

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Glucobay 50 mg tablete
Glucobay 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Glucobay 50 mg tablete
Ena tableta vsebuje 50 mg akarboze.
Glucobay 100 mg tablete
Ena tableta vsebuje 100 mg akarboze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Glucobay 50 mg tablete
bele do blede rumene, okrogle, konveksne tablete (premera 7 mm) z oznako G 50 na eni strani in oznako BAYER na drugi strani

Glucobay 100 mg tablete
bele do blede rumene, ovalne, podolgovate, konveksne tablete (dolžine 13 mm, širine 6 mm) z razdelilno zarezo in oznako G 100 na eni strani ter zarezo na drugi strani
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

dodatno zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo, ki imajo dieto

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno običajno odmerjanje pri dodatnem zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo, ki imajo dieto

Odmerek določi zdravnik vsakemu bolniku posebej, ker sta učinkovitost in toleranca pri ljudeh različni.

Predpisano odmerjanje

Če ni drugače predpisano, jemljejo bolniki naslednje odmerke:
na začetku 3 x 1 tableta po 50 mg zdravila Glucobay na dan ali
3 x 1/2 tablete po 100 mg zdravila Glucobay na dan

do 3 x 2 tableti po 50 mg zdravila Glucobay na dan ali
3 x 1 tableta po 100 mg zdravila Glucobay na dan.

Včasih je treba odmerke zvečati na 3 x 200 mg (3 x 2 tableti po 100 mg) zdravila Glucobay na dan.

Če klinični odziv ni zadosten, se lahko odmerek zveča po 4 do 8 tednih ali tudi pozneje. Če se kljub strogi dieti pojavijo prebavne težave, se odmerka ne sme zvečevati, temveč se ga po potrebi lahko zmanjša. Povprečni odmerek je 300 mg zdravila Glucobay na dan (kar ustreza 2 tabletama zdravila Glucobay 50 mg trikrat na dan ali 1 tableti zdravila Glucobay 100 mg trikrat na dan).

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja z zdravilom Glucobay ni omejeno.

Posebni nasvet glede spremljanja zdravljenja
glejte poglavje 4.4.

Odmerjanje pri posebnih populacijah

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Glucobay pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani, zato se uporaba zdravila odsvetuje.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ali pogostosti odmerjanja glede na starost bolnika ni potrebna.

Bolniki z jetrnimi okvarami

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki so predhodno že imeli motnje delovanja jeter, ni potrebna.

Bolniki z ledvičnimi okvarami
glejte poglavje 4.3

Način uporabe

Tablete zdravila Glucobay so učinkovite, če se jih zaužije cele z nekaj tekočine tik pred jedjo ali se jih prežveči s prvimi grizljaji hrane.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za akarbozo in/ali katerokoli pomožno snov
- vnetna črevesna bolezen, razjeda kolona, delna črevesna zapora ali predispozicija za črevesno zaporo
- huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 25 ml/min)
- huda jetrna okvara (npr. ciroza jeter)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem z zdravilom Glucobay so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa. Mehanizem je neznan, vendar lahko zdravilo Glucobay vpliva na več patofizioloških dejavnikov za poškodbe jeter. Če se pojavijo zvišane vrednosti jetrnih encimov, bo morda potrebno zmanjšati odmerjanje ali prenehati z zdravljenjem, še zlasti, če zvišane vrednosti ostajajo nespremenjene. Vrednosti jetrnih encimov je treba spremljati prvih 6 do 12 mesecev zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Varnost in učinkovitost zdravila Glucobay pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni bila dokazana.

Zdravilo Glucobay ima antihyperglikemijski učinek, vendar samo ne povzroči hipoglikemije. Če je zdravilo Glucobay predpisano hkrati z drugimi zdravili za zmanjševanje vrednosti glukoze v krvi (npr. sulfonilsečninami, metforminom ali insulinom), bo morda treba zaradi zmanjšanja vrednosti glukoze v krvi do hipoglikemije prilagoditi odmerjanje določenih sočasno uporabljenih zdravil za zmanjševanje vrednosti glukoze v krvi. Če se pojavi akutna hipoglikemija, je treba za hiter dvig glukoze v krvi uporabiti glukozo (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Saharoza (trsní sladkor) in živila, ki jo vsebujejo, lahko med zdravljenjem z zdravilom Glucobay povzročijo prebavne motnje ali celo drisko. To je posledica povečane fermentacije ogljikovih hidratov v kolonu.

Zdravilo Glucobay ima antihyperglikemijski učinek, vendar samo ne povzroči hipoglikemije. Če jemljejo bolniki zdravilo Glucobay hkrati s sulfonilsečninami, metforminom ali insulinom, se lahko zmanjšajo vrednosti glukoze do hipoglikemije in bo v tem primeru morda potrebno prilagoditi odmerjanje teh zdravil.

V posameznih primerih so poročali o hipoglikemičnem šoku.

V primeru akutne hipoglikemije, je treba upoštevati, da se saharoza med zdravljenjem z zdravilom Glucobay počasneje razgrajuje v fruktozo in glukozo, zato ni primerna za hitro zdravljenje hipoglikemije. Namesto nje je treba uporabiti glukozo.

Zdravilo Glucobay lahko v posameznih primerih vpliva na biološko uporabnost digoksina, zato je treba njegov odmerek prilagoditi.

Izogibati se je treba sočasni uporabi holestiramina, črevesnih adsorbentov in zdravil, ki vsebujejo prebavne encime, ker lahko vplivajo na delovanje zdravila Glucobay.

Sočasna uporaba zdravila Glucobay in peroralnega neomicina lahko povzroči preveliko zmanjšanje postprandialnih vrednosti glukoze v krvi in poveča pogostost in resnost gastrointestinalnih neželenih učinkov. Če so simptomi hudi, bo morda potrebno začasno zmanjšati odmerek zdravila Glucobay.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Glucobay se med nosečnostjo ne sme uporabljati, ker iz nadzorovanih kliničnih študij ni podatkov o uporabi akarboze pri nosečnicah.

Dojenje

Ko so radioaktivno označeno akarbozo dajali doječim podganam, so odkrili v mleku majhno radioaktivnost. Podobnih ugotovitev pri ljudeh ni.

Glede na to, da se učinka akarboze na dojenčka ne da izključiti, se uporaba zdravila Glucobay med dojenjem ne priporoča.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na voljo ni podatkov o vplivu zdravila Glucobay na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj z akarbozo je razvrščena po CIOMS III kategorijah pogostnosti in je navedena v preglednici spodaj (s placebom nadzorovane študije v podatkovni bazi kliničnih preskušanj: akarboza: n = 8595, placebo: n = 7278; status: 10.02.2006).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Neželeni učinki, ki so jih opazili v obdobju trženja zdravila (status: 31.12.2005) in pri katerih pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, so navedeni v stolpcu »Neznana«.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema					povečana občutljivost in preobčutljivost za zdravilo (izpuščaj, eritem, eksantem, urtikarija)
Žilne bolezni				edem	
Bolezni prebavil	flatulenca	diareja, bolečine v želodcu, črevesju in trebuhu	navzea, bruhanje, dispepsija		subileus/ ileus, intestinalna cistoidna pnevmatoza
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povečane vrednosti transaminaz	zlatenica	hepatitis
Bolezni kože in podkožja					akutna generalizirana eksantemska pustuloza

Za opis določenega neželenega učinka ter njegovih sinonimov in sorodnih stanj je naveden najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA (različica 11.1).

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih jetrnih okvar, nenormalnem delovanju jeter in poškodbah jeter. Poročali so tudi o posameznih primerih fulminantnega hepatitisa s smrtnim izidom, predvsem z Japonske.

Če bolnik ne upošteva predpisane diete za sladkorno bolezen, so lahko neželeni učinki v prebavilih hujši. Če se kljub strogi dieti za sladkorno bolezen pojavijo hude prebavne motnje, se je treba o tem posvetovati z zdravnikom in odmerek začasno ali trajno zmanjšati.

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s priporočenim dnevnim odmerkom zdravila Glucobay 150 do 300 mg, so redko opazili nenormalne klinično pomembne izvide jetrnih testov (vrednosti

trikrat večje od normalnih). V času zdravljenja z zdravilom Glucobay so le-te lahko prehodne (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Po zaužitju zdravila Glucobay s tekočino in/ali hrano, ki vsebuje ogljikove hidrate (polisaharide, oligosaharide ali disaharide), lahko preveliko odmerjanje povzroči napenjanje v trebuhu, vetrove in drisko. Če bolnik zaužije prevelik odmerek zdravila Glucobay, vendar ne z obrokom hrane, hudih prebavnih motenj ni pričakovati.

V primeru prevelikega odmerjanja bolniki ne smejo zaužiti pijače ali hrane, ki vsebuje ogljikove hidrate (polisaharide, oligosaharide in disaharide) še štiri do šest ur.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: peroralni antidiabetiki, zaviralci glukozidaze alfa
Oznaka ATC: A10BF01

Učinkovina v tabletah zdravila Glucobay je akarboza, psevdotetrasaharid biološkega izvora in deluje v prebavilih. Zdravilo Glucobay lahko uporabljamo za zdravljenje sladkorne bolezni, ki je odvisna od insulina, in sladkorne bolezni, ki od njega ni odvisna.

V tankem črevesu zavira encime (α -glukozidazo), ki razgrajujejo disaharide, oligosaharide in polisaharide.

S tem se upočasni njihova razgradnja in prehajanje glukoze iz črevesja v kri. Na ta način akarboza povzroči, da pride do zvečanja vrednosti glukoze v krvi po jedi kasneje in je ta vrednost manjša. Zaradi vpliva na prehod glukoze iz črevesja je tudi nihanje vrednosti glukoze čez dan manjše, pa tudi njene koncentracije v krvi so manjše.

Akarboza zniža izredno visoko raven glikoziliranega hemoglobina.

V prospektivni, randomizirani, s placebom kontrolirani, dvojno slepi študiji (zdravljenje je trajalo 3 do 5 let, povprečno 3,3 leta), v katero je bilo vključenih 1429 bolnikov s potrjeno moteno toleranco za glukozo*, se je relativno tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 zmanjšalo za 25 %.

Pri teh bolnikih se je pogostost vseh srčno-žilnih dogodkov značilno zmanjšala za 49 %, pogostost srčnega infarkta pa za 91 %.

Učinki so bili potrjeni v metaanalizi sedmih s placebom kontroliranih kliničnih študijah (skupaj 2180 bolnikov, 1248 jih je jemalo akarbozo, 932 pa placebo) o učinku akarboze pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. Pri bolnikih z razvito sladkorno boleznijo tipa 2, ki so se zdravili z akarbozo, se je tveganje za pojav kardiovaskularnih dogodkov zmanjšalo za 24 %, tveganje za pojav srčnega infarkta pa za 64 %. Obe spremembi sta bili statistično značilni.

* definirana kot vrednosti glukoze v krvi na začetku študije med 7,8 in 11,1 mmol/l (140 do 200 mg/dl) po jedi oziroma med 5,6 in 7,8 mmol/l (100 do 140 mg/dl) na tešče

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Farmakokinetiko akarboze so preučevali po peroralnem dajanju označene snovi (200 mg) zdravim prostovoljcem.

Absorpcija: Ledvice so v 96 urah izločile povprečno 35 % skupne radioaktivne snovi (vsota učinkovine in katerega koli presnovka), zato lahko predvidevamo, da je absorpcija najmanj tolikšna.

Plazemska koncentracija radioaktivne snovi je imela dva vrhova. Prvi vrh je po $1,1 \pm 0,3$ h znašal povprečno $52,2 \pm 15,7$ $\mu\text{g/l}$ in je v skladu z ustreznim podatkom za potek koncentracij učinkovine ($49,5 \pm 26,9$ $\mu\text{g/l}$ po $2,1 \pm 1,6$ h). Drugi vrh je po $20,7 \pm 5,2$ h znašal povprečno $586,3 \pm 282,7$ $\mu\text{g/l}$. Največja plazemska koncentracija učinkovine je deset- do dvajsetkrat manjša od največje plazemske koncentracije radioaktivne snovi. Drugi, večji vrh po približno 14 do 24 urah je verjetno posledica absorpcije produktov bakterijske razgradnje iz nižjih delov črevesa.

Biološka uporabnost je samo eno- do dwoodstotna. Ker akarboza deluje samo lokalno v črevesju, je majhen delež sistemske uporabnosti akarboze zaželen. Majhna biološka uporabnost akarboze ni pomembna za terapevtski učinek.

Porazdelitev

Relativni porazdelitveni volumen 0,32 l/kg telesne mase je bil izračunan na podlagi spreminjanja plazemskih koncentracij pri zdravih prostovoljcih (intravenski odmerek, 0,4 mg/kg telesne mase).

Biotransformacija in izločanje

Razpolovna doba učinkovine pri izločanju iz plazme je $3,7 \pm 2,7$ h za porazdelitveno fazo in $9,6 \pm 4,4$ h za fazo izločanja.

S sečem se je v tem času izločilo 1,7 % učinkovine, z blatom pa 51 % (v 96 urah).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Akutno toksičnost po peroralnem in intravenskem dajanju akarboze so preučevali pri miših, podganah in psih. Ugotovitve so predstavljene v preglednici.

vrsta	spol	način dajanja	LD ₅₀ SIE/kg ⁽³⁾	interval zaupanja pri p < 0,05
-------	------	---------------	----------------------------------------	--------------------------------

miš	m ⁽¹⁾	p.o.	> 1000000	
miš	m	i.v.	> 500000	
podgana	m	p.o.	> 1000000	
podgana	m	i.v.	478000	(421000 - 546000)
podgana	ž ⁽²⁾	i.v.	359000	(286000 - 423000)
pes	m in ž	p.o.	> 650000	
pes	m in ž	i.v.	> 250000	

(1) moški

(2) ženski

(3) 65000 SIE ustreza približno 1 g zdravila (SIE = saharozna inhibicijska enota)

Na podlagi teh rezultatov lahko trdimo, da akarboza deluje netoksično, če zaužijemo enkratno peroralni odmerek; celo po zaužitju odmerka 10 g/kg niso mogli določiti LD₅₀. Simptomov intoksikacije niso opazili pri nobeni testni vrsti glede na velikost odmerkov med študijo.

Učinkovina je po intravenskem dajanju skoraj netoksična.

Subkronična toksičnost

Subkronično toksičnost so preučevali pri podganah in psih. Študija je trajala 3 mesece. Podgane so dobivale peroralno po 50 do 450 mg/kg akarboze. V primerjavi s kontrolno skupino, ki ni dobivala akarboze, so vsi hematološki in kliničnokemični parametri ostali nespremenjeni. Tudi z nadaljnjimi histopatološkimi študijami niso pri nobenem odmerku dokazali posledic pri podganah.

Odmerke 50 do 450 mg/kg so peroralno dobivali tudi psi. V primerjavi s kontrolno skupino v kateri niso dobivali akarboze, so se pojavile spremembe pri telesni masi, aktivnosti α -amilaze v serumu in koncentraciji sečnine v krvi. Pri vseh skupinah psov, ki so dobivali različne odmerke akarboze in enako količino hrane (350 g na dan), se je njihova telesna masa v prvih štirih tednih bistveno zmanjšala. Ko so jim peti teden študije količino hrane zvečali na 500 g na dan, se telesna masa ni spremenila. Ta učinek akarboze pri odmerkih, ki so večji od terapevtskih, je znak povečane farmakodinamične aktivnosti testne snovi zaradi izokaloričnega hranilnega neravnovesja (izguba ogljikovih hidratov), kar pa ni tudi njen toksični učinek. Blago zvečanje koncentracije sečnine je posredna posledica zdravljenja, in sicer posledica pojava katabolizma z zmanjšanjem telesne mase. Zmanjšano aktivnost α -amilaze si lahko razlagamo tudi kot znak povečanega farmakodinamičnega učinka.

