

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Glucobay 50 (Tabletten)

Glucobay 100 (Tabletten)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Glucobay 50:

1 Tablette enthält 50 mg Acarbose.

Glucobay 100:

1 Tablette enthält 100 mg Acarbose.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1

3. Darreichungsform

Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Glucobay ist angezeigt als Zusatztherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus in Verbindung mit Diät.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

- Dosierung

Die Dosierung muss in jedem Einzelfall vom behandelnden Arzt angepasst werden, weil Wirksamkeit und Verträglichkeit individuell unterschiedlich sind. Die Therapie kann begonnen werden mit:

3 x tägl. 1 Tablette Glucobay 50

oder

3 x tägl. ½ Tablette Glucobay 100

(entspr. 150 mg Acarbose/Tag).

Zur Verminderung gastrointestinaler Nebenwirkungen hat es sich bei einigen Patienten bewährt, die Behandlung mit Glucobay einschleichend zu beginnen mit:

1 bis 2 x tägl. 1 Tablette Glucobay 50

(entspr. 50 bis 100 mg Acarbose/Tag).

Je nach Blutzuckerwert kann die Dosis anschließend stufenweise und bei unzureichender therapeutischer Wirksamkeit auch im späteren Behandlungsverlauf erhöht werden bis zu:

3 x tägl. 1 Tablette Glucobay 100

(entspr. 300 mg Acarbose/Tag).

Die durchschnittliche Dosierung beträgt abhängig von den individuellen Erfordernissen 150 bis 300 mg Acarbose pro Tag.

Eine weitere Dosissteigerung auf:

3 x tägl. 2 Tabletten Glucobay 100

(entspr. 600 mg Acarbose/Tag)

kann in Ausnahmefällen erforderlich sein (siehe auch Ziff. 4.8 „Nebenwirkungen“).

Wenn trotz genauer Diätfollowung störende Beschwerden eintreten, sollte die Dosis nicht weiter gesteigert, gegebenenfalls etwas verringert werden.

- Art und Dauer der Anwendung

Der maximale Effekt von Glucobay-Tabletten wird erreicht, wenn sie unmittelbar vor der Mahlzeit unzerkaut mit etwas Flüssigkeit bzw. mit dem ersten Bissen der Mahlzeit eingenommen werden.

Eine zeitliche Begrenzung der Anwendung von Glucobay ist nicht vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Acarbose oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Chronische Darmerkrankungen, die mit deutlichen Verdauungs- und Resorptionsstörungen einhergehen.
- Zustände, die sich durch eine vermehrte Gasbildung im Darm verschlechtern können (z.B. Roemheldscher Symptomenkomplex, größere Hernien, Verengungen und Geschwüre des Darms).
- Glucobay darf nicht bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von kleiner als 25 ml/min angewandt werden.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über Wirkung und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen vorliegen, soll Glucobay bei Patienten unter 18 Jahren nicht eingesetzt werden.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sehr selten wurden asymptomatische Leberenzymanstiege beobachtet, darunter auch klinisch relevante (bis zum 3fachen des oberen Normwertes). Die Leberenzymanstiege waren in der Regel sowohl nach Absetzen als auch bei fortlaufender Therapie reversibel. Deshalb sollten in den ersten 6-12 Behandlungsmonaten regelmäßige Leberwertkontrollen erwogen werden.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

- Die genaue Einhaltung einer Diabetikerdiät ist natürlich auch unter Glucobay unerlässlich.
- Die regelmäßige Einnahme von Glucobay soll nicht ohne Wissen des Arztes unterbrochen werden, weil es zu einem Anstieg des Blutzuckers kommen kann.
- Glucobay verursacht bei Patienten, die nur mit Diät behandelt werden, keine Hypoglykämie. Wenn es während der Glucobay-Behandlung infolge des geringeren Insulinbedarfs bei insulin- oder sulfonylharnstoff- bzw. metforminbehandelten Patienten zu hypoglykämischen Erscheinungen kommen sollte, muss Traubenzucker (nicht Haushaltszucker [Rohrzucker]) eingenommen werden (siehe auch Ziff. 4.5).
- In den Diabetikerausweis soll die Behandlung mit Glucobay eingetragen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Haushaltszucker (Rohrzucker) und haushaltszuckerhaltige Nahrungsmittel

Haushaltszucker (Rohrzucker) und haushaltszuckerhaltige Nahrungsmittel können infolge gesteigerter Kohlenhydratfermentation im Colon während der Glucobay-Behandlung leicht zu Darmbeschwerden und auch zu Durchfall (s. Ziff. 4.8) führen.

Sulfonylharnstoff- bzw. Metformin-Präparate oder Insulin

Glucobay wirkt antihyperglykämisch und verursacht selbst keine Hypoglykämie. Wenn Glucobay zusätzlich zu Sulfonylharnstoff- bzw. Metformin-Präparaten oder Insulin verschrieben wird, muss bei Absinken der Blutzuckerwerte in den hypoglykämischen Bereich die Sulfonylharnstoff- bzw. Metformin- bzw. Insulindosis entsprechend herabgesetzt werden. In Einzelfällen kann es zum hypoglykämischen Schock kommen. Bei Auftreten von akuten Hypoglykämien ist daran zu denken, dass Haushaltszucker (Rohrzucker) während einer Glucobay-Behandlung langsamer in Fructose und Glucose gespalten wird; er ist darum zur schnellen Behebung einer Hypoglykämie ungeeignet. Anstelle von Haushaltszucker (Rohrzucker) ist dementsprechend Traubenzucker zu verwenden.

Digoxin

Im Einzelfall kann Acarbose die Bioverfügbarkeit von Digoxin beeinflussen, so dass eine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich sein kann.

Colestyramin, Darmadsorbentien und Verdauungsenzympräparate

Wegen möglicher Abschwächung der Acarbose-Wirkung sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Präparate mit Glucobay vermieden werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft soll Glucobay nicht verabreicht werden, da keine Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren vorliegen.

Nach Gabe markierter Acarbose tritt bei laktierenden Ratten eine geringe Menge Radioaktivität in der Milch auf. Beim Menschen liegen bisher keine dementsprechenden Befunde vor. Weil eine medikamentenbedingte Wirkung von Acarbose in der Muttermilch beim Säugling nicht ausgeschlossen ist, wird aus prinzipiellen Gründen empfohlen, Glucobay in der Stillperiode nicht zu verordnen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Monotherapie mit Glucobay führt nicht zu einer Hypoglykämie und hat daher keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Acarbose und Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Insbesondere bei Nichteinhaltung der vorgeschriebenen Diabetesdiät können intestinale Nebenwirkungen verstärkt auftreten. Entwickelt sich eine schmerzhafte Symptomatik, obwohl die verordnete Diät streng eingehalten wurde, muss der Arzt konsultiert und die Dosis vorübergehend oder dauerhaft herabgesetzt werden.

Die gastrointestinalen Symptome können schwerwiegend und ausgeprägt sein. In diesen Fällen ist über eine Fortsetzung der Therapie mit Glucobay 50/100 zu entscheiden.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden nach Gabe von Acarbose berichtet.

Die Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig:	> 10 %
Häufig:	> 1 % bis ≤ 10 %
Gelegentlich:	> 0,1 % bis ≤ 1 %
Selten:	> 0,01 % bis ≤ 0,1 %
Sehr selten:	≤ 0,01 %

Sehr häufig:	Blähungen, Darmgeräusche,
häufig:	Durchfall, Bauchschmerzen,
gelegentlich:	Übelkeit,
selten:	Leberenzymanstiege (auch klinisch relevante),
sehr selten:	Verstopfung, Ileus, Subileus, Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Rash, Erythem, Exanthem und Urtikaria), Hepatitis und/oder Gelbsucht, Ödeme (vorwiegend peripher).

In Japan wurden einzelne Fälle von fulminantem Leberversagen beobachtet, wobei der Zusammenhang mit der Einnahme von Acarbose unklar ist.

4.9 Überdosierung

Als Folge einer Überdosierung können für den Fall, dass Glucobay zusammen mit kohlenhydrathaltigen (Poly-, Oligo-, Disacchariden) Getränken und/oder Mahlzeiten eingenommen wird, Meteorismus, Flatulenz und Diarrhö auftreten. Für den Fall, dass Glucobay in Überdosis ohne jegliche Nahrungszufuhr eingenommen wird, sind übermäßige intestinale Symptome nicht zu erwarten.

Im Falle einer Überdosierung ist die Zufuhr von kohlenhydrathaltigen (Poly-, Oligo-, Disacchariden) Getränken und Mahlzeiten für die nächsten 4-6 Stunden zu untersagen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Acarbose ist ein orales Antidiabetikum aus der Klasse der Alpha-Glucosidasehemmer (ATC Code A10BF01).

Acarbose entfaltet bei allen untersuchten Spezies ihre Wirkung im Intestinaltrakt. Die Wirkung von Acarbose beruht auf der Hemmung solcher intestinaler Enzyme (α -Glucosidasen), die am Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden beteiligt sind. Dies führt dosisabhängig zu einer Verzögerung der Verdauung der erwähnten Kohlenhydrate. Dadurch wird insbesondere die aus Kohlenhydraten stammende Glucose langsamer frei und langsamer ins Blut aufgenommen. Auf diese Weise vermindert Acarbose den Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten. Dies entlastet die Betazellen, eine kompensatorische postprandiale Hyperinsulinämie wird vermieden.

Der Einnahmezeitpunkt entscheidet bei Acarbose über das Ausmaß der Wirksamkeit: der maximale Effekt wird bei Einnahme mit dem ersten Bissen der Hauptmahlzeit erreicht; eine Einnahme ca. 30 Minuten vor Beginn der Mahlzeit reduziert die Wirkung der Acarbose bereits deutlich. Die Einnahme 15 Minuten nach Beginn der Mahlzeit beeinträchtigt dagegen die Wirkung der Acarbose kaum.

Auch bei Langzeitanwendung lässt die Wirkung von Acarbose nicht nach: die Enzyme im Dünndarm verlieren nicht an Aktivität, die Hemmbarkeit durch Acarbose bleibt bestehen.

Die Acarbose-Behandlung führt nicht zu einer Steigerung des Körpergewichts. Bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz und bei älteren Diabetikern wurde eine verbesserte Insulinsensitivität beobachtet. Unter der Behandlung mit Acarbose nehmen die Werte der Nüchternblutglukose und des glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) deutlich ab.

In einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Vergleichsstudie (Behandlungsdauer 3-5 Jahre, im Mittel 3,3 Jahre) an 1.429 Personen mit postprandialen Blutzuckerwerten bei Studienbeginn zwischen 7,8 und 11,1 mmol/l (140-200 mg/dl) und Nüchternwerten zwischen 5,6 und 7,8 mmol/l (100-140 mg/dl) nahm unter Acarbose das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, gegenüber Placebo um 49 % signifikant ab. Insbesondere waren das Myokardinfarktrisiko um 91 % und das Risiko einer Neumanifestation einer Hypertonie um 34 % signifikant vermindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Glucobay wurde nach oraler Gabe von markierter Substanz (200 mg) an Probanden untersucht.

Resorption

Da innerhalb von 96 Stunden im Mittel 35 % der Gesamtradioaktivität (Summe aus inhibitorisch wirksamer Substanz und möglichen Abbauprodukten) renal ausgeschieden wurde, kann eine mindestens in diesem Bereich liegende Aktivitätsresorptionsquote angenommen werden.

Der Konzentrationsverlauf der Gesamtradioaktivität im Plasma war zweigipflig. Das erste Maximum mit einer Acarbose-Äquivalenz-Konzentration von durchschnittlich $52,2 \pm 15,7 \mu\text{g/l}$ nach $1,1 \pm 0,3 \text{ h}$ stimmt mit den entsprechenden Daten für den Konzentrationsverlauf der inhibitorisch wirksamen Substanz überein ($49,5 \pm 26,9 \mu\text{g/l}$ nach $2,1 \pm 1,6 \text{ h}$). Das zweite Maximum beträgt im Mittel $586,3 \pm 282,7 \mu\text{g/l}$ und wird nach $20,7 \pm 5,2 \text{ h}$ erreicht. Im Gegensatz zur Gesamtradioaktivität liegen die maximalen Plasmakonzentrationen der inhibitorisch wirksamen Substanz um den Faktor 10-20 niedriger. Das zweite, höhere Maximum nach etwa 14 bis 24 h dürfte auf der Resorption bakterieller Abbauprodukte aus tieferen Darmabschnitten beruhen.

Verteilung

Aus dem Konzentrationsverlauf im Plasma ließ sich bei Probanden ein relatives Verteilungsvolumen von 0,32 l/kg KG berechnen (intravenöse Gabe 0,4 mg/kg KG).

Ausscheidung

Die Eliminationshalbwertszeiten der inhibitorisch wirksamen Substanz aus dem Plasma betragen für die Verteilungsphase $3,7 \pm 2,7 \text{ h}$ und für die Eliminationsphase $9,6 \pm 4,4 \text{ h}$.

Der mit dem Urin ausgeschiedene Anteil an inhibitorisch wirksamer Substanz betrug 1,7 % der verabfolgten Dosis. 51 % der Aktivität wurden innerhalb von 96 Stunden mit den Faeces eliminiert.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit beträgt 1-2 %. Dieser äußerst geringe systemisch verfügbare Anteil an inhibitorisch wirksamer Substanz ist erwünscht und für den therapeutischen Effekt ohne Relevanz.

Präklinische Daten zur Sicherheit

- Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität nach oraler und i.v. Verabreichung von Acarbose wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die Ergebnisse der akuten Toxizitätsprüfung sind in der Tabelle zusammengefasst.

Spezies	Geschlecht	Applikationsroute	DL ₅₀ SIE/kg ⁽³⁾	Vertrauensbereich für p < 0,05
Maus	m ⁽¹⁾	per os	> 1 000 000	
Maus	m	i.v.	> 500 000	
Ratte	m	per os	> 1 000 000	
Ratte	m	i.v.	478 000	(421 000-546 000)
Ratte	w ⁽²⁾	i.v.	359 000	(286 000-423 000)
Hund	m u. w	per os	> 650 000	
Hund	m u. w	i.v.	> 250 000	

⁽¹⁾ männlich

⁽²⁾ weiblich

⁽³⁾ 65 000 SIE entsprechen etwa 1 g Präparat (SIE = Saccharase inhibitorische Einheiten)

Aufgrund der aufgeführten Werte ist Acarbose nach einmaliger oraler Applikation als untoxisch zu bezeichnen, eine LD₅₀ konnte bis in Dosisbereiche von 10 g/kg nicht ermittelt werden. Darüber hinaus wurden bei keiner der untersuchten Spezies im Rahmen der geprüften Dosierungen Vergiftungssymptome beobachtet. Auch nach i.v. Applikation ist die Substanz praktisch nicht toxisch.

- Subchronische Toxizität

Verträglichkeitsstudien über einen Zeitraum von 3 Monaten wurden an Ratte und Hund durchgeführt.

An Ratten wurde Acarbose in Dosen von 50-450 mg/kg p.o. untersucht. Alle hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter blieben gegenüber der Kontrollgruppe, die keine Acarbose erhielt, unverändert. Auch die anschließende histopathologische Untersuchung erbrachte in allen Dosierungen keine Hinweise auf eine Schädigung.

An Hunden wurden ebenfalls Dosen von 50-450 mg/kg p.o. untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine Acarbose erhielt, waren prüfsubstanzbedingte Veränderungen im Hinblick auf die Körpergewichtsentwicklung der Tiere, die α -Amylase-Aktivität im Serum und die Harnstoffkonzentration im Blut nachzuweisen. Die Körpergewichtsentwicklung war in allen Dosisgruppen dahingehend beeinflusst, dass bei Angebot einer konstanten Futtermenge von 350 g/Tag die Gruppendurchschnittswerte während der ersten vier Versuchswochen deutlich absanken. Nach einer in der 5. Woche durchgeführten Erhöhung der Futtermenge auf 500 g/Tag blieben die Tiere auf einem gleichmäßigen Gewichts-Niveau. Diese durch Applikation übertherapeutischer Dosen von Acarbose hervorgerufenen Gewichtsveränderungen sind als Ausdruck der durch die Störung der Isokalorie der Nahrung (Kohlenhydratverlust) gesteigerten pharmakodynamischen Wirkung der Prüfsubstanz zu sehen; sie stellen keinen toxischen Effekt dar. Als indirekte Behandlungsfolge, nämlich der mit der Gewichtsabnahme einsetzenden katabolen Stoffwechselsituation, sind auch die leichten Harnstoffanstiege zu sehen. Auch die Aktivitätsminderung der α -Amylase ist als Zeichen eines gesteigerten pharmakodynamischen Effektes aufzufassen.

- Chronische Toxizität

Chronische Studien wurden an Ratte, Hund und Hamster durchgeführt, wobei die Behandlungsdauer beim Hund 12 Monate, bei der Ratte 24 Monate und beim Hamster 80 Wochen betrug. In den Studien an Ratten und Hamstern sollte neben der Frage einer Schädigung durch chronische Applikation auch die einer möglichen kanzerogenen Wirkung abgedeckt werden.

- Kanzerogenität

Es liegen mehrere Studien zur Kanzerogenität vor.

a) Sprague-Dawley-Ratten erhielten während 24-26 Monaten mit dem Futter bis 4500 ppm Acarbose verabreicht. Die Verabreichung von Acarbose mit dem Futter hat eine erhebliche Fehlernährung der Tiere zur Folge.

Unter diesen Versuchsbedingungen wurden im Vergleich zu den Kontrollen dosisabhängig Tumoren des Nierenparenchyms (Adenom, hypernephroides Karzinom) gefunden, während die Gesamttumorrate (insbesondere der hormonabhängigen Tumoren) erniedrigt ist.

Zur Vermeidung einer Fehlernährung erhielten die Tiere in weiteren Studien eine Glucosesubstitution.

Bei Gabe von 4500 ppm Acarbose und Glucosesubstitution liegt das Körpergewicht um 10 % unterhalb der Kontrollgruppe. Eine erhöhte Inzidenz von Nierentumoren ist nicht festzustellen.

In der Wiederholung der Studie ohne Glucosesubstitution über 26 Monate wird zusätzlich eine Zunahme benigner Tumoren der Leydigzellen des Hodens beobachtet. In allen mit Glucose substituierten Gruppen sind die Glucosewerte (z. T. pathologisch) erhöht (alimentärer Diabetes bei Gabe von großen Glucosemengen).

Bei Verabreichung der Acarbose mittels Schlundsonde liegen die Körpergewichte im Kontrollbereich, eine gesteigerte pharmakodynamische Wirkung wird bei dieser Prüfanordnung vermieden. Die Tumorrate ist unauffällig.

- b) Wistarratten erhielten während 30 Monaten 0-4500 ppm Acarbose mit dem Futter oder der Schlundsonde. Die Verabreichung von Acarbose im Futter führt zu keiner ausgeprägten Gewichtsreduktion. Ab 500 ppm Acarbose ist das Caecum vergrößert. Die Gesamttumorrate ist erniedrigt, es finden sich keine Hinweise auf eine Erhöhung der Tumorzinzidenz.
- c) Hamster erhielten während 80 Wochen im Futter 0-4000 ppm Acarbose mit und ohne Glucosesubstitution. Bei Tieren der höchsten Dosierung fallen erhöhte Blutglucosekonzentrationen auf. Die Tumorzinzidenzen sind nicht erhöht.

- Reproduktionstoxizität

Untersuchungen auf teratogene Wirkungen wurden an der Ratte und am Kaninchen durchgeführt. Es wurden bei beiden Spezies Dosierungen von 0, 30, 120 bzw. 480 mg/kg p.o. geprüft. Die Behandlungen erstreckten sich bei der Ratte vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag und beim Kaninchen vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag. Bei beiden Spezies ergaben sich im Rahmen der geprüften Dosierungen keine Anhaltspunkte für teratogene Effekte durch Acarbose.

Fertilitätsstörungen wurden bei männlichen und weiblichen Ratten bis zu einer Dosis von 540 mg/kg/Tag nicht beobachtet. Die Gabe von bis zu 540 mg/kg/Tag während der Fetalentwicklung und der Laktation hatte bei Ratten keine Auswirkungen auf den Geburtsvorgang und die Nachkommen. Für den Menschen liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Mutagenität

Aus mehreren Untersuchungen zur Mutagenität ergeben sich keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung von Acarbose.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in den Lieferländern festgelegten Haltbarkeitsdauer.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei Lagerbedingungen bis zu 25°C und unter 60 % Luftfeuchtigkeit können unverpackte Tabletten bis zu zwei Wochen aufbewahrt werden. Bei höheren Temperaturen und/oder höherer relativer Raumfeuchte können bei Tabletten, die sich außerhalb der Verpackung befinden, Verfärbungen auftreten. Die Tabletten sollten daher erst unmittelbar vor dem Gebrauch der Folie entnommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit Blistern aus Polypropylen (farblos) und Aluminium.

Glucobay 50/- 100:

Packungen mit 120 Tabletten

Anstaltspackungen

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0

Fax: 08651/704-324

8. Zulassungsnummern

Glucobay 50: 36306.00.00

Glucobay 100: 36306.01.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

20.11.2002

10. Stand der Information

November 2002

11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig