

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACARBOSIO DOC Generici 50 mg compresse
ACARBOSIO DOC Generici 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di ACARBOSIO DOC Generici 50 mg contiene 50 mg di acarbosio.
Una compressa di ACARBOSIO DOC Generici 100 mg contiene 100 mg di acarbosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse da 50 mg: compresse da bianche a giallastre, rotonde, biconvesse

Compresse da 100 mg: compresse da bianche a giallastre, rotonde, biconvesse, con una linea di incisione su un lato.

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.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ACARBOSIO DOC Generici è raccomandato per il trattamento del diabete di tipo II (non insulino dipendente) nei pazienti non adeguatamente controllati mediante la sola dieta o l'associazione di dieta e (i) metformina e/o (ii) una sulfonilurea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni

L'efficacia e la sicurezza di acarbosio nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

ACARBOSIO DOC Generici non è raccomandato nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg 3 volte al giorno. Tuttavia, alcuni pazienti possono trarre beneficio da una titolazione più graduale della dose iniziale allo scopo di minimizzare gli effetti indesiderati gastrointestinali. Ciò può essere conseguito iniziando il trattamento con 50 mg una o due volte al giorno, con successiva titolazione al regime di tre volte al giorno.

Se dopo un trattamento di 6-8 settimane i pazienti mostrano un responso clinico inadeguato, la dose può essere aumentata a 100 mg tre volte al giorno. Occasionalmente può essere necessario un ulteriore aumento della dose fino ad un massimo di 200 mg tre volte al giorno.

ACARBOSIO DOC Generici è indicato per un trattamento continuo a lungo termine.

Qualora si manifestino effetti indesiderati, nonostante il rispetto scrupoloso della dieta, il dosaggio non deve essere aumentato e, se necessario, deve essere ridotto (vedere paragrafo 4.8).

Soggetti anziani

Non sono necessarie modifiche del normale regime posologico degli adulti.

Compromissione renale o epatica

Vedere paragrafo 4.3.

Modo di somministrazione

Le compresse di ACARBOSIO DOC Generici vanno assunte per via orale e devono essere ingerite intere assieme ad una piccola quantità di liquido direttamente prima del pasto oppure masticate con i primi bocconi di cibo. A causa della grande variabilità individuale dell'attività della glucosidasi nella mucosa intestinale, non è stato stabilito un regime di dosaggio fisso, e i pazienti devono essere trattati sulla base del responso clinico e della tolleranza degli effetti indesiderati intestinali.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'acarbosio o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- ACARBOSIO DOC Generici è anche controindicato in pazienti con malattia infiammatoria intestinale, ulcera al colon, ostruzione parziale intestinale o in pazienti predisposti all'ostruzione intestinale. Inoltre, ACARBOSIO DOC Generici non deve essere usato in pazienti che soffrono di malattie intestinali croniche associate con disturbi marcati della digestione o dell'assorbimento, e in pazienti affetti da stati patologici che possono essere aggravati da un aumento della produzione di gas a livello intestinale, per esempio grosse ernie.
- ACARBOSIO DOC Generici è controindicato in pazienti con compromissione epatica (per esempio con cirrosi epatica).
-
- Poiché ACARBOSIO DOC Generici non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale grave, non deve essere utilizzato in pazienti con clearance della creatinina $< 25 \text{ ml/min/1,73m}^2$.
-
- Gravidanza e allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia

Acarbosio ha un effetto antiperglicemico, ma di per sé non induce ipoglicemia.

Se acarbosio viene prescritto in aggiunta ad altri medicinali ipoglicemizzanti (per esempio, sulfoniluree, metformina o insulina) una caduta dei valori glicemici nel range ipoglicemico può richiedere l'aggiustamento del dosaggio dei medicinali in co-somministrazione. Se si sviluppa un'ipoglicemia acuta deve essere usato glucosio per correggere rapidamente l'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5)

Episodi di ipoglicemia occorrenti durante la terapia devono, laddove appropriato, essere trattati mediante somministrazione di glucosio, non saccarosio, in quanto acarbosio ritarda la digestione e l'assorbimento dei disaccaridi, ma non dei monosaccaridi.

Transaminasi

Sono stati riportati casi di epatite fulminante durante la terapia con acarbosio. Il meccanismo è sconosciuto, ma acarbosio potrebbe contribuire ad una genesi fisiopatologica multifattoriale della lesione epatica. Se si osserva un aumento degli enzimi epatici può essere indicata una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia, in modo particolare in caso di aumento persistente. Il

monitoraggio degli enzimi epatici nei primi 6-12 mesi di trattamento deve essere tenuto in considerazione. (vedere paragrafo 4.8).

Se si osservano livelli elevati di transaminasi, può essere opportuna l'interruzione della terapia, specie se l'elevazione persiste. In tali circostanze, i pazienti devono essere monitorati ad intervalli settimanali fino al ripristino dei valori normali.

La somministrazione di preparati ad azione antiacida contenenti sali di magnesio e alluminio, per esempio idrotalcite, si è rivelata non in grado di migliorare i sintomi gastrointestinali acuti da acarbosio ad alto dosaggio e non deve pertanto essere raccomandata ai pazienti a questo fine.

Se si sospetta ileo o sub-ileo, il trattamento deve essere immediatamente interrotto (vedere paragrafo 4.8). E' essenziale la stretta aderenza alla dieta antidiabetica quando si assume ACARBOSIO DOC Generici.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Durante il trattamento con acarbosio, il saccarosio (zucchero di canna) così come i cibi contenenti saccarosio spesso causano disturbi addominali o anche diarrea a causa dell'aumentata fermentazione dei carboidrati nel colon.

Gli adsorbenti intestinali (p.es. carbone attivo) e i preparati di enzimi digestivi contenenti enzimi che rimuovono i carboidrati (p.es. amilasi, pancreatina) possono ridurre l'effetto di ACARBOSIO DOC Generici e non devono pertanto essere assunti assieme ad acarbosio.

La somministrazione concomitante di acarbosio e neomicina orale può dare luogo a più consistenti riduzioni dei livelli di glucosio ematico postprandiale e ad un aumento della frequenza e gravità degli effetti indesiderati gastrointestinali. Se i sintomi sono gravi, può essere opportuna una temporanea riduzione del dosaggio di acarbosio.

La somministrazione concomitante di colestiramina può amplificare gli effetti di acarbosio, particolarmente con riferimento alla riduzione dei livelli di insulina postprandiale. La somministrazione simultanea di ACARBOSIO DOC Generici e colestiramina deve pertanto essere evitata. Nella rara circostanza che entrambi i trattamenti con ACARBOSIO DOC Generici e colestiramina siano interrotti simultaneamente, occorre prestare attenzione poiché è stato osservato un fenomeno di rebound in relazione ai livelli di insulina in soggetti non-diabetici.

In casi individuali acarbosio può influenzare la biodisponibilità della digossina, in modo tale da richiedere un aggiustamento del dosaggio di quest'ultima. Occorre valutare l'opportunità di monitorare i livelli sierici di digossina.

In uno studio pilota mirato ad investigare una possibile interazione fra acarbosio e nifedipina, non sono stati osservati significativi o riproducibili cambiamenti nei profili plasmatici della nifedipina.

Diverse sostanze con attività terapeutica come tiazide e altri diuretici, corticosteroidi, fenotiazine, ormoni tiroidei, estrogeni e contraccettivi orali, fenitoina, acido nicotinico, simpaticomimetici, bloccanti del canale del calcio ed isoniazide possono causare iperglicemia, che può attenuare gli effetti farmacodinamici di ACARBOSIO DOC Generici. I livelli glicemici devono essere attentamente monitorati se una di queste sostanze viene usata dai pazienti che assumono ACARBOSIO DOC Generici, o se è previsto il trattamento con ACARBOSIO DOC Generici nei

pazienti che già assumono una di queste sostanze.

ACARBOSIO DOC Generici possiede un effetto antiiperglicemico, ma di per sé non causa ipoglicemia. In pazienti trattati contemporaneamente con acarbosio 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 casi isolati di shock ipoglicemico.

In presenza di ipoglicemia acuta, va ricordato che la biotrasformazione del saccarosio a fruttosio e glucosio avviene più lentamente durante la terapia con acarbosio; per questo motivo, il saccarosio non è adeguato come rimedio immediato per l'ipoglicemia ed invece deve essere somministrato il glucosio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Dopo somministrazione di acarbosio 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.

Quando la paziente pianifica una gravidanza o durante la gravidanza stessa, il diabete deve essere trattato con insulina per mantenere i livelli di glucosio il più vicino possibile al normale, al fine di diminuire il rischio di malformazioni fetali associate a livelli anormali di glucosio ematico.

Allattamento

Dal momento che non si può escludere la possibilità di effetti da parte dell'acarbosio sui lattanti, la prescrizione di acarbosio durante l'allattamento non è raccomandata.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito vengono riportati gli effetti indesiderati verificatisi negli studi clinici con acarbosio controllati verso placebo e classificati secondo le categorie di frequenza CIOMS III (studi controllati verso placebo nella banca dati degli studi clinici: acarbosio N=8.595; placebo N=7.278; al 10 Febbraio 2006).