Kronična toksičnost

Kronično zastrupitev so raziskovali pri podganah, psih in hrčkih. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev, 24 mesecev oziroma 80 tednov. Poleg ugotavljanja posledic kroničnega zdravljenja, so pri podganah in hrčkih ugotavljali tudi morebitne karcinogene učinke zdravila.

Karcinogenost

Študij o karcinogenosti je veliko.

Podgane Sprague-Dawley so 24 do 26 mesecev dobivale v hrani do 4500 ppm akarboze. Živali so postale zelo podhranjene. V primerjavi s kontrolno skupino so se pri njih pojavili tudi tumorji ledvičnega parenhima (adenom, hipernefrom). Rast tumorjev je bila počasnejša.

V naslednjih študijah so skušali podhranjenost živali preprečiti tako, da so jim dali nadomestek glukoze.

Pri odmerku 4500 ppm akarboze in nadomestku glukoze je bila telesna masa 10 % manjša kot v kontrolni skupini. Povečane incidence ledvičnih tumorjev niso opazili.

Ko so študijo, ki je trajala 26 mesecev, brez nadomestka glukoze ponovili, so opazili tudi pogostejši pojav benignih tumorjev Leydigovih celic testisov.

V vseh skupinah, ki so prejemale nadomestek glukoze, se je njena vrednost (včasih patološko) zvečala (od prehrane odvisna sladkorna bolezen tipa 2 zaradi dajanja velikih količin glukoze).

Pri dajanju akarboze skozi cevko v trebuhu je bila telesna masa v mejah normalne vrednosti. Študijo so načrtovali tako, da so se izogibali povečani farmakodinamični aktivnosti. Hitrost tumorske rasti je bila normalna.

Podgane Wistar so 30 mesecev dobivale 0 do 4500 ppm akarboze v hrani po želodčni cevki. Njihova telesna masa se ni bistveno spremenila. Pri odmerku 500 ppm akarboze in več se je povečal slepič. Splošna hitrost tumorske rasti se je zmanjšala, dokazov za povečano incidenco tumorjev ni bilo.

Hrčki so 80 tednov dobivali 0 do 4000 ppm akarboze v hrani z nadomestkom glukoze ali brez njega. Koncentracija glukoze v krvi se je zvečala pri živalih, ki so jim dajali največje odmerke. Incidenca tumorjev se ni povečala.

Reproduktivna toksičnost

Možnost teratogenih učinkov akarboze so preučevali pri podganah in zajcih. Obema vrstama živali so dajali peroralno po 0,30 mg/kg, 120 mg/kg in 480 mg/kg. Podganam so akarbozo dajali od 6. do 15. dne brejosti, zajcem pa od 6. do 18. dne brejosti.

Pri nobeni živalski vrsti niso dokazali teratogenih učinkov glede na velikost odmerkov med študijo.

Pri podganjih samcih in samicah, ki so jim dajali odmerke do 540 mg/kg na dan, niso opazili vpliva na plodnost.

Dajanje odmerkov do 540 mg/kg na dan med razvojem plodu in dojenjem pri podganah ni vplivalo na kotenje ali mladiče. Podatkov o uporabi akarboze med nosečnostjo in dojenjem pri človeku ni.

Mutagenost

Glede na številne študije o mutagenosti, dokazov o genotoksičnem delovanju zdravila Glucobay ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
koruzni škrob

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Tablete vzemite iz pretisnega omota tik pred uporabo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Glucobay 50 mg tablete: škatla s 30 tabletami (2 x 15 tablet v pretisnem omotu)

Glucobay 100 mg tablete: škatla s 30 tabletami (2 x 15 tablet v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri temperaturi do 25 °C in manj kot 60-odstotni relativni vlagi so tablete, ki niso v ovojnini, uporabne dva tedna. Pri večjih temperaturah in/ali večji relativni vlagi lahko tablete, ki niso v ovojnini, spremenijo barvo. Tablete vzemite iz pretisnega omota tik pred uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00702/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 06. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 07. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 5. 2018