

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Глукобај® 50 mg таблети
Глукобај® 100 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ:

Една таблета Глукобај 50 mg содржи 50 mg акарбоза.
Една таблета Глукобај 100 mg содржи 100 mg акарбоза.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Глукобај 50 mg таблети: бели до жолто-нијансирани кружно, конвексни таблети со 7 mm дијаметар и 10 mm радиус од кривината. На едната страна на таблетата е кодот "G" и "50", а на другата страна "Bayer" крстот.

Глукобај 100 mg таблети: бели до жолто-нијансирани кружно, конвексни таблети со 7 mm дијаметар и 10 mm радиус од кривината. На едната страна на таблетата е кодот "G" и "100", а на другата страна "Bayer" крстот.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Дополнително лекување на пациенти со дијабетес кои се на диета.

Превенција на дијабетес тип 2 кај индивидуи кои имаат потврдено нарушување на глюкозната толеранција* во комбинација со диета и вежбање.

* дефинирана како глюкозна плазма концентрација помеѓу 7,8 и 11,1 mmol/l (140-200 mg/dl), 2 часа по оптеретување со глюкоза (HPG) и вредности на гладно помеѓу 5,6 и 7,0 mmol/l (100-125 mg/dl).

4.2 Дозирање и начин на употреба

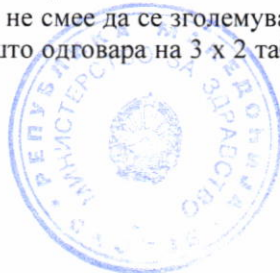
Лекарот треба да ја одреди дозата за секој пациент индивидуално, затоа што ефикасноста и подносливоста варираат кај луѓето.

Ако не е поинаку пропишано, се препорачуваат следниве дози:

- на почетокот: 3 x 1 таблета од 50 mg Глукобај на ден или 3 x 1/2 таблета од 100 mg Глукобај на ден
- до: 3 x 2 таблети од 50 mg Глукобај на ден или 3 x 1 таблета од 100 mg Глукобај на ден

Понекогаш е потребно дозата да се зголеми на 3 x 200 mg Глукобај дневно.

Кога клиничкиот резултат не е задоволителен, дозата може да се зголеми по 4-8 недели. Ако и покрај строгата диета се појават болки во стомакот, дозата не смее да се зголемува, туку по потреба да се намалува. Просечна доза е 300 mg Глукобај на ден (што одговара на 3 x 2 таблети Глукобај 50 на ден или 3 x 1 таблета Глукобај 100 на ден).



Дозирање и начин на употреба за превенција на дијабетес тип 2 кај пациенти со нарушена глюкозна толеранција.

Препорачана доза: 3 x 100 mg/ден.

Третманот треба да се започне со доза од 50 mg еднаш дневно и да се зголеми на 3x100 mg/ден во тек на три месеци.

Таблетите се ефикасни ако се проголтаат со малку течност пред оброкот или ако се изцвакаат со првиот залак храна.

Геријатриски пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата или дозниот режим заради возраста на пациентите.

Деца

(Види дел 4.2 Посебни предупредување и посебни мерки на претпазливост)

Нарушена функцијата на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со веќе нарушена хепатална функција.

Нарушување на бубрежната функција

(Видете дел 4.3 Контраиндикации)

Времетраењето на лекувањето не е ограничено.

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на акарбоза и/или на помошните состојки
- Хронични заболувања на гастроинтестиналниот систем со нарушувања на дигестијата и апсорпцијата
- Состојби кои може да се влошат поради зголемено создавање на гасови (Ромхелдов синдром, поголема хернија, цревна опструкција, чир на цревата)
- Тешки заболувања на бубрезите (клиренс на креатинин < 25 ml/min).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Кај некои пациенти може да настапи асимптоматско зголемување на вредностите на ензимите во црниот дроб. Заради тоа тие вредности треба да се контролираат во првите 6 до 12 месеци на лекувањето. По прекинување на лекувањето со Глукобај вредностите на ензимите се нормализираат.

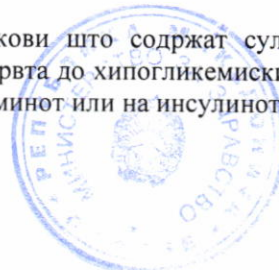
Безбедноста и ефикасноста на Глукобај кај пациенти под 18 години не е утврдена.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Сахароза (шеќер од шеќерна трска) и продуктите што содржат сахароза за време на лекувањето со Глукобај може да предизвикаат абдоминален дискомфорт или пролив како резултат на зголемена ферментација на јаглените хидрати во дебелото црево.

Акарбозата има антихипергликемиско дејство, но самата не предизвикува хипогликемија.

Ако Глукобај таблетите се препорачани заедно со други лекови што содржат сулфониуреа, метформин или инсулин, може да настане пад на глюкозата во крвта до хипогликемиски вредности што наложува намалување на дозата на сулфониуреата, метформинот или на инсулинот.



Во одделни случаи може да се појави хипогликемиски шок.

Ако за време на лекувањето со Глукобај се појави акутна хипогликемија, треба да се употреби глюкоза, а не сахароза (шеќер од шеќерна трска), бидејќи таа побавно се разградува во глюкоза и фруктоза. Затоа сахарозата не е погодна за брзо подобрување на хипогликемијата.

Во одделни случаи Глукобај може да влијае врз биорасположивоста на дигоксинот; затоа е потребно прилагодување на неговата доза.

Треба да се избегнува употреба на холестирамин, цревни адсорбенти и ензими за варење, бидејќи тие може да влијаат на дејството на акарбозата.

Истовремената употреба на Глукобај со орален неомицин може да доведе до зголемена редукција на крвната глюкоза и до зголемување на фреквенцијата и сериозноста на гастро-интестиналните несакани ефекти. Ако симптомите се сериозни, треба да се земе во предвид привремено намалување на дозата на Глукобај.

Не се забележани интеракции со диметикон/симетикон.

4.6 Бременост и доене

Глукобај не смее да се употребува за време на бременост, затоа што не постојат податоци од контролирани клинички студии за неговата употреба кај бремени жени.

По администрација на радио означена акарбоза кај стаорки кои доеле, пронајдена е мала радиоактивност во млекото. Соодветни информации кај леѓе сеуште не постојат. Бидејќи ефектите на акарбозата во млекото не се исклучени кај бебиња, во принцип не се препорачува употреба на Глукобај за време на доене.

4.7 Способност за возење или ракување со машини

Не се познати влијанија врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Фреквенцијата на несакани дејства пријавени со Глукобај, базирани на плацебо-контролирани студии со Глукобај распоредени според CIOMS III категорија на фреквенцијата (плацебо-контролираните студии во базата на клинички студии: акарбоза N=8595; плацебо N=7278; статус 10 февруари 2006) се сумирани во табелата подолу.

Несаканите дејства во секоја група на појавување се прикажани по ред на зголемување на сериозноста. Фреквенцијата е дефинирана како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); повремени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) и ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$).

Несаканите дејства кои се откриени само за време на постмаркетиншко набљудување (статус: 31 декември 2005) и за кои не може да се процени фреквенцијата, се наброени под "непознати".

Класа на органски системи (MedDRA)	Многу чести	Чести	Повремени	Ретки	Непознати
Пореметувања на крвниот и лимфниот систем					Тромбоцитопенија
Пореметувања на имуниот систем					Алергиска реакција (исип, еритем, егзантем, уртикарија)
Васкуларни				Едем	

пореметувања					
Гастроинтестинални пореметувања	Надувување	Дијареа, Гастроинтестинална и абдоминална болка	Гадење Повраќање Диспепсија		<i>Субилеус Илеус Pneumatoxis cystoides intestinalis</i>
Хепатобилијарни пореметувања			Зголемување на хепаталните ензими	Жолтица	<i>Xenamumuc</i>

Употребен е најсоодветниот термин според MedDRA за опишување на соодветно реакција и нејзините синоними и поврзани состојби. Претставувањето на несаканите дејства е според MedDRA верзија 11.1.

Дополнителните настани пријавени како хепатално пореметување, абнормална хепатална функција и повреда на хепатот, биле посебно добиени од Јапонија.

