



Science for a Better Life

Glucobay[®]

Bayer S.A.
Comprimidos
50 mg e 100 mg



Science for a Better Life

Glucobay® acarbose

APRESENTAÇÕES

Glucobay® (acarbose) é apresentado na forma de comprimidos para administração oral, em doses de 50 mg e 100 mg, em embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de:

- Glucobay® (acarbose) 50 contém 50 mg de acarbose.
- Glucobay® (acarbose) 100 contém 100 mg de acarbose.

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio e amido.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Terapia adjuvante da dieta em pacientes com diabetes melito.

Prevenção de diabetes tipo 2 em pacientes com intolerância à glicose* confirmada, em combinação com dieta e exercício físico.

*Definida como níveis glicêmicos duas horas pós-carga (2HPG) entre 7,8 e 11,1 mmol/L (140 – 200 mg/dL) e níveis glicêmicos em jejum entre 5,6 e 7,0 mmol/L (100 – 125 mg/dL).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo prospectivo, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, (tratamento 3 – 5 anos, média 3,3 anos) com 1.429 pacientes com intolerância* à glicose* confirmada, o risco relativo de desenvolvimento de diabetes tipo 2 foi reduzido em 25%. (*veja item "1. Indicações"). Nestes pacientes a incidência de todos os eventos cardiovasculares diminuiu significativamente em 49%, enquanto a incidência de infarto do miocárdio (IM) reduziu significativamente em 91%.

Estes efeitos foram confirmados por uma meta-análise de sete estudos de acarbose placebo-controlados (total de 2.180 pacientes, 1.248 acarbose, 932 placebo) no tratamento de diabetes tipo 2. Nestes pacientes o risco de algum evento cardiovascular foi reduzido em 24%, enquanto que houve uma redução de 64% no risco de infarto do miocárdio (IM) .

Ambas as mudanças foram estatisticamente significativas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O princípio ativo de Glucobay® comprimidos é a acarbose, um pseudotetrassacarídeo de origem microbiana. Glucobay® (acarbose) comprimidos pode ser usado para o tratamento de diabéticos dependentes de insulina (DMDI) e não-dependentes de insulina (DMNDI).

A acarbose exerce sua atividade no trato intestinal de todas as espécies testadas. A ação de acarbose é baseada na inibição das enzimas intestinais (α -glicosidases) envolvidas na degradação dos dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos.

Isso leva a um atraso dose-dependente na digestão desses carboidratos.

Consequentemente, a glicose derivada desses carboidratos é liberada e absorvida na corrente sanguínea mais lentamente. Desta forma, a acarbose retarda e reduz a elevação pós-prandial da glicose sanguínea. Como resultado desse efeito balanceador da captação de glicose do intestino, ocorre redução das oscilações glicêmicas no decorrer do dia e os valores médios da glicose sanguínea diminuem.



Science for a Better Life

A acarbose reduz concentrações elevadas de hemoglobina glicosilada.

➤ **Propriedades farmacocinéticas**

- Absorção e Biodisponibilidade

A farmacocinética da acarbose foi avaliada após administração oral da substância (200 mg) marcada radioativamente em voluntários sadios.

Absorção: com a média de 35% da radioatividade total (somatória da substância inibidora e de qualquer produto de degradação) excretada pelos rins dentro de 96 horas, pode ser concluído que o grau de absorção está, pelo menos, nesta faixa.

O decurso da concentração de radioatividade total no plasma foi através de dois picos. O primeiro pico, com a média da concentração de acarbose-equivalente de $52,2 \pm 15,7 \mu\text{g/L}$ após $1,1 \pm 0,3$ horas, está em concordância com os dados do decurso de concentração correspondente da substância inibidora ($49,5 \pm 26,9 \mu\text{g/L}$ após $2,1 \pm 1,6$ horas). O segundo pico está na média de $586,3 \pm 282,7 \mu\text{g/L}$ e é atingido após $20,7 \pm 5,2$ horas. Em contraste com a radioatividade total, as concentrações plasmáticas máximas da substância inibidora são menores por um fator de 10 – 20. Acredita-se que o segundo pico mais alto, após aproximadamente 14 – 24 horas, deve-se à absorção de produtos de degradação bacteriana pelas partes profundas do intestino.

