

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİGRYL® 100 mg Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

**Etkin madde** : Miglitol.....100 mg

**Yardımcı madde(ler)** : “Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız”.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz - beyazımsı, yuvarlak, bombeli tablettir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

Miglitol, tip 2 diabetes mellituslu erişkinlerde glisemik kontrolün iyileştirilmesi için diyet ve egzersize ek olarak endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

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

##### Başlangıç Dozu

MİGRYL® 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

MİGRYL® 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 etkilerin adaptasyonuna izin verilmesi amacıyla MİGRYL® tedavisine günde üç kez 25 mg dozu ile başlanması ve daha sonra adaptasyona izin vermek için dozun kademeli şekilde yukarıya 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 Glikozile 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 (yemek sonrası) 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. Yemek sonrası glukoz veya glikozile hemoglobin düzeylerinde günde 3 kez 100 mg'a titrasyon ile başka azalma gözlenmezse dozun düşürülmesi düşünülmelidir. Etkili ve tolere edilen doz belirlendiğinde, bu doz idame dozu olarak kullanılmalıdır.

### **Maksimum Dozaj**

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

### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

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

MİGRYL® 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 MİGRYL® için terapötik yanıtın belirlenmesi ve hasta için minimum etkili 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 etkili MİGRYL® dozu kullanılarak yemek sonrası plazma glukoz ve glikozile hemoglobin düzeylerinin normal veya normale yakın düzeylere düşürülmesi olmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

MİGRYL® 100 mg tablet oral uygulama içindir. Her MİGRYL 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 MİGRYL® 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 güvenilirlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

**Geriatrik popülasyon:**

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

ABD'de miglitol klinik çalışmalarındaki toplam kişi sayısından, güvenilirlik analizleri için uygun olan hastaların %24'ü 65 ve %3'ü 75 yaş üzerindedir. Bu kişiler ve daha genç kişiler arasında güvenilirlik ve etkililik 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 MİGRYL® 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 artmasına neden olabilir. Hipoglisemi meydana gelirse bu maddelerin dozunda uygun ayarlama yapılmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

MİGRYL® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.;

- İlacın etkin maddesi olan Miglitol'e 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 MİGRYL® tek başına uygulandığında açlık veya tokluk durumlarında hipoglisemiye neden olmaz. Sülfonilüreler ve insülin hipoglisemiye neden olabilir. Sülfonilüre veya insülin ile kombine kullanılan MİGRYL® tabletler kan şekerinin daha fazla düşmesine neden olduğundan, sülfonilürenin veya insülinin

hipoglisemik potansiyelini artırabilir. Sülfonilüreler veya insülin ile MİGRYL kombine kullanıldığı zaman, sülfonilüre veya insülinin dozunu düşürmek göz önünde bulundurulmalıdır.

Hafiften orta dereceye kadar olan hipoglisemi tedavisinde, emilimi MİGRYL® tarafından gecikmeye uğramamış olan oral glukoz (dekstroz), sukroz (şeker kamışından yapılmış) yerine kullanılmalıdır. MİGRYL® inhibisyonuyla glukoz ve fruktoza parçalanan sukroz, hipoglisemide hızlı bir düzelme sağlanması için uygun değildir. Ciddi hipoglisemilerde glukozun intravenöz yolla uygulanması veya glukagon enjeksiyonu gerekli olabilir.

Kandaki glukozun kontrolünün kaybedilmesi

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

Laboratuvar testleri

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

#### 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 vizitlerinde 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, MİGRYL® 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 100 mg miglitol uygulanmasıyla değişmemiştir.

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

İntestinal adsorbanlar (örn, aktif kömür) ve karbonhidrat parçalayan enzimler içeren sindirim enzimi preparatları (örn, amilaz, pankreatin) MİGRYL®'in 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 MİGRYL® 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 artmasına neden olabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyonlara 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, maternal hiperglisemi, kongenital malformasyonlarla beraber eşlik edebilir ayrıca fetüs, yeni doğan ve annede advers etkiler olabilir. Advers etkileri önlemek amacıyla, gebe kalma öncesinde ve gebelik boyunca önemli ölçüde hipoglisemiye sebep olmadan, maternal kan glukozu ve HbA1c hedef amaca mümkün olduğunca yakın tutulmalıdır.

#### **Gebelik dönemi**

MİGRYL® 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 risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebe kadınlarda miglitol'ün güvenliliği 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 MİGRYL®'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. MİGRYL® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Miglitol'ün 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/Fertilite**

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 fertilite çalışmasında üreme performansı veya üreme yeteneğinde beklenmedik bir etki gözlenmemiştir. Buna ek olarak yavruların yaşama, büyüme, gelişim ve fertilite 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  $\leq 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10.000$ ), 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 semptomları ile ortaya çıkabilir. Komplikasyonlar; Pnömooperituan, 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.

## **Arařtırmalar**

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 reaksiyonların 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik Özellikler**

Farmakoterapötik grup: Alfaglukozydaz inhibitörü.

ATC kodu: A10B F02

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

### **Etki mekanizması**

Sülfonilürelerin aksine MİGRYL® insülin sekresyonunu artırmaz. Miglitol'ün antihiperglisemik etkisi membrana bağlı intestinal  $\alpha$ -glukozyd hidrolaz enzimlerinin bir reversibl inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Membrana bağlı intestinal  $\alpha$ -glukozydaz ince bağırsağın fırçamsı yüzeyinde oligosakkaridler ve disakkaridleri glukoz ve diğer monosakkaridlere hidrolize eder. Diyabetik hastalarda bu enzimin inhibisyonu, geciken glukoz emilimi ve yemek sonrası hiperglisemide azalmaya neden olmaktadır.

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

Miglitol, laktaza karşı minör inhibitör aktiviteye sahiptir ve sonuç olarak önerilen dozlarda laktöz 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 değerlendirilmiştir (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 sağlamıştır, 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 heriki 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 Günde 3 kez 50 mg miglitol	+0.71	---	+24	---
		+0.13	-0.58†	-39	-63†
2 (ABD)	Plasebo Günde 3 kez 50 mg miglitol Günde 3 kez 100 mg miglitol	+0.47	---	+15	---
		-0.22	-0.69†	-52	-67†
		-0.28	-0.75†	-59	-74†
3 (ABD harici)	Plasebo Günde 3 kez 25 mg miglitol Günde 3 kez 50 mg miglitol Günde 3 kez 100 mg miglitol Günde 3 kez 200 mg miglitol‡	+0.18	---	+2	---
		-0.08	-0.26	-33	-35†
		-0.22	-0.40	-45	-47†
		-0.63	-0.81†	-62	-64†
		-0.84	-1.02†	-85	-87†
4 (ABD harici)	Plasebo Günde 3 kez 50 mg miglitol Günde 3 kez 100 mg miglitol	+0.01	---	+8	---
		-0.35	-0.36†	-20	-28†
		-0.57	-0.58†	-25	-33†
5 (ABD harici)	Plasebo Günde 3 kez 100 mg miglitol	+0.32	---	+17	---
		-0.43	-0.75†	-38	-55†

\*Bu çalışmalarda ortalama temel değer %7.54 – 8.72 aralığındadır.

\*\*plasebo grup ortalamasının çıkarıldığı sonuç

†  $p \leq 0.05$

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

### Sülfonilüre 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'nün maksimal dozu ile tedavi altında olan hastaları kapsamıştır. Bu 14-haftalık çalışmanın sonunda, günde 3 kez 50 mg miglitole ek SFÜ ve günde 3 kez 100 mg miglitole ek SFÜ alan hastaların glikolize hemoglobinin (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.

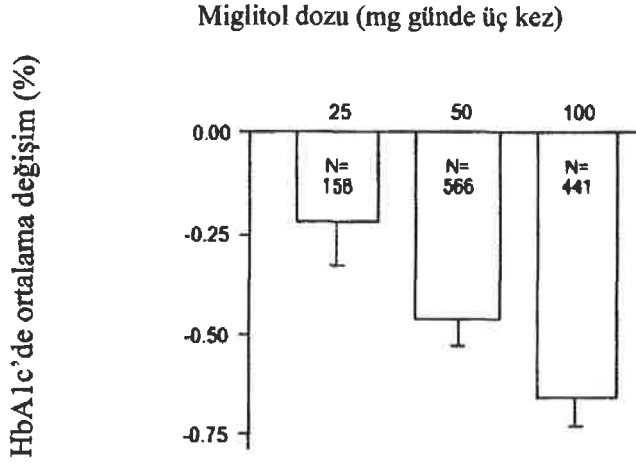
\*\*plasebo grup ortalamasının çıkarıldığı sonuç

† p ≤ 0.05

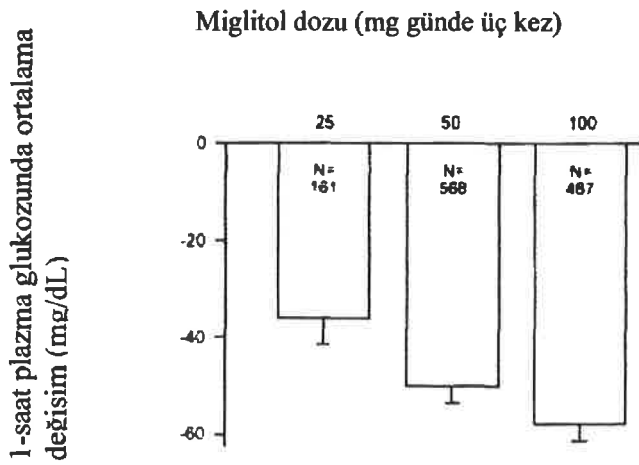
#### Doz cevabı

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

**Şekil 1**  
**HbA1c (%)**  
**Temel değerden 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 değerden 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 tüm dozlarda, bir saat yemek sonrası plazma glukozunda etkisi açısından plasebodan 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:

Miglitol'ün 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. Miglitol'ün sistemik emiliminin terapötik etkisine katkıda bulunduğunu gösteren kanıt yoktur.

### Dağılım:

Miglitol'ün 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. Miglitol'ün 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 güvenlik 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 değerlerine karşılık gelmektedir). İki yıllık sıçan çalışmasında miglitol, EAA'ya göre insanlardaki maksimum maruziyetlere benzer düzeylerde diyet yoluyla uygulanmıştır. Diyet yoluyla miglitol tedavisinden kaynaklanan karsinogenesis kanıtı yoktur.

*In vitro* çalışmalarda, miglitol'ün 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. Fetotoksité 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 toksité çalışmasının doğum bölümünde yüksek dozda bu durum gözlenmemiştir (450 mg/kg). Bunun dışında sıçan gelişimsel toksité ve perinatal-postnatal çalışmalarda yaşama, büyüme, gelişim, davranış veya fertilitéde yan etki mevcut değildi.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin Selüloz (Avicel PH 102)  
Mısır Nişastası  
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**

90 ve 120 tabletlik Al/PVC blister ambalajlarda.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel işlemler**

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**

Ali Raif İlaç San. A.Ş.  
Yeşilce Mahallesi  
Doğa Sokak No:4  
34418 Kağıthane/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

228 / 100

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**