Одделни примери на фулминантен хепатитис со смрт се забележани во Јапонија. Поврзаноста со Глукобај е нејасна.

Ако не се почитува препишаната дијабетесична диета, интестиналните нескани ефекти можат да се интензивираат.

Доколку и покрај придржувањето на дијабетесична диета кај пациентите се јавуваат силни интестинални несакани ефекти потребно е да се консултира лекар кој може привремено или трајно да ја намали дозата на лекот.

Кај пациентите кои се придржуваат на препорачаната дневна доза од 150 до 300 mg Глукобај ретко се забележуваат клинички релеванти абнормални хепатални тестови (три пати повисоки вредности од нормалните). Абнормалните тестови се минливи во текот на терапијата со Глукобај (види дел 4.4).

4.9 Предозирање

Кога се земаат Глукобај таблетите со течност и/или храна што содржи јаглени хидрати (полисахариди, олигосахариди или дисахариди), предозирањето може да доведе до надувување во stomachot, гасови и пролив.

Ако пациентот земе поголема доза од Глукобај таблетите, но без храна, тегобите во органите за варење не се појавуваат секогаш.

Во случај на предозирање на пациентот не смее да му се даде храна или течност што содржи јаглени хидрати (полисахариди, олигосахариди или дисахариди) уште 4 до 6 часа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: инхибитор на алфа-глюко시다за

АТС код: A10BF01

Активната супстанција на Глукобај таблетите е акарбоза, псевдотетрасахарид со микробно потекло.



Глукобај таблетите можат да се користат за третман на инсулин-зависен и инсулин-не-зависен дијабетес.

Кај сите тестирани видови акарбозата го исполува својот ефект во интестиналниот тракт. Дејството на акарбоза се базира на инхибиција на интестиналните ензими (α -глюкосидаза) вклучени во деградација на дисахариди, олигосахариди и полисахариди.

Тоа доведува до дозно-зависно одложување на дигестијата на овие јагленихидрати.

Најважно е што глюкозата која потекнува од јагленихидратите е ослободена и превземена во крвотокот многу бавно. На овој начин акарбозата ја одложува и намалува пост-прандијалниот пораст на глюкозата во крвта. Како резултат на балансирањето ефект на превземање на глюкозата од цревата флукуациите на глюкозата во крвта преку денот се намалуваат како и средните вредности на глюкозата во крвта.

Акарбозата го намалува високото ниво на гликолизирани хемоглобин.

Во проспективна, рандомизирана, со плацебо контролирана, душло слепа студија (лекувањето траело 3 до 5 години, просечно 3,3 години) во која биле вклучени 1429 пациенти со потврдена нарушена толеранција на глюкоза* докажано е дека за 25 % се намалил релативната ризик за појава на дијабетес тип 2. Кај тие пациенти инциденцата на сите кардиоваскуларни настани значително се намалила за 49%, а појавата на инфаркт на срцето за 91%.

Овие ефекти се потврдени со метаанализа на 7 плацебо контролирани клинички студии (вкупно 2180 пациенти, 1248 земале акарбоза, 932 плацебо) со акарбозата во третман на дијабетес тип 2. Кај овие пациентите ризикот за кардиоваскуларни настани се намалил за 24% а ризикот за миокардиален инфаркт се намалил за 64%.

И обете промени биле статистички сигнификантни.

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката на акарбозата е проучувана по перорално земање на означени супстанции (200 mg) кај здрави доброволци.

Апсорпција и биорасположивост

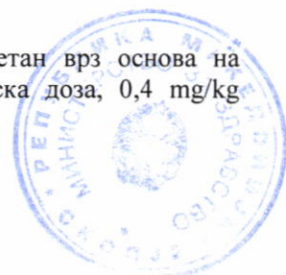
За 96 часа бубрезите елиминирале 35% од вкупната радиоактивна материја (вкупно активна супстанција и кој било метаболит), и затоа се предвидува дека апсорпцијата е најмалку толкава.

Плазматската концентрација на радиоактивната материја имала 2 врва. Првиот врв по $1,1 \pm 0,3$ часа изнесувал $52,2 \pm 15,7$ $\mu\text{g/l}$. Вториот врв по $20,7 \pm 5,2$ часа изнесувал просечно $586,3 \pm 282,7$ $\mu\text{g/l}$. Најголема плазматска вредност на активната супстанција е 10 до 20-пати помала од најголемата концентрација на радиоактивната материја. Вториот врв по приближно 14 до 24 часа е веројатно последица на апсорпцијата на продуктите на бактериското распаѓање во долниот дел на цревата.

Биорасположивоста е 1 до 2 %. Таквата особено мала биорасположивост е пожелна зошто акарбозата делува само локално во цревата. Затоа ваквата мала биорасположивост нема влијание на терапевтското дејство.

Дистрибуција

Релативниот дистрибуциски волумен од 0,32 l/kg телесна маса бил пресметан врз основа на мерењето на плазматските концентрации кај здрави доброволци (интравенска доза, 0,4 mg/kg телесна маса).



Метаболизам и елиминација

Полуживотот на елиминација од плазмата на активната супстанција при елиминација изнесува $3,7 \pm 2,7$ часа во фазата на дистрибуција и $9,6 \pm 4,4$ часа во фазата на елиминација.

Преку урината се елиминирала 1,7% на активната супстанција, а преку фецесот 51% (во 96 часа).

5.3 Претклинички податоци

Акутна токсичност

Акутната токсичност по перорално и интравенско земање на акарбоза е проучувано кај глувци, стаорци и кучиња. Резултатите од студијата за акутна токсичност се претставени во табелата.

Вид на животни	Пол	Администрација	LD ₅₀ SIE/kg ⁽³⁾	Confidence limits кај p < 0,05
глушец	м ⁽¹⁾	п.о.	> 1000000	
глушец	м	и.в.	> 500000	
стаорец	м	п.о.	> 1000000	
стаорец	м	и.в.	478000	(421000 - 546000)
стаорец	ж ⁽²⁾	и.в.	359000	(286000 - 423000)
куче	м и ж	п.о.	> 650000	
куче	м и ж	и.в.	> 250000	

(1) машки

(2) женски

(3) 65000 SIE одговара на 1 g на лекот

(SIE = инхибициска единица на сахароза)

Врз основа на овие резултати може да се каже дека акарбозата не е токсична при употреба на еднакратна перорална доза; дури и по земање на доза од 10 g/kg не можело да се одреди LD₅₀. Симптоми на интоксикација не биле забележани кај ниту еден вид животни.

И при интравенска употреба оваа супстанција е практично нетоксична.

Субхронична токсичност

Студиите на толерабилност се проучувани кај стаорци и кучиња во период од 3 месеци. Кај стаорците акарбозата е испитувана во дози од 50 до 450 mg/kg перорално.

Сите хематолошки и клиничко-хемиски параметри останале непроменети во споредба со контролната група која не примала акарбоза. Последователните хистолошко-патолошки испитувања не покажале докази за оштетувања со било која доза.

Дози од 50 до 450 mg/kg перорално биле испитувани кај кучињата. Во споредба со контролната група која не добивала акарбоза, се појавиле промени на телесната маса, на активоста на α -амилазата во серумот и на концентрацијата на уреата во крвта. Во сите групи на кучиња кои добивале различни дози на акарбоза и еднакво количество храна (350 g на ден), во првите 4 недели дошло до значително намалување на телесната маса. Кога во петтата недела на студијата им го зголемиле количеството на храна на 500 g на ден, телесната маса не се променила. Ова дејство на акарбозата во дози поголеми од терапевтските е знак на зголемена фармакодинамска активност на тестираната материја поради изокалоричната прехранбена нерамнотежа (загуба на јаглени хидрати), што не претставува токсично дејство. Незначителното зголемување на концентрацијата на уреата може да се смета како индиректен резултат на терапијата и е последица на појавата на катаболизам и намалување на телесната маса. Намалената активност на α -амилазата може да биде знак на зголемено фармако-динамичко дејство.

Хронична токсичност

Хроничната токсичност е проучувана кај стаорци, кучиња и рчаџи. Терапијата траела 24 месеци, 12 месеци, односно 80 недели.

Покрај утврдување на последиците на хроничката терапија, студиите кај стаорците и рчаџите ги следеле и можните карциногени дејства на лекот.

Канцерогеност

Постојат повеќе испитувања на канцерогеноста.

На стаорци од вид Sprague-Dawley период од 24 до 26 месеци им давале во храната 4500 ppm акарбоза. Тоа предизвикало значителна потхранетост кај животните. Во споредба со контролната група, кај нив се појавиле тумори на бубрежниот паренхим (аденом, хипернефром), додека целокупната стапка (overall tumour rate) на појава на тумори (особено хормонски зависни тумори) се намалила.

Во студиите што следеа потхранетоста ја спречиле на тој начин што им давале надоместок на глукоза. Кај доза од 4500 ppm акарбоза и надоместок на глукоза телесната маса била за 10% помала отколку во контролната група. Зголемена појава на бубрежни тумори не била забележана.

Кога ја повториле студијата, но без надоместок на глукоза, и која траела 26 месеци забележале почеста појава на бенигни тумори на Лајдиговите клетки на тестисите. Во сите групи кои добиле надоместок на глукоза, нејзината вредност (понекогаш патолошка) се зголемила (шеќерна болест тип 2 поради големите количини на глукоза).

При давање на акарбоза преку цевка во стомакот, телесната маса била во границите на нормалните вредности. Нацртот на студијата бил таков, што избегнувале зголемување на фармакодинамичката активност. Брзината на растење на туморите била нормална.

Стаорци од вид Wistar во храната добивале 30 месеци од 0 до 4500 ppm акарбоза преку стомачна цевка. Нивната телесна маса не се променила значително. Кај доза од 500 ppm акарбоза или повеќе дошло до зголемување на слепото црево. Брзината на растење на туморите се намалила, а докази за зголемена фреквенција на тумори немало.

Рчаџите во храната добивале 80 недели од 0 до 4000 ppm акарбоза со надоместок на глукоза или без него. Концентрацијата на глукоза во крвта се зголемила кај животните кои добивале максимални дози. Фреквенцијата на туморите не се зголемила.

Репродуктивна токсичност

Тератогените дејства на акарбозата се проучувани кај стаорци и зајаци со употреба на 30, 120 и 480 mg/kg перорално. Стаорците добивале доза од 6. до 15. ден на бременоста, а кај зајациите од 6. до 18. ден.

Не биле откриени докази за тератогени дејства на акарбозата.

Кај стаорците на кои им давале дози до 540 mg/kg на ден не забележале никакви дејства врз плодноста.

Давањето на доза до 540 mg/kg на ден во периодот на развој на плодот и за време доење не предизвикало никакво влијание врз котењето. Податоци за употребата на Глукобај за време бременост и доење кај луѓето не постојат.

Мутагеност

Докази за генотоксично дејство на акарбозата не постојат.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Микрокристална целулоза
Безводна колоидна силика
Магнезиум стеарат
Пченкарен скроб

6.2 Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Лекот се чува заштитен од светлина и влага, на температура до 30°C. Таблетите извадете ги од фолијата непосредно пред употреба.

На температура од 25 °C и кај релативна влага помала од 60%, таблетите што не се во фолијата може да се употребат уште 2 недели. Кај повисоки температури и/или релативна влага, таблетите што не се во фолија може да ја променат бојата.

6.5 Примарно пакување

Глукобај 50 mg таблети: кутија со 30 таблети (2 x 15 таблети во блистер)
Глукобај 100 mg таблети: кутија со 30 таблети (2 x 15 таблети во блистер)

6.6 Упатства за употреба/ракување

Лекот не смее да се употребува по изминување на датумот означен на пакувањето.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo, Претставништво Скопје,
Ул. Огњан Прица бб, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

15-728/08, 30.10.2008
15-727/08, 30.10.2008

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Глукобај 100 mg 16-3664/00; 15.06.2000 / 15-727/08; 30.10.2008
Глукобај 50 mg 16-3665/00; 15.06.2000 / 15-728/08; 30.10.2008

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

08.06.2009