Biodisponibilidade: A biodisponibilidade é de somente 1 a 2%. Esta porcentagem de disponibilidade sistêmica extremamente baixa da substância inibidora é desejável, porque a acarbose age apenas localmente no intestino. Assim, a baixa biodisponibilidade não tem relevância para o efeito terapêutico.

- Distribuição

Um volume relativo de distribuição de 0,32 L/kg de peso corpóreo foi calculado pelo decurso da concentração plasmática em voluntários sadios (dose intravenosa: 0,4 mg/kg de peso corpóreo).

- Metabolismo e Eliminação

As meias-vidas de eliminação plasmática da substância inibidora são de $3,7 \pm 2,7$ horas para a fase de distribuição e de $9,6 \pm 4,4$ horas para a fase de eliminação.

A proporção da substância inibidora excretada na urina foi de 1,7% da dose administrada. Em 96 horas 51% da atividade foi eliminada nas fezes.

➤ **Dados pré-clínicos de segurança**

- Toxicidade aguda

Estudos de toxicidade aguda após administração oral e intravenosa de acarbose foram realizados em camundongos, ratos e cães. Os resultados dos estudos de toxicidade aguda estão resumidos na tabela abaixo:

Espécies	Sexo	Via de administração	DL₅₀UIS/ Kg⁽³⁾	Limite de confiança para p<0,05
Camundongo	M ⁽¹⁾	oral	> 1.000.000	
Camundongo	M ⁽¹⁾	i.v.	> 500.000	
Rato	M ⁽¹⁾	oral	> 1.000.000	
Rato	M ⁽¹⁾	i.v.	478.000	(421.000-546.000)
Rato	F ⁽²⁾	i.v.	359.000	(286.000-423.000)
Cão	M ⁽¹⁾ e F ⁽²⁾	oral	> 650.000	
Cão	M ⁽¹⁾ e F ⁽²⁾	i.v.	> 250.000	

(1) Masculino

(2) Feminino

(3) 65.000 UIS corresponde em torno de 1 g do produto
(UIS = unidades inibidoras de sacarase)



Science for a Better Life

Com base nestes resultados, acarbose pode ser descrita como não tóxica após doses orais únicas; mesmo após doses de 10 g/kg, não poderia ser determinada uma DL₅₀. Além disso, não se observaram sintomas de intoxicação em qualquer espécie testada no intervalo de dose avaliado.

A substância também é praticamente não tóxica após administração intravenosa.

- Toxicidade subcrônica

Estudos de tolerabilidade foram conduzidos em ratos e cães por um período de 3 meses. Em ratos, a acarbose foi investigada em doses de 50 - 450 mg/kg via oral. Todos os parâmetros hematológicos e químico-clínicos permaneceram inalterados quando comparados ao grupo controle que não recebeu acarbose. Do mesmo modo, investigações histopatológicas subsequentes não demonstraram evidências de dano em qualquer dosagem.

Doses de 50 – 450 mg/kg via oral foram avaliadas em cães. Comparado ao grupo controle, que não recebeu acarbose, demonstraram-se alterações devido à substância teste no desenvolvimento da massa corpórea dos animais, na atividade da α -amilase no soro e na concentração de ureia no sangue. Em todos os intervalos de doses avaliados, o desenvolvimento da massa corpórea foi influenciado naqueles em que foram administradas quantidades constantes de 350 g de alimento/dia, os valores médios do grupo caíram nitidamente nas primeiras 4 semanas de estudo. Quando a quantidade de alimento aumentou para 500 g/dia na quinta semana do estudo, os animais permaneceram com o mesmo nível de massa corpórea. Essas alterações de massa corpórea induzidas pela acarbose, em quantidades que excedem a dose terapêutica, devem ser relacionadas a um aumento da atividade farmacodinâmica da substância teste, decorrente de um desequilíbrio isocalórico da alimentação (perda de carboidratos); eles não representam um efeito tóxico real. O leve aumento na concentração de ureia deve também ser considerado como um resultado indireto do tratamento, isto é, de uma situação metabólica catabólica desenvolvida com a perda do peso. A atividade diminuída de α -amilase também pode ser interpretada como um sinal do aumento do efeito farmacodinâmico.

