

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİGLİTEC 25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Miglitol 25 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MİGLİTEC tip 2 diabetes mellituslu yetişkinlerde glisemik kontrolün artırılabilmesi için diyet ve egzersize ilave olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MİGLİTEC'in diyabet kontrolünde herhangi bir sabit dozajlaması yoktur. MİGLİTEC'in dozajlaması kişiye özel, etkin ve tolere edilebilir, şekilde yapılmalıdır. Tavsiye edilen maksimum dozun günde 3 defa 100 mg'ı aşmaması gerekir. Hem gastrointestinal yan etkilerin azalması hem de hastalarda yeterli glisemik kontrolün sağlanmasında gerekli olan minimum dozun belirlenmesi için, MİGLİTEC'e 25 mg'lık doz ile başlanmalıdır.

Tedavinin başlangıcı ve doz titrasyonu sırasında, hasta için terapötik cevabının belirlenmesi ve minimum etkili dozunun tanımlanabilmesi için yemekten 1 saat sonraki postprandiyal glukoz seviyesi kullanılabilir. Sonrasında yaklaşık 3 aylık aralıklar ile glikolize hemoglobin değerleri ölçülmelidir. Tedavinin amacı, minimum etkili dozdaki MİGLİTEC monoterapisi veya

sülfonilüre kombinasyonu ile yemekten sonraki plazma glukoz seviyesini ve glikolize hemoglobin seviyelerini normale veya normale yakın seviyelere düşürmektir.

Başlangıç dozu

MİGLİTEC'in önerilen başlangıç dozu her öğünün (ilk lokma ile) başlangıcında günde 3 defa 25 mg'dır. Fakat bazı hastalarda gastrointestinal yan etkilerin azaltılması için günde 1 defa 25 mg ile başlanıp, yavaşça dozun günde 3 defa 25 mg'a çıkarılması önerilir.

İdame dozu

Bazı hastalarda günde üç defa 100 mg'a artırılan dozda fayda sağlanılmasına rağmen MİGLİTEC'in idame dozu günde üç defa 50 mg'dır. Olası gastrointestinal yan etkilere adaptasyon amacıyla MİGLİTEC tedavisine en düşük etkili doz olan günde üç defa 25 mg ile başlanılmalı ve sonra yavaş yavaş uyumu sağlamak için titre dozuna geçilmelidir. Günde üç defa 25 mg rejimden 4-8 hafta sonra yaklaşık 3 ay süreyle günde 3 defa 50 mg'a çıkılmalı ve takibinde terapötik cevabın değerlendirilebilmesi için glikozile hemoglobin seviyeleri ölçülmelidir; glikozile hemoglobin seviyeleri hala yeterli değilse MİGLİTEC'in dozu günde üç defa 100 mg'a (önerilen maksimum günlük doz) artırılabilir. Kontrollü çalışmalardan birleştirilmiş veriler önerilen dozaj aralığında HbA1c ve bir saatlik postprandial plazma glukozu için bir doz-yanıt ilişkisini düşündürmektedir. Bununla birlikte, aynı çalışmada hastalarda dozun yukarı titrasyonunun glisemik kontrol üzerinde bir etkisi herhangi bir çalışmada incelenmemiştir. Postprandial glukoz veya Glikozile hemoglobin düzeylerinde günde 3 kez 100 mg'a titrasyon ile başka azalma gözlenmezse dozun düşürülmesi düşünülmelidir. Etkin ve tolere edilen doz belirlendiğinde bu doz idame dozu olarak kullanılmalıdır.

Maksimum doz

MİGLİTEC'in önerilen maksimum dozu günde üç defa 100 mg'dır. Yapılan bir klinik çalışmada, günde 3 defa 200 mg miglitolün glisemik kontrolü iyileştirdiği fakat aynı zamanda gastrointestinal semptom insidansında artmaya yol açtığı belirtilmiştir.

Sülfonilüre alan hastalar

Sülfonilüre ajanları hipoglisemiye sebep olabilirler. Klinik çalışmalarda miglitol ile birlikte sülfonilüre ajanı kullanan hastalarda hipoglisemi insidansında tek başına sülfonilüre ajanı kullanan hastalara oranla bir artış gözlenmemiştir. MİGLİTEC ve sülfonilüre ajanlarının beraber

kullanımı additif etki ile kan glukoz seviyelerini daha fazla düşürerek hipoglisemi riskinde artma oluşturacaktır. Eğer hipoglisemi oluşursa, bu ilaçlar ile ilgili uygun doz ayarlaması yapılması gerekir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

MİGLİTEC yemekler ile birlikte (ilk lokma ile) yeterli sıvı ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalardaki miglitol plazma konsantrasyonu, böbrek fonksiyon bozukluğu ile orantılı olarak artmaktadır. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >2.0 mg/dl) olan diyabetik hastalarda uzun süreli klinik araştırmalar yürütülmemiştir. Bu yüzden bu tür hastalarda MİGLİTEC kullanımı önerilmez.

Miglitol farmakokinetiği siroz hastalarında sağlıklı kontrollere göre değişiklik göstermemiştir. Miglitol metabolize edilmediğinden, karaciğer fonksiyonlarının kinetik üzerinde etkisi olması beklenmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımına ilişkin veri veya klinik çalışma yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Miglitol farmakokinetiği yaşlı ve genç erkeklerde incelenmiştir (grup başına n=8). 3 gün süreyle günde 3 kez 100 mg dozunda iki grup arasında bir fark görülmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİGLİTEC aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Miglitole veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Diyabetik ketoasidozda
- İnflamatuvar barsak hastalığı, kolon ülseri veya kısmi barsak obstrüksiyonu ve kısmi barsak obstrüksiyonuna yatkın hastalarda

- Sindirim, emilim bozukluğu veya barsakta gaz oluşumun arttığı durumlar ile ilgili kronik barsak hastalıklarında

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Makrovasküler sonuçlar

Miglitol veya diğer anti diyabetik ilaçların makrovasküler riski düşürdüklerine dair herhangi bir klinik çalışma tespit edilmemiştir.

Hipoglisemi

Etki mekanizmasından dolayı açlık veya tokluk durumunda tek başına MİGLİTEC kullanımı hipoglisemiye neden olmamalıdır. Sülfonilüreler ise hipoglisemiye sebep olabilir. Çünkü MİGLİTEC'in sülfonilüreler ile beraber kullanımı kan şekerini daha da düşüreceği için sülfonilürelerin hipoglisemik potansiyelini artırabilir. Hafif-orta şiddetli hipoglisemi tedavisinde sükroz (şeker kamışı) yerine miglitol tarafından absorpsiyonu geciktirilmeyen oral glukoz (dekstroz) kullanılmalıdır. Sükrozun glukoz ve fruktoza hidrolizi miglitol tarafından engellendiği için, hipogliseminin hızlı tedavisinde kullanımı uygun değildir. Şiddetli hipoglisemide damar içi (i.v.) glukoz infüzyonu veya glukagon enjeksiyonu gerektirebilir.

Kan şekeri kontrolünün kaybedilmesi

Diyabetik hastalar ateş, travma, enfeksiyon veya cerrahi gibi stres durumlarına maruz kalmalarında şeker kontrolünde geçici bir kayıp görülebilir. Bu gibi durumlarda geçici insülin tedavisi gerekli olabilir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda miglitolün plazma konsantrasyonu, böbrek fonksiyon bozukluğu ile orantılı olarak artmaktadır. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >2.0 mg/dl) olan diyabetik hastalarda uzun süreli klinik araştırmalar yürütülmemiştir. Bu yüzden bu tür hastalarda MİGLİTEC kullanımı önerilmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çeşitli çalışmalarda miglitol ve gliburid etkileşimi incelenmiştir. 6 gün boyunca miglitol (4 gün boyunca günde 3 defa 50 mg ve sonraki 2 gün boyunca günde 3 defa 100 mg) veya plasebo tedavisi almakta olan altı sağlıklı gönüllüye tek doz 5 mg gliburid verilmiştir. Bu gönüllülerin gliburid maksimum kan konsantrasyonları (C_{maks}) ve eğri altında kalan alan (EAA) değerlerinin

miglitol ile birlikte gliburid alan kişilere göre sırası ile %17 ve %25 daha düşük olduğu gözlenmiştir. Diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada ise günlük 3.5 mg gliburid almakta olan kişilere 7 gün boyunca günde 3 defa 100 mg miglitol veya plasebo tedavisi verilmiştir. Gliburid ile beraber miglitol alan hastalarda gliburid eğri altında kalan alanının (EAA) %18 daha düşük olduğu gözlenmiştir ancak bu sonuç istatistiksel olarak önemli değildir. Gliburid ile potansiyel etkileşime ilişkin diğer bilgiler, günde iki kez 10 mg gliburid rejiminde miglitol veya plasebo verilen hastalarda yapılan büyük ölçekli bir ABD çalışmasında elde edilmiştir 6 ay ve 1 yıllık klinik ziyaretlerinde eşzamanlı olarak miglitol 100 mg/günde üç kez dozu alan hastalarda tek başına gliburid alan hastalara kıyasla gliburid için ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla %16 ve %8 daha düşüktü. Bununla birlikte bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Dolayısıyla, miglitol ile birlikte uygulandığında gliburid için daha düşük EAA ve C_{maks} değerlerine doğru bir eğilim olmasına karşın, devam eden üç çalışmaya göre potansiyel bir etkileşime yönelik kesin bir beyanda bulunulamamaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde miglitolün (7 gün boyunca günde 3 defa 100 mg) 1000 mg tek doz metformin farmakokinetiği üzerine etkileri araştırılmıştır. Plaseboya kıyasla miglitol ile beraber metformin kullanan hastalarda metforminin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri sırası ile %12 ve %13 düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan sağlıklı gönüllü çalışmasında, günde 3 defa 50 mg veya 100 mg miglitolün digoksin ile beraber verilmesi sonucunda digoksin plazma konsantrasyonlarında sırası ile %19 ve %28'lik düşüşler gözlenmiştir. Fakat digoksin tedavisi gören diyabet hastalarında, 14 gün boyunca günde 3 defa 100 mg miglitol uygulanması sonucu digoksinin plazma konsantrasyonu değişmemiştir.

Diğer sağlıklı gönüllü çalışmalarında miglitol, ranitidin ve propranolol biyoyararlanımlarını sırası ile %60 ve %40 düşürdüğü görülmüştür. Miglitolün varfarin veya nifepidinin farmakokinetik ve farmakodinamik parametreleri üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir.

Karbonhidrat parçalayıcı enzim (örneğin, amilaz, pankreatin) içeren sindirim enzimi preparatları ve intestinal adsorbanlar (örneğin, kömür) miglitolün etkisini azaltabilir. Bu ilaçlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

12 sağlıklı erkek gönüllüde antasitler ile beraber kullanımında miglitolün farmakokinetiği etkilenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MİGLİTEC için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki yanıtı yansıtmadığından, MİGLİTEC gebelik sırasında gerçekten gerekli ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Miglitol çok az miktarda anne sütü ile atılmaktadır. 100 mg'lık maternal dozda, sütteki toplam atılma miktarı %0.02'dir. Emzirilen bebeğin ilaca maruziyet oranı maternal dozun %0.4'üdür. Miglitolün anne sütüne geçen miktarı az oranda artsa da, MİGLİTEC'in emziren kadınlarda kullanılmaması önerilmektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Erkek ve dişi Wistar sıçanlarında yapılan kombine çalışmada sıçanlara 300 mg/kg (vücut yüzey alanına göre insandan yaklaşık 8 kat daha fazla maruziyet) oral miglitol tedavisi verilmiştir. Sıçanların üreme performansında veya yeteneğinde hiçbir istenmeyen etki görülmemiştir. Ayrıca yeni doğanın yaşam, büyüme, gelişim ve doğurganlığını kapsamamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Miglitolün araç ve makine kullanımını üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Diyare, karın ağrısı ve flatulans

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Raş (döküntü)

Laboratuvar bulguları

Yaygın: Düşük demir serum konsantrasyonu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Miglitolün doz aşımında sülfonilüreler ve insülindeki gibi hipoglisemi oluşmaz. Doz aşımında mide gazında, diyarede ve karın ağrısında artış olabilir. Miglitolün barsak dışı etkisinin az olmasından ötürü, doz aşımı durumunda ciddi sistemik reaksiyonlar beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan Şekerini Düşüren İlaçlar, İnsülinler Hariç; Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

ATC Kodu: A10BF02

Miglitol, emilen karbonhidratların sindirimini geciktiren bir deoksinojirimisin türevidir. Bu sebepten ötürü yemek sonrasındaki plazma glukoz konsantrasyonunu düşük miktarda artırır. Plazma glukozunun azalması sonucu, Tip 2 diyabetli hastalarda miglitol glikolize hemoglobin seviyelerini düşürür.

Sülfonilürelerin aksine miglitol insülin salınımını artırmaz. Miglitolün antihiperglisemik etkisi barsak epitelindeki alfa-glukozidaz hidrolaz enziminin geri dönüşümlü inhibisyonu sonucu

oluşur. Barsak epitelindeki alfa-glukozidazlar oligosakkaritleri ve disakkaritleri, ince barsağa yakın olan glukoza ve diğer monosakkaritlere hidrolize eder. Diyabetli hastalarda bu enzimin inhibisyonu sonucu gecikmiş glukoz absorpsiyonu ve postprandiyal hipergliseminin azalması oluşur.

Etki mekanizmasındaki farklılıktan ötürü miglitolün sülfonilüreler ile beraber kullanımı glisemik kontrolü artırır. Ayrıca miglitol sülfonilürelerin insülinotropik ve kilo aldırıcı etkilerini azaltır. Miglitolün laktaz aktivitesine karşı minör inhibitör etkisi vardır. Önerilen dozlarda laktöz intoleransını tetikleme beklenmez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Yüksek dozlarda miglitolün absorpsiyonu doyurulabilirdir: 25 mg'lık dozu tamamen absorbe olur fakat 100 mg'lık dozun sadece %50-70'i absorbe olur. Bütün dozlar için pik konsantrasyonlarına 2-3 saat içerisinde ulaşır. Miglitolün sistemik absorpsiyonunun, terapötik etkisine katkısı ile ilgili veri mevcut değildir.

Dağılım:

Miglitolün proteine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir (<4.0%). Miglitolün dağılım hacmi 0.18 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Yapılan çalışmalarda miglitolün insanda veya hayvanda metabolize olmadığı görülmüştür. Plazma, idrar veya feçeste sistemik veya presistemik metabolizmanın eksikliğini işaret eden hiçbir metabolit saptanmamıştır.

Eliminasyon:

Miglitol böbrekten değişmeden atılır. Bu sebepten 25mg'lık dozun %95'i 24 saat içinde idrardan geri kazanılır. Yüksek dozlarda tamamlanamayan biyoyararlanımdan ötürü idrardan birikmiş geri kazanım azalır. Miglitolün plazmadan eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Miglitol öncelikle böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda miglitolün vücutta birikmesi beklenebilir. Günde üç defa 25 mg miglitol alan ve kreatinin klerensi >60 ml/dk olan

hastalara oranla kreatinin klerensi <25 ml/dk olan hastaların plazmadaki miglitol seviyeleri iki katına çıkmaktadır. Miglitolün lokal etkisinden ötürü yükselen plazma konsantrasyonunu düzeltmek için doz ayarlaması yapmak mümkün değildir. Kreatin klerensi <25 mg/ml olan hastalarda miglitolün güvenilirliği ile ilgili yeterli mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Sağlıklı gönüllülere oranla sirozlu hastalardaki miglitol farmakokinetiğinde herhangi bir düşüş yaşanmamıştır. Miglitolün metabolize olmamasından dolayı, karaciğer fonksiyonlarının miglitol kinetiği üzerinde etkisi beklenmemektedir.

Yaş:

Maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlı ve daha genç hastalarda aynıdır. Yaşlı hastalarda klerens düşebilir ve böylelikle EAA ve terminal eliminasyon yarı ömrü artmıştır. Bununla birlikte yaşlı hastalar için önerilen doz aynıdır fakat doz artırımlarında dikkatli olunmalıdır

Cinsiyet:

Vücut ağırlığı da dikkate alınarak, miglitolün yaşlı erkek ve bayanlarda farmakokinetiği farklı bulunmamıştır.

İrk:

Yapılan birçok araştırmada Japon gönüllüler ile beyaz ırkın farmakokinetiklerinin aynı olduğu gözlenmiştir. Siyah ırk ve Kafkas sağlıklı gönüllülere tek doz 50 mg miglitol verilerek yapılan farmakodinamik çalışmasında her iki ırkında glukoz ve insüline verdikleri cevapların aynı olduğu gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farelere 21 ay boyunca 500 mg/kg (EAA'ya – eğri altında kalan alan - göre insanlardan 5 kat fazla maruz kalma) miglitol oral yoldan besinler ile birlikte verilmiştir. İki yıllık sıçan çalışmasında, insanların EAA bakımından maksimum maruz kalabilecekleri durum ile kıyaslanabilecek oranda besinler ile beraber miglitol verilmiştir. Miglitolün besinler ile beraber kullanımında herhangi bir karsinojenite gözlenmemiştir.

İn vitro olarak bakteriyel mutagenез deneyleri (Ames) ve ökaryotik ile mutasyon deneylerinde (CHO/HGPRT) miglitolün mutajenik olmadığı bulunmuştur. İn vivo mikronükleus testlerinde

miglitolün klastojenik etkisi görülmemiştir. Dominant letal deneylerinde kalıcı mutasyonlara rastlanmamıştır.

Erkek ve dişi Wistar sıçanlarında yapılan kombine çalışmada sıçanlara 300 mg/kg (vücut yüzey alanına göre insandan yaklaşık 8 kat daha fazla maruziyet) oral miglitol tedavisi verilmiştir. Sıçanların üreme performansında veya yeteneğinde hiçbir istenmeyen etki görülmemiştir. Ayrıca yeni doğanın yaşam, büyüme, gelişim ve doğurganlığını kapsamamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Starch RX 1500

Avisel pH 102

Aerosil 200

Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 Tablet, Alüminyum / Alüminyum blister ambalajda ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

246/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