

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20210298
Разрешение № 9202 / 31.03.2010
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ГЛЮКОБАЙ 100 mg таблетки
GLUCOBAY® 100 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: акарбоза (*acarbose*). Всяка таблетка Глюкобай съдържа 100 mg акарбоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели до бледо жълти овални продълговати, изпъкнали таблетки с дължина 13 mm, ширина 6 mm и 5.5 mm радиус на кривина. Таблетката е означена с "G", "score" и "100" от едната страна и "score" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Допълнително лечение едновременно с диета при пациенти със захарен диабет.

Превенция на диабет Тип 2 при пациенти с доказан нарушен глюкозен толеранс (дефиниран като плазмена концентрация след глюкозно натоварване на втори час (2HPG) между 7.8 и 11.1 mmol/L (140 – 200 mg/dl) и нива на гладно между 5.6 и 7.0 mmol/L (100 – 125 mg/dL)), в комбинация с диета и упражнения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

4.2.1 Дозировка

Препоръчителна доза за допълнително лечение едновременно с диета при пациенти със захарен диабет

Дозировката трябва да бъде определена за всеки отделен пациент от лекар, тъй като ефикасността и поносимостта варират между отделните индивиди.

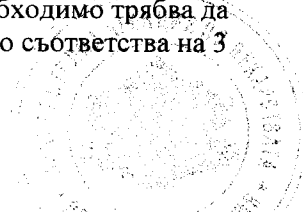
Ако не е предписано по друг начин, препоръчваната дозировка е както следва:

Начална доза 3x 1/2 табл. от 100 mg Глюкобай/дневно

Следващи дози до 3x 1 табл. от 100 mg Глюкобай/дневно

Понякога може да е необходимо по-нататъшно повишаване на дозировката до 3 x 200 mg Глюкобай/дневно.

Дозата може да бъде повишена след 4 – 8 седмици, ако пациентите не показват адекватен клиничен отговор в по-късния етап на лечението. Ако се появят сериозни оплаквания, въпреки строгото спазване на диета, дозата не трябва да се повишава още и ако е необходимо трябва да се намали в известна степен. Средната доза е 300 mg Глюкобай/дневно (което съответства на 3 x 1 таблетки Глюкобай 100 mg/дневно).



Препоръчителна доза за превенция на диабет тип 2 при пациенти с нарушен глюкозен толеранс

Препоръчителна доза: 3 x 100 mg/дневно

Лечението трябва да започне с начална доза от 50 mg веднъж дневно и да се увеличи до 3 x 100 mg/дневно в рамките на 3 месеца.

4.2.2. Начин на приложение

Глюкобай таблетки са ефективни само, ако се поглъщат цели с малко количество течност, непосредствено преди хранене или се сдъвкат с първите хапки храна.

Приложение при пациенти в напреднала възраст :

Не се препоръчва промяна на дозата или честотата на приемане във връзка с възрастта на тези пациенти.

Деца

(Виж т. 4.4 – „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с предшестващо увреждане на чернодробната функция.

Бъбречно увреждане

За пациенти с бъбречно увреждане вижте т. 4.3 „Противопоказания“

Продължителност на употреба

Не се предвижда ограничение на употребата на Глюкобай таблетки.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към акарбоза и/или към някое от помощните вещества.

Хронични чревни заболявания, свързани с изразени нарушения на храносмилането и абсорбцията.

Състояния, които могат да се влошат в резултат на повишеното образуване на газ в червата (напр. синдром на Roemheld, големи хернии, запушвания на червата и чревни язви).

Глюкобай е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <25 ml/min).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В отделни случаи могат да се появи безсимптомно повишаване на чернодробните ензими. Следователно през първите 6 до 12 месеца лечение трябва да се мониторира чернодробните ензими. При изследваните случаи, тези промени са били обратими след прекъсване на лечението с Глюкобай.

Безопасността и ефикасността на Глюкобай не е установена при пациенти под 18-годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Захароза (тръстикова захар) и храните, съдържащи захароза, често причиняват коремен дискомфорт или дори диария по време на лечението с Глюкобай таблетки в резултат на повишената въглехидратна ферментация в дебелото черво.

Акарбоза притежава антихипергликемичен ефект, но самостоятелно не предизвиква хипогликемия.

Ако Глюкобай таблетки се предписват допълнително към лекарствата, съдържащи сулфанилурея или метформин, или допълнително към инсулин, понижаването на стойностите на кръвната захар до хипогликемия могат да наложат съответно намаляване на дозите на сулфанилурея, метформин или дозите инсулин.

В отделни случаи може да се появи хипогликемична кома.

Ако се развие остра хипогликемия трябва да се има пред вид, че захарозата (тръстиковата захар) се разгражда до фруктоза и глюкоза по-бавно по време на лечение с Глюкобай; поради което захарозата е неподходяща за бързо повлияване на хипогликемията и трябва да се използва глюкоза.

В отделни случаи Глюкобай може да повлияе бионаличността на дигоксин, което налага корекция на дозата на дигоксина.

Тъй като съществува възможност холестирамин, чревни адсорбенти и храносмилателни ензими да влияят на действието на Глюкобай таблетки, трябва да се избягва едновременното им приложение.

Не е наблюдавано взаимодействие с диметикон/симетикон.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Глюкобай таблетки не трябва да се прилагат по време на бременност, тъй като няма данни от контролирани клинични проучвания за употреба при бременни жени.

Кърмене

След приложение на белязана с изотоп акарбоза при кърмещи плъхове, в млякото е установена ниска радиоактивност. Засега няма съответни данни при хора. Обаче, тъй като не са изключени индуцирани от лекарството въздействия върху новороденото, по принцип не се препоръчва предписването на Глюкобай таблетки по време на кърмене.

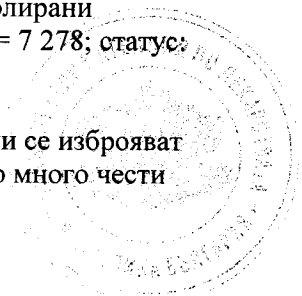
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за нарушена способност да се шофира и работи с машини с Глюкобай.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции, наблюдавани в контролирани клинични проучвания с Глюкобай, подредени според категориите CIOMS III по честота (плацебо контролирани проучвания в база данни от клинично проучване: Глюкобай N= 8 595; placebo N= 7 278; статус: 10.02.2006) са обобщени в таблицата по-долу.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определя като много чести



($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$).

Нежеланите реакции, получени от пост маркетингови съобщения (статус: 31.12.2005) и за които честотата не може да се оцени, са описани като "Неизвестни".

Системно-органични класове (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Неизвестни
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система					Алергична реакция (обрив, еритема, екзантема, уртикария)
Съдови нарушения				Оток	
Стомашно-чревни нарушения	Метеоризъм	Диария Стомашно-чревна и коремна болка	Гадене Повръщане диспепсия		Субилеус/ илеус Кистозна фиброза с чревни прояви
Хепато-билиарни нарушения			Повишаване на чернодробните ензими	Жълтеница	Хепатит

Използвана е най-подходящата MedDRA терминологична версия (в.11.1) за описание на определени реакции. Техните синоними и свързани състояния не са изброени, но трябва да се имат също в предвид.

В допълнение са докладвани събития като чернодробни нарушения, анормална чернодробна функция и чернодробно увреждане, получени основно от Япония.

В Япония са съобщени отделни случаи на фулминантен хепатит с фатален изход. Връзката с Глюкобай не е ясна.

Ако предписаната диета не се спазва, нежеланите реакции от страна на червата могат да се засилят.

Ако се появят силно изразени симптоми, въпреки спазването на предписаната диета, трябва да се консултирате с лекар и дозата временно или постоянно да се редуцира.

При пациенти, получаващи препоръчаната дневна доза от 150 до 300 mg Глюкобай/дневно, рядко са наблюдавани клинично значими патологични чернодробни тестове (три пъти по-високи от нормалните стойности). Патологичните стойности могат да бъдат преходни при продължаваща терапия с Глюкобай (вижте "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

4.9 Предозиране

Когато Глюкобай таблетки се приемат с течности и/или храна, съдържащи въглехидрати (полизахариди, олигозахариди или дизахариди), предозирането може да доведе до метеоризъм и диария.



В случай на предозиране на Глюкобай таблетки, независимо от приема на храна, не трябва да се очаква засилване на симптомите от страна на червата.

При предозиране на пациента не трябва да се дават течности или храни, съдържащи въглехидрати (полизахариди, олигозахариди или дизахариди) през следващите 4 - 6 часа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на алфа-глюкозидазата

АТС код: A10B F01

Активното вещество на Глюкобай таблетки е акарбоза, псевдотетразахарид от микробиаелен произход. Глюкобай може да се използва за лечение на инсулинозависим диабет (IDDM) и неинсулинозависим диабет (NIDDM).

Във всички изследвани животински видове акарбоза упражнява своето действие в чревния тракт. Действието на акарбоза се основава на инхибирането на чревни ензими (α -глюкозидази), участващи в разграждането на дизахариди, олигозахариди и полизахариди.

Това води до зависимо от дозата забавяне на разграждането на тези въглехидрати. Най-важното е че глюкозата, получена от въглехидратите, се освобождава и преминава в кръвта по-бавно. По този начин акарбоза забавя и намалява постпрандиалното повишаване на кръвната захар. В резултат на балансиращия ефект на приема на глюкоза от червата, дневните промени в кръвно захарните нива се намаляват и средните стойности на кръвната захар се понижават.

Акарбоза понижава патологично повишените концентрации на гликирания хемоглобин.

5.2 Фармакокинетични свойства

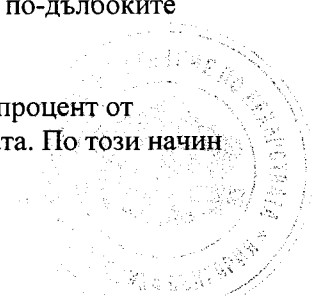
Фармакокинетиката на акарбоза е изследвана при здрави доброволци след перорално приложение на белязана с изотоп субстанция (200 mg).

Абсорбция и Бионаличност:

Тъй като средно 35% от общата радиоактивност (сума от инхибиторна субстанция и всички разпадни продукти) се екскретира чрез бъбреците до 96 часа, може да се допусне, че степента на абсорбция е най-малко в тази граница.

Концентрацията на общата радиоактивност в плазмата преминава през два пика. Първият пик със средна акарбоза-еквивалентна концентрация от $52,2 \pm 15,7 \mu\text{g/l}$ след $1,1 \pm 0,3 \text{ h}$ е в съответствие с данните за концентрацията на инхибиторната субстанция ($49,5 \pm 26,9 \mu\text{g/l}$ след $2,1 \pm 1,6 \text{ h}$). Вторият пик е средно $586,3 \pm 282,7 \mu\text{g/l}$ и се постига след $20,7 \pm 5,2 \text{ h}$. За разлика от общата радиоактивност, максималните плазмени концентрации на инхибиторната субстанция са по-ниски с коефициент 10 – 20 пъти. Вторият по-висок пик след около 14 – 24 часа се приема, че се дължи на абсорбцията на бактериалните разпадни продукти от по-дълбоките части на червото.

Бионаличността е само 1 - 2%. Този изключително нисък системно наличен процент от инхибиторна субстанция е желан, тъй като акарбоза действа локално в червата. По този начин бионаличността няма значение за терапевтичния ефект.



Разпределение:

Относителният обем на разпределение от 0,32 l/kg телесно тегло е изчислен при здрави доброволци от концентрация в плазмата (интравенозно дозиране 0,4 mg/kg т.т.).

Метаболизъм и Елиминиране:

Плазменият елиминационен полуживот на инхибиторната субстанция е съответно $3,7 \pm 2,7$ h за фазата на разпределение и $9,6 \pm 4,4$ h за фазата на елиминиране.

Частта от инхибиторната субстанция, екскретирана в урината е била 1,7% от приложената доза. 51% от активността е била елиминирана до 96 h чрез фекалиите.

5.3 Предклинични данни за безопасност**Остра токсичност:**

Проучванията за остра токсичност след перорално и интравенозно приложение на акарбоза са проведени при мишки, плъхове и кучета. Резултатите от проучванията за остра токсичност са представени на таблицата по-долу.

Вид	Пол	Начин на приложение	LD ₅₀ SIU/kg (³)	Интервал на доверителност p<0,05
Мишка	m ⁽¹⁾	per os	> 1 000 000	
Мишка	m	i.v.	> 500 000	
Плъх	m	per os	> 1 000 000	
Плъх	m	i.v.	478 000	(421000-546000)
Плъх	f ⁽²⁾	i.v.	359 000	(286000-423000)
Куче	m и f	per os	> 650 000	
Куче	m и f	i.v.	> 250 000	

(1) мъжки пол

(2) женски пол

(3) 65000 SIU съответстват на около 1 g от продукта
(SIU = saccharase inhibitory units)

Въз основа на тези резултати акарбоза може да се приеме като безвредна, след еднократни перорални дози; LD50 не може да се определи дори след дози от 10 g/kg. Още повече, че не са наблюдавани симптоми на интоксикация в нито един от изследваните видове.

Субстанцията е също практически безвредна след интравенозно приложение.

Изследване за субхронична токсичност

Проучванията за поносимост са проведени при плъхове и при кучета за период над 3 месеца. При плъхове акарбоза е изследвана в дози от 50 – 450 mg/kg per os. Всички хематологични и клинично-химични параметри остават непроменени в сравнение с контролната група, която не е получавала акарбоза. Последващите хистопатологични проучвания не предоставят данни за увреждане при която и да е доза.

Дози от 50 – 450 mg/kg per os също са изследвани при кучета. В сравнение с контролната група, която не получава акарбоза, промени дължащи се на изследваната субстанция са били доказани върху телесното тегло, α-амилазна активност в серума и концентрацията на урея в кръвта. Във всички изследвани групи телесното тегло се е повлияло, когато е давано постоянно количество от 350 g храна/дневно, средните стойности са се понижали отчетливо по

време на първите 4 седмици на проучването. Когато количеството на храната е било повишено на 500 g/дневно на 5-тата седмица от проучването, животните са останали на същото телесно тегло. Тези промени в телесното тегло, индуцирани от акарбоза в количества, превишаващи терапевтичната доза, трябва да се приемат като израз на повишената фармакодинамична активност на изследваната субстанция, поради изокалориен хранителен дисбаланс (загуба на въглехидрати); те не представляват всъщност актуален токсичен ефект. Лекото повишаване на концентрацията на уреята трябва също да се приеме като индиректен резултат от лечението, т.е. катаболитно метаболитно състояние, което се развива със загубата на тегло. Намалената α -амилазна активност може също да бъде интерпретирана като симптом на повишен фармакодинамичен ефект.

Хронична токсичност:

Проучвания върху хронична токсичност са проведени при плъхове, кучета и хамстери с продължителност съответно 24 месеца, 12 месеца и 80 седмици. Допълнително към въпроса за увреждането при хронично приложение, проучванията при плъхове и хамстери са били предназначени също за проучване на възможните канцерогенни ефекти.

Канцерогенност:

Има няколко проучвания върху канцерогенността.

Плъхове Sprague-Dawley са получавали до 4500 ppm акарбоза в храната за период от 24 – 26 месеца. Приложението на акарбоза в храната е причинило значително недохранване при животните. При тези условия на проучване са били установени тумори на бъбречния паренхим, зависими от дозата (аденом, хипернефроиден карцином), в сравнение с контролната група, докато като цяло честотата (особено честотата на хормонозависещите тумори) е понижена.

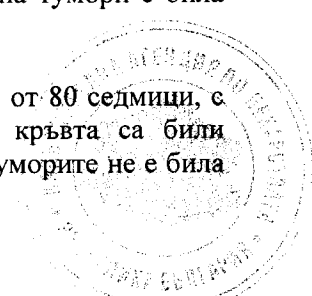
За да се предотврати малнутрицията при последващите проучвания, животните са получавали заместване с глюкоза. При доза от 4500 ppm акарбоза + заместване с глюкоза, телесното тегло е било 10% по-ниско от това в контролната група. Не е била наблюдавана повишена честота на бъбречни тумори.

Когато проучването е повторено без заместване с глюкоза за по-дълъг период от 26 месеца е била наблюдавана повишена честотата на доброкачествените тумори на Лайдиговите клетки на тестисите. Във всички групи, получаващи заместване с глюкоза, стойностите на глюкозата са били (понякога патологични) повишени (алиментарен диабет при приложение на големи количества глюкоза).

При приложението на акарбоза чрез стомашна сонда телесните тегла са били в рамките на контролната група и в това проучване е избегната повишена фармакодинамична активност. Честотата на туморите е била нормална.

Плъхове Wistar са получавали 0–4500 ppm акарбоза в продължение на 30 месеца с храната чрез стомашна сонда. Приложението на акарбоза в храната не е довело до изразена загуба на телесното тегло. От 500 ppm акарбоза цекумът е бил уголемен. Честотата на тумори е била понижена и няма данни за повишена честота на тумори.

Хамстери са получавали 0–4000 ppm акарбоза в храната за по-дълъг период от 80 седмици, с или без заместване с глюкоза. Повишени концентрации на глюкоза в кръвта са били наблюдавани при животни в групата с най-висока дозировка. Честотата на туморите не е била повишена.



Репродуктивна токсичност:

Проучвания върху тератогенните ефекти са проведени при плъхове и зайци, като са използвани дози от 0, 30, 120 и 480 mg/kg пер ос при двата вида. При плъхове лечението е било приложено от 6-ия до 15-тия ден на бременността и при зайци от 6-тия до 18-тия ден на бременността.

Не е имало данни за тератогенни ефекти, дължащи се акарбоза при двата вида в границите на използваните дози по време на изследването.

Не е било наблюдавано увреждане на фертилитета при плъхове от женски и мъжки пол при дози до 540 mg/kg/дневно.

Приложението до 540 mg/kg/дневно по време на феталното развитие и кърмене при плъхове не е имало ефект върху родовия процес или младите организми. Няма данни за използването на Глюкобай по време на бременност и кърмене при хора.

Мутагенност:

Според много проучвания върху мутагенността няма данни за генотоксично действие на акарбоза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза, силиций колоиден безводен, магнезиев стеарат, царевична скорбяла.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистерна опаковка PP/Al – 3 години.

Блистерна опаковка PA/Al/PVC, запечатан с Al фолио – 4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

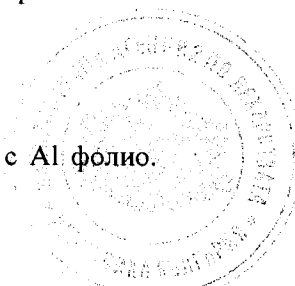
Да се съхранява при температура под 25 °C.

При условия на съхранение до 25 °C и относителна влажност под 60% таблетки без опаковка могат да се съхраняват до две седмици. При по-високи температури и/или по-висока относителна влажност, могат да се появят промени в цвета на таблетките, които не са в опаковка. Следователно таблетките трябва да се изваждат от опаковката или флакона непосредствено преди употреба.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка PP/Al или блистерна опаковка PA/Al/PVC, запечатан с Al фолио.

Всяка опаковка съдържа 30 таблетки.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-13450/19.06.2006 (Per № 20010298)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26.03.2001 г.
Дата на последно подновяване: 19.06.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2009

