

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Glucobay® 50 mg, Tabletten  
Glucobay® 100 mg, Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Glucobay 50 mg

1 Tablette enthält 50 mg Acarbose.

Glucobay 100 mg

1 Tablette enthält 100 mg Acarbose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Glucobay 50 mg

Glucobay 50 mg sind weiß bis gelb gefärbte, runde, konvexe Tabletten mit 7 mm Durchmesser und 10 mm Wölbungsradius. Auf der einen Seite der Tablette tragen sie die Markierung „G“ und „50“ und auf der anderen Seite das „Bayer-Kreuz“.

Glucobay 100 mg

Glucobay 100 mg sind weiß bis gelb gefärbte länglich ovale, konvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe, von 13 mm Länge, 6 mm Breite und 5,5 mm Wölbungsradius. Auf der einen Seite der Tablette tragen sie die Markierung „G“ und „100“. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### 4.2 Dosierung und Art 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 × tägl. 1 Tablette Glucobay 50 mg oder  
3 × tägl. ½ Tablette Glucobay 100 mg  
(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 × tägl. 1 Tablette Glucobay 50 mg  
(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 × tägl. 1 Tablette Glucobay 100 mg  
(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 × tägl. 2 Tabletten Glucobay 100 mg (entspr. 600 mg Acarbose/Tag) kann in Ausnahmefällen erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 4.8).

Wenn trotz genauer Diätbefolgung störende Beschwerden eintreten, sollte die Dosis

nicht weiter gesteigert, gegebenenfalls etwas verringert werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glucobay bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

#### *Art 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.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Chronische entzündliche Darmerkrankungen, die mit deutlichen Verdauungs- und Resorptionsstörungen einhergehen.
- Colon-Ulzerationen (Dickdarmgeschwüren), bei teilweisem Darmverschluss oder bei Patienten mit prädisponiertem Darmverschluss.
- 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.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (z. B. Leberzirrhose).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden Fälle von fulminanter Hepatitis unter der Behandlung mit Glucobay berichtet. Der Mechanismus dafür ist nicht bekannt, wahrscheinlich aber trägt Glucobay zu einer multifaktoriellen Pathophysiologie einer Leberschädigung bei. Wenn Erhöhungen der Leberenzyme beobachtet werden, kann eine Dosisverringerung oder ein Therapieabbruch erforderlich sein, insbesondere dann, wenn die Erhöhungen anhalten. Deshalb sollten in den ersten 6 bis 12 Behandlungsmonaten regelmäßige Leberwertkontrollen erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### 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 hat einen blutzuckersenkenden Effekt, verursacht aber bei Patienten, die nur mit Diät behandelt werden, keine Hypoglykämie. Wenn Glucobay zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (z. B. Sulfonharnstoffe, Metformin oder Insulin) verschrieben wird, muss bei Absinken der Blutzuckerwerte in den hypoglykämischen Bereich eine Dosisanpassung der Begleitmedikation erfolgen.

Wenn es während der Glucobay-Behandlung infolge des geringeren Insulinbedarfs bei insulin- oder sulfonharnstoff- bzw. metforminbehandelten Patienten zu hypoglykämischen Erscheinungen kommen sollte, muss Traubenzucker (nicht Haushaltszucker [Rohrzucker]) eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 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 (siehe Abschnitt 4.8) führen.

#### Sulfonharnstoff- bzw. Metformin-Präparate oder Insulin

Glucobay wirkt antihyperglykämisch und verursacht selbst keine Hypoglykämie. Wenn Glucobay zusätzlich zu Sulfonharnstoff- bzw. Metformin-Präparaten oder Insulin verschrieben wird, muss bei Absinken der Blutzuckerwerte in den hypoglykämischen Bereich die Sulfonharnstoff- 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.

#### Neomycin

Die gleichzeitige orale Gabe von Neomycin und Glucobay kann zu einer verstärkten Senkung des postprandialen Blutzuckers und zu einem Anstieg der Häufigkeit und Schwere von Magen-Darm-Nebenwirkungen führen. Wenn die Symptome sehr stark sind, kann eine vorübergehende Reduktion der Dosis von Glucobay in Betracht gezogen werden.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Glucobay während der Schwangerschaft vor.

Deshalb sollte Glucobay während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

#### Stillzeit

Geringe Mengen Acarbose werden in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden. Für den Menschen liegen keine Daten vor. Weil eine medikamentenbedingte Wirkung von Acarbose in der Muttermilch beim Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Anwendung von Acarbose während der Stillzeit nicht empfohlen.

#### Fertilität

Tierstudien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Beim Tier wurden keine Fertilitätsstörungen beobachtet.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Monotherapie mit Glucobay führt nicht zu einer Hypoglykämie und hat daher keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Studien mit Acarbose aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind entsprechend den CIOMS-III-Häufigkeitsklassen sortiert (Patientenzahlen der placebokontrollierten Studien in der klinischen Studiendatenbank:

Acarbose: n = 8.595, Placebo: n = 7.228; Stand: 10. Februar 2006).

Die Nebenwirkungen aus Berichten nach Markteinführung (Stand: 31. Dezember 2005), für die keine Häufigkeit abgeschätzt werden konnte, sind unter „Nicht bekannt“ gelistet.

Siehe Tabelle unten.

Nach Markteinführung wurde von Lebererkrankung, abnormer Leberfunktion und Leberschäden berichtet.

Speziell in Japan wurden einzelne Fälle von fulminanter Hepatitis mit tödlichem Ausgang beobachtet.

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 mg/100 mg zu entscheiden.

Bei Patienten, welche die empfohlene Dosis von 150 bis 300 mg Acarbose täglich erhielten, wurden in seltenen Fällen abnormale klinisch relevante Leberfunktionstest (3fach oberhalb der Grenze des Normalwertes) beobachtet. Die abnormalen Werte können auch bei andauernder Acarbose-therapie vorübergehender Natur sein (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Als Folge einer Überdosierung können für den Fall, dass Glucobay zusammen mit kohlenhydrathaltigen (Poly-, Oligo-, Disac-

chariden) Getränken und/oder Mahlzeiten eingenommen wird, Meteorismus, Flatulenz und Diarrhoe 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 vermeiden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 ( $\alpha$ -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 Patienten mit manifestem Diabetes wurde eine verbesserte Insulinsensitivität beob-

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen (Rash, Erythem, Exanthem, Urtikaria)
Gefäßerkrankungen				Ödeme	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Flatulenz	Diarrhoe Gastrointestinale und abdominale Schmerzen	Übelkeit Erbrechen Verdauungsstörung		Subileus/Ileus Pneumatosis cystoides intestinalis
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberenzymanstiege	Gelbsucht	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Akutes generalisiertes pustuloses Exanthem

achtet. Unter der Behandlung mit Acarbose nehmen die Werte der Nüchternblutglukose und des glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) deutlich ab.

In einer Metaanalyse von 7 doppelblinden placebo-kontrollierten Studien mit 2.180 Typ 2-Diabetikern und einer Studiendauer von mindestens 52 Wochen, nahm unter Acarbose das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere des Myokardinfarktes, signifikant ab.

## 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 zweiphasig. 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  $0,32 \text{ l/kg KG}$  berechnen (intravenöse Gabe,  $0,4 \text{ mg/kg KG}$ ).

### Elimination

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 Fäzes 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.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Ge-

fahren für den Menschen erkennen, die nicht schon denen entsprechen die in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

Eine deutlich verminderte Gewichtszunahme in Ratten und Hunden nach wiederholter Gabe von Acarbose wurde als pharmakodynamischer Effekt angesehen (Verlust von Kohlenhydraten) und konnte durch eine vermehrte Nahrungsaufnahme und Glucoseergänzung ausgeglichen werden.

Studien zur Karzinogenität wurden in Sprague-Dawley Ratten, Wistar Ratten und Hamstern durchgeführt. Ein Anstieg der Tumorfrequenz in einigen Geweben (Niere, Hoden) wurde beobachtet, wenn die durch Acarbose verursachte Mangelernährung nicht ausgeglichen wurde. Kein Anstieg der Tumorfrequenz wurde beobachtet, wenn die Gewichtszunahme durch Nahrung oder Glucoseergänzung normalisiert wurde.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über  $30^\circ\text{C}$  lagern.

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 Blisterpackung entnommen werden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit Blistern aus Polypropylen (farblos) und Aluminium.

#### Glucobay 50 mg

105 Tabletten

Klinikpackungen für den Krankenhausbedarf: 240 Tabletten

#### Glucobay 100 mg

105 Tabletten

Klinikpackungen für den Krankenhausbedarf: 200 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Bayer Vital GmbH  
51368 Leverkusen  
Tel.: (02 14) 30–5 13 48  
Fax: (02 14) 30–5 16 03  
E-Mail: bayer-vital@bayerhealthcare.com

## 8. ZULASSUNGNUMMERN

Glucobay 50 mg: 9835.00.00  
Glucobay 100 mg: 9835.01.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
07. Juni 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:  
17. Juli 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

10/2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt