

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acarbose AbZ 50 mg Tabletten
Acarbose AbZ 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Acarbose AbZ 50 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 50 mg Acarbose.

Acarbose AbZ 100 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 100 mg Acarbose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Acarbose AbZ 50 mg Tabletten
Weiße bis leicht gelbe, runde, bikonvexe Tabletten.

Acarbose AbZ 100 mg Tabletten
Weiße bis leicht gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Acarbose ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM, Diabetes mellitus Typ 2), wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde. Acarbose kann in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet werden.

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-mal täglich 1 Tablette *Acarbose AbZ 50 mg Tabletten* oder 3-mal täglich ½ Tablette *Acarbose AbZ 100 mg Tabletten* (entsprechend 150 mg Acarbose/Tag). Zur Verminderung gastrointestinaler Nebenwirkungen hat es sich bei einigen Patienten bewährt, die Behandlung mit Acarbose einschleichend zu beginnen mit: 1- bis 2-mal täglich 1 Tablette *Acarbose AbZ 50 mg* (entsprechend 50 bis 100 mg Acarbose/Tag).

Je nach Blutzuckerwert kann die Dosis stufenweise erhöht werden bis zu: 3-mal täglich 2 Tabletten *Acarbose AbZ 50 mg* oder 3-mal täglich 1 Tablette *Acarbose AbZ 100 mg* (entsprechend 300 mg Acarbose/Tag).

Werden höhere Dosen benötigt, sollten Tabletten mit höherer Dosisstärke eingesetzt werden.

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

Eine weitere Dosissteigerung kann in Ausnahmefällen erforderlich sein bis auf: 3-mal täglich 2 Tabletten *Acarbose AbZ 100 mg* (entsprechend 600 mg Acarbose/Tag).

Wenn störende Nebenwirkungen trotz genauer Diätfollowing eintreten, sollte die Dosis nicht weiter gesteigert werden. Gegebenenfalls ist die Dosis zu verringern (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Acarbose zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Der maximale Effekt von Acarbose-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).
- schwere Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml/min.
- schwere Leberfunktionsstörungen (z. B. Leberzirrhose).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Die genaue Einhaltung einer Diabetikerdiät ist auch unter der Behandlung mit Acarbose unerlässlich.

Die regelmäßige Einnahme von Acarbose soll nicht ohne Wissen des Arztes unterbrochen werden, weil es zu einem Anstieg des Blutzuckers kommen kann.

Acarbose hat einen blutzuckersenkenden Effekt, verursacht aber bei Patienten, die nur mit Diät behandelt werden, keine Hypoglykämie.

Wenn Acarbose zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (z. B. Sulfonylharnstoffe, Metformin oder Insulin) verschrieben wird, muss bei Absinken der Blutzuckerwerte in den hypoglykämischen Bereich eine Dosisanpassung der Begleitmedikation erfolgen.

Wenn es während der Behandlung mit Acarbose infolge des geringeren Insulinbedarfs bei Insulin- oder Sulfonylharnstoff- bzw. Metformin-behandelten Patienten zu hypoglykämischen Erscheinungen kommen sollte, muss Traubenzucker (nicht Haushaltszucker [Rohrzucker]) eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Die Behandlung mit Acarbose sollte in den Diabetikerausweis 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 Acarbose-Behandlung leicht zu Darmbeschwerden und auch zu Durchfall (siehe Abschnitt 4.8) führen.

Sulfonylharnstoff- bzw. Metformin-Präparate oder Insulin

Acarbose wirkt antihyperglykämisch und verursacht selbst keine Hypoglykämie. Wenn Acarbose zusätzlich zu Sulfonylharnstoff- bzw. Metformin-Präparaten oder Insulin verabreicht 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 Acarbose-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 von Colestyramin, Darmadsorbentien und Verdauungsenzymen mit Acarbose vermieden werden.

Neomycin

Die gleichzeitige orale Gabe von Neomycin und Acarbose kann zu einer verstärkten Senkung des postprandialen Blutzuckers und zu einem Anstieg der Häufigkeit und Schwere von gastrointestinalen Nebenwir-

kungen führen. Wenn die Symptome sehr stark sind, kann eine vorübergehende Reduktion der Dosis von Acarbose in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Acarbose während der Schwangerschaft vor. Deshalb sollte Acarbose 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 Acarbose führt nicht zu einer Hypoglykämie und hat daher keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss

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

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien mit Acarbose und aus Spontanberichten aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	$\geq 1/10$
<i>häufig</i>	$\geq 1/100, < 1/10$
<i>gelegentlich</i>	$\geq 1/1.000, < 1/100$
<i>selten</i>	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
<i>sehr selten</i>	$< 1/10.000$
<i>nicht bekannt</i>	<i>Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar</i>

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Folge einer Überdosierung können für den Fall, dass Acarbose zusammen mit kohlenhydrathaltigen (Poly-, Oligo-, Disacchariden) Getränken und/oder Mahlzeiten eingenommen wird, Meteorismus, Flatulenz und Diarrhoe auftreten. Für den Fall, dass Acarbose 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

Pharmakotherapeutische Gruppe:
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 Kohlen-

Systemorganklasse	<i>sehr häufig</i>	<i>häufig</i>	<i>gelegentlich</i>	<i>selten</i>	<i>nicht bekannt</i>
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Rash, Erythem, Exanthem, Urtikaria)
Gefäßerkrankungen				Ödeme	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Flatulenz	Diarrhoe, gastrointestinale und abdominale Schmerzen	Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörung		Subileus/Ileus, Pneumatoxis intestinales
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg der Leberenzyme	Ikterus	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Akut generalisiertes pustulöses Exanthem

In der 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 Frequenz abgeschätzt werden konnte, sind unter „Nicht bekannt“ gelistet.

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 Acarbose zu entscheiden.

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

hydrate. 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, ihre Hemmbarkeit durch Acarbose bleibt bestehen.

Die Acarbose-Behandlung führt nicht zu einer Steigerung des Körpergewichts. Bei Patienten mit manifestem Diabetes wurde eine verbesserte Insulinsensitivität beobachtet. Unter der Behandlung mit Acarbose nehmen die Werte der Nüchternblutglukose und des glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) deutlich ab.

In einer Metaanalyse von 7 doppelblinden placebokontrollierten 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 Acarbose wurde nach oraler Gabe von markierter Substanz (200 mg) an gesunden 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 dementsprechenden 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 14–24 h dürfte auf der Resorption bakterieller Abbauprodukte aus tieferen Darmabschnitten beruhen.

Verteilung

Aus dem Konzentrationsverlauf im Plasma ließ sich bei gesunden Probanden ein rela-

tives 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 Fäces 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 Gefahren für den Menschen erkennen, die nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

Eine deutlich verminderte Gewichtszunahme bei 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

Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Acarbose AbZ 50 mg Tabletten und *Acarbose AbZ 100 mg Tabletten* sind erhältlich in folgenden Packungsgrößen:

105 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Acarbose AbZ 50 mg Tabletten
79563.00.00

Acarbose AbZ 100 mg Tabletten
79564.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
27. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt