

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Acarbose AL 50 mg Tabletten
Acarbose AL 100 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Acarbose AL 50 mg Tabletten
1 Tablette enthält 50 mg Acarbose.

Acarbose AL 100 mg Tabletten
1 Tablette enthält 100 mg Acarbose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Acarbose AL 50 mg Tabletten
Weiße bis gelbliche, runde, bikonvexe Tablette.

Acarbose AL 100 mg Tabletten
Weiße bis gelbliche, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchrille.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Acarbose AL 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 AL 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 AL 50 mg oder 3-mal täglich ½ Tablette Acarbose AL 100 mg (entspr. 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 AL 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-mal täglich 2 Tabletten Acarbose AL 50 mg oder 3-mal täglich 1 Tablette Acarbose AL 100 mg (entspr. 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 mg bis 300 mg Acarbose pro Tag.

Eine weitere Dosissteigerung bis auf: 3-mal täglich 2 Tabletten Acarbose AL 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..

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Acarbose bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht belegt.

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 (Dickdarmgeschwüre), teilweiser Darmverschluss oder 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 Vor-sichtsmaßnahmen 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 Dosisverringering oder ein Therapieabbruch erforderlich 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 natürlich auch unter Acarbose AL unerlässlich.

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

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

Wenn Acarbose AL zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (z.B. Sulfonylharnstoffe, Metformin oder Insulin) verschrieben wird, muss bei Absinken der Blutzuckerwerte in den hypoglykämischen Be-

reich eine Dosisanpassung der Begleitmedikation erfolgen.

Wenn es während der Behandlung mit Acarbose AL 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).

In den Diabetiker ausweis soll die Behandlung mit Acarbose AL 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 AL 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 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 dieser Präparate 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 Magen-Darm-Nebenwirkungen 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 Schwanger-

schaft vor. Deshalb sollte Acarbose AL während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Geringe Mengen Acarbose werden in die Milch lactierender 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 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 unten stehenden 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 AL zu entscheiden.

Bei Patienten, welche die empfohlene Dosis von 150 bis 300 mg Acarbose täglich erhielten, wurden in seltenen Fällen abnormale klinisch relevante Leberfunktionstest (3-fach 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: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer 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 Diarrhö auftreten. Für den Fall, dass Acarbose in Überdosis ohne jegliche Nahrungszufuhr eingenommen wird, sind übermäßige intestinale Symptome nicht zu erwarten.

Therapie einer Überdosierung
 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: Alpha-Glukosidasehemmer
 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-Glukosidasen), 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, ihre

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 Gastrointestinaltrakts	Flatulenz	Diarrhö, gastrointestinale und abdominale Schmerzen	Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörung		Subileus/Ileus, Pneumatozis cystoidis intestinalis
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberenzymanstiege	Gelbsucht	Hepatitis
Erkrankungen der Haut des Unterhautzellgewebes					Akutes generalisiertes pustuloses Exanthem

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 Nüchternblutglucose und des glykosylierten Hämoglobins (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 Acarbose 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 gesunden 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 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.

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 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.) [pflanzl.], Maisstärke, Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PE-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 21 und 105 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

69772.00.00
69773.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. April 2009/27.01.2014

10. Stand der Information

März 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin