

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **GLUCOBAY**^{MC}

acarbose

Comprimés à 50 mg et à 100 mg

Antidiabétique oral

Inhibiteur des alpha-glucosidases

Bayer Inc.
77 Belfield Road
Toronto ON M9W 1G6
Canada
www.bayer.ca

Date de révision :
10 juin 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 137275

© 2010, Bayer Inc.

^{MC} GLUCOBAY est une marque déposée de Bayer AG utilisée sous licence par Bayer Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
RANGEMENT ET STABILITÉ	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

GLUCOBAY^{MC}

acarbose

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	comprimés à 50 mg et à 100 mg	Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- La monothérapie par GLUCOBAY (acarbose) est indiquée comme traitement d'appoint au régime alimentaire prescrit pour équilibrer la glycémie de personnes souffrant de diabète de type 2 dont l'état n'est pas convenablement maîtrisé par le régime alimentaire seul.
- GLUCOBAY peut être associé à une sulfonylurée, à la metformine ou à l'insuline pour améliorer l'équilibre de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire, l'activité physique et une sulfonylurée, la metformine ou l'insuline, administrée seule, ne produisent pas un équilibre convenable de la glycémie. Parce que GLUCOBAY a un mécanisme d'action différent, son effet favorable sur l'équilibre de la glycémie s'ajoute à celui des sulfonylurées, de la metformine et de l'insuline quand on l'associe à un de ces médicaments.

En présence de diabète de type 2, le régime alimentaire doit être le premier traitement amorcé. Chez les personnes diabétiques obèses, la restriction de l'apport calorique et la perte de poids sont essentielles. Il peut être possible par la simple prise en charge diététique d'équilibrer la glycémie et de contrer les symptômes de l'hyperglycémie. Lorsque l'activité physique régulière est possible, il faut insister sur son importance. Si ce programme thérapeutique ne produit pas un bon équilibre de la glycémie, il faut envisager l'administration de GLUCOBAY. Et le médecin et le patient doivent considérer le traitement par GLUCOBAY comme un ajout au régime alimentaire : il ne remplace pas le régime alimentaire et ne constitue pas un moyen facile d'éviter les restrictions alimentaires. Il faut envisager l'association de GLUCOBAY au régime alimentaire et à l'activité physique avant de recourir à d'autres formes de traitement, comme le traitement par les hypoglycémifiants oraux.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de GLUCOBAY chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, le traitement par GLUCOBAY peut exiger une surveillance et un suivi plus étroits.

CONTRE-INDICATIONS

- GLUCOBAY est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'acarbose ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- GLUCOBAY est contre-indiqué en présence d'acidocétose diabétique.
- GLUCOBAY est aussi contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'une maladie intestinale inflammatoire, d'un ulcère colique, d'une occlusion intestinale partielle ou qui sont prédisposés aux occlusions intestinales.
- GLUCOBAY ne doit pas non plus être administré en présence de maladies intestinales chroniques associées à des troubles marqués de la digestion ou de l'absorption ni de maladies pouvant être aggravées par une hausse de la production de gaz dans l'intestin, par exemple les hernies importantes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

GLUCOBAY retarde l'absorption du glucose et atténue la hausse postprandiale de la glycémie. La prise régulière de GLUCOBAY ne doit pas être interrompue à l'insu du médecin en raison de l'hyperglycémie qui peut en résulter.

Carcinogénèse et mutagenèse

Selon les données précliniques, GLUCOBAY ne semble pas avoir d'effets carcinogènes ni mutagènes (pour les études précliniques, voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUE – TOXICOLOGIE**).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

Quand GLUCOBAY est administré seul, il n'entraîne une hypoglycémie ni à jeun ni après les repas en raison de son mécanisme d'action. Les sulfonylurées et l'insuline peuvent provoquer

une hypoglycémie. Comme GLUCOBAY produit une baisse plus marquée de la glycémie quand il est associé à une sulfonylurée, à la metformine ou à l'insuline, le risque d'hypoglycémie peut être plus élevé. En cas d'hypoglycémie, une baisse convenable de la dose de la sulfonylurée, de la metformine ou de l'insuline peut être nécessaire. Dans certains cas, un coma hypoglycémique peut aussi survenir.

Le glucose pris par voie orale (dextrose), dont l'absorption n'est pas inhibée par GLUCOBAY, doit être utilisé de préférence au saccharose (sucre de canne) pour contrer une hypoglycémie légère ou moyenne. Le saccharose, dont l'hydrolyse en glucose et en fructose est inhibée par GLUCOBAY, ne convient pas pour corriger rapidement une hypoglycémie. En présence d'une hypoglycémie grave, une perfusion de glucose ou une injection de glucagon peut être nécessaire.

Perte de l'équilibre de la glycémie

Quand un patient diabétique est exposé à un stress, comme une fièvre, un traumatisme, une infection ou une chirurgie, une perte temporaire de l'équilibre de la glycémie peut se produire. Une insulinothérapie peut alors être temporairement nécessaire.

Appareil digestif

L'augmentation de l'ingestion de saccharose (sucre de canne) et d'aliments contenant du saccharose peut provoquer des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. flatulence et ballonnement), un ramollissement des selles et, parfois, une diarrhée en raison de l'accroissement de la fermentation des glucides dans le côlon pendant le traitement par GLUCOBAY.

Si le régime alimentaire prescrit n'est pas suivi, les troubles gastro-intestinaux peuvent s'aggraver. En cas de symptômes très pénibles malgré le respect du régime antidiabétique prescrit, le médecin doit réduire la dose du médicament de façon temporaire ou permanente.

Foie

Dans le cadre de la pharmacovigilance sur GLUCOBAY, des cas d'effets indésirables hépatiques ont été signalés, dont insuffisance hépatique, transplantation hépatique et hépatite fulminante mortelles ou non. Le mécanisme de ces effets est inconnu, mais il se pourrait que GLUCOBAY contribue à une physiopathologie multifactorielle des lésions hépatiques, surtout en présence d'une altération de l'équilibre métabolique et/ou chez les patients qui prennent aussi un antidiabétique (voir **REACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**).

GLUCOBAY peut provoquer des élévations des transaminases sériques et, dans de rares cas, une hyperbilirubinémie. En cas d'élévations, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement peuvent être indiqués, surtout si les élévations sont soutenues. Il faut envisager une surveillance des enzymes hépatiques pendant les six à douze premiers mois du traitement.

En cas d'antécédents connus d'insuffisance ou de maladie hépatique, il faut doser les enzymes hépatiques avant d'amorcer le traitement par GLUCOBAY et à intervalles réguliers au cours de la première année. En cas de détérioration de l'état clinique ou d'élévations des taux d'enzymes hépatiques, il faut envisager l'arrêt du traitement par GLUCOBAY.

Appareil rénal

En présence d'une altération de la fonction rénale, on a observé une élévation des concentrations plasmatiques de GLUCOBAY proportionnelle au degré de dysfonctionnement rénal. Aucun essai clinique prolongé n'a été mené auprès de patients diabétiques présentant un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine < 25 mL/min). Le traitement par GLUCOBAY n'est pas recommandé chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine < 25 mL/min).

Populations particulières

Femmes enceintes

Comme aucune étude convenable ni bien contrôlée n'a été menée sur l'administration de GLUCOBAY pendant la grossesse, GLUCOBAY n'est pas recommandée chez les femmes enceintes.

Femmes qui allaitent

Une faible quantité de la radioactivité a été décelée dans le lait maternel de rates ayant reçu de l'acarbose marqué. On ne sait pas si GLUCOBAY passe dans le lait humain mais, puisque c'est le cas pour de nombreux médicaments, GLUCOBAY ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de GLUCOBAY chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, le traitement par GLUCOBAY peut exiger une surveillance et un suivi plus étroits.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il faut envisager une surveillance des enzymes hépatiques pendant les six à douze premiers mois du traitement. En cas d'antécédents connus d'insuffisance ou de maladie hépatique, il faut doser les enzymes hépatiques avant d'amorcer le traitement par GLUCOBAY et à intervalles réguliers au cours de la première année (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Foie**).

Digoxine

Dans certains cas, GLUCOBAY peut influencer sur la biodisponibilité de la digoxine et il peut être nécessaire de modifier la dose de digoxine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

GLUCOBAY a été administré chez plus de 17 300 patients au cours d'essais cliniques menés partout dans le monde, dont plus de 8500 essais cliniques contrôlés par placebo. Les effets indésirables les plus fréquents au cours des essais contrôlés par placebo comprennent flatulence, diarrhée et douleurs gastro-intestinales et abdominales.

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Au cours d'études clés contrôlées par placebo et d'une durée d'au moins six mois sur l'administration de GLUCOBAY, seul ou en association à une sulfonyleurée, des réactions indésirables sont survenues chez 53 % des patients recevant un placebo et 77 % de ceux traités par GLUCOBAY. La majorité de ces réactions étaient des symptômes gastro-intestinaux résultant de l'action pharmacodynamique du médicament. La majorité des symptômes étaient légers ou modérés et liés à la dose. Les symptômes survenaient tôt (un à deux mois après le début du traitement) et la tolérabilité du traitement s'améliorait avec le temps. Le traitement a été interrompu prématurément en raison des effets indésirables chez 14 % des patients traités par GLUCOBAY et chez 5 % de ceux recevant le placebo.

Le [Tableau 2](#) donne les réactions indésirables au médicament signalées au cours des études contrôlées par placebo sur GLUCOBAY, classées selon les catégories de fréquence du CIOMS III (études contrôlées par placebo dans la base de données sur les essais cliniques : GLUCOBAY n = 8595; placebo n = 7278).

Tableau 2 – Incidence des réactions indésirables au médicament au cours des études contrôlées par placebo (%)

Description clinique	Réaction très fréquente > 10 %	Réaction fréquente ≥ 1 %
Troubles gastro-intestinaux		
Symptômes gastro-intestinaux	Flatulence	Diarrhée Douleurs gastro-intestinales et abdominales

Les seules réactions indésirables dont l'incidence a été significativement différente avec GLUCOBAY par rapport au placebo ont été les symptômes gastro-intestinaux (p. ex. flatulence, diarrhée et douleurs gastro-intestinales et abdominales). On peut réduire ces réactions indésirables au minimum en administrant d'abord une faible dose puis en augmentant lentement la dose (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Dose recommandée et réglage de la posologie](#)). L'administration concomitante de GLUCOBAY et d'autres antidiabétiques produit des effets indésirables généralement comparables à ceux observés avec la monothérapie par

GLUCOBAY. Si les comprimés GLUCOBAY sont prescrits en association à une sulfonylurée, à la metformine ou à l'insuline, une réduction convenable de la dose de la sulfonylurée, de la metformine ou de l'insuline peut être nécessaire en cas d'hypoglycémie. Dans certains cas, un coma hypoglycémique peut aussi survenir.

Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques

Les réactions indésirables ci-dessous sont survenues chez au moins 0,1 % mais moins de 1 % des patients traités par GLUCOBAY au cours de tous les essais cliniques.

Appareil digestif : nausées, vomissements, dyspepsie

Foie : augmentations des enzymes hépatiques

Les réactions indésirables ci-dessous sont survenues chez au moins 0,01 % mais moins de 0,1 % des patients traités par GLUCOBAY au cours de tous les essais cliniques.

Appareil vasculaire : œdème

Foie : ictère

Anomalies des épreuves sanguines et biologiques

Au cours des essais cliniques, des anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques (trois fois la limite supérieure de la normale) rarement importantes sur le plan clinique ont été observées chez des patients recevant la dose quotidienne recommandée de 150 à 300 mg d'acarbose. Au cours du traitement continu par l'acarbose, l'obtention de résultats anormaux peut être passagère. L'incidence des élévations des transaminases sériques a été la même avec GLUCOBAY qu'avec le placebo.

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Des cas d'hépatite, de thrombocytopenie et/ou d'ictère, de même que de lésions hépatiques connexes, ont très rarement été signalés (< 0,01 % des patients). De plus, des taux de transaminases sériques de plus de dix fois la limite supérieure de la normale ont été signalés, parfois en association à un ictère. Dans la plupart des cas où il y avait des données sur le suivi, le dysfonctionnement hépatique s'est atténué ou a disparu après l'arrêt du traitement par GLUCOBAY. Des cas mortels ou non d'insuffisance et de transplantation hépatiques ont été signalés. Des cas de trouble hépatique, de fonction hépatique anormale et de lésions hépatiques ont été signalés, surtout au Japon. Des cas isolés d'hépatite fulminante mortelle ont aussi été signalés au Japon. Il se peut qu'il y ait un risque semblable de telles réactions dans d'autres populations, mais on ignore pour l'instant lesquelles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Foie**).

Des cas de subocclusions/occlusions intestinales, de pneumatose kystique de l'intestin et de réactions d'hypersensibilité cutanée, telles que rash, érythème, exanthème et urticaire, ont très rarement été signalés (< 0,01 % des patients).

Un œdème a rarement été observé (de $\geq 0,01$ % à $< 0,1$ % des patients).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Certains médicaments ont tendance à produire une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de l'équilibre de la glycémie. Ces médicaments comprennent les diurétiques (diurétiques thiazidiques, furosémide), les corticostéroïdes, les phénothiazines, les extraits thyroïdiens, les œstrogènes, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, les sympathomimétiques et l'isoniazide. Quand ces médicaments sont administrés à un patient recevant GLUCOBAY, une surveillance étroite de l'équilibre de la glycémie s'impose. Quand on cesse d'administrer ces médicaments à un patient recevant GLUCOBAY en association à une sulfonylurée ou à l'insuline, il faut surveiller étroitement le patient pour pouvoir reconnaître les signes d'hypoglycémie.

Interactions médicament-médicament

Absorbants intestinaux

Les absorbants intestinaux (p. ex. charbon) et les préparations d'enzymes digestives contenant des enzymes qui dégradent les glucides (amylase, pancréatine) peuvent réduire l'effet de GLUCOBAY et ne doivent donc pas être pris avec GLUCOBAY. Aucune interaction n'a été observée entre GLUCOBAY et la diméthicone/siméthicone.

Antiacides

L'effet de GLUCOBAY n'est pas altéré par la prise concomitante d'un antiacide. Les antiacides ne doivent pas être recommandés pour le soulagement des symptômes gastro-intestinaux causés par GLUCOBAY, car il est peu probable qu'ils soient efficaces contre ces symptômes.

Cholestyramine

L'administration concomitante de cholestyramine peut intensifier les effets de GLUCOBAY, surtout en ce qui a trait à la réduction de l'insulinémie postprandiale. Un phénomène de rebond relatif à la riposte insulínique postprandiale a été noté chez des volontaires sains lorsque le traitement par GLUCOBAY et celui par la cholestyramine avait été interrompus simultanément.

Digoxine

Dans certains cas, GLUCOBAY peut influencer sur la biodisponibilité de la digoxine et il peut être nécessaire de modifier la dose de digoxine.

Metformine

La quantité de metformine absorbée pendant le traitement par GLUCOBAY a été bioéquivalente à celle absorbée pendant la prise d'un placebo, comme en a témoigné l'aire sous la courbe des

concentrations plasmatiques. Toutefois, la concentration plasmatique maximale de metformine a baissé d'environ 20 % pendant le traitement par GLUCOBAY parce que l'absorption de la metformine a été légèrement retardée. Il y a entre GLUCOBAY et la metformine très peu ou pas d'interactions ayant une portée clinique. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la dose de l'un ou l'autre des médicaments.

Autres médicaments

Des études menées auprès de volontaires sains ont montré que GLUCOBAY n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la nifédipine, du propranolol et de la ranitidine.

Interactions médicament-aliment

Sans objet

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

On n'a pas déterminé si le médicament avait des effets sur les épreuves de laboratoire.

Effets du médicament sur le mode de vie

On n'a pas déterminé si le médicament avait des effets sur le mode de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Au début du traitement, pendant le réglage de la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Dose recommandée et réglage de la posologie), le dosage de la glycémie deux heures après un repas doit servir à déterminer la réponse thérapeutique à GLUCOBAY et la dose minimale efficace chez le patient. Par la suite, l'hémoglobine glycosylée doit être dosée environ tous les trois mois. Le but du traitement est l'optimisation ou la quasi-optimisation de la glycémie postprandiale et du taux d'hémoglobine glycosylée par l'administration de la plus faible dose efficace de GLUCOBAY, seul ou en association à une sulfonylurée, à la metformine ou à l'insuline (1).

Patients traités par une sulfonylurée ou l'insuline

Les sulfonylurées et l'insuline peuvent causer une hypoglycémie. Par conséquent, l'association de GLUCOBAY à une sulfonylurée ou à l'insuline peut aussi causer une hypoglycémie. En cas d'hypoglycémie, il faut modifier la dose de la sulfonylurée ou de l'insuline.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Posologie initiale

La posologie de GLUCOBAY doit être adaptée tant en fonction de l'efficacité que de la tolérabilité du traitement. Il ne faut pas administrer plus de 100 mg t.i.d. La dose initiale doit être faible et la posologie doit être augmentée graduellement (voir ci-dessous), tant pour atténuer les effets secondaires gastro-intestinaux que pour permettre de cerner la dose minimale produisant un équilibre convenable de la glycémie.

La posologie initiale habituelle de GLUCOBAY est de 50 mg par voie orale une fois par jour. Après une ou deux semaines, la posologie peut être portée à 50 mg b.i.d. et, après une ou deux autres semaines, à 50 mg t.i.d. Les comprimés doivent être pris avec la première bouchée des principaux repas. Le patient doit toujours prendre GLUCOBAY avec des aliments.

Une fois qu'on a atteint une dose d'entretien de 50 mg t.i.d., il peut être utile, chez certains patients, de porter la dose à 100 mg t.i.d. La dose d'entretien est de 50 mg t.i.d. à 100 mg t.i.d. La posologie de GLUCOBAY doit être adaptée toutes les quatre à huit semaines en fonction de la glycémie deux heures après un repas et de la tolérabilité. Il faut envisager une réduction de la posologie si aucune baisse additionnelle de la glycémie postprandiale ni du taux d'hémoglobine glycosylée n'est observée une fois la dose portée à 100 mg t.i.d. Une fois que la posologie efficace et tolérée a été cernée, il faut la maintenir.

Dose maximale

Il ne faut pas administrer plus de 100 mg t.i.d.

Dose oubliée

GLUCOBAY doit être pris au début d'un repas. En cas d'oubli d'une dose, il ne faut s'attendre à aucune modification de la glycémie ni de l'insulinémie. Si le patient oublie une dose, il ne doit pas prendre de comprimé avant le repas suivant.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoisons régional.

Contrairement à une dose excessive d'une sulfonylurée ou d'insuline, une dose excessive de GLUCOBAY ne produit pas d'hypoglycémie. Quand GLUCOBAY est pris avec des boissons ou des aliments contenant des glucides (polysaccharides, oligosaccharides ou disaccharides), le surdosage peut entraîner ballonnement abdominal, flatulence et diarrhée. Si un patient prend une dose excessive de GLUCOBAY sans ingérer d'aliments, il n'est pas susceptible de présenter de symptômes intestinaux extrêmes.

En cas de surdosage, le patient doit éviter les boissons et aliments contenant des glucides (polysaccharides, oligosaccharides ou disaccharides) pendant les quatre à six heures suivantes.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Des études sur l'animal ont démontré que l'acarbose est un inhibiteur compétitif des α -glucosidases de la bordure en brosse de l'intestin. Son pouvoir inhibiteur s'exerce dans l'ordre suivant : glucoamylase > sucrase > maltase > isomaltase. L'acarbose a peu ou pas d'effet sur la lactase et la tréhalase. Des études menées auprès de volontaires en santé ont démontré que la prise par voie orale de doses de 75 à 300 mg d'acarbose avec un repas réduisait la glycémie et l'insulinémie de façon proportionnelle à la dose. Après l'ingestion simultanée de 75 g de saccharose et de doses uniques de 50, 100 et 200 mg d'acarbose, une hausse de la glycémie et de l'insulinémie clairement proportionnelle à la dose a été observée. L'inhibition de la riposte insulinique postprandiale a été identique après l'administration d'un comprimé à 100 mg et de deux comprimés à 50 mg d'acarbose, ce qui démontre la bioéquivalence pharmacologique de ces comprimés. On a aussi démontré que la réduction de l'insulinémie postprandiale était proportionnelle à la dose chez les patients obèses, qui présentent souvent une insulino-résistance.

L'administration par voie orale de 200 mg d'acarbose a réduit l'aire sous la courbe de la glycémie en fonction du temps de 89 % après une charge en saccharose, de 80 % après une charge en amidon et de 19 % après une charge en maltose. L'acarbose a été sans effet après l'administration de lactose et de glucose par voie orale ou de glucose par voie intraveineuse.

Pharmacodynamique

L'acarbose est un oligosaccharide complexe qui inhibe l'activité des α -glucosidases de la bordure en brosse de l'intestin grêle. Cette inhibition retarde la digestion des glucides, ce qui atténue l'élévation de la glycémie postprandiale. En atténuant l'élévation de la glycémie postprandiale, l'acarbose réduit le taux d'hémoglobine glycosylée chez les personnes atteintes de diabète sucré de type 2. La glycosylation systémique non enzymatique des protéines, dont témoigne le taux d'hémoglobine glycosylée, est fonction de la glycémie moyenne au cours d'une période donnée.

L'acarbose n'accroît pas l'insulinosécrétion. L'action antihyperglycémique de l'acarbose résulte de l'inhibition compétitive et réversible de l' α -amylase pancréatique et des hydrolases des α -glucosides liées à la membrane intestinale. L' α -amylase pancréatique transforme les amidons complexes en oligosaccharides dans la lumière de l'intestin grêle, tandis que les α -glucosidases liées à la membrane intestinale transforment les oligosaccharides, trisaccharides et disaccharides en glucose et autres monosaccharides dans la bordure en brosse de l'intestin grêle. Chez les patients diabétiques, cette inhibition enzymatique retarde l'absorption du glucose et atténue la hausse postprandiale de la glycémie, ce qui améliore l'équilibre de la glycémie.

Parce que l'acarbose a un mécanisme d'action différent, son effet favorable sur l'équilibre de la glycémie s'ajoute à celui des sulfonylurées, de la metformine et de l'insuline quand on l'associe à un de ces médicaments. De plus, l'acarbose atténue les effets insulino-tropes et le gain pondéral produits par les sulfonylurées.

Comme l'acarbose n'exerce aucune action inhibitrice sur la lactase, il n'entraîne pas d'intolérance au lactose.

Pharmacocinétique

Absorption

Entre 1 et 2 % d'une dose d'acarbose administrée par voie orale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal sous forme inchangée. Après l'administration par voie orale d'acarbose marqué au ¹⁴C, environ 35 % de la radioactivité totale (médicament sous forme changée et inchangée) a été absorbée. En moyenne, dans les 96 heures suivant l'administration par voie orale, 51 % de la dose a été éliminée dans les fèces sous forme de radioactivité non absorbée liée au médicament. Comme l'acarbose agit localement dans le tractus gastro-intestinal, la faible biodisponibilité de la molécule mère est désirable sur le plan thérapeutique. Après l'administration par voie orale d'acarbose marqué au ¹⁴C à des volontaires en santé, les concentrations plasmatiques maximales de la radioactivité ont été atteintes en 14 à 24 heures, tandis que les concentrations plasmatiques maximales du médicament actif ont été atteintes en environ une heure. La lenteur de l'absorption de la radioactivité liée à l'acarbose est le reflet de l'absorption des métabolites pouvant être formés par l'hydrolyse par les bactéries ou les enzymes intestinales.

Distribution

Seulement de 1 à 2 % d'une dose d'acarbose administrée par voie orale passe dans la circulation générale.

Métabolisme

L'acarbose est métabolisé exclusivement dans le tractus gastro-intestinal, principalement par les bactéries présentes dans l'intestin, mais également par les enzymes digestives. Une fraction des métabolites produits (soit environ 34 % de la dose) est absorbée et par la suite éliminée dans l'urine. Au moins 13 métabolites ont été séparés par chromatographie à partir d'échantillons d'urine. Les principaux métabolites retrouvés sont des dérivés du 4-méthylpyrogallol (c.-à-d. des sulfoconjugués, des méthylconjugués et des glycoconjugués). Un des métabolites (formé par le clivage d'une molécule de glucose de l'acarbose) exerce aussi une action inhibitrice sur les α -glucosidases. Ce métabolite et la molécule mère sont retrouvés dans l'urine dans une proportion inférieure à 2 % de la dose administrée.

Élimination

La fraction de l'acarbose qui est absorbée sous forme intacte est presque entièrement éliminée par les reins. Quarante-neuf pour cent d'une dose d'acarbose administrée par voie intraveineuse a été retrouvée dans l'urine sous forme de médicament actif dans les 48 heures. Par contre, moins de 2 % d'une dose administrée par voie orale a été retrouvée dans l'urine sous forme de médicament actif (c.-à-d. molécule mère et métabolite actif). Ces observations s'expliquent par la faible biodisponibilité de la molécule mère. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'activité de l'acarbose a été d'environ deux heures chez des volontaires en santé.

Par conséquent, trois prises par voie orale par jour n'entraînent aucune accumulation du médicament.

Populations et affections particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une grave altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 25 mL/min/1,73 m²), la concentration plasmatique maximale d'acarbose a été environ cinq fois plus élevée et l'aire sous la courbe, six fois plus grande que chez des volontaires dont la fonction rénale était normale.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Ranger entre 15 et 25 °C.

Si les comprimés sont retirés de la plaquette, ils peuvent être conservés pendant jusqu'à deux semaines si la température ne dépasse pas 25 °C et si l'humidité relative est inférieure à 60 %. Si la température et/ou l'humidité relative sont supérieures, les comprimés peuvent se décolorer s'ils sont retirés de la plaquette. Les comprimés ne doivent donc être retirés de la plaquette qu'au moment des prises.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés GLUCOBAY contiennent 50 ou 100 mg d'acarbose.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, fécule de maïs et stéarate de magnésium.

Les comprimés ne contiennent ni agent de conservation ni colorant.

Les comprimés GLUCOBAY à 50 mg et à 100 mg sont présentés dans des boîtes contenant 120 comprimés en plaquettes alvéolées.

Les comprimés sont ronds et de couleur blanche ou jaunâtre. Le comprimé à 50 mg a un diamètre de 7 mm et un rayon de courbure de 10 mm; il est sécable et porte l'inscription « G50 » d'un côté et la croix Bayer de l'autre; le comprimé à 100 mg a un diamètre de 9 mm et un rayon de courbure de 15 mm; il est sécable et porte l'inscription « G100 » d'un côté et la croix Bayer de l'autre.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

L'acarbose est un oligosaccharide. Il contient de l'acarviosine, unité de cyclitol insaturée liée à un sucre aminé, liée à une unité de maltose.

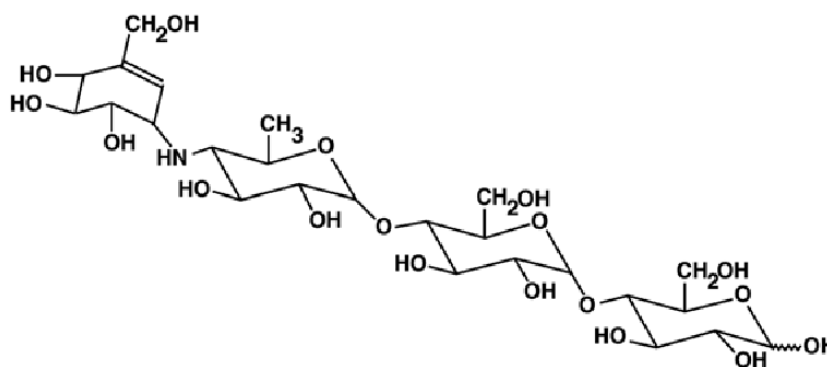
Nom propre : Acarbose

Nom chimique : O-4,6-didésoxy-4-[[[(1S, 4R, 5S, 6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)-2-cyclohexène-1-yl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glucose

Formule moléculaire : C₂₅H₄₃NO₁₈

Poids moléculaire : 645,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'acarbose est une poudre blanche ou blanc cassé. Il demeure stable pendant plusieurs heures dans un acide dilué (HCl 0,1 M), un alcali (NaOH 0,1 M), à un pH de 7 et à la température du corps (37 à 40 °C). L'acarbose est soluble dans l'eau et son pKa est de 5,1. La solubilité de l'acarbose dans l'eau est d'environ 140 g/100 mL à 20 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Données cliniques recueillies chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 recevant GLUCOBAY, seul ou en association à une sulfonylurée, à la metformine ou à l'insuline

On a étudié l'administration de GLUCOBAY^{MC} (acarbose), seul et en association à une sulfonylurée, à la metformine ou à l'insuline (2-19). Les tableaux 3 et 4 donnent respectivement un résumé des effets du traitement sur le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) et sur la glycémie une heure après un repas au cours de quatre études à double insu contrôlées par placebo et avec répartition aléatoire menées aux États-Unis. Après soustraction de l'effet placebo, les différences entre les traitements résumées ci-dessous étaient statistiquement significatives pour les deux variables au cours de toutes ces études.

L'étude 1 (n = 109) a été menée auprès de patients recevant un traitement de fond par un régime alimentaire seulement. Après l'association de GLUCOBAY au régime alimentaire, il y a eu une réduction moyenne de 0,0078 (0,78 %) du taux d'HbA_{1c} et une baisse moyenne de 4,13 mmol/L de la glycémie une heure après un repas (6).

Au cours de l'étude 2 (n = 137), l'association de GLUCOBAY à un traitement par la dose maximale d'une sulfonylurée a produit une réduction moyenne de 0,0054 (0,54 %) du taux d'HbA_{1c} et une baisse moyenne de 1,86 mmol/L de la glycémie une heure après un repas.

Au cours de l'étude 3 (n = 147), l'association de GLUCOBAY à un traitement par la dose maximale de metformine a produit une réduction moyenne de 0,0065 (0,65 %) du taux d'HbA_{1c} et une baisse moyenne de 1,91 mmol/L de la glycémie une heure après un repas (20).

Enfin, au cours de l'étude 4 (n = 145), l'association de GLUCOBAY à un traitement de fond par l'insuline a produit une réduction moyenne de 0,0069 (0,69 %) du taux d'HbA_{1c} et une baisse de 2,00 mmol/L de la glycémie une heure après un repas (21).

Une étude d'un an sur l'administration de GLUCOBAY, seul ou en association à une sulfonylurée, à la metformine ou à l'insuline, a été menée au Canada; la principale analyse de l'efficacité porté sur 316 patients

Figure 1). Dans les groupes traités par le régime alimentaire, une sulfonylurée et la metformine, l'association de GLUCOBAY produisait après six mois une réduction moyenne statistiquement significative du taux d'HbA_{1c}. Chez les patients traités par GLUCOBAY en association à l'insuline, il y avait une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} après six mois (3).

Tableau 3 – Effet de GLUCOBAY sur le taux d'HbA_{1c}

Étude	Traitement	HbA _{1c} ^a			Valeur p
		Valeur initiale moyenne	Changement moyen par rapport à la valeur initiale ^b	Différence entre les traitements	
Étude 1 (6)	Placebo en association au régime alimentaire	0,0867	+0,0033	–	–
	GLUCOBAY, 100 mg t.i.d. en association au régime alimentaire	0,0869	-0,0045	-0,0078	0,0001
Étude 2	Placebo en association à une sulfonylurée ^c	0,0956	+0,0024	–	–
	GLUCOBAY, 50 à 300 mg t.i.d. en association à une sulfonylurée ^c	0,0964	-0,0030	-0,0054	0,0096
Étude 3 (20)	Placebo en association à la metformine ^d	0,0817	+0,0008	–	–
	GLUCOBAY, 50 à 100 mg t.i.d. en association à la metformine ^d	0,0846	-0,0057 ^f	-0,0065	0,0001
Étude 4 (21)	Placebo en association à l'insuline ^e	0,0869	+0,0011	–	–
	GLUCOBAY, 50 à 100 mg t.i.d. en association à l'insuline ^e	0,0877	-0,0058	-0,0069	0,0001

a Taux d'HbA_{1c} normal : 0,0046

b Après quatre mois de traitement au cours de l'étude 1 et six mois de traitement au cours des études 2, 3 et 4

c Dose maximale

d De 2000 à 2500 mg de metformine par jour

e Dose moyenne d'insuline de 61 U/jour

f Les résultats ont été ajustés en fonction d'une valeur initiale commune de 0,0833.

Tableau 4 – Effet de GLUCOBAY sur la glycémie postprandiale

Étude	Traitement	Glycémie une heure après le repas (mmol/L)			Valeur p
		Valeur initiale moyenne	Changement moyen par rapport à la valeur initiale ^a	Différence entre les traitements	
Étude 1 (6)	Placebo en association au régime alimentaire	16,51	+1,77	–	–
	GLUCOBAY, 100 mg t.i.d. en association au régime alimentaire	16,62	-2,37	-4,13	0,0001
Étude 2	Placebo en association à une sulfonylurée ^b	17,14	+0,344	–	–
	GLUCOBAY, 50 à 300 mg t.i.d. en association à une sulfonylurée ^b	17,28	-1,52	-1,86	0,0017
Étude 3 (20)	Placebo en association à la metformine ^c	14,66	+0,183 ^c	–	–
	GLUCOBAY, 50 à 100 mg t.i.d. en association à la metformine ^c	15,72	-1,72 ^c	-1,91	0,0001
Étude 4 (21)	Placebo en association à l'insuline ^d	15,51	+0,444	–	–

Tableau 4 – Effet de GLUCOBAY sur la glycémie postprandiale

Étude	Traitement	Glycémie une heure après le repas (mmol/L)			Valeur p
		Valeur initiale moyenne	Changement moyen par rapport à la valeur initiale ^a	Différence entre les traitements	
	GLUCOBAY, 50 à 100 mg t.i.d. en association à l'insuline ^d	15,43	-1,56	-2,00	0,0178

a Après quatre mois de traitement au cours de l'étude 1 et six mois de traitement au cours des études 2, 3 et 4

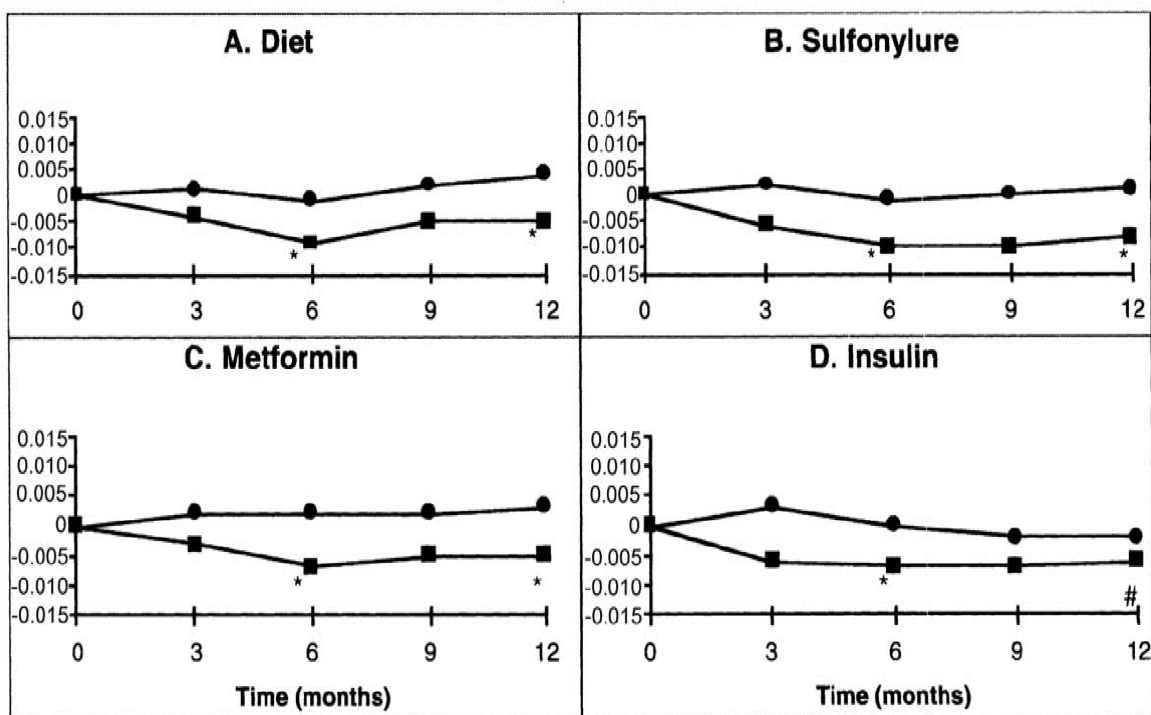
b Dose maximale

c De 2000 à 2500 mg de metformine par jour

d Dose moyenne d'insuline de 61 U/jour

e Les résultats ont été ajustés en fonction d'une valeur initiale commune de 15,2 mmol/L.

Figure 1 – Effet de GLUCOBAY sur le changement moyen du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ



Changement moyen du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ produit par GLUCOBAY (■) et un placebo (●) au cours d'une étude d'un an menée auprès de patients atteints de diabète sucré de type 2 recevant un traitement concomitant : (A) régime alimentaire seulement; (B) sulfonyleurée; (C) metformine; (D) insuline. Les différences entre les traitements ont été évaluées après six et douze mois : *p < 0,01; #p = 0,077 (3).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Inhibition enzymatique *in vitro*

L'acarbose (3 mM) a produit une inhibition compétitive de 82, 68 et 31 % de l'activité de la glucoamylase, de la sucrase et de la maltase, respectivement. Aucun effet sur l'activité de la lactase ni de la tréhalase n'a été observé.

Effets sur l'absorption des glucides

Chez le rat, l'ajout d'acarbose à une perfusion contenant du saccharose ou du maltose marqué a entraîné une inhibition proportionnelle à la dose de l'absorption de ces disaccharides à partir des anses jéjunales perfusées *in situ*.

Le contenu en glucides de l'estomac, de l'intestin grêle et du gros intestin après une charge glucidique accompagnée ou non d'acarbose a été évalué chez le rat. L'absorption de la charge glucidique a été retardée chez les animaux qui avaient reçu l'acarbose. L'administration par voie orale d'acarbose (0,16 à 0,63 mg) avec 500 mg de saccharose n'a pas modifié le passage du saccharose de l'estomac à l'intestin grêle, mais on a observé une augmentation proportionnelle à la dose de la quantité de glucides non digérés présente dans l'intestin grêle de 15 à 240 minutes plus tard. Au cours d'épreuves de charge en amidon (300 mg), la quantité de glucides non digérés retrouvée dans l'intestin grêle de deux à quatre heures plus tard a été plus grande et proportionnelle à la dose. De la même façon, quatre heures après une charge en amidon, une plus grande quantité de glucides non digérés a été retrouvée dans le gros intestin des animaux qui avaient reçu l'acarbose. Ces résultats laissent croire que l'acarbose inhibe la dégradation de l'amidon au même titre que celle du saccharose. Des études sur des rats qui avaient été nourris avec du saccharose marqué avec ou sans acarbose ont contribué à montrer que l'acarbose inhibe la dégradation du saccharose dans le tractus gastro-intestinal.

On a démontré que l'acarbose ne pouvait atténuer l'augmentation de la glycémie postprandiale associée à l'ingestion de monosaccharides. Des rats à jeun ont reçu par voie orale soit 2,5 g/kg de glucose, soit 1,25 g/kg de glucose et 1,25 g/kg de fructose, avec ou sans acarbose. L'augmentation résultante de la glycémie postprandiale n'a pas été entravée par la présence d'acarbose, par rapport au groupe témoin, même à la dose de 25 mg/kg. L'administration concomitante d'acarbose (7,5 mg/kg) par voie intraveineuse et de saccharose (2,5 g/kg) par voie orale n'a pas non plus atténué l'augmentation de la glycémie.

Effets sur la glycémie

L'efficacité de l'effet pharmacologique de l'acarbose a été déterminée d'après l'augmentation de la glycémie postprandiale. La quantité d'acarbose nécessaire pour réduire de 50 % l'augmentation de la glycémie postprandiale (DE₅₀) après diverses charges glucidiques a été déterminée chez le rat et la souris. Le [Tableau 5](#) donne un sommaire des résultats.

Tableau 5 – Effet de l’acarbose sur la glycémie postprandiale au cours d’études sur l’animal

Espèce	Charge glucidique	DE ₅₀
Souris	amidon cru (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)	environ 12 mg/kg

Dans toutes les espèces étudiées, l’acarbose exerce son activité dans le tractus intestinal. L’acarbose inhibe les enzymes intestinales (les α -glucosidases) qui dégradent les disaccharides, les oligosaccharides et les polysaccharides. Par conséquent, il retarde la digestion des glucides de façon proportionnelle à la dose et, fait plus important, ralentit la transformation des glucides en glucose et le passage du glucose dans le sang. C’est ainsi que l’acarbose atténue la hausse postprandiale de la glycémie. En équilibrant le captage du glucose de l’intestin, l’acarbose réduit les oscillations de la glycémie au cours de la journée, et donc la glycémie moyenne (21).

Effets sur les taux plasmatiques d’insuline

Des études ont été menées sur l’effet de l’acarbose sur les taux plasmatiques postprandiaux d’insuline. Au cours d’une épreuve de charge en saccharose (2,5 g/kg) sur des rats sains et à jeun, l’acarbose (1,5 mg/kg) a produit une réduction significative de la hausse postprandiale du taux d’insuline. L’acarbose (2,3 mg/kg) a aussi réduit la hausse postprandiale du taux d’insuline après une charge en amidon cuit (1,0 g/kg) et en saccharose (1,5 g/kg) ou en bière (40 mL/kg). De la même façon, après une charge en caséine (1,0 g/kg) et en saccharose (1,0 g/kg), l’acarbose (0,78, 1,6 et 3,1 mg/kg) a produit une réduction proportionnelle à la dose des taux postprandiaux de glucose et d’insuline par rapport aux témoins.

Effets sur les hypoglycémiantes oraux

Chez le rat, l’administration concomitante d’acarbose (120 à 170 mg/kg par jour) par voie orale a produit une réduction légère ou modérée de l’exposition au chlorpropamide, au glibenclamide et à la metformine. Cet effet n’a pas été observé chez l’humain (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**).

Autres effets pharmacologiques

L’acarbose n’a pas produit d’effet cardiovasculaire, hémodynamique, rénal ni neurologique.

Les études au microscope électronique n’ont pas mis en évidence de modifications de l’intestin grêle chez des rats ayant reçu de l’acarbose.

Chez le rat, une augmentation adaptative du volume du caecum est survenue par suite de l’effet pharmacodynamique de l’acarbose. Une augmentation du volume du caecum a été observée

chez des rats qui avaient reçu des glucides à fermentation et à digestion lentes (plusieurs types d'amidons, lactulose et bêta-cyclodextrine).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats des études de toxicité aiguë sont résumés au [Tableau 6](#).

Tableau 6 – Effet de l'acarbose sur la glycémie postprandiale au cours d'études sur l'animal

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (g/kg)
Souris	Mâle	orale	> 15,4
Souris	Mâle	intraveineuse	> 7,7
Rat	Mâle	orale	> 15,4
Rat	Mâle	intraveineuse	7,4
Rat	Femelle	intraveineuse	5,5
Chien	Mâle et femelle	orale	> 10,0
Chien	Mâle et femelle	intraveineuse	> 3,8

À partir des résultats ci-dessus, on peut dire que l'administration par voie orale d'une dose unique d'acarbose n'est pratiquement pas toxique, car la DL₅₀ n'a pu être déterminée. L'acarbose est également peu toxique lorsqu'il est administré par voie intraveineuse.

Toxicité chronique

Généralités

La toxicité chronique de l'acarbose a fait l'objet de nombreuses études. Neuf études ont été menées sur l'animal (hamster [2], rat Sprague-Dawley [4], rat Wistar [2] et beagle [1]) pendant des périodes allant de 52 semaines (chien) à 30 mois (rat). Toutes les études à long terme sur le rat prévoyaient le sacrifice de certains animaux après 12 ou 14 mois. Au cours d'une des premières études effectuées sur le rat Sprague-Dawley, l'acarbose a semblé avoir d'importants effets sur le gain pondéral. On a soupçonné qu'il se pouvait qu'un dérèglement nutritionnel ait un effet sur le profil tumoral des animaux ayant reçu l'acarbose. Par conséquent, une autre étude, comportant l'ajout d'un « supplément » de glucose au régime alimentaire des animaux, a été menée. Une étude semblable a également été menée sur le hamster. Le plan de ces deux études était semblable : elles comportaient deux groupes témoins, l'un recevant du glucose et l'autre pas, et tous les animaux recevant l'acarbose recevaient également le supplément de glucose.

État de santé général des animaux pendant les études

L'aspect et le comportement des rats recevant des doses d'acarbose de jusqu'à 4500 ppm de nourriture (ce qui correspond à 300 à 500 mg/kg) n'étaient en général pas différents de ceux des animaux des groupes témoins. Les beagles recevant des doses de jusqu'à 400 mg/kg ont présenté certains symptômes de toxicité : trois cas de vomissements et plusieurs de sédation sont survenus

et presque tous les animaux recevant l'acarbose ont eu les gencives pâles de la 12^e à la 28^e semaine de l'étude.

Apport alimentaire et hydrique et gain pondéral

Au cours d'études menées sur le hamster et le chien, il n'y a pas eu de différences significatives par rapport aux animaux témoins quant à l'apport alimentaire et hydrique et au gain pondéral. Des études menées sur deux espèces de rats ont mis en évidence des effets plus marqués sur l'apport alimentaire et hydrique; au cours de certaines études sur le rat Sprague-Dawley, ces effets ont été observés dans tous les groupes, indépendamment de la dose. Les effets ont été moins marqués chez le rat Wistar : ils ont été liés au sexe ou ne sont survenus qu'aux doses élevées. Le gain pondéral a généralement été retardé chez le rat Sprague-Dawley, bien que chez les animaux recevant une solution de glucose, cet effet n'ait été noté que chez les mâles recevant la dose la plus élevée (environ 250 mg/kg/jour) et chez les femelles recevant des doses de 70 mg/kg/jour et plus. Chez le rat Wistar, l'acarbose mélangé à la nourriture a produit un retard de croissance à partir de la dose de 30 mg/kg/jour, tandis que le développement des animaux recevant l'acarbose par gavage a été normal (comparativement aux animaux témoins).

Les auteurs ont conclu que les effets sur l'apport alimentaire et le gain pondéral résultaient de l'effet pharmacologique du médicament et étaient atténués par une hausse de l'apport calorique (supplément de glucose chez le rat).

Mortalité

En général, la mortalité chez les animaux recevant l'acarbose a été comparable, voire dans certains cas inférieure (et parfois de beaucoup) à celle chez les animaux témoins. Au cours de l'étude sur le beagle, la mortalité a été plus élevée dans le groupe recevant la plus forte dose (400 mg/kg, femelles) : le seul animal mort au cours de l'étude faisait partie de ce groupe. L'animal est mort le 123^e jour de l'étude, après plusieurs jours de sédation grave qui a dégénéré en cachexie.

Effets sur les enzymes

Au cours des études à long terme sur la toxicité, certains cas statistiquement significatifs de modification des paramètres biologiques ont été observés : baisse de l'activité de l' α -amylase, hausse des taux de phosphatase alcaline et augmentation des taux de SGOT et/ou de SGPT.

Des réductions liées au traitement de l'activité de l' **α -amylase** ont été observées au cours d'une des études sur le rat et des deux études sur le chien. Chez le rat Wistar, les taux urinaires d' α -amylase ont été significativement réduits dans les groupes recevant les doses de 150 et 450 mg/kg, mais les taux sanguins et pancréatiques n'ont pas été modifiés. Chez le chien, les taux sériques d' α -amylase ont été réduits aux doses d'acarbose supérieures à 50 mg/kg chez le mâle et 150 mg/kg chez la femelle. De plus, à la fin de l'étude, l'activité pancréatique de l' α -amylase était réduite chez tous les animaux qui avaient reçu l'acarbose. La baisse des taux de glucosidases serait le résultat direct de l'effet pharmacodynamique de l'acarbose et du composant 2.

Les hausses des taux de **phosphatases alcalines (PA)** ont été plus courantes : elles ont été observées au cours de la majorité des études sur le rat et le chien. Les taux de PA ont augmenté chez les rats qui avaient reçu, pendant deux à 24 mois, 4500 ppm d'acarbose (ce qui correspond à 300 à 500 mg/kg) mélangé à leur nourriture. Les taux sériques sont revenus à la normale en sept jours une fois que le régime alimentaire standard avait été remplacé par un régime à faible teneur en glucides ou qu'on avait cessé d'ajouter de l'acarbose à la nourriture.

La séparation des isoenzymes dans le sérum a montré que l'élévation des taux de PA n'était pas attribuable à une augmentation de l'activité des PA dans le foie. L'activité des PA dans la paroi de la partie supérieure de l'intestin grêle a été environ 30 à 50 fois plus importante que dans le foie. La plus forte activité des PA a été observée dans le tissu rénal. L'activité des PA dans l'intestin et le rein était réduite quand l'acarbose était administré par gavage plutôt que mélangé à la nourriture ou quand le régime alimentaire standard était remplacé par un régime à faible teneur en glucides.

Il y a eu une augmentation significative des taux de SGOT, de SGPT et de bilirubine chez les rats dont les aliments standard contenaient de l'acarbose. Lorsque ces aliments étaient remplacés par des aliments à faible teneur en glucides, les taux de SGOT, de SGPT et de bilirubine ne différaient pas de ceux des animaux témoins.

Aucun signe de lésions au foie ni à l'épithélium intestinal n'a été observé au cours des études où les effets du traitement sur les taux d' α -amylase et de phosphatases alcalines étaient manifestes.

Pouvoir carcinogène

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

Au cours de la première étude sur le rat, des doses élevées d'acarbose (jusqu'à environ 500 mg/kg de poids corporel) ont été mélangées à la nourriture de rats Sprague-Dawley pendant 104 semaines. L'acarbose a produit une augmentation significative de l'incidence des tumeurs rénales (adénomes et adénocarcinomes) et des tumeurs bénignes à cellules de Leydig. L'étude a été reprise et a produit des résultats semblables. D'autres études ont été menées pour distinguer les effets carcinogènes directs de l'acarbose des effets indirects attribuables à la carence en glucides produite par les fortes doses d'acarbose administrées au cours des études. Au cours de l'une de ces études menées sur le rat Sprague-Dawley, l'acarbose a été mélangé à la nourriture, mais du glucose a été ajouté à l'alimentation pour prévenir une carence en glucides. Au cours d'une étude de 26 mois ayant aussi porté sur le rat Sprague-Dawley, l'acarbose a été administré par un gavage postprandial quotidien afin de contourner les effets pharmacologiques du médicament. Au cours de ces deux études, la hausse de l'incidence des tumeurs rénales observée au cours des premières études n'est pas survenue. Au cours de deux études distinctes sur le rat Wistar, l'acarbose a été mélangé à la nourriture et administré par gavage postprandial. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des tumeurs rénales au cours de ces deux études. Au cours de deux études menées sur le hamster, l'acarbose, mélangé à la nourriture et accompagné ou non d'un apport complémentaire en glucose, ne s'est pas révélé carcinogène.

Toxicologie de la reproduction

Un certain nombre d'études ont été menées pour évaluer les effets de l'acarbose sur la fécondité, le pouvoir embryotoxique et tératogène de l'acarbose et les effets péri- et postnataux de l'acarbose.

L'administration par voie orale à des rats mâles et femelles (60 et 21 jours respectivement avant l'accouplement) de doses de jusqu'à 540 mg/kg n'a pas eu d'effet sur la fonction reproductrice générale des parents ni des rats de la génération F₁.

Des études ont été menées sur le rat et le lapin avec des doses de jusqu'à 480 mg/kg. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat ni le lapin et aucun effet embryotoxique n'a été observé chez le rat. Cependant, à la dose la plus élevée (480 mg/kg), les lapines ont présenté certains effets gastro-intestinaux probablement dus à l'action pharmacologique du médicament et se manifestant par la présence de glucides non digérés dans le côlon de ces lapines. Il y avait en moyenne moins de fœtus dans ce groupe que dans le groupe témoin. Les chercheurs ont conclu que l'acarbose n'était pas embryotoxique chez le lapin à des doses de jusqu'à 150 mg/kg, mais qu'à la dose de 480 mg/kg, il provoquait certains effets embryolétaux, effets en corrélation avec les effets indésirables observés chez les lapines.

Des rates ont reçu des doses d'acarbose de jusqu'à 540 mg/kg/jour du 16^e jour de la gestation à la 4^e semaine après la mise bas. Globalement, le développement pré- et postnatal n'a pas différé de façon significative de celui observé dans le groupe témoin.

Aux doses étudiées, l'acarbose n'est pas tératogène et n'a pas d'effets défavorables sur la fonction reproductrice.

Mutagenèse

Au cours de six essais *in vitro* et trois essais *in vivo*, l'acarbose n'a pas eu d'activité mutagène.

D'après une série de neuf tests, l'acarbose ne semble pas avoir de pouvoir génotoxique.

Le test de synthèse imprévue d'ADN a révélé que l'acarbose ne causait pas de lésions à des concentrations de jusqu'à 400 µL. Aucune liaison de l'acarbose à l'ADN du tissu hépatique ou rénal n'a été observée.

Selon le test salmonella/microsome, à des concentrations de jusqu'à 2500 µg/lame, l'acarbose ne semble pas causer de mutations ponctuelles. Le test de mutagenèse à l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (HGPRT) sur des cellules épithéliales hépatiques de rats adultes n'a pas mis en évidence d'effet toxique à des doses de jusqu'à 500 µg/L. L'activité mutagène ponctuelle a été évaluée à partir d'échantillons d'urine recueillis chez des patients qui avaient été traités par l'acarbose. Aucun effet n'a été observé à des doses de jusqu'à 500 µL par lame.

Selon le test du micronoyau, le test de létalité dominante et le test d'aberration chromosomique sur cellules d'ovaire de hamster chinois, l'acarbose n'a pas d'effets délétères à des doses de jusqu'à 500 mg/kg, 2000 mg/kg et 32 mM, respectivement. D'autres tests effectués sur les lymphocytes de sujets exposés à l'acarbose ont également été négatifs.

RÉFÉRENCES

1. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. *Lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada*. Can J Diabetes, 2003;27 (suppl 2): S1-S162.
2. Boberg M, Kurz J, Ploschke HJ, Schmitt P, Scholl H, Schuller M, et al. Isolation and structural elucidation of biotransformation products from acarbose. *Arzneimittelforschung* 1990;40(5):555-63.
3. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121(12):928-35.
4. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Long-term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1994;154(21):2442-8.
5. Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfield R, Seaton TB, Beisswenger P, et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995;18(6):817-24.
6. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Hoogwerf BJ, Hunt JA. A double-blind placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(7):928-32.
7. Foelsch UR, Spengler M, Boehme K, Sommerauer B. Efficacy of glucosidase inhibitors compared to sulphonylureas in the treatment and metabolic control of diet treated Type II diabetic subjects: two long-term comparative studies. *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. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991;14(8):732-7.
9. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004;35(5):1073-8.
10. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabetes Care* 1994;17(6):561-6.

11. Holman RR, Cull CA, Turner RC. Glycemic improvement over one-year in a double-blind trial of acarbose in 1,946 NIDDM patients. *Diabetologia* 1996;39(Suppl. 1):156, A44.
12. Innerfield RJ, Coniff RF. A multi-center, double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of acarbose (Bay g 5421) in the treatment of obese patients with NIDDM treated by diet alone. *Diabetes Care* 1990;39(Suppl. 1):211A, Abstr. 829.
13. Nathan DM. Inferences and implications. Do results from the Diabetes Control and Complications Trial apply in NIDDM? *Diabetes Care* 1995;18(2):251-7.
14. Reaven GM, Lardinois CK, Greenfield MS, Schwartz HC, Vreman HJ. Effect of acarbose on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM patients poorly controlled by sulfonylureas. *Diabetes Care* 1990;13 Suppl 3:32-6.
15. Rybka J, Gregorova A, Zmydlena A, Jaron P. Clinical study of acarbose. *Drug Invest* 1990;2(4):264-7.
16. Spengler M, Cagatay M. The use of acarbose in the primary-care setting: evaluation of efficacy and tolerability of acarbose by postmarketing surveillance study. *Clin Invest Med* 1995;18(4):325-31.
17. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310(6972):83-8.
18. van Gaal L, Nobels F, De Leeuw I. Effects of acarbose on carbohydrate metabolism, electrolytes, minerals and vitamins in fairly well-controlled non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Z Gastroenterol* 1991;29(12):642-4.
19. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(12):2050-5.
20. Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(12):2056-61.
21. Bischoff H. Pharmacology of alpha-glucosidase inhibitors. *Drugs Dev* 1993;1:3-13.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOmmATEUR

Pr **GLUCOBAY**^{MC}

acarbose

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de GLUCOBAY et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur GLUCOBAY. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

GLUCOBAY (acarbose) est administré seul ou en association à une sulfonylurée (comme le tolbutamide, le chlorpropamide ou DiaBeta[®]/glyburide), à la metformine ou à l'insuline pour réduire la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2. Le traitement par GLUCOBAY s'ajoute à un régime alimentaire convenable, à l'exercice et à la perte de poids.

Effets du médicament

GLUCOBAY ralentit l'absorption intestinale du glucose, ce qui atténue la hausse de la glycémie qui suit chaque repas.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser

Ne prenez pas GLUCOBAY si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un des troubles suivants :

- réaction allergique à l'acarbose ou à un des autres ingrédients de GLUCOBAY
- inflammation ou ulcération intestinale (p. ex. colite ulcéreuse ou maladie de Crohn)
- acidocétose diabétique
- occlusion intestinale
- maladie intestinale chronique altérant la digestion ou l'absorption des aliments ou hernie importante.

Ingrédient médicamenteux

Acarbose

Ingrédients non médicinaux importants

cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, fécule de maïs et stéarate de magnésium

Formes posologiques

Comprimés contenant 50 ou 100 mg d'acarbose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'association de GLUCOBAY à une sulfonylurée ou à l'insuline peut causer une hypoglycémie (faible taux de glucose dans le sang). Demandez à votre médecin, à un pharmacien ou à un éducateur ou éducatrice spécialisé en diabète quels sont les symptômes de l'hypoglycémie et ce que vous devez faire si vous présentez de tels symptômes. Vous devez mesurer votre glycémie selon les directives de votre médecin, d'une infirmière ou d'un pharmacien.

Consultez votre médecin ou un pharmacien AVANT de prendre GLUCOBAY si :

- vous avez souffert ou avez déjà souffert d'une maladie du rein ou du foie
- vous êtes enceinte ou prévoyez tomber enceinte
- vous allaitez.

GLUCOBAY n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des médicaments sans ordonnance, ou des produits naturels, informez-en votre médecin ou le pharmacien.

Les médicaments qui interagissent avec GLUCOBAY comprennent les suivants : préparations d'enzymes digestives, cholestyramine, diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), corticostéroïdes (comme la prednisone), digoxine, médicaments thyroïdiens, œstrogènes, contraceptifs oraux, phénytoïne, acide nicotinique, sympathomimétiques et isoniazide.

Vous devez éviter l'alcool pendant le traitement par GLUCOBAY.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Prenez les comprimés selon les directives de votre médecin. Prenez les comprimés par voie orale avec la première bouchée d'un repas principal. Ne prenez pas GLUCOBAY entre les repas.

Continuez de pratiquer l'autosurveillance de la glycémie selon les directives du professionnel de la santé.

Dose habituelle

La dose initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. La dose d'entretien habituelle 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 prenez plus de comprimés GLUCOBAY que vous le devez, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez simplement la prochaine dose au moment prévu. Ne doublez pas la dose pour compenser l'oubli d'une dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

GLUCOBAY peut produire certains effets secondaires. Les plus courants sont de nature gastro-intestinale, comme la flatulence (gaz) et les malaises abdominaux. Il se peut aussi que vos selles soient molles ou même que vous ayez la diarrhée, surtout après l'ingestion d'aliments contenant du saccharose (sucre blanc). Normalement, ces symptômes s'atténuent avec le temps. Vous devez pas prendre d'antiacides pour contrer ces symptômes, car il est peu probable qu'ils soient efficaces. Si les symptômes ne disparaissent pas ou si le traitement a d'autres effets indésirables, consultez votre médecin.

Pris seul, GLUCOBAY ne devrait pas entraîner une hypoglycémie (taux de sucre trop faible dans le sang). Toutefois, comme les sulfonylurées (des antidiabétiques oraux) et l'insuline peuvent causer une hypoglycémie, l'association de GLUCOBAY à une sulfonylurée ou à l'insuline peut aussi causer une hypoglycémie. Si une hypoglycémie survient pendant le traitement par GLUCOBAY, seul ou en association à une sulfonylurée, à la metformine ou à l'insuline, ne prenez pas de sucre blanc (saccharose) pour la traiter, mais plutôt des comprimés de glucose (aussi appelé dextrose).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Nausées, vomissements, douleurs abdominales	✓		
Rare			
Œdème (enflure)	✓		
Ictère (jaunissement de la peau)			✓
Très rare			
Réactions allergiques : éruption cutanée et inflammation de la peau		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de GLUCOBAY, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Il est préférable de conserver les comprimés dans leur emballage d'origine. Les comprimés doivent être rangés dans un endroit sec, entre 15 et 25 °C.

Gardez les comprimés hors de la portée des enfants.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS**Programme Canada Vigilance**

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

- Rendez-vous sur le site www.healthcanada.gc.ca/medeffect.
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
 - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Bayer Inc.

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer Bayer Inc. d'une des trois façons ci-dessous.

- Téléphone sans frais : 1-800-265-7382
- Courriel : canada.medinfo@bayer.com
- Courrier : Bayer Inc.
77 Belfield Road
Toronto (Ontario)
M9W 1G6
Canada

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Bayer Inc. ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel (canada.medinfo@bayer.com).

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec le commanditaire au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique donnés ci-dessus.

Rédaction du dépliant :

Bayer Inc.
77 Belfield Road
Toronto (Ontario)
M9W 1G6
Canada

Dernière révision : 10 juin 2010

© 2010, Bayer Inc.

^{MC} GLUCOBAY est une marque déposée utilisée sous licence par Bayer Inc.