- Toxicidade crônica

Foram conduzidos estudos crônicos em ratos, cães e hamsters, com duração do tratamento de 24 meses, 12 meses e 80 semanas, respectivamente. Adicionalmente às questões de danos causados pela administração crônica, os estudos em ratos e hamsters também tinham como objetivo avaliar possíveis efeitos carcinogênicos.

- Carcinogenicidade

Numerosos estudos sobre carcinogenicidade estão disponíveis.

Ratos Sprague-Dawley receberam até 4.500 ppm de acarbose na alimentação um período de 24 – 26 meses. A administração de acarbose na alimentação causou considerável subnutrição nos animais. Sob estas condições de estudo foram encontrados tumores do parênquima renal (adenoma, carcinoma hipernefroide) dose-dependentes comparados aos controles. Por outro lado, houve redução na taxa total de tumores (em particular na taxa de tumores hormônio-dependentes).

Para evitar a subnutrição nos estudos subsequentes, os animais receberam glicose em substituição. Com a dose de 4.500 ppm de acarbose mais glicose em substituição, o peso corporal foi 10% menor do que no grupo controle. Não se observou aumento na incidência de tumores renais.

Quando o estudo foi repetido sem a glicose em substituição, durante um período de 26 meses, observou-se também o crescimento de tumores benignos das células de Leydig dos testículos. Em todos os grupos que receberam a glicose em substituição, os valores da glicemia foram (às vezes patologicamente) elevados (aumento da glicemia por administração de grandes quantidades de glicose).



Science for a Better Life

Com a administração de acarbose através de sonda nasogástrica, os pesos corporais ficaram dentro da faixa de controle e com este desenho de estudo evitou-se a elevada atividade farmacodinâmica. A taxa de tumores foi normal.

Ratos Wistar receberam 0 – 4.500 ppm de acarbose por 30 meses na alimentação ou através de sonda nasogástrica. A administração de acarbose na alimentação não esteve associada a perda significativa de peso. Houve um aumento do ceco em doses a partir de 500 ppm de acarbose. A taxa total de tumores diminuiu e não há evidências de um aumento na incidência de tumores.

Hamsters receberam de 0 – 4.000 ppm de acarbose na alimentação durante 80 semanas, com e sem glicose em substituição. Foi observado aumento da concentração de glicose no sangue de animais pertencentes ao grupo das doses mais altas. A incidência de tumores não foi elevada.

- Toxicidade reprodutiva

Foram conduzidas investigações para avaliação dos efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, usando doses de 0, 30, 120 e 480 mg/kg via oral em ambas as espécies. Em ratos o tratamento foi administrado do 6º ao 15º dia de gestação e nos coelhos do 6º ao 18º dia de gestação.

Não há evidências de efeitos teratogênicos em decorrência da acarbose em ambas as espécies na faixa de doses avaliadas.

Nenhum dano à fertilidade foi observado em ratos ou ratas até a dose de 540 mg/kg/dia.

A administração de até 540 mg/kg/dia de acarbose durante o desenvolvimento fetal e lactação em ratos não foi relacionada a alterações no nascimento ou em animais jovens. Não há dados disponíveis sobre o uso de Glucobay® (acarbose) durante a gestação e lactação em humanos.

- Mutagenicidade

De acordo com os estudos de mutagenicidade, não há evidências de qualquer ação genotóxica da acarbose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à acarbose e/ou a excipientes da fórmula.

Distúrbios intestinais crônicos associados a alterações bem definidas de digestão e absorção.

Estados que podem piorar em decorrência do aumento da formação de gases no intestino (por exemplo, Síndrome de Roemheld, hérnias importantes, obstruções intestinais e úlceras intestinais).

Glucobay® (acarbose) é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 25 mL/min).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem ocorrer elevações assintomáticas das enzimas hepáticas em casos isolados. Portanto, deve-se considerar o monitoramento das enzimas hepáticas durante os primeiros 6 a 12 meses de tratamento. Nos casos avaliados, estas alterações foram reversíveis com a suspensão do tratamento com Glucobay® (acarbose).

A segurança e eficácia de Glucobay® (acarbose) em pacientes com idade abaixo de 18 anos não estão estabelecidas.

➤ Efeitos na capacidade de dirigir ou usar máquinas

Não há dados disponíveis sobre os efeitos da Glucobay® (acarbose) na capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez



Science for a Better Life

Glucobay® (acarbose) não deve ser administrado durante a gestação, uma vez que não há informações disponíveis de estudos clínicos controlados sobre seu uso em mulheres grávidas.

- Lactação

Após a administração de acarbose marcada radioativamente em ratas lactantes, uma pequena quantidade de radioatividade foi encontrada no leite. Não há, até o momento, achados correspondentes em seres humanos. Todavia, como os efeitos fármaco-induzidos de acarbose no leite não foram excluídos em bebês, em princípio é recomendável não prescrever Glucobay® (acarbose) durante o período de amamentação.

Categoria B - “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.”

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A sacarose (açúcar da cana) e alimentos contendo sacarose muitas vezes causam desconforto abdominal ou mesmo diarreia durante o tratamento com Glucobay® (acarbose) comprimidos, em consequência do aumento da fermentação de carboidratos no cólon.

Glucobay® (acarbose) apresenta um efeito anti-hiperglicemiante, mas não induz hipoglicemia por si só.

Quando Glucobay® (acarbose) for administrado simultaneamente com medicamentos contendo sulfonilureias ou metformina, ou em associação com insulina, pode haver queda dos valores da glicose sanguínea para níveis hipoglicêmicos, demandando uma diminuição adequada das doses de sulfonilureia, metformina ou insulina. Em casos isolados pode ocorrer choque hipoglicêmico.

Na ocorrência de hipoglicemia aguda, deve-se ter em mente que a sacarose (açúcar de cana) é metabolizada mais lentamente em frutose e glicose durante o tratamento com Glucobay® (acarbose); por essa razão, a sacarose não é adequada para o alívio rápido da hipoglicemia, devendo-se optar pela glicose.

Em casos isolados, Glucobay® (acarbose) pode afetar a biodisponibilidade da digoxina, o que pode requerer o ajuste de dose da digoxina.

Deve-se evitar a administração simultânea de colestiramina, adsorventes intestinais e produtos contendo enzimas digestivas, uma vez que podem, eventualmente, influenciar a ação de Glucobay® (acarbose) comprimidos.

A administração concomitante de Glucobay® (acarbose) e neomicina oral pode levar a uma redução acentuada de glicose pós-prandial e a um aumento na frequência e gravidade de efeitos colaterais gastrintestinais. Se os sintomas forem graves, uma redução temporária da dose de Glucobay® (acarbose) pode ser considerada.

Não foram observadas interações com dimeticona/simeticona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Os comprimidos devem ser guardados protegidos da umidade, à temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C. Em temperaturas mais elevadas e/ou alta umidade pode ocorrer descoloração dos comprimidos que não estão dentro da embalagem. Por isso, os comprimidos sempre deverão ser retirados do alumínio imediatamente antes do uso.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”



Science for a Better Life

➤ **Características organolépticas**

Glucobay® (acarbose) comprimidos possui coloração branca a amarelada.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O médico deve ajustar a dose ao paciente, uma vez que a eficácia e a tolerabilidade do produto variam de indivíduo para indivíduo.

➤ **Terapia adicional em associação com a dieta alimentar em pacientes com diabetes melito.**

Salvo prescrição médica contrária, recomendam-se as seguintes doses:

Dose inicial:	3x1 comprimido de	50mg Glucobay® (acarbose)/dia			
até	3x2 comprimidos de	50mg Glucobay® (acarbose)/dia	ou	3x1 comprimido de	100mg Glucobay® (acarbose)/dia

Ocasionalmente poderá ser necessário aumentar a dose para 3 x 200 mg de Glucobay® (acarbose)/dia.

A dose pode ser aumentada após 4 a 8 semanas, e se o paciente não apresentar uma resposta clínica adequada no decorrer do tratamento. Se ocorrerem reações desagradáveis a despeito da obediência rigorosa à dieta, a dose não deverá ser aumentada e, se necessário, deverá ser reduzida. A dose média é de 300 mg de Glucobay® (acarbose)/dia (correspondendo a 3 x 2 comprimidos de Glucobay® (acarbose) 50 mg/dia, ou 3 x 1 comprimido de Glucobay® (acarbose) 100 mg/dia).

➤ **Posologia e método de administração para a prevenção de diabetes tipo 2 em pacientes com intolerância à glicose:**

A dose recomendada é a seguinte:

Dose inicial:	1x1 comprimido de	50mg Glucobay® (acarbose)/dia			
aumento p/	3x2 comprimidos de	50mg Glucobay® (acarbose)/dia	ou	3x1 comprimido de	100mg Glucobay® (acarbose)/dia

A dose recomendada é 3 x 100 mg de Glucobay® (acarbose)/dia. O tratamento deve ser iniciado com a dose de 50 mg de Glucobay® (acarbose)/dia e aumentada progressivamente até 3 x 100 mg de Glucobay® (acarbose)/dia dentro de 3 meses.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Crianças e adolescentes

Veja item “5. Advertências e precauções”.

- Pacientes geriátricos

Não se recomendam alterações de dose ou de frequência de administração em razão da idade dos pacientes.



Science for a Better Life

- Pacientes com insuficiência hepática

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática preexistente.

- Pacientes com Insuficiência renal

Veja item “4. Contraindicações”.

➤ **Modo de usar e duração do tratamento**

Os comprimidos de Glucobay® (acarbose) são eficazes somente se ingeridos imediatamente antes das refeições. Podem ser tomados inteiros, com um pouco de líquido, ou mastigados com os primeiros bocados de comida.

Não se prevê nenhuma limitação de tempo para o uso de Glucobay® (acarbose).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências de reações adversas relatadas em estudos clínicos placebo-controlados de Glucobay® (acarbose), classificadas por categoria de frequência de CIOMS III (base de dados de estudos clínicos placebo-controlados: Glucobay® (acarbose) N = 8.595; placebo N = 7.278; dados de 10/02/2006), estão resumidas na tabela abaixo.

As reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade dentro da frequência de cada grupo. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$).

As reações adversas identificadas somente após a comercialização (dados de 31/12/2005), e cujas frequências não podem ser estimadas, estão listadas como “desconhecida”.

Classificação por Sistema Corpóreo (MedRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Desconhecida
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático					Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico					Reação alérgica (erupção, eritema, exantema, urticária)
Distúrbios vasculares				Edema	
Distúrbios gastrintestinais	Flatulência	Diarreia Dores gastrintestinais e abdominais	Náusea Vômito Dispepsia		Subileo/íleo Pneumatose cistoide intestinal
Distúrbios hepatobiliares			Aumento nas enzimas hepáticas	Icterícia	Hepatite

Os termos MedDRA mais apropriados são usados para descrever determinadas reações e seus sinônimos e, condições relacionadas. A representação do termo das reações adversas está baseado na versão 11.1 do MedDRA.

Eventos como distúrbios hepáticos, função hepática anormal, e lesões hepáticas foram relatados particularmente no Japão.

No Japão houve relatos isolados de hepatite fulminante, com evolução fatal. Não se determinou uma relação entre esses casos e Glucobay® (acarbose).



Science for a Better Life

Se não for seguida a dieta prescrita para o diabético, os efeitos colaterais intestinais podem ser intensificados. Se surgirem sintomas muito intensos apesar de seguir a dieta para o diabético, deve-se consultar o médico e reduzir a dose de forma temporária ou permanente.

Nos pacientes tratados com as doses recomendadas de 150 a 300 mg de Glucobay® (acarbose)/dia, raramente se observaram alterações clinicamente relevantes dos testes da função hepática (três vezes acima do limite superior da normalidade). Valores anormais durante o tratamento com Glucobay® (acarbose) podem ser transitórios (veja item “5. Advertências e precauções”).

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Quando os comprimidos de Glucobay® (acarbose) são ingeridos com bebidas e/ou alimentos que contenham carboidratos (dissacarídeos, oligossacarídeos ou polissacarídeos), a superdose pode levar a meteorismo, flatulência e diarreia.

Na eventualidade da superdose de comprimidos de Glucobay® (acarbose) não estar associada à alimentação, provavelmente não ocorrerão sintomas intestinais excessivos.

Nos casos de superdose, os pacientes não devem tomar bebidas ou alimentos contendo carboidratos (dissacarídeos, oligossacarídeos ou polissacarídeos) durante as 4 - 6 horas seguintes.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS-1.7056.0074

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer Pharma AG

Leverkusen – Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 – Socorro – São Paulo - SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0114-CCDS19





Science for a Better Life

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2014		Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	50 mg e 100 mg comprimidos