentata e se necessario deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.8).

Durata d'uso

Acarphage 50 mg e 100 mg è inteso per un trattamento continuo a lungo termine.

Pazienti anziani

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio normale per gli adulti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'acarbosio nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Acarphage 50 mg e 100 mg non sono raccomandati nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Modo di somministrazione

Si raggiunge l'effetto massimo di Acarphage 50 mg e 100 mg, se le compresse vengono assunte intere assieme ad una piccola quantità di liquido direttamente prima dei pasti oppure ingerite con il primo boccone di cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Enteropatie croniche associate a forte dispepsia e malassorbimento.
- Malattia infiammatoria intestinale, ulcere del colon, ostruzione intestinale parziale o predisposizione all'ostruzione intestinale.
- Stati patologici che possono essere aggravati da un aumento della produzione di gas a livello intestinale (ad es. sindrome di Roemheld, grosse ernie, restringimento ed ulcerazione dell'intestino).
- Grave insufficienza della funzione renale (clearance della creatinina < 25 mL/min).
- Grave compromissione epatica (ad es. cirrosi epatica).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipoglicemia

L'acarbosio ha un effetto antiper-glicemico, ma di per sé non induce l'ipoglicemia. Se l'acarbosio è prescritto in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti (ad es. sulfoniluree, metformina o insulina), una caduta dei valori glicemici nell'intervallo ipoglicemico può rendere necessario un adattamento della dose del farmaco assunto in combinazione.

Poiché l'acarbosio rallenta l'assorbimento e la digestione del saccarosio, si raccomanda che, nel caso si verifichi ipoglicemia acuta a seguito del fabbisogno di insulina nei pazienti trattati con insulina, vengano somministrati sulfoniluree o metformina, glucosio (non zucchero comune - zucchero di canna) per la rapida correzione dell'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5). Se un paziente trasporta informazioni mediche sulla sua condizione (ad esempio su un biglietto, un braccialetto o una collana), è necessario includere il trattamento con acarbosio

Compromissione epatica

Durante il trattamento con l'acarbosio sono stati riportati casi di epatite fulminante. Il meccanismo è

sconosciuto, ma l'acarbosio può contribuire alla fisiopatologia multifattoriale della lesione al fegato. In alcuni casi sono stati osservati aumenti asintomatici degli enzimi epatici, incluso variazioni rilevanti dal punto di vista clinico (fino a tre volte oltre il limite superiore dei valori normali). Gli aumenti degli enzimi epatici erano di solito reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Se si osservano aumenti degli enzimi epatici, può essere indicata una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia, soprattutto se l'aumento persiste. Di conseguenza nei primi 6-12 mesi della terapia è necessario monitorare regolarmente gli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione gastrointestinale

Se si sospetta ileo o subileo, il trattamento deve essere interrotto immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con resezione gastrica l'acarbosio può giungere nel piccolo intestino più rapidamente del solito causando una risposta farmacologica più rapida. Non è stato segnalato un aumento di effetti indesiderati in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'acarbosio in pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Durante l'assunzione dell'acarbosio è necessario seguire una dieta antidiabetica stretta.

La regolare assunzione dell'acarbosio non deve essere sospesa senza il parere del medico curante, poiché può manifestarsi un aumento della glicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Zucchero domestico (zucchero di canna) e alimenti che contengono zucchero comune

Il saccarosio (zucchero di canna) come anche gli alimenti contenenti saccarosio sono spesso causa di disturbi intestinali o perfino diarrea per l'aumentata fermentazione dei carboidrati nel colon durante il trattamento con l'acarbosio (vedere paragrafo 4.8).

Medicinali a base di sulfonilurea o metformina o insulina

L'acarbosio ha un effetto antiperglicemico ma di per sé non provoca ipoglicemia. Se l'acarbosio è prescritto in associazione con sulfonilurea, metformina o insulina, una caduta dei valori glicemici nell'intervallo ipoglicemico può rendere necessaria una diminuzione della dose di sulfonilurea, metformina o insulina.

Sono stati riportati casi isolati di shock ipoglicemico.

In caso di ipoglicemia acuta, occorre considerare che la biotrasformazione del saccarosio in fruttosio e glucosio è più lenta durante il trattamento, perciò il saccarosio non è adatto per una rapida ripresa dall'ipoglicemia e si deve invece usare il glucosio.

Digossina

L'acarbosio può influire sulla biodisponibilità della digossina in casi isolati, rendendo necessario un aggiustamento della dose di digossina.

Colestiramina, assorbenti dei gas intestinali e medicinali con enzimi digestivi

Deve essere evitata la somministrazione simultanea di antiacidi, colestiramina, assorbenti dei gas intestinali (carbone vegetale) e medicinali con enzimi digestivi (ad es. amilasi, pancreatina), in quanto possono influenzare l'azione dell'acarbosio.

Alcuni agenti terapeutici inclusi tiazide e altri diuretici, corticosteroidi, fenotiazine, ormoni della tiroide, estrogeni, contraccettivi orali, fenitoina, acido nicotinico, calcioantagonisti e isoniazide possono causare iperglicemia, che può attenuare gli effetti farmacodinamici dell'acarbosio. Devono essere strettamente monitorati i livelli glicemici nei pazienti ai quali è stata aggiunta anche l'assunzione di uno qualsiasi di questi medicinali in concomitanza con l'acarbosio, o se il trattamento con l'acarbosio viene proposto a pazienti che stanno già assumendo uno di questi medicinali.

Neomicina

La somministrazione concomitante di acarbosio e neomicina orale può provocare riduzioni più spiccate della glicemia postprandiale e aumento della frequenza e della gravità degli effetti indesiderati gastrointestinali. Se i sintomi sono gravi, è possibile considerare una riduzione temporanea della dose di acarbosio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Acarphage non deve essere somministrato durante la gravidanza perché non sono disponibili dati di studi clinici sul suo uso in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti pericolosi diretti o indiretti in relazione alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Dopo la somministrazione di acarbosio marcato radioattivamente a femmine di ratti durante l'allattamento, nel latte si sono riscontrate piccole quantità di radioattività. Finora non sono stati ottenuti dati simili nell'uomo.

Tuttavia, poiché non possono essere esclusi possibili effetti indotti dal farmaco in lattanti allattati al seno, la prescrizione di acarbosio durante l'allattamento non è raccomandata.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi direttamente o indirettamente in relazione alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Nessun disturbo della fertilità è stato osservato negli animali.

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

Non sono disponibili dati sull'alterazione della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari durante il trattamento con acarbosio.

La monoterapia con l'acarbosio non causa ipoglicemia e quindi non ha alcuna influenza negativa sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. I pazienti devono sapere che la terapia combinata di acarbosio con sulfonilurea, metformina o insulina può causare ipoglicemia.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati dell'acarbosio, riscontrati in sperimentazioni cliniche controllate con placebo, e classificati in base alle categorie di frequenza CIOMS III (studi controllati con placebo nel database delle sperimentazioni cliniche: acarbosio N = 8.595; placebo N = 7.278; stato: 10 febbraio 2006), sono descritti sotto.

All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100 < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le ADR identificate solo durante la sorveglianza dopo l'immissione in commercio (stato: 31 dic 2005) e per cui non è stato possibile definire la frequenza sono elencate nella categoria di frequenza "non nota".

Classificazione sistemica-organica	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico					Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario					Ipersensibilità al medicinale e ipersensibilità (eruzione cutanea, eritema, esantemi, orticaria)
Patologie vascolari				Edema	
Patologie gastrointestinali (1)	Flatulenza Borborigmi Distensione addominale	Diarrea Dolori gastrointestinali e addominali	Nausea Vomito Dispepsia		Subileo/Ileo Costipazione Pneumatosi cistoide intestinale
Patologie epatobiliari (2)			Transaminasi aumentate	Ittero	Epatiti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Pustolosi esantematica acuta generalizzata

(1) Diarrea e dolori gastrointestinali e addominali possono comparire dopo l'ingestione di alimenti contenenti saccarosio. Se non viene osservata la dieta antidiabetica prescritta, gli effetti indesiderati intestinali possono intensificarsi. Qualora i sintomi si manifestino con particolare intensità nonostante l'osservanza della dieta prescritta, si deve consultare il medico e la dose deve essere ridotta in via transitoria o permanente. Nel caso la diarrea dovesse persistere, i pazienti devono essere strettamente monitorati, il dosaggio deve essere ridotto oppure la terapia deve essere abbandonata, se necessario.

(2) Sono stati segnalati raramente valori di funzionalità epatica anormale clinicamente significativi (tre volte oltre il limite superiore dei valori normali) in pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata da 150 mg a 300 mg di acarbosio. Valori anormali possono essere transitori durante la terapia con l'acarbosio (vedere paragrafo 4.4).

Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di patologie epatiche, funzione epatica anormale e lesioni al fegato, specialmente in Giappone.

Casi isolati di epatite fulminante con esito fatale sono stati riportati in Giappone. Non è chiaro se siano provocati dall'assunzione di acarbosio.

Se si sospetta ileo o subileo, è necessario sospendere immediatamente il trattamento.

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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Quando l'acarbosio viene assunto in concomitanza con bevande e/o alimenti contenenti carboidrati (polisaccaridi, oligosaccaridi o disaccaridi), un sovradosaggio può causare meteorismo, flatulenza e diarrea. Se un sovradosaggio di acarbosio viene assunto senza cibo, non dovrebbero essere previsti sintomi intestinali eccessivi.

In caso di sovradosaggio, si deve evitare l'ingestione di bevande e/o alimenti contenenti carboidrati (polisaccaridi, oligosaccaridi, disaccaridi) nelle 4-6 ore successive.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, inibitori alfa-glucosidasi, Codice ATC: A10BF01

Grazie alla inibizione reversibile della α -glucosidasi, l'acarbosio ritarda la rottura enzimatica dei disaccaridi, oligosaccaridi e polisaccaridi nel piccolo intestino causando un ritardo dose-dipendente nella loro digestione. Il glucosio derivato dai carboidrati viene rilasciato e assorbito nel sangue più lentamente. In questo modo l'acarbosio ritarda e riduce l'aumento dei valori glicemici postprandiali. L'acarbosio non stimola la secrezione di insulina, ma riduce il carico sulle cellule beta riducendo l'aumento della glicemia. In questo modo si evita l'iperinsulinemia post-prandiale compensatoria. Il trattamento con acarbosio non causa un aumento del peso corporeo. Nei pazienti con diabete manifesto, si è osservato un miglioramento della sensibilità all'insulina. A seguito dell'assunzione di acarbosio, diminuiscono in modo significativo la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicata (HbA1, HbA1c).

Il momento di assunzione dell'acarbosio determina la sua efficacia: raggiunge l'effetto massimo se viene assunto con i primi bocconi del pasto principale, mentre si riduce in modo significativo se assunto anche solo 30 minuti prima dell'inizio del pasto.

Prendendo l'acarbosio 15 minuti dopo l'inizio di un pasto, comunque, non ha alcun impatto sull'effetto.

In studi effettuati nel corso degli anni, l'acarbosio conserva i suoi effetti durante tutto il periodo di trattamento. Gli enzimi nel piccolo intestino non riducono la loro attività, mantenendo quindi l'effetto dell'acarbosio.

In una meta-analisi di 7 studi in doppio cieco controllati verso placebo su 2.180 pazienti con diabete di tipo 2, l'acarbosio ha ridotto in modo significativo gli episodi cardiovascolari, in modo particolare l'attacco cardiaco, nel corso di una terapia durata almeno 52 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'acarbosio è stata studiata dopo somministrazione orale della sostanza radio-marcata (200 mg) in volontari sani.

Assorbimento

Poiché il 35% in media della radioattività totale (sostanza inibitoria unita ai prodotti di degradazione) è stata escreta dalle vie renali in 96 ore, si può presumere che il livello di assorbimento sia compreso almeno in questo intervallo.

L'andamento della concentrazione totale di radioattività nel plasma ha mostrato due picchi. Il primo picco con una concentrazione media acarbosio-equivalente di $52,2 \pm 15,7 \mu\text{g} / \text{l}$ dopo $1,1 \pm 0,3$ ore era in accordo con i dati corrispondenti al decorso di concentrazione della sostanza inibitoria ($49,5 \pm 26,9 \mu\text{g} / \text{l}$ dopo $2,1 \pm 1,6$ ore). Il secondo picco ha raggiunto $586,3 \pm 282,7 \mu\text{g} / \text{l}$ in media dopo $20,7 \pm 5,2$

ore. Il secondo picco era più elevato dopo approssimativamente 14-24 ore in seguito all'assorbimento dei prodotti di degradazione batterica nelle sezioni inferiori dell'intestino. In contrapposizione alla radioattività totale, la concentrazione massima plasmatica della sostanza inibitoria era inferiore di un fattore di 10-20.

Distribuzione

È stato calcolato un volume di distribuzione relativo di 0,32 l / kg di peso corporeo in volontari sani dall'andamento di concentrazione nel plasma (somministrazione endovenosa di 0,4 mg / kg di peso corporeo).

Escrezione

L'emivita di eliminazione plasmatica della sostanza inibitoria era $3,7 \pm 2,7$ ore per la fase di distribuzione e $9,6 \pm 4,4$ ore per la fase di eliminazione.

La proporzione della sostanza inibitoria escreta nelle urine era 1,7 % della dose somministrata. Il 51 % è stato eliminato nelle feci entro 96 ore.

Biodisponibilità

La biodisponibilità è dell'1 – 2 %. Questa percentuale estremamente bassa della sostanza inibitoria nel sangue viene apprezzata e non influenza l'effetto terapeutico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva, oltre quelli già descritti in altri paragrafi di questo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Una marcata riduzione di peso corporeo nei ratti e cani dopo somministrazione ripetuta di acarbiosio è stata considerata un effetto farmacodinamico (perdita di carboidrati) e potrebbe essere compensata aumentando l'ingestione di alimenti o integrando l'alimentazione con glucosio.

È stata studiata la cancerogenicità nei ratti Sprague-Dawley, Wistar e nei criceti. È stata riscontrata una incidenza maggiore di tumori in certi tessuti (rene, testicoli) quando l'apporto nutritivo ridotto dovuto all'acarbiosio non era stato correttamente integrato. Non è stato osservato alcun aumento nella percentuale di tumori se il peso corporeo è stato mantenuto normale integrando l'alimentazione con glucosio o aumentando l'ingestione di alimenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)

Amido di mais

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere

il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio contenenti 20, 21, 30, 40, 50, 90, 100, 105, 120, 180 compresse e confezione multipla contenente 105 (3 confezioni da 35) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruno Farmaceutici S.p.A., via delle Ande 15 – 00144 Roma

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"50 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835017
"50 Mg Compresse" 21 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835029
"50 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835031
"50 Mg Compresse" 40 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835043
"50 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835056
"50 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835068
"50 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835070
"50 Mg Compresse" 105 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835082
"50 Mg Compresse" 120 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835094
"50 Mg Compresse" 180 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835106
"100 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835118
"100 Mg Compresse" 21 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835120
"100 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835132
"100 Mg Compresse" 40 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835144
"100 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835157
"100 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835169
"100 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835171
"100 Mg Compresse" 105 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835183
"100 Mg Compresse" 120 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835195
"100 Mg Compresse" 180 Compresse In Blister Al/Al - AIC n.: 038835207

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27/ 03/2009 – 31/05/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO