

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MAR-ACARBOSE**

l'acarbose

Comprimés de 50 et de 100 mg

Agent antidiabétique oral

Inhibiteur de l'alpha-glucosidase

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112,
Ottawa, ON, K2E 1A2

Date de préparation:
12 novembre 2019

Numéro de contrôle: 217547

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| LES EFFETS INDÉSIRABLES..... | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 8 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 9 |
| SURDOSAGE | 10 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 10 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 12 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 12 |
| | |
| PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE | 14 |
| INFORMATION PHARMACEUTIQUE | 14 |
| LES ESSAIS CLINIQUES | 15 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 17 |
| TOXICOLOGIE | 19 |
| LES RÉFÉRENCES..... | 23 |
| | |
| PARTIE III: INFORMATION DES CONSOMMATEURS. | 25 |

Pr MAR-ACARBOSE

acarbose

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Résumé de l'information sur le produit

| Voie d'administration | Forme posologique, force | Tous les ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--------------------------|--|
| Orale | Comprimé 50 mg, 100 mg | Amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

- MAR-ACARBOSE (Acarbose), comme monothérapie, est indiqué comme un complément à l'alimentation prescrite pour la gestion des taux de glucose dans le sang chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ne sont pas suffisamment contrôlés par le régime alimentaire seul.
- MAR-ACARBOSE peut aussi être utilisé en combinaison avec un sulfonylurée, une metformine ou une insuline pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2, qui ne sont pas suffisamment contrôlés sur l'alimentation, l'exercice et soit un sulfonylurée, la metformine ou l'insuline Seul. L'effet de MAR-ACARBOSE dans l'amélioration du contrôle glycémique est additif à celui de la sulfonylurées, de la metformine ou de l'insuline lorsqu'il est utilisé en combinaison, en raison de son mécanisme d'action différent.

Pour amorcer le traitement du diabète sucré de type 2, l'alimentation doit être soulignée comme la forme primaire du traitement. La restriction calorique et la perte de poids sont essentielles dans le patient diabétique obèse. Une bonne gestion alimentaire seule peut être efficace dans le contrôle de la glycémie et les symptômes de l'hyperglycémie. Il faut également souligner l'importance de l'activité physique régulière, le cas échéant. Si ce programme de traitement n'aboutit pas à un contrôle glycémique adéquat, l'utilisation de MAR-ACARBOSE devrait être envisagée. L'utilisation de MAR-ACARBOSE doit être considérée par le médecin et le patient comme un traitement en plus de l'alimentation, et non pas comme un substitut à l'alimentation ou comme un mécanisme commode pour éviter la retenue alimentaire. Le MAR-ACARBOSE devrait être considéré comme complémentaire à la thérapie diététique et à l'exercice physique avant de recourir à d'autres formes de traitement, comme l'hypoglycémie orale.

Pédiatrie (<18 ans d'âge)

L'innocuité et l'efficacité des Acarbose chez les patients de l'âge de < 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie

Les patients âgés recevant des Acarbose peuvent exiger une supervision et un suivi plus intensifs.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui sont hypersensibles à l'Acarbose ou à tout ingrédient de la formulation ou de la composante du contenant. Pour une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- MAR-ACARBOSE est contre-indiqué chez les patients souffrant de acidocétose diabétique.
- Il est également contre-indiqué chez les patients souffrant d'une maladie intestinale inflammatoire, d'une ulcération colique, d'une obstruction intestinale partielle ou chez des patients prédisposés à une obstruction intestinale.
- De plus, le MAR-ACARBOSE ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de maladies intestinales chroniques associées à des troubles marqués de digestion ou d'absorption et chez les patients souffrant d'États qui peuvent se détériorer à la suite d'une augmentation de la formation de gaz dans le intestin, par exemple, de plus grandes hernies.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Général

MAR-ACARBOSE retarde l'absorption de glucose et abaisse l'hyperglycémie après les repas. L'apport régulier de MAR-ACARBOSE ne doit pas être interrompu sans la connaissance du médecin, car une telle interruption peut provoquer une élévation de la glycémie.

Cancérogénicité et mutagenèse

Il n'existe aucune preuve de données précliniques selon lesquelles l'Acarbose est cancérogène ou mutagène (voir la PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE, TOXICOLOGIE pour les études précliniques).

Endocrine et métabolisme

Hypoglycémie

En raison de son mécanisme d'action, le MAR-ACARBOSE lorsqu'il est administré seul ne causera pas d'hypoglycémie dans l'État à jeun ou postprandiale. Les agents sulfonylurée ou l'insuline peuvent causer l'hypoglycémie. Étant donné que le MAR-ACARBOSE administré avec un sulfonylurée, la metformine ou l'insuline peut entraîner un abaissement de la glycémie, le risque d'hypoglycémie peut être augmenté. Une chute de la glycémie dans le domaine de l'hypoglycémie peut nécessiter une diminution appropriée de la dose de sulfamide, de metformine ou d'insuline. Dans les cas individuels, un choc glycémique peut se produire.

Le glucose oral (dextrose), dont l'absorption n'est pas inhibée par le MAR-ACARBOSE, devrait être utilisé à la place du saccharose (sucre de canne) dans le traitement de l'hypoglycémie légère

à modérée. Le saccharose, dont l'hydrolyse au glucose et au fructose est inhibée par le MAR-ACARBOSE, ne convient pas à la correction rapide de l'hypoglycémie. Une hypoglycémie sévère peut nécessiter l'utilisation d'une perfusion de glucose par voie intraveineuse ou d'une injection de glucagon.

Perte de contrôle du glucose sanguin

Lorsque les patients diabétiques sont exposés à des stress tels que la fièvre, un traumatisme, une infection ou une chirurgie, une perte temporaire de contrôle de la glycémie peut se produire. À ces moments, l'insulinothérapie temporaire peut être nécessaire.

Gastro-intestinaux

L'utilisation accrue de saccharose (sucre de canne) et de nourriture contenant du saccharose peut entraîner des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, flatulences et ballonnements) et aussi des selles lâches et occasionnellement de la diarrhée à la suite d'une augmentation de la fermentation des glucides dans le côlon pendant Traitement de MAR-ACARBOSE.

Si l'alimentation prescrite n'est pas observée, les effets secondaires intestinaux peuvent être intensifiés. Si des symptômes fortement pénibles se développent malgré l'observance du régime diabétique prescrit, le médecin doit être consulté et la dose temporairement ou définitivement réduite.

Hépatique

Dans postcommercialisation expérience avec Acarbose, des rapports d'événements indésirables hépatiques ont été reçus, y compris des rapports d'insuffisance hépatique, de greffe du foie et d'hépatite fulminante, avec et sans issue fatale. Le mécanisme est inconnu, mais le MAR-ACARBOSE peut contribuer à une physiopathologie multifactorielle des lésions hépatiques, en particulier en combinaison avec un contrôle métabolique altéré et/ou des médicaments antidiabétiques concomitants (voir **LES EFFETS INDÉSIRABLES - Postcommercialisation réactions indésirables des médicaments**).

Le MAR-ACARBOSE peut donner lieu à des élévations de la transaminase sérique et, dans de rares cas, à la hyperbilirubinémie. Si des élévations sont observées, une réduction de la posologie ou du retrait du traitement peut être indiquée, en particulier si les élévations persistent. La surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement.

Chez les patients ayant des antécédents connus d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique, les enzymes hépatiques doivent être mesurées avant le début de la thérapie MAR-ACARBOSE et surveillées de façon régulière durant la première année. Si une détérioration clinique ou des augmentations des concentrations d'enzymes hépatiques sont décelées, il faut envisager l'arrêt du traitement par Acarbose.

Rénale

Les concentrations plasmatiques d'Acarbose chez les volontaires ayant une déficience rénale ont été proportionnellement augmentées par rapport au degré de dysfonction rénale. Des essais

cliniques à long terme chez des patients diabétiques souffrant d'une dysfonction rénale sévère (clairance de la créatinine < 25 mL/min) n'ont pas été effectués. Le traitement des patients souffrant d'une dysfonction rénale sévère (clairance de la créatinine < 25 mL/min) avec Acarbose n'est pas recommandé.

Populations spéciales

Femmes enceintes

Il n'y a pas d'études adéquates et bien maîtrisées des Acarbose chez les femmes enceintes et son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Femmes allaitantes

Une petite quantité de radioactivité a été décelée dans le lait des rats en lactation après l'administration d'Acarbose radiomarqués. On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Parce que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, MAR-ACARBOSE ne devrait pas être administré à une femme qui allaite.

Pédiatrie (<18 ans d'âge)

L'innocuité et l'efficacité des Acarbose chez les patients de l'âge de < 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie

Les patients âgés recevant des MAR-ACARBOSE peuvent exiger une supervision et un suivi plus intensifs.

Surveillance et tests de laboratoire

La surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement. Chez les patients ayant des antécédents connus d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique, les enzymes hépatiques doivent être mesurées avant le début de la thérapie MAR-ACARBOSE et surveillées de façon régulière pendant la première année (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**-hépatique).

Digoxine

Dans les cas individuels, la MAR-ACARBOSE peut influencer sur la biodisponibilité de la digoxine, qui peut nécessiter un ajustement posologique de la digoxine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu de la réaction indésirable des médicaments

Acarbose a été administré à plus de 17 300 patients dans des essais cliniques dans le monde, dont plus de 8500 dans des essais contrôlés par placebo. Les effets indésirables les plus fréquents avec l'utilisation dans les essais contrôlés par placebo incluent la flatulence, la diarrhée, et les douleurs gastro-intestinales et abdominales.

Essais cliniques réactions indésirables des médicaments

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables

observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les réactions indésirables aux médicaments issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés au médicament et pour estimer les taux.

Dans des études pivot contrôlées par placebo de ≥ 6 mois de durée où Acarbose a été utilisé comme monothérapie ou en combinaison avec un sulfonyleurée, des expériences indésirables ont été signalées chez 53% des patients recevant un placebo et chez 77% des patients traités par Acarbose. La majorité des expériences indésirables étaient des symptômes gastro-intestinaux qui résultent de l'action pharmacodynamique du médicament. La majorité des symptômes étaient d'intensité légère ou modérée et étaient dépendants de la dose. Les symptômes se sont produits tôt (dans les 1-2 mois de traitement) et une meilleure tolérabilité avec une plus longue durée de traitement a été observée. La thérapie a été interrompue prématurément en raison d'événements indésirables chez 14% des patients traités au Acarbose et 5% des patients traités par placebo.

Les réactions indésirables des médicaments (ADRs) fondées sur des études contrôlées par placebo avec des Acarbose triées par catégories de fréquence CIOMS III (études contrôlées par placebo dans la base de données d'essais cliniques: Acarbose N = 8595; placebo N = 7278) sont énumérées au tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 – Incidence des réactions indésirables des médicaments dans les études contrôlées par placebo (%)

| Description clinique | Très commun >10% | Commun >1% |
|------------------------------------|------------------|---|
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Symptômes gastro-intestinaux | Flatulences | Diarrhée Douleurs gastro-intestinales et abdominales |

La seule différence significative dans l'incidence des effets indésirables entre l'Acarbose et le placebo étaient des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, flatulence, diarrhée, gastro-intestinal et douleurs abdominales) qui peuvent être minimisés en commençant sur une faible dose et en titrant lentement (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION-dose recommandée et ajustement posologique**). Les effets indésirables observés lorsque l'Acarbose est utilisé en concomitance avec d'autres agents antidiabétiques sont généralement semblables à ceux observés pendant la monothérapie Acarbose. Si des comprimés MAR-ACARBOSE sont prescrits en plus de la sulfamides, de la metformine ou de l'insuline, une chute des valeurs de glucose dans le domaine de l'hypoglycémie peut nécessiter une diminution de la dose de sulfamide, de metformine ou d'insuline. Dans les cas individuels, un choc glycémique peut se produire.

Essais cliniques moins courants réactions indésirables des médicaments

Les effets indésirables supplémentaires suivants se sont produits dans $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$ des patients recevant des Acarbose dans tous les essais cliniques:

Gastro-intestinaux: nausées, vomissements, dyspepsie.

Hépatique: augmentation des enzymes hépatiques.

Les effets indésirables supplémentaires suivants se sont produits dans $\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$ des patients recevant des Acarbose dans tous les essais cliniques:

Vasculaire: Œdème.

Hépatique: jaunisse.

Résultats anormaux de la chimie hématologique et clinique

Dans les essais cliniques, chez les patients recevant la dose quotidienne recommandée de 150 à 300 mg d'Acarbose par jour, on a observé rarement des essais anormaux de fonction hépatique cliniquement pertinents (trois fois au-dessus de la limite supérieure de la fourchette normale). Les valeurs anormales peuvent être transitoires en cours de thérapie Acarbose. L'incidence des élévations sériques de la transaminase avec l'Acarbose était la même qu'avec le placebo.

Postcommercialisation réactions indésirables des médicaments

Très rarement (< 0,01%), des cas d'hépatite, de thrombocytopénie et/ou d'ictère et des lésions hépatiques associées ont été signalés. De plus, on a signalé des cas de transaminase sériques > 10 x LSN, dont certains étaient associés à l'ictère. Dans la plupart des cas où le suivi a été signalé, la dysfonction hépatique s'est améliorée ou résolue après l'arrêt d'Acarbose. Des rapports d'insuffisance hépatique et de greffe hépatique, avec et sans issue fatale, ont été reçus. Les événements signalés comme un trouble hépatique, une fonction hépatique anormale et des lésions hépatiques ont été reçus, surtout du Japon. Des cas individuels d'hépatite fulminante avec des résultats fatals ont également été signalés au Japon. D'autres populations de patients, encore indéfinies, peuvent être aussi sensibles. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** - Hépatique).

Très rarement (< 0,01%), des cas de subileus/iléus, pneumatosis cystoides intestinalis, et des réactions cutanées hypersensibles, comme l'éruption cutanée, l'érythème, l'exhymna et l'urticaire, ont été signalés.

Rarement ($\geq 0,01\%$ et < 0,1%), l'œdème a été observé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Certains médicaments ont tendance à produire de l'hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de contrôle de la glycémie. Ces médicaments comprennent les diurétiques (thiazides, furosémide), les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits thyroïdiens, les œstrogènes, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, l'sympathomimetics et l'isoniazide. Lorsque ces médicaments sont administrés à un patient recevant MAR-ACARBOSE, le patient doit être observé de près pour la perte de contrôle de la glycémie. Lorsque ces médicaments sont retirés des patients recevant MAR-ACARBOSE en combinaison avec sulfonylurées ou l'insuline, les patients doivent être observés de près pour la preuve de l'hypoglycémie.

Interactions médicament-médicament

Absorbants intestinaux

Les Absorbants intestinaux (par exemple, le charbon de bois) et les préparations enzymatiques digestives contenant des enzymes de fractionnement des glucides (amylase, pancréatine) peuvent réduire l'effet de la MAR-ACARBOSE et ne doivent pas être prises en concomitance. Aucune interaction n'a été observée avec diméthicone/siméthicone.

Antiacides

L'administration concomitante de MAR-ACARBOSE et d'un antiacide ne modifie pas l'effet de la MAR-ACARBOSE. L'administration de préparations antiacides est peu susceptible d'améliorer les symptômes gastro-intestinaux de MAR-ACARBOSE et ne devrait donc pas être recommandé aux patients à cet effet.

Cholestyramine

L'administration concomitante de Cholestyramine peut améliorer les effets de la MAR-ACARBOSE,

notamment en ce qui concerne la réduction des taux d'insuline postprandiale. Chez des volontaires sains, on a observé un phénomène de rebond par rapport à la réponse de l'insuline postprandiale lorsque le traitement MAR-ACARBOSE et Cholestyramine ont été retirés simultanément.

Digoxine

Dans les cas individuels, la MAR-ACARBOSE peut influencer sur la biodisponibilité de la digoxine, qui peut nécessiter un ajustement posologique de la digoxine.

Metformine

La quantité de metformine absorbée lors de la prise d'Acarbose est bioéquivalente à la quantité absorbée lors de la prise du placebo, comme l'indiquent les valeurs de l'AUC plasmatique. Cependant, le pic plasmatique de la metformine a été réduit d'environ 20% lors de la prise d'Acarbose en raison d'un léger retard dans l'absorption de la metformine. Il y a peu, le cas échéant, une interaction cliniquement significative entre Acarbose et la metformine. Par conséquent, aucune modification de dose de l'un ou l'autre agent est nécessaire.

Autres drogues

Des études menées chez des volontaires sains ont montré que l'Acarbose n'a aucun effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la nifédipine, du propranolol ou de la ranitidine.

Interactions entre les médicaments et les aliments

Non applicable

Interactions médicament-herbe

Les interactions médicament-herbe n'ont pas été établies.

Interactions médicament-laboratoire

Les interactions médicament-laboratoire n'ont pas été établies.

Droque-Interactions avec le mode de vie

Les interactions médicament-mode de vie n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Lors de l'initiation du traitement et de la titration de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: dose recommandée et ajustement posologique), il faut utiliser le glucose plasmatique postprandiale de deux heures pour déterminer la réponse thérapeutique au MAR-ACARBOSE et identifier le minimum dose efficace pour le patient. Par la suite, l'hémoglobine glycosylée doit être mesurée à des intervalles d'environ trois mois. L'objectif thérapeutique devrait être de réduire à la fois le glucose plasmatique postprandiale et les niveaux d'hémoglobine glycosylés à optimal ou à proximité optimale en utilisant la dose efficace la plus faible de MAR-ACARBOSE, soit en monothérapie, soit en association avec sulfonylurées, metformine ou Insuline.

(1)

Patients recevant de l'sulfonylurées ou de l'insuline

Les agents sulfonylurée ou l'insuline peuvent causer l'hypoglycémie. Par conséquent, MAR-ACARBOSE donné en combinaison avec un sulfonylurée ou l'insuline peut également causer l'hypoglycémie. Si l'hypoglycémie se produit, un ajustement approprié dans le dosage de sulfonylurée ou d'insuline devrait être fait.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Dosage initial

La posologie de MAR-ACARBOSE doit être individualisée sur la base de l'efficacité et de la tolérance, tout en n'excédant pas 100 mg t.i.d. MAR-ACARBOSE devrait être commencé à une faible dose, avec une augmentation progressive de la dose comme décrit ci-dessous, à la fois pour réduire le côté gastro-intestinal les effets et permettre l'identification de la dose minimale requise pour un contrôle glycémique adéquat du patient.

Le dosage de départ habituel de MAR-ACARBOSE est de 50 mg administré par voie orale une fois par jour. Après 1-2 semaines, le dosage devrait être augmenté à 50 mg b.i.d. avec une augmentation subséquente à 50 mg t.i.d. après une autre 1-2 semaines. Chaque dose doit être prise avec la première morsure d'un repas principal. MAR-ACARBOSE doit toujours être pris en même temps que la nourriture.

Une fois qu'une dose d'entretien de 50 mg de t.i.d. a été atteinte, certains patients peuvent bénéficier de l'augmentation de la dose à 100 mg t.i.d. La dose d'entretien varie de 50 mg t.i.d. à 100 mg t.i.d. La posologie de MAR-ACARBOSE devrait être ajustée à des intervalles de 4-8 semaines en fonction des niveaux de glucose postprandiale de deux heures et de la tolérance. Il faudrait envisager d'abaisser la dose si aucune réduction supplémentaire du taux de glucose postprandiale ou d'hémoglobine glycosylée n'est observée après titrage à 100 mg t.i.d. Une fois qu'une posologie efficace et tolérée est établie, elle doit être maintenue.

Dosage maximum

Les doses supérieures à 100 mg de t.i.d. ne sont pas recommandées.

Dose manquée

MAR-ACARBOSE doit être pris au début d'un repas. Si une dose a été manquée, aucun effet sur la glycémie et l'insuline sérique ne peut être prévu. Si une dose doit être manquée, le patient ne devrait pas prendre un comprimé jusqu'à son prochain repas.

SURDOSAGE

| |
|---|
| Pour la gestion d'une surdose suspecte, veuillez contacter votre centre régional de lutte contre le poison. |
|---|

Contrairement à sulfonylurées ou à l'insuline, une surdose de MAR-ACARBOSE n'entraînera pas d'hypoglycémie. Lorsque MAR-ACARBOSE est pris avec des boissons et/ou des repas contenant

des hydrates de carbone (polysaccharides, oligosaccharides, ou disaccharides), le surdosage peut conduire à la distension abdominale, flatulences, et la diarrhée. En cas de prise de MAR-ACARBOSE dans une surdose indépendante de la nourriture, des symptômes intestinaux excessifs n'ont pas besoin d'être anticipé.

En cas de surdosage, le patient ne doit pas recevoir de boissons ou de repas contenant des glucides (polysaccharide, oligosaccharide et disaccharide) pendant les 4 à 6 prochaines heures.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Acarbose a été démontré dans les études animales comme un inhibiteur compétitif des enzymes de l' α -glucosidase à bordure de brosse intestinale. La puissance inhibitrice suit un ordre de rang de glucoamylase > sucrase > maltase > isomaltase. Acarbose a peu ou pas d'effet sur la lactase et la tréhalase. Des études chez des volontaires sains ont démontré que les doses orales de 75 à 300 mg d'Acarbose prises avec un repas réduisaient les concentrations élevées de glucose dans le sang et d'insuline sérique de façon dose-dépendante. Une dose-proportionnalité claire de doses orales uniques de 50, 100 et 200 mg d'Acarbose a été montrée en ce qui concerne une augmentation de la glycémie et de l'insuline sérique après l'ingestion simultanée de 75 g de saccharose. L'inhibition de la réponse à l'insuline postprandiale était identique après administration orale de 1 x 100 mg et 2 x 50 mg Acarbose, ce qui démontre une bioéquivalence pharmacologique. On a aussi constaté que la réduction des concentrations d'insuline postprandiale était proportionnelle à la dose chez les sujets obèses, chez qui la résistance à l'insuline est souvent présente.

Après administration orale de 200 mg d'Acarbose, la zone sous la courbe temporelle de concentration de glucose dans le sang a été réduite de 89% après la charge de saccharose, et de 80% après le chargement de l'amidon et de 19% après le chargement du maltose. Il n'y a pas eu d'effet d'Acarbose observé après l'administration orale de lactose et de glucose ou après l'administration intraveineuse de glucose.

Pharmacodynamie

Acarbose est un oligosaccharide complexe qui inhibe l'activité de α -glucosidase dans la membrane de bordure de la brosse de l'intestin grêle. Cela retarde la digestion des glucides ingérés, entraînant ainsi un lissage et un abaissement de la concentration de glucose dans le sang après les repas (postprandiale). En raison de la diminution des augmentations de postprandiale de glucose plasmatique, Acarbose réduit les niveaux d'hémoglobine glycosylée chez les patients atteints de diabète sucré de type 2. La glycosylation systémique non enzymatique des protéines, telle que reflétée par les niveaux d'hémoglobine glycosylée, est fonction de la concentration moyenne de glucose dans le sang dans le temps.

Acarbose n'améliore pas la sécrétion d'insuline. L'action antihyperglycémiant d'Acarbose résulte d'une inhibition compétitive et réversible de l'enzyme pancréatique α -amylase et de l'intestin α -glucoside hydrolase lié à la membrane. L' α -amylase pancréatique hydrolyse les amidons complexes en oligosaccharides dans la lumière de l'intestin grêle, tandis que la α -glucosidases intestinale liée à la membrane hydrolyse les oligosaccharides, les trisaccharides et les disaccharides en glucose et autres monosaccharides dans la bordure de la brosse de l'intestin grêle. Chez les patients diabétiques, cette inhibition enzymatique entraîne une absorption tardive du glucose et un lissage et un abaissement de l'hyperglycémie postprandiale, ce qui entraîne un

meilleur contrôle glycémique.

Parce que son mécanisme d'action est différent, l'effet d'Acarbose dans l'amélioration du contrôle glycémique est additif à celui de la sulfonylurées, la metformine ou l'insuline lorsqu'il est utilisé en combinaison. De plus, l'Acarbose diminue les effets insulinothérapeutiques et croissants du sulfonylurées.

Acarbose n'a pas d'activité inhibitrice contre la lactase et, par conséquent, n'induit pas d'intolérance au lactose.

Pharmacocinétique

Absorption

Une à 2% d'une dose orale d'Acarbose est absorbée par le tractus gastro-intestinal comme médicament inchangé. Lorsque l'Acarbose marqué au ^{14}C a été administré par voie orale, environ 35% de la radioactivité totale (drogue modifiée et inchangée) a été absorbée. Une moyenne de 51% d'une dose orale a été excrétée dans les fèces comme radioactivité liée à la drogue non absorbée dans les 96 heures d'ingestion. Parce que Acarbose agit localement dans le tractus gastro-intestinal, cette faible biodisponibilité systémique du composé parent est thérapeutiquement désirée. Après le dosage par voie orale de volontaires sains avec des Acarbose marqués au ^{14}C , les concentrations plasmatiques maximales de radioactivité ont été atteintes 14-24 heures après le dosage, alors que les concentrations plasmatiques maximales de drogues actives ont été atteintes à environ 1 heure. L'absorption différée de la radioactivité liée au Acarbose reflète l'absorption de métabolites qui peuvent être formés soit par des bactéries intestinales soit par hydrolyse enzymatique intestinale.

Distribution

Seulement 1-2% de la dose orale d'Acarbose est absorbée dans la circulation centrale.

Métabolisme

Acarbose est métabolisée exclusivement dans le tractus gastro-intestinal, principalement par des bactéries intestinales, mais aussi par des enzymes digestives. Une fraction de ces métabolites (approximativement 34% de la dose) est absorbée et excrétée par la suite dans l'urine. Au moins 13 métabolites ont été séparés chromatographiquement des échantillons d'urine. Les principaux métabolites ont été identifiés comme des dérivés de 4-méthylpyrogallol (i.e., le sulfate, le méthyle et les conjugués glucuronide). Un métabolite (formé par clivage d'une molécule de glucose d'Acarbose) a également une activité inhibitrice de l' α -glucosidase. Ce métabolite, conjugué au composé parent, récupéré dans l'urine, représente moins de 2% de la dose totale administrée.

Excrétion

La fraction d'Acarbose qui est absorbée en tant que drogue intacte est presque complètement excrétée par les reins. Lorsque Acarbose a été administré par voie intraveineuse, 89% de la dose a été récupérée dans l'urine comme médicament actif dans les 48 heures. Par contre, moins de 2% de la dose orale a été récupérée dans l'urine comme médicament actif (i.e., composé parent et métabolite actif). Cela est conforme à la faible biodisponibilité de la drogue mère. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'activité Acarbose est d'environ 2 heures chez des volontaires sains. Par conséquent, l'accumulation de médicaments ne se produit pas avec un dosage oral de trois fois par jour (t.i.d.).

Populations et conditions particulières

Insuffisance rénale

Les patients souffrant d'une déficience rénale grave (clairance de la créatinine < 25 ml/min/1,73 m²) ont atteint environ 5 fois plus de concentrations plasmatiques de crêtes d'Acarbose et 6 fois plus de AUCs que les volontaires ayant une fonction rénale normale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le stockage doit être compris entre 15° C et 25° C. Gardez les comprimés dans un endroit sec. Garder hors de la portée des enfants.

À des conditions d'entreposage jusqu'à 25° C et inférieures à 60% d'humidité relative, les comprimés décompressés peuvent être conservés jusqu'à deux semaines. À des températures plus élevées et/ou à une humidité relative, la décoloration peut se produire dans des comprimés qui ne sont pas dans l'emballage. Les comprimés ne doivent donc pas être retirés de la feuille avant d'être utilisés immédiatement.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de MAR-ACARBOSE contiennent 50 ou 100 mg d'Acarbose.

Ingrédients non médicinaux: amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

La formulation ne contient aucun agent de conservation ou colorant.

Les comprimés MAR-ACARBOSE à 50 et 100 mg sont disponibles en boîtes de 120 comprimés (12 ampoules de 10 comprimés chacune) et en flacons en PEHD de 100 et 500 comprimés.

Pour les comprimés à 50 mg : Comprimés de couleur blanche à blanc cassé, ronds, biconvexes, gravés "EM" et "49" et unis de l'autre côté.

Pour les comprimés à 100 mg : Comprimés de couleur blanche à blanc cassé, ronds, biconvexes, gravés "EM" et "50", séparés par une ligne de partition et unis de l'autre côté.

PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Acarbose est un oligosaccharide. Il contient acarviosine, une unité cyclitol insaturée liée à un sucre aminé, collée à une unité de maltose.

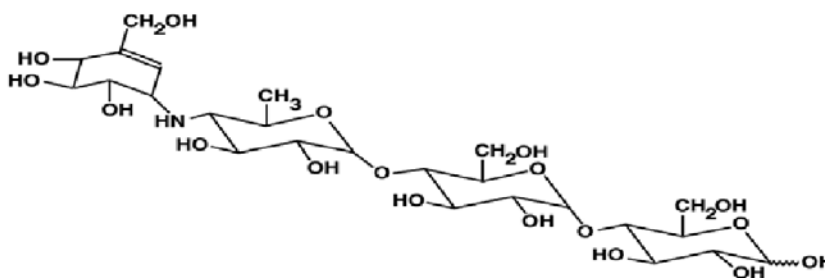
Nom propre: Acarbose

Nom chimique: O-4,6-Dideoxy-4-[[[1S-(1a,4a,5~,6a)]-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)-2-cyclohexen-1-yl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1-4)-O-α-D-glucopyranosyl-(1-4)-D-glucose.

Formule moléculaire: C₂₅H₄₃NO₁₈

Poids moléculaire: 645.6 g/mol

Formule structurelle:



Propriétés physico-chimiques:

Forme physique

Poudre amorphe, blanche ou jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité

Très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

pH

Dissoudre 1,00 g dans de l'eau sans dioxyde de carbone et diluer à 20,0 ml avec le même solvant. Le pH est compris entre 5,5 et 7,5.

pKa

5,1

Rotation optique spécifique

Dissoudre 1,00 g dans de l'eau sans dioxyde de carbone et diluer à 20,0 ml avec le même solvant. Diluer 2,0 ml de cette solution à 10,0 ml avec de l'eau. La rotation optique spécifique est comprise entre + 168 ° ~ + 183 ° (en tant que substance anhydre).

Point de fusion/gamme

Le point de fusion est d'environ 185 ° C.

Polymorphisme

Il n'y a pas de pics cristallins dans le spectre XRD d'Acarbose. Acarbose est une poudre amorphe.

ESSAIS CLINIQUES

Les comprimés de 50 mg et de 100 mg de MAR-ACARBOSE ont satisfait aux critères de bioéquivalence par rapport au produit de référence canadien, ^{Pi}Glucobay™ Comprimés d'acarbose à 50 et 100 mg (Bayer Inc.).

Expérience clinique de diabète sucré de type 2 en monothérapie, ou en combinaison avec sulfonyles, metformine ou insuline

Acarbose a été étudié comme monothérapie et comme thérapie combinée à sulfonyles, metformine, ou traitement à l'insuline. (2-19) les effets du traitement sur les taux d'HbA1c et les taux de glucose postprandiale d'une heure sont résumés dans le tableau 3 et le tableau 4, respectivement, pour quatre études randomisées à double insu et contrôlées par placebo menées aux États-Unis. Les différences de traitement soustraites par placebo, qui sont résumées ci-dessous, étaient statistiquement significatives pour les deux variables dans toutes ces études.

L'étude 1 (n = 109) a impliqué des patients sur le traitement de fond avec l'alimentation seulement. L'effet moyen de l'addition d'Acarbose à la thérapie de régime était un changement d'HbA1c de -0,0078 (-0,78%), et une amélioration d'une heure postprandiale glucose de -4,13 mmol/L. (6)

Dans l'étude 2 (n = 137), l'effet moyen de l'addition d'Acarbose au traitement sulfonyles maximal était un changement d'HbA1c de -0,0054 (-0,54%) et une amélioration d'une heure de glucose postprandiale de -1,86 mmol/L.

Dans l'étude 3 (n = 147), l'effet moyen de l'addition d'Acarbose au traitement maximal de la metformine était un changement du taux d'HbA1c de -0,0065 (-0,65%) et une amélioration du glucose postprandiale d'une heure de -1,91 mmol/L. (20)

L'étude 4 (n = 145) a démontré que les Acarbose ajoutés aux patients sur le traitement de fond avec l'insuline ont entraîné une variation moyenne du taux d'HbA1c de -0,0069 (-0,69%) et une amélioration du glucose post-prandiale d'une heure de -2,00 mmol/L. (21)

Une étude d'un an sur l'Acarbose en monothérapie ou en association avec le sulfonyles, la metformine ou le traitement à l'insuline a été effectuée au Canada, où 316 patients ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité primaire (figure 1). Dans les groupes diète, sulfonyles et metformine, la diminution moyenne de l'HbA1c produite par l'addition d'Acarbose était statistiquement significative à six mois. Chez les patients traités par Acarbose sur l'insuline, il y a eu une réduction statistiquement significative de l'HbA1c à six mois. (3)

Tableau 3 – Effet d’Acarbose sur le HbA1c

| Étude | Traitement | HbA1c ^a | | | P-Valeur |
|--------------|--|----------------------|---|--------------------------|----------|
| | | Moyenne de référence | Changement moyen par référence ^b | Différence de traitement | |
| Étude 1 (6) | Placebo plus diète | 0,0867 | + 0,0033 | - | - |
| | Acarbose 100 mg t.i.d. plus diète | 0,0869 | - 0,0045 | - 0,0078 | 0,0001 |
| Étude 2 | Placebo Plus SFU ^c | 0,0956 | + 0,0024 | - | - |
| | Acarbose 50-300 mg t.i.d. Plus SFU ^c | 0,0964 | - 0,0030 | - 0,0054 | 0,0096 |
| Étude 3 (20) | Placebo plus Metformine ^d | 0,0817 | + 0,0008 | - | - |
| | Acarbose 50-100 mg t.i.d. plus Metformine ^d | 0,0846 | - 0,0057 ^f | - 0,0065 | 0,0001 |
| Étude 4 (21) | Placebo plus insuline ^e | 0,0869 | + 0,0011 | - | - |
| | Acarbose 50-100 mg t.i.d. plus insuline ^e | 0,0877 | - 0,0058 | 0,0069 | 0,0001 |

^a HbA1c Plage normale:0,0046

^b Après quatre mois de traitement dans l'étude 1, et six mois dans les études 2, 3 et 4

^c SFU, sulfonylurée, dose maximale

^d Metformine dosée à 2000 mg/jour ou 2500 mg/jour

^e Dose moyenne d'insuline 61 U/jour

^f Les résultats sont ajustés à un niveau de référence commun de 0,0833

Tableau 4 – Effet d’Acarbose sur postprandiale glucose

| Étude | Traitement | Une heure de glucose postprandiale (mmol/L) | | | P-Valeur |
|--------------|--|---|---|--------------------------|----------|
| | | Moyenne de référence | Changement moyen par référence ^a | Différence de traitement | |
| Étude 1 (6) | Placebo plus diète | 16,51 | +1,77 | - | - |
| | Acarbose 100 mg t.i.d. plus diète | 16,62 | -2,37 | -4,13 | 0,0001 |
| Étude 2 | Placebo Plus SFU ^b | 17,14 | +0,344 | - | - |
| | Acarbose 50-300 mg t.i.d. Plus SFU ^b | 17,28 | -1,52 | -1,86 | 0,0017 |
| Étude 3 (20) | Placebo plus metformine ^c | 14,66 | +0,183 ^e | - | - |
| | Acarbose 50-100 mg t.i.d. plus metformine ^c | 15,72 | -1,72 ^e | -1,91 | 0,0001 |
| Étude 4 (21) | Placebo plus insuline | 15,51 | +0,444 | - | - |
| | Acarbose 50-100 mg t.i.d. Plus Insuline ^d | 15,43 | -1,56 | -2,00 | 0,0178 |

^a Après quatre mois de traitement dans l'étude 1, et six mois dans les études 2, 3 et 4

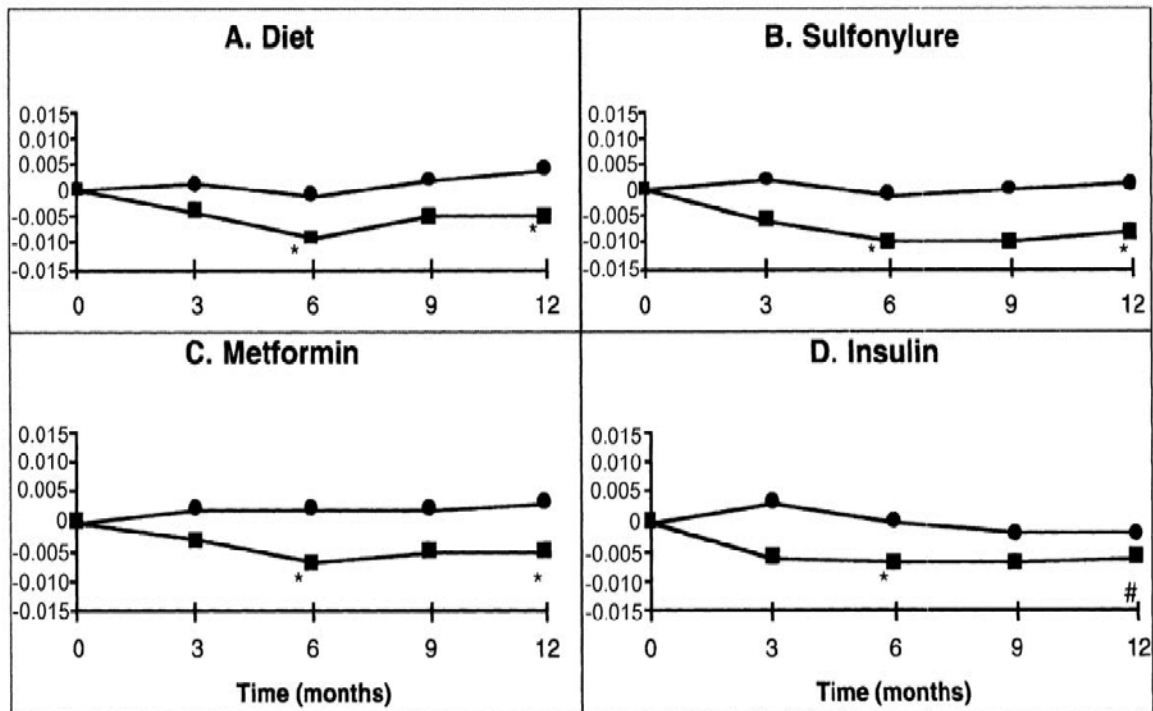
^b SFU, sulfonylurée, dose maximale

^c Metformine dosée à 2000 mg/jour ou 2500 mg/jour

^d Dose moyenne d'insuline 61 U/jour

^e Les résultats sont ajustés à un niveau de référence commun de 15,2 mmol/L

Figure 1 – Effet d’Acarbose sur le changement moyen des taux d'HbA1c de la base



Effets d'Acarbose (■) et Placebo (●) sur le changement moyen des taux d'HbA1c à partir de la ligne de base tout au long d'une étude d'un an chez les patients atteints de diabète de type 2 lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec: (A) diète seule; (B) Sulfonylurea; (C) metformin; ou (D) Insuline. Les différences de traitement à 6 et 12 mois ont été testées: * $P < 0,01$; # $P = 0,077$. (3)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Inhibition enzymatique in vitro

Acarbose (3 mM) a inhibé de façon compétitive l'activité de glucoamylase de 82%, sucrase de 68% et Maltase de 31%. Aucun effet sur la lactase et l'activité tréhalose n'a été observé.

Effets sur l'absorption des glucides

L'addition d'Acarbose au liquide de perfusion contenant du saccharose ou du maltose radioactif a entraîné une inhibition dose-dépendante de l'absorption de ces disaccharides à partir de boucles jéjunale perfusés in situ de rats.

On a examiné la teneur en glucides de l'estomac et les petits et gros intestins de rats après avoir reçu une charge de glucides avec ou sans Acarbose. L'absorption de la charge de glucides a été retardée chez les animaux traités au Acarbose. Après administration orale d'Acarbose (0,16 à 0,63 mg) avec 500 mg de saccharose, le passage de saccharose à travers l'estomac dans l'intestin grêle n'a pas été affecté; Cependant, une augmentation dose-dépendante a été trouvée dans la quantité de glucides non digérés détectés dans l'intestin grêle de 15 à 240 minutes plus tard. Lors des essais de chargement avec de l'amidon (300 mg), une plus grande quantité de glucides non digérés a été trouvée dans l'intestin grêle après 2 et 4 heures. De même, 4 heures après le chargement d'amidon, une plus grande quantité de glucides non digérés a été trouvée dans le gros intestin des animaux traités avec Acarbose. Cela suggère que la dégradation de l'amidon,

ainsi que le saccharose, est inhibée par l'Acarbose. Des études chez des rats qui avaient reçu du saccharose radioactif avec et sans Acarbose ont fourni un soutien supplémentaire que l'Acarbose inhibe la dégradation du saccharose dans le tractus gastro-intestinal.

Il a été démontré que l'Acarbose n'est pas efficace pour altérer l'élévation de glucose sanguin postprandiale associée à l'administration de monosaccharides. Les rats à jeun ont reçu soit 2,5 g/kg de glucose ou 1,25 g/kg de glucose + 1,25 g/kg de fructose avec ou sans Acarbose, par voie orale. La hausse de glucose sanguin postprandiale résultante n'a pas été affectée en présence d'Acarbose par rapport au témoin, même à des concentrations de 25 mg/kg. De plus, l'administration d'Acarbose par voie intraveineuse (7,5 mg/kg) ainsi que l'administration de saccharose (2,5 g/kg) par voie orale n'ont pas eu de réduction de l'élévation du glucose sanguin.

Effets sur les taux de glucose sanguin

L'effet pharmacologique de l'Acarbose a été étudié à l'aide de l'élévation de glucose sanguin postprandiale comme mesure d'efficacité. La quantité d'Acarbose nécessaire pour réduire la hausse de glucose sanguin postprandiale de 50% (ED₅₀) après diverses charges de glucides a été déterminée pour les rats et les souris. Les résultats récapitulatifs sont représentés au tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 – Effet d'Acarbose sur le glucose postprandiale dans les études animales

| Espèces | Charge de glucides | ED₅₀ |
|----------------|---|------------------------|
| Souris | amidon brut (2 g/kg) | 0,5 mg/kg |
| | amidon cuit (1 g/kg) | 1,7 mg/kg |
| | Saccharose (2 g/kg) | 1,5 mg/kg |
| Rat | amidon cuit (1 g/kg) | 1,5 mg/kg |
| | Saccharose (2,5 g/kg) | 1,1 mg/kg |
| | Amidon (1 g/kg) + Saccharose (1,5 g/kg) | 2,3 mg/kg |
| | Maltose (1 g/kg) | ca 12mg/kg |

Chez toutes les espèces testées, Acarbose exerce son activité dans le tractus intestinal. L'action d'Acarbose est basée sur l'inhibition des enzymes intestinales (α -glucosidases) impliquées dans la dégradation des disaccharides, des oligosaccharides et des polysaccharides. Cela conduit à un retard dose-dépendant dans la digestion de ces glucides. Plus important encore, le glucose dérivé des glucides est libéré et pris dans le sang plus lentement. De cette façon, Acarbose réduit l'augmentation de postprandiale dans le glucose sanguin. En raison de l'effet d'équilibrage sur l'absorption du glucose de l'intestin, les fluctuations de glucose dans le sang au cours de la journée sont réduites et les valeurs moyennes de glucose sanguin diminuent. (21)

Effets sur l'insuline plasmatique

L'effet de l'Acarbose sur les taux d'insuline plasmatique postprandiale a été examiné dans un certain nombre d'études. Dans un test de charge de saccharose (2,5 g/kg) chez des rats normaux à jeun, l'Acarbose (1,5 mg/kg) a provoqué des diminutions significatives de l'augmentation de l'insuline postprandiale. Des réductions de l'augmentation de l'insuline postprandiale ont également été observées après le chargement avec de l'amidon cuit (1,0 g/kg) + du saccharose (1,5 g/kg) ou de la bière (40 ml/kg) et le traitement par Acarbose (2,3 mg/kg). De même, après le chargement avec de la caséine (1,0 g/kg) et du saccharose (1,0 g/kg), la dose d'Acarbose (0,78, 1,6, 3,1 mg/kg) diminuait à la fois les niveaux de glucose et d'insuline postprandiale par rapport

aux témoins.

Effets sur les agents d'hypoglycémie oraux

Chez le rat, l'administration orale concomitante d'Acarbose (120-170 mg/kg par jour) a entraîné une réduction légère à modérée de l'exposition au chlorpropamide, à la glibenclamide et à la metformine. Ce même effet n'a pas été observé chez l'homme (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

Autres effets pharmacologiques

Les Acarbose n'ont pas d'effets cardiovasculaires, hémodynamiques, rénaux ou neurologiques.

Des changements gastro-intestinaux n'ont pas été observés dans les études microscopiques électroniques de l'intestin grêle des rats traités Acarbose.

L'agrandissement cæcaux adaptatif s'est produit chez les rats en raison de l'effet pharmacodynamique de l'Acarbose. L'agrandissement de cæcaux a été observé chez des rats nourris avec des glucides lentement digestibles et fermentables (plusieurs amidons, Lactulose et bêta-cyclodextrine).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats des tests de toxicité aiguë sont résumés dans le tableau suivant:

Tableau 6 – Effet d'Acarbose sur le glucose postprandiale dans les études animales

| Espèces | Sexe | Voie d'application | LD₅₀ (g/kg) |
|----------------|----------------|---------------------------|-------------------------------|
| Souris | Mâle | par os | >15,4 |
| Souris | Mâle | Intraveineuse | >7,7 |
| Rat | Mâle | par os | >15,4 |
| Rat | Mâle | Intraveineuse | 7,4 |
| Rat | Femelle | Intraveineuse | 5,5 |
| Chien | Mâle & femelle | par os | >10,0 |
| Chien | Mâle & femelle | Intraveineuse | >3,8 |

Sur la base de ces résultats, les Acarbose peuvent être caractérisées comme pratiquement non toxiques après des doses orales uniques; La DL₅₀ n'a pas pu être déterminée. La substance a également une faible toxicité lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse.

Toxicité à doses répétées

Générales

Un vaste programme d'études de toxicité chronique a été réalisé avec Acarbose. Il y a eu 9 études sur des animaux (hamsters [2], rats Sprague-Dawley [4], rats Wistar [2] et chiens beagle [1]) sur des périodes de 52 semaines (chiens) à 30 mois (rats). Toutes les études sur les rats chroniques incluaient un sacrifice provisoire à 12 ou 14 mois. Dans une étude précoce chez des rats Sprague-Dawley, on a démontré des effets significatifs d'Acarbose sur le développement du poids. On a

soupçonné qu'il y avait un effet possible d'un dérangement nutritionnel sur le profil tumoral des animaux traités dans l'étude. En conséquence, une étude supplémentaire a été réalisée avec un supplément de glucose dans l'alimentation des animaux. Une telle étude a également été réalisée chez les hamsters. La conception des deux études était similaire, avec deux groupes de contrôle, l'un ne recevant pas de glucose et celui qui a reçu du glucose; tous les animaux traités Acarbose reçurent le supplément de glucose.

Santé générale des animaux pendant l'étude

L'apparence et le comportement des rats traités avec des doses allant jusqu'à 4500 ppm d'aliments pour animaux (correspondant à 300 à 500 mg/kg) n'étaient généralement pas différents de ceux des groupes témoins. Les chiens de Beagle traités avec des doses allant jusqu'à 400 mg/kg ont montré certains symptômes de toxicité; Il y avait trois cas de vomissements et plusieurs de sédatifs; presque tous les animaux traités Acarbose ont présenté des gencives pâles entre les semaines 12 et 28 de l'étude.

Alimentation et consommation d'eau, développement du poids corporel

Dans les études avec des hamsters et des chiens, il n'y avait pas de différences significatives de contrôle dans l'alimentation et l'apport d'eau et dans le gain de poids. Les études effectuées chez les deux espèces de rats ont fait apparaître des effets plus répandus sur la consommation d'eau et de nourriture, et certaines études chez des rats Sprague-Dawley ont montré des effets dans tous les groupes de dose. Les effets ont été moins évidents dans les études chez les rats Wistar; ils étaient spécifiques au sexe ou seulement à des doses plus élevées. Le gain de poids corporel a été généralement retardé chez les rats Sprague-Dawley, bien que chez les animaux qui ont reçu un supplément de solution de glucose, l'effet n'a été observé que chez les mâles à la dose la plus élevée (ca 250 mg/kg/jour) et chez les femelles à des doses de 70 mg/kg/jour. Les rats Wistar administrés Acarbose dans l'alimentation ont présenté une croissance retardée à des doses de 30 mg/kg/jour et plus, tandis que ceux qui recevaient de l'Acarbose par gavage se développaient normalement (comparativement au témoin).

Les effets sur l'apport alimentaire et le poids corporel observés ont été conclus en raison de l'effet pharmacologique du médicament et ont été améliorés par une augmentation de l'apport calorique (supplément de glucose chez les rats).

Mortalité

En général, la mortalité chez les animaux traités était soit comparable à celle chez les animaux témoins, soit, dans certains cas, la mortalité était en fait plus faible (dans certains cas significativement) chez les animaux traités. Dans l'étude sur le chien Beagle, la mortalité était plus élevée dans le groupe de dose la plus élevée (400 mg/kg, ♀, en ce que la seule mort qui a eu lieu au cours de l'étude a été dans ce groupe. La mort s'est produite le 123e jour de l'étude, après plusieurs jours de sédation sévère qui a augmenté à cachexie.

Effets enzymatiques

Dans les études de toxicité à long terme, certains cas de changements statistiquement significatifs dans les paramètres de la chimie clinique ont été observés: diminution de l'activité α -amylase, augmentation des niveaux de phosphatase alcaline et augmentation des niveaux de SGOT et/ou de SGPT.

Des diminutions liées au traitement de l'activité de **α -amylase** ont été observées dans une étude chez le rat et dans les deux études chez le chien. Chez les rats Wistar, les concentrations urinaires d' α -amylase ont été significativement réduites dans les groupes de doses de 150 et de 450 mg/kg, alors que les concentrations de sang et de pancréas n'étaient pas affectées. Chez les chiens, les taux de α -amylase sérique ont été réduits à des doses supérieures à 50 mg/kg chez les mâles et à 150 mg/kg chez les femelles. En outre, il y a eu une diminution de l'activité α -amylase dans le pancréas de tous les animaux traités à la fin de l'étude. On croit que les valeurs réduites de glucosidase sont une conséquence directe de l'effet pharmacodynamique d'Acarbose et du composant 2.

Les élévations de la **phosphatase alcaline (AP)** étaient plus fréquentes; ils ont été observés dans la majorité des études chez les rats et les chiens. Les rats traités avec 4500 ppm (correspondant à 300-500 mg/kg) d'Acarbose dans l'alimentation animale pendant 2 à 24 mois ont présenté une augmentation des niveaux d'AP. Une baisse des taux sériques élevés en valeurs normales a été observée en 7 jours, soit lorsque le régime standard a été remplacé par une diète à faible teneur en glucides, soit lorsque l'Acarbose a été éliminé de l'alimentation standard.

La séparation des isoenzymes dans le sérum indique que les taux élevés d'AP n'ont pas été causés par une augmentation de l'activité de l'AP hépatique. Dans le mur de l'intestin grêle supérieur, l'activité d'AP était approximativement 30 à 50 fois que dans le foie. L'activité AP la plus élevée a été trouvée dans le tissu rénal. On a observé des diminutions dans les activités d'AP ou de rénales élevées, soit lorsque l'Acarbose était administrée par gavage plutôt qu'administrée en alimentation standard ou lorsque l'alimentation standard était remplacée par une diète à faible teneur en glucides.

Les concentrations de SGOT, de SGPT et de bilirubine ont été significativement augmentées chez les rats recevant des Acarbose dans leur alimentation standard. Lorsque leur alimentation a été remplacée par une diète à faible teneur en glucides, les taux de SGOT, de SGPT et de bilirubine n'étaient pas différents des témoins.

Dans les études où les effets liés au traitement sur les valeurs enzymatiques de α -amylase et de la phosphatase alcaline dans le plasma étaient évidents, il n'y avait aucune indication de dommages au foie ou à la épithélium intestinale.

Cancérogénicité

Neuf études de cancérogénicité ont été menées chez trois espèces animales (rat, hamster, chien), dont deux souches de rats (Sprague-Dawley et Wistar).

Dans la première étude sur les rats, des rats Sprague-Dawley ont reçu de l'Acarbose à des doses élevées (jusqu'à environ 500 mg/kg de poids corporel) pendant 104 semaines. Le traitement Acarbose a entraîné une augmentation significative de l'incidence des tumeurs rénales (adénomes et adénocarcinome) et des tumeurs bénignes des cellules Leydig. Cette étude a été répétée avec un résultat similaire. D'autres études ont été effectuées pour séparer les effets cancérogènes directs d'Acarbose des effets indirects résultant de la malnutrition des glucides induite par les fortes doses d'Acarbose employées dans les études. Dans une étude utilisant des rats Sprague-Dawley, l'Acarbose a été mélangé avec l'alimentation, mais la privation de glucides a été empêchée par l'addition de glucose à l'alimentation. Dans une étude de 26 mois de rats Sprague-Dawley, l'Acarbose a été administré par gavage quotidien de postprandiale afin d'éviter les effets pharmacologiques du médicament. Dans ces deux études, l'incidence accrue des tumeurs rénales trouvées dans les études originales n'a pas eu lieu. Acarbose a également été administré dans les aliments et par postprandiale gavage dans deux études distinctes chez des rats Wistar. Aucune

incidence accrue de tumeurs rénales n'a été décelée dans l'une ou l'autre de ces études de rat Wistar. Dans deux études d'alimentation de hamsters, avec et sans supplément de glucose, il n'y avait pas non plus de preuve de cancérogénicité.

Toxicologie reproductive

Un certain nombre d'études ont été menées pour étudier la performance de la fertilité, les effets embryotoxiques, tératogènes, périnataux et postnatal.

Le traitement des rats mâles et femelles (60 et 21 jours respectivement avant l'accouplement) à des doses orales allant jusqu'à 540 mg/kg n'a pas montré d'effet sur la fonction de reproduction générale des parents ou de la génération F1.

Des investigations ont été effectuées sur le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 480 mg/kg. Aucun effet tératogène n'a été observé chez l'une ou l'autre espèce; aucun effet embryotoxiques n'a été observé chez les rats. Cependant, à la dose la plus élevée de 480 mg/kg, les barrages de lapins présentaient des effets gastro-intestinaux vraisemblablement dus à l'action pharmacologique du médicament qui entraînait des glucides non digérés dans les colons des barrages. Ce groupe avait un nombre moyen inférieur de foetus que le groupe témoin. Les chercheurs ont conclu que l'Acarbose n'était pas embryotoxiques chez les lapins à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg, mais à 480 mg/kg, il a causé des effets embryolethal qui étaient corrélés avec les effets nocifs observés dans les barrages.

Des rats femelles ont été traités avec des doses allant jusqu'à 540 mg/kg/jour à partir du jour 16 de la gestation jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Dans l'ensemble, le développement pré-et postnatal ne différait pas significativement du contrôle.

Acarbose n'est pas tératogène et n'affecte pas la fonction reproductive aux doses étudiées.

Mutagenèse

Acarbose n'a montré aucune activité mutagène dans six essais in vitro et trois tests in vivo.

Une série de neuf tests ont été effectués pour examiner la génotoxicité potentielle de l'acarbose. Il n'y a aucune preuve de génotoxicité de l'acarbose.

Le test uds n'a révélé aucun dommage causé par l'Acarbose à des concentrations allant jusqu'à 400 mcL. Aucune liaison d'ADN d'Acarbose au foie ou au tissu rénal n'a été décelée.

À des concentrations allant jusqu'à 2500 mcg/plaque, aucune indication d'effets de mutation ponctuelle n'a été décelée dans l'essai Salmonella/microsome. Dans le dosage des cellules épithéliales du foie de rat adulte/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (ARL/HGPRT), aucun effet cytotoxique n'a été trouvé à des doses allant jusqu'à 500 mcg/L. des échantillons d'urine provenant de patients ayant reçu un traitement par Acarbose ont été testés pour activité mutagène ponctuelle. Aucun effet n'a été observé à des doses allant jusqu'à 500 mcL par plaque.

Le test du micronoyau, le test létal dominant et le test du chromosome Cho du hamster chinois n'ont montré aucun effet dommageable d'Acarbose, à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg, 2000 mg/kg et 32 mM respectivement. D'autres investigations sur les lymphocytes des sujets exposés étaient également négatifs.

LES RÉFÉRENCES

1. Comité d'experts sur les directives de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Association canadienne du diabète 2003 lignes directrices sur la pratique clinique pour la prévention et la gestion du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27(Suppl. 2):S1-S152.
2. Boberg M, Kurz J, Ploschke HJ, Schmitt P, Scholl H, Schuller M, et al. Isolement et élucidation structurale des produits de biotransformation d'Acarbose. *Arzneimittelforschung* 1990;40(5):555-63.
3. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. L'efficacité d'Acarbose dans le traitement des patients souffrant de diabète sucré non insulino-dépendant. Un essai clinique contrôlé multicentrique. *Ann Intern Med* 1994;121(12):928-35.
4. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Efficacité et innocuité à long terme des Acarbose dans le traitement des sujets obèses atteints de diabète sucré non insulino-dépendant. *Arch Intern Med* 1994;154 (21):2442-8.
5. Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfield R, Seaton TB, Beisswenger P, et al. Réduction de l'hémoglobine glycosylée et de l'hyperglycémie postprandiale par Acarbose chez les patients atteints de DNID. Une étude de comparaison de dose contrôlée par placebo. *Soins du diabète* 1995;18(6):817-24.
6. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Hoogwerf BJ, Hunt JA. Un essai à double insu contrôlé par placebo évaluant l'innocuité et l'efficacité d'Acarbose pour le traitement des patients souffrant de diabète de type II nécessitant de l'insuline. *Soins du diabète* 1995;18(7):928-32.
7. Foelsch UR, Spengler M, Boehme K, Sommerauer B. Efficacité des inhibiteurs de glucosidase par rapport aux sulfamides dans le traitement et le contrôle métabolique des sujets diabétiques de type II traités par régime alimentaire: deux études comparatives à long terme. *Diabetes Nutr Metab Clin Exp* 1990;3(2 Suppl. 1):63-8.
8. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, Spengler M, Wargenau M, Schollberg K, et al. Les potentiels thérapeutiques de Acarbose comme médicament de première ligne dans DNID insuffisamment traités avec le régime seul. *Soins du diabète* 1991;14(8):732-7.
9. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose ralentit la progression de l'épaisseur des intima des artères carotides chez les sujets ayant une tolérance au glucose altérée. *AVC* 2004;35(5):1073-8.
10. Hoffmann J, Spengler M. Efficacité de la monothérapie 24 semaines avec l'Acarbose, glibenclamide ou placebo chez les patients DNID. L'étude d'Essen. *Soins du diabète* 1994;17(6):561-6.
11. Holman RR, Cull CA, Turner RC. L'amélioration glycémique sur un an dans un essai à double insu de Acarbose chez 1 946 patients DNID. *Diabetologia* 1996;39(Suppl. 1):156, A44.

12. Innerfield RJ, Coniff RF. Une étude multi-centre, double-aveugle, contrôlée contre placebo de l'efficacité à long terme et de l'innocuité de Acarbose (Bay g 5421) dans le traitement des patients obèses avec DNID traités par le régime seul. Soins du diabète 1990;39(Suppl. 1):211A, Abstr. 829.
13. Nathan DM. Inférences et implications. Les résultats de l'essai de lutte contre le diabète et les complications s'appliquent-ils dans DNID? Soins du diabète 1995;18(2):251-7.
14. Reaven GM, Lardinois CK, Greenfield MS, Schwartz HC, Vreman HJ. Effet de Acarbose sur le métabolisme des glucides et des lipides chez les patients DNID mal contrôlés par sulfonylurées. Soins du diabète 1990;13 Suppl 3:32-6.
15. Rybka J, Gregorova A, Zmydlena A, Jaron P. Etude clinique d'Acarbose. Drug Invest 1990;2(4):264-7.
16. Spengler M, Cagatay M. L'utilisation d'Acarbose dans le milieu des soins primaires: évaluation de l'efficacité et de la tolérabilité d'Acarbose par l'étude de surveillance postcommercialisation. Clin Invest Med 1995;18(4):325-31.
17. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: L'efficacité relative de l'alimentation, de la sulfamide, de l'insuline ou de la metformine attribuées au hasard chez les patients atteints d'un diabète non insulino-dépendant nouvellement diagnostiqué a été suivie pendant trois ans. BMJ 1995;310(6972):83-8.
18. Van Gaal L, Nobels F, De Leeuw I. Effets d'Acarbose sur le métabolisme des glucides, les électrolytes, les minéraux et les vitamines dans un diabète sucré non insulino-dépendant assez bien contrôlé. Z Gastroenterol 1991;29(12):642-4.
19. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, et al. Efficacité et innocuité d'Acarbose chez les patients traités par la metformine avec le diabète de type 2. Diabetes Care 1998;21(12):2050-5.
20. Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, et al. Efficacité et innocuité des Acarbose chez les patients traités à l'insuline atteints de diabète de type 2. Diabetes Care 1998;21(12):2056-61.
21. Bischoff H. Pharmacologie des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase. Drugs Dev 1993;1:3-13.
22. Monographie de produit ^{Pr}GlucobayTM Comprimés d'Acarbose 50 et 100 mg, Bayer Inc., Date de révision: 10 juin 2010., Numéro de contrôle 137275.

PARTIE III: INFORMATION DES CONSOMMATEURS

Pr MAR-ACARBOSE

Comprimés d'acarbose 50 mg et 100 mg

Ce feuillet est la partie 3 d'une «monographie de produit» en trois parties publiée lorsque MAR-ACARBOSE a été approuvé pour la vente au Canada et est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Cette brochure est un résumé et ne vous dira pas tout sur MAR-ACARBOSE. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Ce que le médicament est utilisé pour:

Le Mar-Acarbose est utilisé seul ou en combinaison avec un sulfonylurée (tel que tolbutamide, chlorpropamide ou Diabeta®/glyburide), la metformine ou l'insuline pour abaisser la glycémie chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 en plus d'un régime alimentaire approprié, de l'exercice et réduction de poids.

Ce qu'il fait:

MAR-ACARBOSE va ralentir l'absorption de glucose de votre intestin pour réduire le taux de glucose sanguin élevé qui se produisent après chaque repas.

Lorsqu'il ne doit pas être utilisé:

Ne prenez pas MAR-ACARBOSE si vous avez ou avez eu l'un des éléments suivants:

- Réaction allergique au Acarbose ou à l'un des autres ingrédients dans MAR-ACARBOSE
- Inflammation ou ulcération de l'intestin (par exemple, colite ulcéreuse ou maladie de Crohn)
- Acidocétose diabétique
- Obstruction intestinale
- Les maladies intestinales chroniques qui affectent la digestion ou l'absorption des aliments, ou une grande hernie

Ce que l'ingrédient médicamenteux est:

Acarbose

Ce que les ingrédients non médicinaux importants sont:

Amidon de maïs, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre

Quelles formes posologiques il vient en:

Comprimés. Chaque comprimé contient 50 mg ou 100 mg Acarbose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MAR-ACARBOSE en combinaison avec un sulfonylurée ou de l'insuline peut entraîner une faible glycémie (hypoglycémie). Vous devriez demander à votre médecin, pharmacien ou éducateur du diabète sur les symptômes de la glycémie faible et ce qu'il faut faire si vous rencontrez ces symptômes. Vous devriez également tester votre glycémie selon les instructions qui vous sont données par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser MAR-ACARBOSE, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si:

- vous avez ou avez eu une maladie du rein ou du foie
- vous êtes enceinte ou prévoyez de tomber enceinte
- vous allaitez

MAR-ACARBOSE n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants de moins de 18 ans.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Dites à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris le médicament que vous pouvez acheter sans ordonnance, et les produits de santé naturels.

Les médicaments qui interagissent avec MAR-ACARBOSE comprennent les préparations d'enzymes digestives, cholestyramine, les diurétiques (pilules d'eau), les corticostéroïdes (comme la prednisone), la digoxine, les médicaments thyroïdiens, les œstrogènes, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, sympathomimetics, et l'isoniazide. Évitez de boire de l'alcool tout en prenant MAR-ACARBOSE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez les comprimés prescrits par votre médecin. Les comprimés doivent être pris par voie orale avec la première morsure d'un repas principal. Ne prenez pas MAR-ACARBOSE entre les repas. Vous devez continuer à surveiller votre glycémie selon les instructions qui vous sont données par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

La dose de départ habituelle est de 50 mg une fois par jour. La dose habituelle d'entretien est de 50 mg ou 100 mg trois fois par jour. La dose maximale est de 100 mg trois fois par jour.

Surdosage

Si vous pensez avoir pris trop de MAR-ACARBOSE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le Centre régional de lutte contre le poison, même s'il n'y a pas de symptômes.

Dose manquée

Si vous manquez une dose, prenez votre prochaine dose comme d'habitude. Ne pas doubler la dose pour compenser la dose manquée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Vous pouvez éprouver quelques effets secondaires tout en prenant MAR-ACARBOSE. Les plus courants sont la nature gastro-intestinale, comme les flatulences (gaz) et l'inconfort abdominal. Il est également possible que vous pouvez passer des selles plus molles ou même l'expérience de la diarrhée, en particulier après un repas contenant des aliments avec du saccharose (sucre ordinaire). Normalement, ces symptômes diminueront avec le traitement continu. Vous ne devriez pas prendre des préparations antiacide pour le traitement de ces symptômes, car ils sont peu susceptibles d'avoir des effets bénéfiques. Si vos symptômes persistent, ou si vous avez d'autres effets indésirables, consultez votre médecin.

MAR-ACARBOSE, lorsqu'il est administré seul, ne devrait pas provoquer l'hypoglycémie (glycémie faible). Cependant, comme les sulfonylurées (médicaments antidiabétiques oraux) ou l'insuline peuvent causer l'hypoglycémie, la combinaison d'un sulfonylurée ou d'insuline et de MAR-ACARBOSE peut aussi causer une hypoglycémie. Si vous faites l'expérience de l'hypoglycémie pendant que vous prenez MAR-ACARBOSE, soit seul ou avec un sulfonylurée, la metformine ou l'insuline, ne pas le traiter avec du sucre ordinaire

(saccharose); au lieu de cela, prendre des comprimés de glucose (également connu sous le nom de dextrose).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

| Symptôme/effet | Parlez à votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate |
|---|--|-------------------|---|
| | Seulement en cas de graves | Dans tous les cas | |
| Peu commun | | | |
| Nausées, vomissements, douleurs abdominales | √ | | |
| Rare | | | |
| Œdème (gonflement) | √ | | |
| Jaunisse (jaunissement de la peau) | | | √ |
| Très rare | | | |
| Réactions allergiques: éruption cutanée, inflammation cutanée | | √ | |

Ce n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise de MAR-ACARBOSE, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT LE CONSERVER

Le stockage doit être compris entre 15° C et 25° C. Gardez les comprimés dans un endroit sec. Garder hors de la portée des enfants.

À des conditions d'entreposage jusqu'à 25° C et inférieures à 60% d'humidité relative, les comprimés décompressés peuvent être conservés jusqu'à deux semaines. À des températures plus élevées et/ou à une humidité relative, la décoloration peut se produire dans des comprimés qui ne sont pas dans l'emballage. Les comprimés

ne doivent donc pas être retirés de la feuille avant d'être utilisés immédiatement.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler tout effet secondaire présumé associé à l'utilisation de produits de santé à Health Canada par:

- Visiter la page Web sur la déclaration des réactions indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) Pour plus d'informations sur la façon de signaler en ligne, par la poste ou par télécopieur; Ou
- Appel sans frais au 1-866-234-2345.

NOTE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

PLUS D'INFORMATION

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec vos professionnels de la santé ou votre pharmacien d'abord, ou Marcan Pharmaceuticals Inc. au: 1-855-627-2261 ou visitez le site Web à www.marcanpharma.com

Les informations contenues dans ce document sont à jour à la dernière date de révision indiquée ci-dessous.

Pour les informations les plus récentes s'il vous plaît visitez notre site Web ou contactez-nous directement.

Cette brochure a été préparée par
Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112,
Ottawa, ON, K2E 1A2

Date de préparation: 12 novembre 2019