

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİGLİTEC 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Miglitol 50 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:

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

Başlangıç dozu

MİGLİTEC için önerilen başlangıç dozu 25 mg olup bu doz her ana öğün başlangıcında (ilk lokma ile birlikte) 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

MİGLİTEC 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 için MİGLİTEC 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 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 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 MİGLİTEC 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:

MİGLİTEC dozu etkinlik ve toleransa göre bireyselleştirilmeli ve önerilen maksimum doz olan günde üç kez 100 mg dozu aşılmamalıdır. MİGLİTEC her ana öğün başlangıcında (ilk lokma ile) günde üç kez alınmalıdır.

MİGLİTEC tedavisine 25 mg dozuyla başlanılmalı ve dozaj aşağıda tanımlandığı gibi 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 (aşağıya bakınız) MİGLİTEC için terapötik yanıtın belirlenmesi ve hasta için minimum etkin dozun tanımlanması için bir saatlik postprandial 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 MİGLİTEC dozu kullanılarak postprandial plazma glukoz ve Glikozile hemoglobin düzeylerinin normal veya normale yakın düzeylere düşürülmesi olmalıdır.

Uygulama şekli:

MİGLİTEC 50 mg tablet oral uygulama içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek hastalığı olan gönüllülerde MİGLİTEC plazma konsantrasyonları böbrek yetmezliğinin seviyesine bağlı olarak orantısal bir şekilde artmıştır. Uzun süreli klinik deneyler, belirgin böbrek yetmezliği (serum kreatinin $>2,0$ mg/dl) olan diyabetli hastalarda yürütülmemiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda MİGLİTEC kullanılması önerilmemektedir.

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.

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 güvenlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik 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 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 veya insülin alan hastalar:

Miglitol tek başına, hastalara açlık koşullarında verildiğinde bile hipoglisemiye neden olmaz. Sülfonilüre maddeler hipoglisemiye neden olabilir. Herhangi bir klinik çalışmada tek başına sülfonilüre alan hastalarda hipoglisemi insidansına kıyasla sülfonilüre ile kombinasyon halinde MİGLİTEC alan hastalarda hipoglisemi insidansında artış mevcut değildi. Bununla birlikte miglitol bir sülfonilüre veya insülin ile birlikte kullanıldığında kan şekerinde daha fazla azalmaya neden olacaktır. Bu ajanlar hipoglisemi potansiyelini artırabilir. Hipoglisemi meydana gelirse bu maddelerin dozunda uygun ayarlama yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİGLİTEC aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Miglitol, sülfonilürelerin hipoglisemik etkisini artırır, bu nedenle bu ilaçların beraber kullanımı esnasında doz ayarlamasının yapılması önerilmektedir. Miglitol'ün bu etkileri klinik çalışmalar ile gözlemlenmemiştir.

İnsülin kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda hipoglisemi gözlemlenmiştir. Çalışmalarda gözlemlenen akut hipoglisemi şunu düşündürmektedir: Sakkaroz, Miglitol ile tedavi sırasında

yavaş bir şekilde fruktoz ve glikoz monosakkaritlerine dönüşür; bundan dolayı hızlı bir şekilde hipoglisemi durumuna neden olmaktadır. Bu nedenle; hipogliseminin hızla düzelmesi için glikoz kullanılması gerekmektedir.

Hipoglisemi

Etki mekanizmasından dolayı MİGLİTEC tek başına uygulandığında açlık veya tokluk durumlarında hipoglisemiye neden olmaz. Sülfonilüre maddeler hipoglisemiye neden olabilir. Sülfonilüre ile kombine kullanılan MİGLİTEC tabletler kan şekerinin daha fazla düşmesine neden olur, klinik çalışmalarda gözlenmemiş olmasına rağmen sülfonilürelerin hipoglisemik potansiyelini artırabilir. Herhangi bir klinik çalışmada tek başına sülfonilüre alan hastalarda hipoglisemi insidansına kıyasla sülfonilüre ile kombinasyon halinde miglitol alan hastalarda hipoglisemi insidansında (görülme sıklığında) artış olmamıştır. Azdan orta dereceye kadar olan hipoglisemi tedavisinde, emilimi MİGLİTEC tarafından gecikmeye uğramamış olan oral glikoz (dekstroz), sakroz (şeker kamışından yapılmış) yerine kullanılmalıdır. MİGLİTEC inhibisyonuyla Glikoz ve fruktoza parçalanarak sukroz, hipoglisemide hızlı bir düzelmeye sağlanması için uygun değildir. Ciddi hipoglisemilerde glikozun intravenöz yolla uygulanması veya glukagon enjeksiyonu gerekli olabilir. Olası hipoglisemi semptomları: Açlık hissi, terleme, huzursuzluk, paretezi, çarpıntı ve yerinde duramama, halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon, davranış değişiklikleri, algılama bozukluğu, bulanık görme, diplopi (çift görme)'dir.

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 MİGLİTEC'e verdiği yanıt düzenli olarak yapılan kan glikozu 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 %15 ve %25 idi.

Miglitol 100 mg/günde üç kez x 7 gün 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 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, MİGLİTEC 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.

100 m/gün 3 kez x 7 gün 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 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) MİGLİTEC'in etkisini azaltabilir ve eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

12 sağlıklı erkekte eşzamanlı uygulanan antasid, miglitol farmakokinetiğini etkilememiştir. Herhangi bir klinik çalışmada tek başına sülfonilüre alan hastalarda hipoglisemi insidansına kıyasla sülfonilüre ile kombinasyon halinde MİGLİTEC alan hastalarda hipoglisemi insidansında artış mevcut değildir. Bununla birlikte miglitol bir sülfonilüre veya insülin ile birlikte kullanıldığında kan şekerinde daha fazla azalmaya neden olacaktır. Bu ajanlar hipoglisemi potansiyelini artırabilir.

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 ve/veya embriyonal/fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.(bkz.kısım 5.3).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda MİGLİTEC'in 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 MİGLİTEC'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. MİGLİTEC 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 yeteneđi/ 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 $\leq 1/100$); 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, diyare, flatulans

Diyare ve abdominal ağrının insidansı tedavinin devamında azalma eğilimindedir.

Tedavi sonlandırıldığında gastrointestinal yan etkilerde hızlı bir şekilde iyileşme görülür.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü

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

Araştırmalar

Yaygın: Serumda düşük demir (Anormal laboratuvar bulgusu)

Hemoglobinde düşme ve diğer hematolojik endekslerde değişimler eşlik etmemektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

MİGLİTEC doz aşımı durumunda sülfonilüre veya insülinin aksine hipoglisemi meydana gelmeyecektir. Doz aşımı flatulans, diyare ve abdominal rahatsızlıkta geçici artışa neden olabilir.

MİGLİTEC ile ekstra-intestinal etkiler görülmediğinden dozaşımı durumunda ciddi sistemik reaksiyon beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Alfaglukozidaz 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 MİGLİTEC 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 MİGLİTEC insülin sekresyonunu artırmaz. Miglitol'ün 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 MİGLİTEC'in glisemik kontrolü güçlendirme etkisi kombinasyon halinde kullanıldığında sülfonilürelere aditif niteliktedir. Buna ek olarak MİGLİTEC sülfonilürelerin insülinotropik ve kilo artırıcı etkilerini azaltmaktadır.

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

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.

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.

Irk:

Japon gönüllülerde birçok farmakokinetik çalışma yapılmış olup Beyaz ıraktan 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 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 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

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" 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)

240/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