

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİOL 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde : Miglitol.....50 mg

Yardımcı maddeler : Sodyum nişasta glikolat 10 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkte düz yüzeyli, yuvarlak tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MİOL tip 2 diabetes mellituslu yetişkinlerde glisemik kontrolün iyileştirilmesi için diyet ve egzersize ek olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

MİOL veya diğer herhangi bir farmakolojik madde ile diabetes mellitus tedavisi için sabit doz rejimi yoktur.

Başlangıç Dozu

MİOL için önerilen başlangıç dozu 25 mg olup bu doz her ana öğün başlangıcında günde üç kez oral yolla alınmalıdır. Bununla birlikte, gastrointestinal yan etkilerin minimize edilmesi için tedaviye günde bir kez 25 mg dozu ile başlanarak ve kademeli şekilde dozlama sıklığı günde üç sefere artırılarak yarar sağlanabilir.

İdame Dozu

MİOL için mutad idame dozu günde üç kez 50 mg olmakla birlikte bazı hastalarda günde üç kez 100 mg dozuna çıkılmasından yarar sağlanabilir. Potansiyel gastrointestinal yan etkilere adaptasyona izin verilmesi amacıyla MİOL tedavisine günde üç kez 25 mg dozu ile başlanması (en düşük etkin doz) ve daha sonra adaptasyona izin vermek için dozun kademeli şekilde titre edilmesi önerilmektedir.

Günde 3 kez 25 mg dozunun 4-8 hafta uygulanmasından sonra dozaj yaklaşık üç aylık süre için günde 3 kez 50 mg'a çıkarılmalı ve bunu takiben terapötik yanıtın değerlendirilmesi için Glikoz ile hemoglobin düzeyi ölçülmelidir.

Bu süre içerisinde glikozile hemoglobin düzeyi yeterli değilse doz önerilen maksimum doz olan günde 3 kez 100 mg'a 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 Dozaj

Önerilen maksimum MİOL dozu günde 3 kez 100 mg'dır. Bir klinik çalışmada günde 3 kez 200 mg dozu daha iyi ek glisemik kontrol sağlamış olmakla birlikte yukarıda tanımlanan gastrointestinal semptomların insidansını artırmıştır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

MİOL dozu etkinlik ve toleransa göre bireyselleştirilmeli ve önerilen maksimum doz olan günde üç kez 100 mg dozu aşılmamalıdır. MİOL her ana öğün başlangıcında günde üç kez alınmalıdır.

MİOL tedavisine 25 mg dozuyla başlanılmalı ve kademeli şekilde artırılmalıdır. Böylelikle gastrointestinal yan etkilerin azaltılması ve hastada yeterli glisemik kontrol için gereken minimum dozun tanımlanması sağlanmaktadır.

Tedaviye başlanırken ve doz titrasyonu sırasında MİOL için terapötik yanıtın belirlenmesi ve hasta için minimum etkin dozun tanımlanması için bir saatlik yemek sonrası plazma glukoz değeri kullanılabilir.

Daha sonra Glikozile hemoglobin yaklaşık üç aylık aralıklarla ölçülmelidir. Terapötik amaç monoterapi olarak veya bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde en düşük etkin MİOL dozu kullanılarak yemek sonrası plazma glukoz ve glikozile hemoglobin düzeylerinin normal veya normale yakın düzeylere düşürülmesi olmalıdır.

Uygulama şekli:

MİOL 50 mg tablet oral uygulama içindir. Her MİOL dozunu, ana öğünün başlangıcında bir bardak su ile alınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek hastalığı olan gönüllülerde miglitol plazma konsantrasyonları böbrek yetmezliğinin seviyesine bağlı olarak orantısız bir şekilde artmıştır. Uzun süreli klinik deneyler, belirgin böbrek yetmezliği (serum kreatinin >2.0 mg/dl) olan diyabetli hastalarda yürütülmemiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda MİOL kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına ilişkin herhangi bir veri mevcut olmamakla birlikte miglitol farmakokinetiği sağlıklı kişilere kıyasla sirotik hastalarda değişmemiştir. Miglitol metabolize edilmediğinden karaciğer fonksiyonunun miglitol

kinetiğinde etkisinin olması beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımın güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yetişkinler için verilen doz tavsiyeleri, yaşlı hastalar için de geçerlidir.

ABD’de miglitol klinik çalışmalarındaki toplam kişi sayısından güvenlilik analizleri için uygun olan hastaların %24’ü 65 ve %3’ü 75 yaş üzerindedir. Bu kişiler ve daha genç kişiler arasında güvenlilik ve etkinlik açısından genel bir fark gözlenmemiştir. 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.

Sülfonilüre alan hastalar:

Sülfonilüre maddeler hipoglisemiye neden olabilir. Herhangi bir klinik çalışmada tek başına sülfonilüre alan hastalarda hipoglisemi insidansına kıyasla sülfonilüre ile kombinasyon halinde miglitol alan hastalarda hipoglisemi insidansında artış mevcut değildi. Bununla birlikte miglitol bir sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında kan şekerinde daha fazla azalmaya neden olacaktır ve iki maddenin ilave etkileri nedeniyle hipoglisemi riskinin artmasına neden olabilir. Hipoglisemi meydana gelirse bu maddelerin dozunda uygun ayarlama yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİOL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İlacın etkin maddesi olan miglitole ve/veya bu ilacın içeriğinde yer alan herhangi bir bileşene duyarlı olan kişilerde,
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı, kolon ülseri veya kısmi intestinal obstrüksiyon ve intestinal obstrüksiyon eğilimi olan hastalarda,
- Ciddi sindirim veya emilim bozukluklarıyla ilişkili kronik intestinal hastalıklar veya bağırsakta artan gaz oluşumunun sonucunda kötüleşebilen koşulların bulunduğu hastalarda,
- Diyabetik ketoasidoz’u olanlarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Makrovasküler sonuçlar

Miglitol veya diğer antidiyabetik ilaçlar ile makrovasküler risk azalmasının kanıtlayıcı sonucuna ait klinik çalışma bulunmamaktadır.

Hipoglisemi

Etki mekanizmasından dolayı MİOL tek başına uygulandığında açlık veya tokluk durumlarında hipoglisemiye neden olmaz. Sülfonilüreler ve insülin hipoglisemiye neden olabilir. Sülfonilüre veya insülin ile kombine kullanılan MİOL tabletler kan şekerinin daha fazla düşmesine neden olduğundan, sülfonilüreler veya insülinin hipoglisemik

potansiyelini artırabilir. Sülfonilüreler veya insülin ile MİOL kombine kullanıldığı zaman, sülfonilüre veya insülinin dozunun düşürmek göz önünde bulundurulmalıdır.

Hafif-orta şiddetli hipoglisemi tedavisinde sukroz (şeker kamışından yapılan) yerine miglitol tarafından absorpsiyonu geciktirilmeyen oral glukoz (dekstroz) kullanılmalıdır. Miglitol inhibisyonuyla glukoz ve früktoza parçalanan sukroz, hipogliseminin hızlı tedavisinde kullanımı uygun değildir. Ciddi hipoglisemilerde glukozun intravenöz yolla uygulanması veya glukagon enjeksiyonu gerekli olabilir.

Kandaki glikozun kontrolünün kaybedilmesi

Diyabet hastaları, ateş, travma, enfeksiyon veya ameliyat gibi strese maruz kaldıklarında geçici olarak kandaki glikozun kontrolünün kaybedilmesi ortaya çıkabilir. Bu gibi zamanlarda, geçici insülin tedavisi gerekli olabilir.

Laboratuvar testleri

Hastaların MİOL'e verdiği yanıt düzenli olarak yapılan kan glikozu testleriyle izlenmelidir. Gliseminin uzun dönemli kontrolü için glikolize hemoglobin seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir.

Sodyum: Bu tıbbi ürün her dozunda (50 mg'da) 10 mg sodyum nişasta glikolat içermektedir. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birçok çalışmada miglitol ve glibürid arasındaki olası etkileşim araştırılmıştır. Miglitol ile (4 gün günde 3 kez 50 mg ve takiben 2 gün günde 3 kez 100 mg) veya plasebo ile 6 günlük tedaviden sonra tek doz 5 mg glibürid verilen altı sağlıklı gönüllüde, glibürid için ortalama C_{maks} ve EAA (Eğri Altında Kalan Alan) değerleri glibürid ve miglitol birlikte verildiğinde sırasıyla %17 ve %25 idi.

7 gün boyunca günde 3 kez 100 mg miglitol veya plasebo rejiminin 3.5 mg/gün glibüride eklenmesinin diyabetik hastalardaki etkilerinin incelendiği bir çalışmada ortalama EAA, miglitol ile kombinasyon grubunda glibürid için %18 daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Glibürid ile potansiyel etkileşime ilişkin diğer bilgiler, günde iki kez 10 mg glibürid rejiminde miglitol veya plasebo verilen hastalarda yapılan büyük ölçekli bir ABD çalışmasında (Çalışma 7) elde edilmiştir. 6 ay ve 1 yıllık klinik ziyaretlerinde eşzamanlı olarak miglitol 100 mg/günde üç kez dozu alan hastalarda tek başına glibürid alan hastalara kıyasla glibürid için ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla %16 ve %8 daha düşüktü. Bununla birlikte bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Dolayısıyla, miglitol ile birlikte uygulandığında glibürid 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.

(7 gün boyunca günde 3 kez 100 mg) Miglitol kullanmanın, tek doz 1000 mg metformin farmakokinetiğindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. Metformin için ortalama

EAA ve C_{maks} değerleri, gönüllülere plaseboya kıyasla miglitol verildiğinde %12 ila %13 daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada digoksin ile birlikte günde üç kez 50 mg veya 100 mg miglitol uygulandığında digoksin ortalama plazma konsantrasyonlarında sırasıyla %19 ve %28 azalma meydana gelmiştir. Bununla birlikte, digoksin tedavisi gören diyabetik hastalarda plazma digoksin konsantrasyonları 14 gün süreyle günde 3 kez miglitol 100 mg uygulanmasıyla değişmemiştir.

Diğer sağlıklı gönüllü çalışmaları miglitolün ranitidin ve propranolol biyoyararlanımını sırasıyla %60 ve %40 azaltabildiğini göstermiştir. Varfarin veya nifedipin farmakokinetiği veya farmakodinamisinde miglitolün etkisi gözlenmemiştir.

İntestinal adsorbanlar (örn, aktif kömür) ve karbonhidrat parçalayan enzimler içeren sindirim enzimi preparatları (örn, amilaz, pankreatin) MİOL'ün etkisini azaltabilir ve eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

12 sağlıklı erkekte eşzamanlı uygulanan antasid, miglitol farmakokinetiğini etkilememiştir.

Sülfonilüre maddeler hipoglisemiye neden olabilir. Herhangi bir klinik çalışmada tek başına sülfonilüre alan hastalarda hipoglisemi insidansına kıyasla sülfonilüre ile kombinasyon halinde MİOL alan hastalarda hipoglisemi insidansında artış mevcut değildir. Bununla birlikte miglitol bir sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında kan şekerinde daha fazla azalmaya neden olacaktır ve iki maddenin ilave etkileri nedeniyle hipoglisemi riskinin artışına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik öncesinde, glisemik kontrol elde edilene kadar etkili doğum kontrolü kullanılmalıdır. Diyabeti olan kadınlarda, metarnal hipoglisemi, kongenital malformasyonlarla beraber eşlik edilebilir ayrıca fetüs, yeni doğan ve annede advers etkiler olabilir. Advers etkileri önlemek amacıyla, gebe kalma öncesinde ve gebelik boyunca önemli ölçüde hipoglisemiye sebep olmadan, metranal kan glukozu ve HbA1c hedef amaca mümkün olduğunca yakın tutulmalıdır.

Gebelik dönemi

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel riski bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebe kadınlarda miglitolün güvenilirliği gösterilmemiştir. Bununla birlikte gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları insanlarda elde edilecek yanıtı her zaman öngörmediğinden bu ilaç gebelik sırasında gerekli olduğu takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Miglitol, anne sütünde MİOL'ün terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. MİOL emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Miglitolün anne sütüne çok düşük miktarda geçtiği gösterilmiştir. Anne sütüne geçen toplam miktarın 100 mg maternal dozun %0.02'sine karşılık geldiği belirlenmiştir. Emzirilen bebekteki hesaplanan maruziyet maternal dozun yaklaşık %0.4'üdür.

Üreme yeteneği/ Fertilité

300 mg/kg vücut ağırlığı doz düzeylerinde (vücut yüzey alanına göre maksimum insan maruziyetinin yaklaşık 8 katı) oral yolla miglitol verilen Wistar sıçanlarda bir kombine erkek ve kadın fertilité çalışmasında üreme performansı veya üreme yeteneğinde beklenmedik bir etki gözlenmemiştir. Buna ek olarak yavruların yaşama, büyüme, gelişim ve fertilité parametrelerinde bozulma görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı gibi dikkat gerektiren etkinliklerde dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık listesine göre istenmeyen etkiler sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Gastrointestinal hastalıkları

#Çok yaygın: Abdominal ağrı*(% 11,7), diyare* (% 28,7), flatulans (% 41,5)

Bilinmiyor: Bağırsak tıkanması (paralitik ileus dahil), subileus, gastrointestinal ağrı, bulantı, abdominal distansiyon, pnömatozis sistoides intestinalis**.

**Miglitol dahil alfa-glukozidaz inhibitörleri kullanılmasıyla ilişkili olarak diyare, mukus akıntısı, rektal kanama ve konstipasyon septomları ile ortaya çıkabilir.

Komplikasyonlar; pnömoperituan, volvulus, bağırsak tıkanıklığı, intususepsiyon, bağırsak kanaması ve bağırsak perforasyonunu kapsayabilir. Eğer pnömatozis sistoides intestinalis'ten şüpheleniliyorsa, miglitol kesilir ve uygun tanı görüntüleme gerçekleştirilir.

*Diyare ve abdominal ağrının insidansı tedavinin devamında azalma eğilimindedir.

#Tedavi sonlandırıldığında yan etkilerde hızlı bir şekilde iyileşme görülür.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü (%4,3)

Döküntüler genellikle geçicidir ve araştırmacı doktorlar tarafından bunların çoğunun miglitol ile ilişkili olmadığı yönünde değerlendirilmiştir.

Araştırmalar

Yaygın: Serumda düşük demir (Anormal laboratuvar bulgusu) (%9,2)

Vakaların çoğunluğunda devamlılık göstermez ve hemoglobinde düşme veya diğer hematolojik endekslerde değişimler eşlik etmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonlarının raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.(www.titck.gov.tr ve e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel:0800 314 00 08 faks:0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

MİOL doz aşımı durumunda sülfonilüre veya insülinin aksine hipoglisemi meydana gelmeyecektir. Doz aşımı flatulans, diyare ve abdominal rahatsızlıkta geçici artışa neden olabilir. MİOL ile ekstra-intestinal etkiler görülmediğinden doz aşımı durumunda ciddi sistemik reaksiyon beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Alfaglukozidaz inhibitörü

ATC kodu: A10BF02

Miglitol tüketilen karbonhidratların sindirimini geciktiren ve böylelikle öğünlerden sonra kan glukoz konsantrasyonunda daha düşük artışa neden olan bir desoksinojiriminin türevidir. Plazma glukozundaki azalma sonucunda MİOL Tablet, Tip II (insüline bağımlı olmayan) diabetes mellitus hastalarında glikozile hemoglobin düzeylerini azaltmaktadır. Glikozile hemoglobin düzeyleriyle yansıtıldığı gibi sistemik enzimatik olmayan protein glikozilasyonu zaman içerisinde ortalama kan glukozu konsantrasyonunun bir fonksiyondur.

Etki mekanizması

Sülfonilürelerin aksine MİOL insülin sekresyonunu artırmaz. Miglitolün antihiperglisemik etkisi membrana bağlı intestinal a-glukozid hidrolaz enzimlerinin bir reversibl inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Membrana bağlı intestinal a-glukozidaz ince bağırsağın fırçamsı yüzeyinde oligosakkaridler ve disakkaridleri glukoz ve diğer monosakkaridlere hidrolize eder. Diyabetik hastalarda bu enzimin inhibisyonu, geciken glukoz emilimi ve postprandial hiperglisemide azalmaya neden olmaktadır.

Etki mekanizması farklı olduğundan MİOL'ün glisemik kontrolü güçlendirme etkisi kombinasyon halinde kullanıldığında sülfonilürelere aditif niteliktedir. Buna ek olarak MİOL sülfonilürelerin insülinotropik ve kilo artırıcı etkilerini azaltmaktadır.

Miglitol laktaza karşı minör inhibitör aktiviteye sahiptir ve sonuç olarak önerilen dozlarda laktoz intoleransına neden olması beklenmemektedir.

İnsüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) hastalarında sadece diyet tedavisi üzerinden klinik deneyim

Miglitol ile tedavi edilen 735 hasta etkililik analizleri için değerlendirmiştir (Bkz. Tablo 1) ve Miglitol tabletler, Amerika'da iki ve Amerika dışında üç kontrollü sabit doz, monoterapi çalışmaları ile değerlendirilmiştir.

1 yıllık bir çalışma olan Çalışma 1'de, miglitol monoterapi olarak ve ayrıca kombinasyon terapisi olarak değerlendirilmiş, günde 3 kez 50 mg miglitol monoterapi kolunda zaman üzerinde ortalama glikolize hemogloblin (HbA1c)'de anlamlı derecede daha küçük bir artış olmuştur. Miglitol ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubuna kıyasla ortalama açlık ve yemek sonrası plazma glukoz seviyelerinde ve ortalama yemek sonrası insülin seviyelerinde belirgin düşüşler gözlenmiştir.

14 haftalık bir çalışma olan Çalışma 2'de, günde 3 kez 50 mg miglitol veya günde 3 kez 100 mg miglitol alan hastalarda, plaseboya kıyasla HbA1c'de belirgin bir düşüş olmuştur. Ek olarak, yemek sonrası plazma glukozda ve yemek sonrası serum insülin seviyelerinde plaseboya kıyasla belirgin düşüşler olmuştur.

Çalışma 3, miglitol'ün 6 aylık doz-aralığı çalışması olup günde 3 kez 25 mg dozdan, günde 3 kez 200 mg'a kadar değerlendirmeyi içerir. Miglitol tüm dozlarda, plaseboya göre, HbA1c'de daha fazla azalma sağlanmıştır, ancak günde 3 kez 100 mg'da ve günde 3 kez 200 mg'da etki istatistiksel olarak anlamlıdır. İlave olarak, miglitol'ün tüm dozları, plaseboya kıyasla yemek sonrası plazma glukozunda ve yemek sonrası insülin seviyelerinde belirgin azalışlar sağlamıştır.

Çalışma 4 ve 5, 6 aylık çalışmalar olup sırasıyla günde 3 kez 50 ve 100 mg miglitol ile günde 3 kez 100 mg miglitol'ü değerlendirmektedir. Plaseboya kıyasla miglitol, HbA1c'de azalma hem de her iki çalışmada da kullanılan dozlarda yemek sonrası plazma glukozunda belirgin bir azalma sağlamıştır.

Tablo 1
Miglitol ile Monoterapi Çalışmasının Sonuçları

Çalışma	Tedavi	HbA1c (%)		1-saat yemek sonrası glukoz (mg/dL)	
		Temel değerden ortalama değişiklik*	Tedavi Etkisi**	Temel değerden ortalama değişiklik	Tedavi etkisi**
1 (ABD)	Plasebo	+0,71	---	+24	---
	Günde 3 kez 50 mg miglitol	+0,13	-0,58 ⁺	-39	-63 ⁺
2 (ABD)	Plasebo	+0,47	---	+15	---
	Günde 3 kez 50 mg miglitol	-0,22	-0,69 ⁺	-52	-67 ⁺
	Günde 3 kez 100 mg miglitol	-0,28	-0,75 ⁺	-59	-74 ⁺
3 (ABD harici)	Plasebo	+0,18	---	+2	---
	Günde 3 kez 25 mg miglitol	-0,08	-0,26	-33	-35 ⁺
	Günde 3 kez 50 mg miglitol	-0,22	-0,40	-45	-47 ⁺
	Günde 3 kez 100 mg miglitol	-0,63	-0,81 ⁺	-62	-64 ⁺
	Günde 3 kez 200 mg miglitol ⁺⁺	-0,84	-1,02 ⁺	-85	-87 ⁺
4 (ABD harici)	Plasebo	+0,01	---	+8	---
	Günde 3 kez 50 mg miglitol	-0,35	-0,36 ⁺	-20	-28 ⁺
	Günde 3 kez 100 mg miglitol	-0,57	-0,58 ⁺	-25	-33 ⁺
5 (ABD harici)	Plasebo	+0,32	---	+17	---
	Günde 3 kez 100 mg miglitol	-0,43	-0,75 ⁺	-38	-55 ⁺

* Bu çalışmalarda ortalama temel değer %7,54-8,72 aralığındadır.

**plasebo grup oratamasının çıkarıldığı sonuç

+ p≤0,05

++ günde 3 kez 200 mg sonuçları bütünlük için sunulmuş olsa da, miglitolün önerilen maksimum dozu günde 3 kez 100 mg'dır.

Sülfonilür Alan NIDDM Hastalarında Klinik Deneyim

Maksimal veya maksimale yakın sülfonilüre (SFÜ) tedavisine, miglitol ek tedavi olarak üç geniş, çift-kör, randomize çalışmalarda (iki ABD ve bir ABD harici) çalışılmış olup miglitol ile tedavi edilen 471 hastada etkililik açısından değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 2).

Çalışma 6 başlangıçta SFÜ'niin maksimal dozu ile tedavi altında olan hastaları kapsamıştır. Bu 14-haftalık çalışmanın sonunda, günde 3 kez 50 mg miglitolle ek SFÜ ve günde 3 kez 100 mg miglitolle ek SFÜ alan hastaların glikolize hemoglobin (HbA1c) üzerinde ortalama tedavi etkileri sırasıyla -0.82% ve -0.74%'dir.

Çalışma 7, 1 yıllık bir çalışma olup günde 3 kez 25, 50 veya 100 mg'daki miglitol, glibüridin maksimal dozuna (günde iki kez 10 mg) eklenmiştir. Çalışmanın sonunda, günde

3 kez 25, 50 ve 100 mg miglitol dozları ile miglitol, maksimum glibürid tedavisine eklendiğinde, HbA1c üzerinde ortalama tedavi etkileri sırasıyla -0.30%, -0.62% ve -0.73% olmuştur.

Çalışma 8'de, glibürid ile tedaviye günde 3 kez 100 mg miglitol eklenmesi, HbA1c üzerinde -%0.66'lık ilave bir ortalama tedavi etkisi sağlamıştır.

Tablo 2
Miglitol'e ek Sülfonilüre (SFÜ) ile Kombinasyon Tedavisinin Sonuçları

Çalışma	Tedavi	HbA1c (%)		1-saat yemek sonrası glukoz (mg/dL)	
		Temel değerden ortalama değişiklik*	Tedavi Etkisi**	Temel değerden ortalama değişiklik	Tedavi etkisi**
6 (ABD)	Plasebo +SFÜ	+0,33	---	-1	---
	Günde 3 kez 50 mg miglitol+SFÜ	-0,49	-0,82 ⁺	-69	-68 ⁺
	Günde 3 kez 100 mg miglitol+SFÜ	-0,41	-0,74 ⁺	-73	-72 ⁺
7 (ABD)	Plasebo +SFÜ	+1,01	---	48	---
	Günde 3 kez 25 mg miglitol+SFÜ	+0,71	-0,30 ⁺	-2	-50 ⁺
	Günde 3 kez 50 mg miglitol+SFÜ	+0,39	-0,62 ⁺	-13	-61 ⁺
	Günde 3 kez 100 mg miglitol+SFÜ	+0,28	-0,73 ⁺	-33	-81 ⁺
8 (ABD harici)	Plasebo +SFÜ	+0,16	---	+10	---
	Günde 3 kez 100 mg miglitol+SFÜ	-0,50	-0,66 ⁺	-36	-46 ⁺

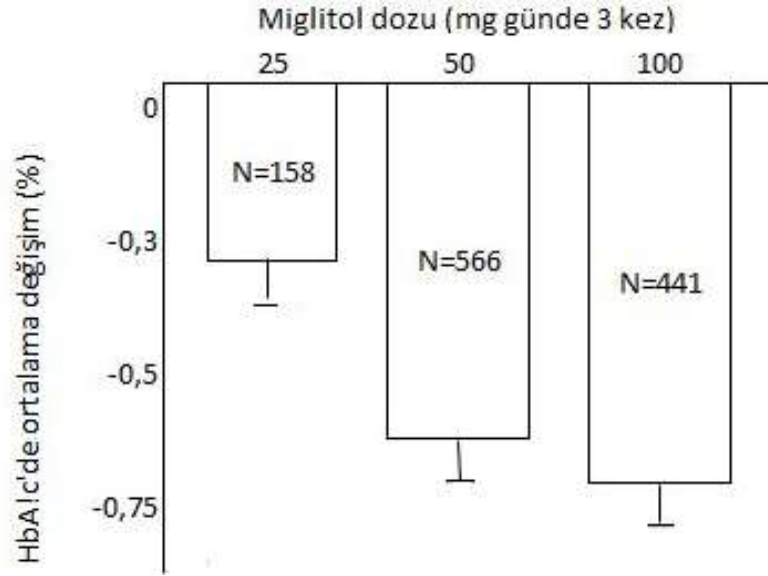
*Bu çalışmalarda ortalama temel değer %8,56-9,16 aralığındadır.

**Plasebo grup ortalamasının çıkarıldığı sonuç
+p<0,05

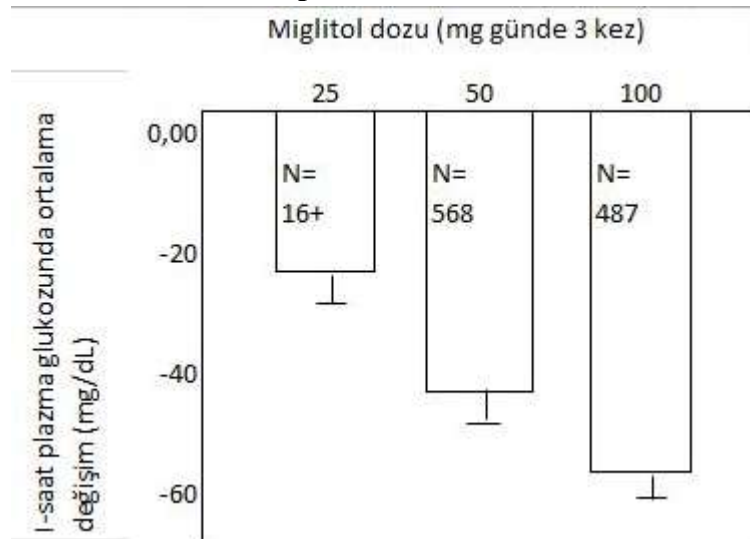
Doz cevabı

Şekil 1 ve 2'de verildiği gibi, Miglitolün monoterapi olarak veya sülfonilüre ile kombinasyon tedavisi olarak, yemek sonrası plazma glukozunda ve glikolize hemoglobin (HbA1c)'de, temel değerden ortalama değişikliğinde plasebodan farklılığını saptamak üzere kontrollü, sabit doz çalışmalarının sonuçları birleştirilmiştir.

Şekil 1
HbA1c (%)
Temel değerlerden ortalama değişiklik:
Tedavi Etkisi
Tablo 1 ve 2’de Kontrollü sabit doz çalışmalarından
Toplanan sonuçlar



Şekil 2
HbA1c (%)
1 saat yemek sonrası plazma glukozunda
Temel değerlerden ortalama değişiklik:
Tedavi Etkisi
Tablo 1 ve 2’de Kontrollü sabit doz çalışmalarından
Toplanan sonuçlar



Daha önceki tüm majör klinik çalışmalarda gösterildiği gibi, etki mekanizması dolayısıyla, miglitolün primer farmakolojik etkisi yemek sonrası plazma glukozunda azalma ile kendini göstermiştir. Herbir bireysel çalışmada, miglitol tüz dozlarda, bir saat yemek sonrası plazma glukozunda etkisi açısından plaseboda anlamlı derecede farklıdır ve bu etkililik parametresi için günde 3 kez 25'ten 100 mg'a kadar doz cevabı bulunmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Miglitolün emilimi yüksek dozlarda doyurulabilir: 25 mg dozu tamamen emilirken 100 mg dozu sadece %50 - %70 oranında emilir. Tüm dozlar için pik konsantrasyona 2-3 saatte erişilmektedir. Miglitolün sistemik emiliminin terapötik etkisine katkıda bulunduğunu gösteren kanıt yoktur.

Dağılım:

Miglitolün proteine bağlanım oranı çok düşüktür (<%4.0). Miglitol temelde ekstrasellüler sıvıya dağılımla tutarlı şekilde 0.18 L/kg dağılım hacmine sahiptir.

Biyotransformasyon:

Miglitol insanlarda veya incelenen herhangi bir hayvan türünde metabolize olmamaktadır. Plazma, idrar veya feçeste metabolit tespit edilmemiş olup bu durum sistemik veya presistemik metabolizmanın olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Miglitol değişmemiş ilaç olarak renal atılım yoluyla elimine edilmektedir. Dolayısıyla 25-mg dozunu takiben dozun %95'inden fazlası 24 saat içerisinde idrarda geri kazanılmaktadır. Yüksek dozlarda idrardan kümülatif ilaç geri kazanımı tam olmayan biyoyararlanım nedeniyle biraz daha düşüktür. Miglitolün plazmadan eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Miglitol temelde böbrekler tarafından atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda miglitol birikimi beklenmektedir. Kreatinin klerensi <25 mL/dak olan ve günde 3 kez 25 mg dozunu alan hastalar kreatinin klerensi >60 mL/dak olan kişilere kıyasla miglitol plazma düzeylerinde iki katı aşan artış göstermiştir. Miglitol etkisini lokal olarak gösterdiğinden artan plazma konsantrasyonlarının düzeltilmesi için dozaj ayarlaması yapılamaz. Kreatinin klerensi <25 mL/dak olan hastalarda miglitol güvenilirliğine ilişkin çok az bilgi mevcuttur. Bu yüzden, bu hastaların miglitol ile tedavisi önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Miglitol farmakokinetiği sağlıklı kişilere kıyasla sirotik hastalarda değişmemiştir. Miglitol metabolize edilmediğinden karaciğer fonksiyonunun miglitol kinetiğinde etkisinin olması beklenmemektedir.

Cinsiyet:

Vücut ağırlığı dikkate alındığında yaşlı erkek ve kadınlar arasında miglitol farmakokinetiğinde anlamlı fark gözlenmemiştir.

İrk:

Japon gönüllülerde birçok farmakokinetik çalışma yapılmış olup beyaz ırktan kişilerle benzer bulgular gözlenmiştir. Siyah ve beyaz ırktan sağlıklı gönüllülerde 50 mg tek doza verilen farmakodinamik yanıtın karşılaştırıldığı bir çalışma her iki popülasyonda benzer glukoz ve insülin yanıtları göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Miglitol 21 ay süreyle yaklaşık 500 mg/kg vücut ağırlığı gibi yüksek dozlarda diyet yoluyla farelere uygulanmıştır (EAA'ya göre insanlarda maruziyetin 5 katından daha yüksek değerlere karşılık gelmektedir). İki yıllık sıçan çalışmasında miglitol, EAA'ya göre insanlardaki maksimum maruziyetlere benzer düzeylerde diyet yoluyla uygulanmıştır. Diyet yoluyla miglitol tedavisinden kaynaklanan karsinogenez kanıtı yoktur.

In vitro çalışmalarda, miglitolün bakteriyel mutageniz (Ames) test ve ökaryotik ileri mutasyon testinde (CHO/HGPRT) mutajenik olmadığı belirlenmiştir. Miglitol, *in-vivo* fare mikronükleus testinde klastojenik etkilere sahip çıkmamıştır. Dominant letal testinde kalıtsal mutasyon tespit edilmemiştir.

300 mg/kg vücut ağırlığı doz düzeylerinde (vücut yüzey alanına göre maksimum insan maruziyetinin yaklaşık 8 katı) oral yolla miglitol verilen Wistar sıçanlarda bir kombine erkek ve kadın fertilité çalışmasında üreme performansı veya üreme yeteneğinde beklenmedik bir etki gözlenmemiştir. Buna ek olarak yavruların yaşama, büyüme, gelişim ve fertilité parametrelerinde bozulma görülmemiştir.

Gelişim toksikolojisi çalışmaları sıçanlarda 50, 150 ve 450 mg/kg dozlarıyla yapılmış olup bu dozlar vücut yüzey alanına göre insanlarda önerilen maksimum maruziyetin sırasıyla 1.5, 4 ve 12 katı dozlara karşılık gelmektedir. Tavşanlarda insanlardaki maruziyetin yaklaşık 0.5, 3 ve 10 katına karşılık gelen 10, 45 ve 200 mg/kg dozları incelenmiştir. Bu çalışmalar miglitol kaynaklı fetal malformasyon kanıtı göstermemiştir. Sıçanlar ve tavşanlar için insanlardaki dozun 4 ve 3 katına kadarki miglitol dozları (vücut yüzey alanına göre) bozulan fertilité veya fetüste riske ilişkin kanıtlar göstermemiştir. Bu çalışmalarda test edilen en yüksek dozlarda sıçanlarda 450 mg/kg ve tavşanlarda 200 mg/kg maternal ve/veya fetal toksisiteyi artırmıştır. Fetotoksisite sıçan çalışmasında fetal ağırlıkta hafif ancak anlamlı azalma ve tavşan çalışmasında fetal ağırlıkta hafif azalma, fetal iskelette geciken osifikasyon ve canlı olmayan fetüs oranında artış gözlenmiştir. Sıçanlarda perinatal-postnatal çalışmada Yan Etki Gözlenmeyen Etki Düzeyi 100 mg/kg idi (vücut yüzey alanına göre insanlardaki maruziyetin yaklaşık dört katına karşılık gelmektedir). Perinatal-postnatal çalışmada yüksek dozda (300 mg/kg) ölü doğan yavru sayısında bir artış gözlenirken sıçan gelişimsel toksisite çalışmasının doğum bölümünde

yüksek dozda bu durum gözlenmemiştir (450 mg/kg). Bunun dışında sıçan gelişimsel toksisite ve perinatal-postnatal çalışmalarda yaşama, büyüme, gelişim, davranış veya fertilitede yan etki mevcut değildi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
Prejelatinize mısır nişastası
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

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

Kutuda, şeffaf PVC /Alu folyo blister ambalajda, 100 adet

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 Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HELBA İLAÇ İÇ ve DIŞ SAN. TİC. LTD. ŞTİ.
Yenibosna Merkez Mah. 29 Ekim Cad. İstanbul
Vizyon Park A1 plaza No: 17/1 Bahçelievler/İstanbul

Telefon : (0 212) 465 09 46

Faks : (0 212) 465 09 47

8. RUHSAT NUMARASI

2015/894

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