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 Dicembre 2005), 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 farmaco-indotta ed ipersensibilità (eruzione cutanea, eritema, esantema, orticaria)
Patologie vascolari				Edem	
Patologie gastrointestinali	Flatulenza	Diarrea Dolore gastro-intestinale	Nausea Vomito Dispepsia		Subileo/Ileo Pneumatosi cistoide intestinale ¹
Patologie epatobiliari			Aumento delle transaminas	Ittero	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Pustolosi esantematica acuta generalizzata

¹se si sospettano ileo o subileo il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

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

Inoltre sono stati riportati casi individuali 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 acarbosio.

In pazienti trattati con la dose giornaliera raccomandata di 150-300 mg di acarbosio, 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 acarbosio, possono riscontrarsi temporaneamente dei valori anormali (vedere paragrafo 4.4).

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 riportato all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Quando le compresse di ACARBOSIO DOC Generici vengono assunte in associazione con cibi e/o bevande contenenti carboidrati (polisaccaridi, oligosaccaridi o disaccaridi), un sovradosaggio può causare meteorismo, flatulenza e diarrea. Se le compresse di ACARBOSIO DOC Generici vengono assunte indipendentemente dal cibo, non ci si aspettano eccessivi sintomi intestinali.

Non sono noti antidoti specifici all'acarbosio.

L'introduzione di cibi o bevande contenenti carboidrati deve essere evitato per 4-6 ore. La diarrea deve essere trattata mediante rimedi conservativi standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipoglicemizzanti, escluse le insuline, inibitori dell'alfa-glucosidasi, codice ATC: A10BF01

Meccanismo d'azione

Acarbosio esercita la sua attività nel tratto intestinale in tutte le specie investigate. L'azione di acarbosio è basata sull'inibizione competitiva degli enzimi intestinali (alfa-glucosidasi) coinvolti nella degradazione di disaccaridi, oligosaccaridi e polisaccaridi.

Ciò conduce ad un ritardo dose dipendente nella digestione di questi carboidrati. Il glucosio da essi derivato viene rilasciato e immesso nel sangue più lentamente. In tal modo acarbosio contiene l'aumento postprandiale del glucosio ematico riducendo così le fluttuazioni dello stesso.

Diversamente dalle sulfaniluree, acarbosio non ha azione stimolante sul pancreas.

Il trattamento con acarbosio determina anche una riduzione della glicemia a digiuno e una modesta alterazione dei livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}, HbA_{1c}). Queste alterazioni possono consistere in una riduzione o in una ridotta deteriorazione dei livelli di HbA_{1c} o HbA_{1c}, a seconda della condizione clinica del paziente e della progressione della malattia. Questi parametri sono influenzati da acarbosio in maniera dose dipendente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Poiché mediamente il 35% della radioattività totale (somma della sostanza immodificata e dei 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 picco, con una concentrazione media equivalente a $52,2 \pm 15,7$ µg/l di acarbosio 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 picco è in media a $586,3 \pm 282,7$ 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.

Distribuzione

Dall'andamento delle concentrazioni plasmatiche nei volontari sani è stato calcolato un volume apparente di distribuzione di 0,32 l/kg di peso corporeo.

Biodisponibilità

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

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.

La proporzione della sostanza immodificata escreta nelle urine è stata l'1,7% della dose somministrata. Il 51% dell'attività viene eliminato nelle feci nelle prime 96 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Una riduzione marcata dell'aumento di peso nei ratti e nei cani dopo somministrazioni ripetute di acarbosio è stata considerata essere un effetto farmacodinamico (perdita di carboidrati) e può essere contrastata aumentando il cibo o l'integrazione con glucosio.

Il potenziale cancerogeno è stato studiato nei ratti Sprague-Dawley, nei ratti Wistar e nei criceti. È stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori in alcuni tessuti (rene, testicoli) in caso di mancata correzione della malnutrizione da acarbosio. Non è stato osservato nessun aumento del tasso di tumori nei casi in cui l'aumento di peso corporeo è stato mantenuto normale tramite il cibo o l'integrazione di glucosio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale
Magnesio stearato
Amido di mais
Cellulosa microcristallina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Acarbosio Doc generici 50 mg compresse: Confezioni in blister PVC/PE/PVDC-Al da 40 compresse.

Acarbosio Doc generici 100 mg compresse: Confezioni in blister PVC/PE/PVDC-Al da 40 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl
Via Turati 40
20121 Milano

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

044155012 - "50 Mg Compresse" 40 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al

044155024 - "100 Mg Compresse" 40 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO