

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEGLİTİS 100/500 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Miglitol	100 mg
Metformin hidroklorür	500 mg

Yardımcı maddeler:

Potasyum hidrojen karbonat	773,05 mg
Sorbitol (E420)	40,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkte, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

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

Başlangıç Dozu

MEGLİTİS için önerilen standart başlangıç dozu her ana öğün başlangıcında (ilk lokma ile birlikte) alınan günde 3 kez bir tablet MEGLİTİS 25/500 mg'dır. Bununla birlikte, gastrointestinal yan etkilerin minimize edilmesi için tedaviye günde bir kez 25/500 mg dozu ile başlanarak ve kademeli şekilde dozlama sıklığı günde üç sefere artırılarak yarar sağlanabilir. 10-15 gün sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır.

İdame dozu:

Mutad idame dozu günde üç kez 50 mg/500 mg veya 50 mg/850 mg olmakla birlikte bazı hastalarda günde üç kez 100 mg/500 mg veya 100 mg/850 mg dozuna çıkılmasından yarar sağlanabilir. Potansiyel gastrointestinal yan etkilere adaptasyona izin verilmesi için miglitol tedavisine günde üç kez 25 mg/500 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/500 mg dozunun 4-8 hafta uygulanmasından sonra dozaj yaklaşık üç aylık süre için günde 3 kez 50 mg/500 mg veya 50 mg/850 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/500 mg veya 100 mg/850 mg'a artırılabilir. MEGLİTİS'in etken maddelerinden miglitolle yapılan 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/500 mg veya 100 mg/850 mg'a titrasyon ile başka azalma gözlenmezse dozun düşürülmesi düşünülmelidir. Etkin ve tolere edilen doz belirlendiğinde bu doz idame dozu olarak kullanılmalıdır

İnsülin ile birlikte kullanımı:

MEGLİTİS 25/500 mg günde 2-3 kez standart başlama dozuyla verilirken, insülin dozu kan glukoz ölçümleri temel alınarak ayarlanır.

Maksimum Dozaj

Önerilen maksimum miglitol 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. Metforminin önerilen maksimum dozu günde 3 gr' dır. Diğer bir oral antidiyabetik ajandan geçiş yapılacaksa; diğer ilaç kesilmeli ve yukarıda belirtilen dozlarda metformine başlanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

MEGLİTİS dozu etkinlik ve toleransa göre bireyselleştirilmeli ve önerilen maksimum doz olan günde üç kez 100 mg miglitol ve 850 mg metformin dozu aşılmamalıdır. MEGLİTİS her ana öğün başlangıcında (ilk lokma ile) günde üç kez alınmalıdır.

MEGLİTİS tedavisine miglitol dozu 25 mg olacak şekilde 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) miglitol 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 en düşük etkin MEGLİTİS dozu kullanılarak postprandial plazma glukoz ve glikozile hemoglobin düzeylerinin normal veya normale yakın düzeylere düşürülmesi olmalıdır.

Uygulama şekli:

MEGLİTİS 100/500 mg efervesan tablet oral uygulama içindir. MEGLİTİS'i bir bardak suda eritiniz. Sonra bardağı tamamıyla içiniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

MEGLİTİS, serum kreatinin seviyeleri 135 mikromol/l (1,52 mg/dl)'nin üzerindeki erkek hastalarda veya 110 mikromol/l (1,24 mg/dl)'nin üzerindeki kadın hastalarda kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). MEGLİTİS'in etken maddelerinden 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. MEGLİTİS'in etken maddelerinden 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:

Metformin alındığında laktik asidoz riski söz konusu olduğundan, fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda MEGLİTİS kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler, Karaciğer yetmezliği).

Pediyatrik popülasyon:

MEGLİTİS'in etken maddelerinden içeriğindeki miglitolün çocuklarda kullanımının güvenlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarını azaltma potansiyeli nedeniyle MEGLİTİS içeriğindeki metformin dozu, böbrek fonksiyonları temel alınarak ayarlanmalıdır. Gerekli olduğu sürece, düzenli olarak böbrek fonksiyon değerlendirmeleri yapılmalıdır. MEGLİTİS içeriğindeki miglitolün yetişkinler için verilen doz tavsiyeleri, yaşlı hastalar için de geçerlidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metformin hidroklorür, miglitol veya bileşimindeki diğer maddelere hassasiyet
- 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,
- Böbrek yetersizliği veya bozukluğu (serum kreatin düzeyi erkeklerde > 1.5 mg/dL ve kadınlarda > 1.4 mg/dL)
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik prekoma
- Böbrek fonksiyonlarını değiştirmek potansiyeli olan akut durumlar
 - Dehidratasyon
 - Ciddi infeksiyon
 - Şok
 - İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması
- Doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklar
 - Kardiyak veya respiratuar yetersizlik
 - Yakın geçmişte miyokard enfarktüsü
 - Şok
- Hepatik yetersizlik
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm
- Süt verme

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Metformin ile ilişkili

Laktik asidoz

Metformin birikmesine bağlı olarak meydana gelebilen laktik asidoz nadir ancak ciddi (hemen müdahale edilmezse yüksek mortaliteye neden olabilen) bir metabolik komplikasyondur. Laktik asidozun bildirildiği hastalar belirgin böbrek yetmezliği olan diyabet hastalarıdır. Laktik asidozun

insidansı; kontrolü kötü yapılmış diyabet, ketosiz, uzun süreli açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile giden risk arttırıcı durumların iyi kontrol edilmesi ile azaltılabilir.

Tanısı

Abdominal ağrı ve şiddetli asteni gibi sindirim bozuklukları ile birlikte kas krampları gibi spesifik olmayan belirtiler meydana geldiğinde laktik asidoz riski dikkate alınmalıdır.

Laktik asidoz, takiben koma gelişimine yol açan asidoza bağlı dispne, karın ağrısı ve hipotermi ile karakterizedir. Kan pH'sında azalma, 5 mmol/l'nin altında plazma laktat seviyesi, artmış anyon açığı ve laktat/piruvat oranı diagnostik laboratuvar bulgularıdır. Metabolik asidozdan şüpheleniliyorsa tıbbi ürünle yapılan tedavi hemen kesilmeli ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi*).

Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi

Metformin böbrek yolu ile atıldığından, tedaviye başlamadan önce ve daha sonra düzenli olarak kreatinin klirensi (serum kreatinin düzeyleri Cockcroft-Gault formülü kullanarak tahmin edilebilir) belirlenmelidir:

- Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Yaşlı kişilerde ve serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında olan hastalarda yılda en az iki-dört kez

Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonlarının azalabileceği durumlarda, örneğin NSAİİ tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken özellikle dikkat edilmelidir.

İyodlu kontrast maddelerinin uygulanması

Radyolojik görüntüleme intravasküler iyodlu kontrast maddelerin uygulanması, böbrek yetersizliğine neden olabileceğinden metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulamadan sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır.

Cerrahi uygulamalar

Metformin hidroklorür, genel, spinal veya peridural anestezi uygulanan cerrahi girişimden 48 saat önce kesilmelidir. Oral beslenmenin yeniden başlamasından veya cerrahi girişim üzerinden en az 48 saat geçtikten sonra ve normal böbrek fonksiyonları sağlandığı takdirde tedavi tekrar başlatılabilir.

Diğer önlemler

Tüm hastalar günlük doz kullanımında, düzenli olarak karbonhidrat dağılımı içeren diyetlerine devam etmelidirler. Kilo fazlası olan hastalarda enerji kısıtlamalı diyetlerine devam etmeleri gerekir.

Tip II diyabet hastalığı için düzenli olarak olağan laboratuvar testleri takip edilmelidir.

Ayrıca, metformin, tek başına hipoglisemiye neden olmasa da, insülin veya sülfonilürelerle birlikte kullanılacaksa dikkat edilmesi gerekir.

Miglitol ile ilişkili

Miglitol, sülfonilürelerin hipoglisemik etkisini artırır, bu nedenle bu ilaçların beraber kullanımı esnasında doz ayarlamasının yapılması önerilmektedir. Migitol'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 miglitol tek başına uygulandığında açlık veya tokluk durumlarında hipoglisemiye neden olmaz. Sülfonilüre maddeler hipoglisemiye neden olabilir. Sülfonilüre ile kombine kullanılan miglitol 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 miglitol tarafından gecikmeye uğramamış olan oral glikoz (dekstroz), sukroz (şeker kamışından yapılmış) yerine kullanılmalıdır. Miglitol inhibisyonuyla glikoz ve fruktoza parçalanan 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, parezteziler, çarpıntı

ve yerinde duramama, halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon, davranış değişiklikleri, algılama bozukluğu, bulanık görme, diplopi (çift görme)'dir.

Renal bozukluk

Böbrek yetmezliği olan hastalarda miglitolün plazma konsantrasyonu, böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine göre orantılı olarak artmıştır. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >2.0 mg/dL) olan diyabetik hastalarda uzun süreli klinik araştırmalar yürütülmemiştir. Bu nedenle bu tür hastalarda miglitol kullanımı önerilmez.

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

Sorbitol uyarısı

Nadir kalıtımsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Potasyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 7,72 mmol (301,18 mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metformin ile ilişkili

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Alkol:

Akut alkol intoksikasyonunda, özellikle açlık veya malnütrisyon ve karaciğer yetersizliği durumlarında laktik asidoz riski artar.

Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

İyotlu kontrast maddeler:

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riski ile sonuçlanan böbrek yetersizliğine neden olabilir.

Metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının tekrar değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır.

Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:

Glukokortikoidler (sistemik veya lokal uygulama), beta-2 agonistleri ve diüretiklerin intrinsik hiperglisemik aktiviteleri vardır. Bu konuda hasta uyarılmalıdır ve özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümleri yapılmalıdır. Eğer gerekliyse diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın kesilmesinden sonra antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

ACE-inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Eğer gerekliyse diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın kesilmesinden sonra antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

Miglitol ile ilişkili

Birçok çalışmada miglitol ve glibürid arasındaki olası etkileşim araştırılmıştır. Miglitol (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 daha düşük olduğu gözlenmiştir. 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, 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.

100 mg/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 miglitol verildiğinde plaseboya kıyasla %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 anlamlı olarak 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) MEGLİTİS etken maddelerinden miglitolün 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 miglitol 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)

MEGLİTİS'in etken maddelerinden miglitol için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Metforminin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veriler konjenital anomali riskinde bir artış göstermez. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı olarak zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. 5.3 - Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları insanlarda elde edilecek yanıtı her zaman öngörmediğinden MEGLİTİS açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik (gestasyonel veya sürekli) sırasında diyabetin kontrol altına alınamaması perinatal mortalite ve konjenital anomali riskinde artış ile ilişkilidir.

Hamilelik sırasında veya hamilelik planlandığı takdirde diyabet metforminle tedavi edilmemelidir. Buna karşılık insülin, anormal kan glukoz düzeyleri ile seyreden fetal malformasyon riskini azaltmak amacıyla kan glukoz düzeylerini mümkün olduğu kadar normale yakın tutacak şekilde verilmelidir.

Gebe kadınlarda miglitolün güvenilirliği gösterilmemiştir. Vücut yüzey alanı temelinde önerilen maksimum insan maruziyetinin yaklaşık olarak 1.5, 4 ve 12 katına karşılık gelen 50, 150 ve 450 mg/kg dozlarında sıçanlarda gelişimsel toksikolojik çalışmalar yapılmıştır. Tavşanlarda, gözlemlenen insan maruziyetinin yaklaşık olarak 0.5, 3, ve 10 katına karşılık gelen 10, 45 ve 200 mg/kg dozları araştırılmıştır. Bu çalışmalarda miglitole dayandırılabilir fetal malformasyon bulgusuna rastlanmamıştır. İnsan dozunun 3 ve 4 katına varan dozlarda (vücut yüzey alanına dayalı) sırasıyla sıçanlar ve tavşanlara verildiğinde, fertilitenin bozulması veya fetüse zarar

bulgusu ortaya çıkmamıştır. Bu çalışmalarda test edilen en yüksek doz, sıçanlarda 450 mg/kg ve tavşanlarda 200 mg/kg maternal ve/veya fetal toksisiteyi arttırmıştır. Fetotoksiste, sıçan çalışmasında fetal ağırlıkta hafif fakat anlamlı bir azalma, tavşan çalışmasında ise fetal ağırlıkta hafif bir düşüş, fetal iskeletin gecikmiş ossifikasyonu ve cansız fetüs yüzdesindeki artış olarak belirtilmiştir. Sıçanlardaki peri-postnatal çalışmada, NOAEL(No Observed Adverse Effect Level-gözlenebilir herhangi bir istenmeyen etkinin olmadığı seviye), 100 mg/kg (vücut yüzey alanına dayalı olarak, insanlara maruziyetin yaklaşık olarak dört katına karşılık gelen) olmuştur. Ölü doğan yavrularda artış, sıçan peripostnatal çalışmasında yüksek dozda (300 mg/kg) gözlenirken sıçan gelişimsel toksikoloji çalışmasında teslim segmentinde yüksek dozda (450 mg/kg) gözlenmemiştir. Ayrıca, sıçan gelişimsel toksiste de peripostnatal çalışmalarda da sağkalım, büyüme, gelişme, davranış veya fertilité üzerinde de advers etki olmamıştır. Buna rağmen, gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları insanlarda elde edilecek yanıtı her zaman öngörmediğinden miglitol açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Metformin insan sütüyle atılmaktadır. Emzirilen yeni doğan/bebeklerde herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Buna karşın sınırlı veri mevcut olduğundan, metformin tedavisi sırasında emzirme önerilememektedir. Miglitol'un 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. MEGLİTİS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilité

600 mg/kg (vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına göre maksimum insan maruziyetinin yaklaşık 3 katı) kadar yüksek dozlarda metformin uygulandığında erkek veya dişi sıçanlarda fertilité etkilenmemiştir.

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. Hastalar hipoglisemi oluşma riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bu reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına (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 $[< 1/10,000]$ veya sıklığı bilinmeyen) göre verilmektedir.

Aşağıdaki listede miglitol ve metformin etken maddelerinin istenmeyen etkileri beraber verilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

(Metformin ile yapılan uzun süreli tedavi, B₁₂ vitamini emiliminde azalmayla ilişkilendirilmiştir; bu durum çok seyrek olarak klinik açıdan B₁₂ vitamini eksikliğiyle sonuçlanabilir (örneğin, megaloblastik anemi)

Çok seyrek: Laktik asidoz, Vitamin B₁₂ eksikliği

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tad alma bozukluğu

Gastrointestinal hastalıkları

(Gastrointestinal belirtiler arasında bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı yer alır. Bu belirtiler sıklıkla daha yüksek dozlarda ve tedavinin başlangıcında meydana gelmekte ve çoğu vakada kendiliğinden iyileşmektedir.)

Çok yaygın: Kusma, mide bulantısı, diyare, karın ağrısı ve iştahsızlık, abdominal ağrı, diyare, flatulans.

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon bozuklukları, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok seyrek: Ürtiker, eritem, prürit

Yaygın: Deri döküntüsü

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

Araştırmalar

Yaygın: Serumda düşük demir (Anormal laboratuvar bulgusu)

Hemoglobinde düşme ve diğer hematolojik endekslerde değişimler eşlik etmemektedir.

Pediyatrik Popülasyon:

10-16 yaş arası çocuklarda, bir yıl boyunca yayınlanmış ve satış sonrası veriler ile kontrol edilmiş kliniksel çalışmalara dayanarak, yan etkiler yetişkinlerde görülen yan etkiler ile benzerlik göstermektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İleri derecedeki metformin doz aşımı tıbbi aciliyeti olan ve hastanede tedavi edilmeyi gerektiren laktik asidoza yol açabilir. Doz aşımı olduğunda, hastanın klinik durumuna göre belirlenecek uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

85 grama kadar çıkan miktarlarda alınan metformin ile hipoglisemi görülmezken, aynı koşullardalaktik asidoz meydana gelmiştir. Metformin, iyi hemodinamik koşullar altında 170 ml/dakika'ya kadar çıkan bir klerensle diyaliz yoluyla uzaklaştırılabilir.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik özellikler

Metformin

Farmakoterapötik grup: Biguanidler

ATC kodu: A10BA02

Etki mekanizması:

Metformin hem bazal, hem de postprandial plazma glukoz düzeylerini düşüren antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir. İnsülin salgısını stimüle etmemekte ve böylece hipoglisemiye neden olmamaktadır.

Metformin üç mekanizma ile etki edebilmektedir:

- Glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonuyla hepatik glukoz üretimini azaltarak
- Kaslarda insülin duyarlılığını hafif derecede artırarak, periferik glukoz alımı ve kullanımını iyileştirerek
- İntestinal glukoz emilimini geciktirerek.

Metformin glikojen sentaza etki ederek intrasellüler glikojen sentezini stimüle etmektedir. Metformin spesifik membran glukoz taşıyıcısı tiplerinin taşıma kapasitesini artırmaktadır (GLUT-1 ve GLUT-4).

İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak metforminin lipid metabolizması üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: Metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmektedir.

Miglitol

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 desoksinojirimsin türevidir. Plazma glukozundaki azalma sonucunda Miglitol, 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 miglitol insülin sekresyonunu artırmaz. Miglitol'ün antihiperglisemik etkisi membrana bağlı intestinal α -glukozid hidrolaz enzimlerinin bir reversibl inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Membrana bağlı intestinal α -glukozidaz ince bağırsağın fırçamsı yüzeyinde oligosakkaridler ve disakkaridler glukoz ve diğer monosakkaridlere hidrolize eder. Diyabetik hastalarda bu enzimin inhibisyonu, geciken glukoz emilimi ve postprandial hiperglisemide azalmaya neden olmaktadır.

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

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

Klinik etkinlik:

Diyetle yeterince kontrol edilemeyen tip 2 diyabet poliklinik hastalarının glisemik kontrolünü düzeltmede, miglitol+metformin kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 324 tip 2 diyabetli hasta, 8 haftalık bir plasebo ile ön hazırlık tedavisi aldıktan sonra 36 hafta boyunca sadece plasebo, sadece miglitol, sadece metformin ya da miglitol+metformin tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. Miglitol günde 3 kere 100 mg titre edilmiş, metformin ise günde 3 kere 500 mg dozunda alınmıştır. Miglitol+metformin kombinasyon tedavisi ile HbA_{1c} değerlerinde meydana gelen değişim ile plasebo kullanımı sonucu oluşan değişim arasındaki fark -% 1,78 iken, metformin monoterapisi sonucu oluşan değişim ile plasebo sonucu oluşan değişim arasındaki fark -% 1,25 olmuştur (P= 0,002). Ayrıca metformin monoterapisine göre miglitol+metformin kombinasyonu, açlık plazma glukozu (- 44,8 mg/dl vs - 20,4 mg/dl; P= 0,0025), 2 saatlik postprandiyal glukoz eğri altındaki alanı (- 59,0 mg/dl vs - 18,0 mg/dl; P= 0,0001) ve tedaviye yanıt oranı (% 70,6 vs % 45,52; P= 0,0014) değerlerinde daha iyi sonuçlar meydana getirmiştir. Tüm tedaviler iyi tolere edilmiştir. Sonuç olarak tip 2 diyabetli hastalarda miglitolün metforminle kombinasyonu, metformin monoterapisine göre daha iyi glisemik düzelme meydana getirmiştir.

Başka bir çalışmada sadece diyet ve metformin tedavisi ile yeterince kontrol edilemeyen (HbA_{1c} değerleri % 7,5 ile % 10,5 arasında) tip 2 diyabetli poliklinik hastalarında, miglitolün plaseboya göre etkinlik ve güvenilirliğini araştırılmıştır. Diyet ve metforminle (1500-2250 mg/gün) tedavi edilen hastalar, 32 hafta boyunca miglitol ya da plasebo ilave tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. Dozlar 4 hafta boyunca günde 3 defa 25 mg miglitol, sonraki 12 hafta boyunca günde 3 defa 50 mg miglitol, sonraki 16 hafta boyunca günde 3 defa 100 mg miglitol; ya da aynı süreç ve dozlarda plasebo alınacak şekilde titre edilmiştir. Tedavi amaçlı analiz için, 152 hasta mevcuttur. Metformin tedavisine plasebo eklenmesine göre, metformine miglitolün eklendiği durumda HbA_{1c} değerlerinde anlamlı oranda azalma meydana gelmiştir (miglitol tedavi etkinliği -% 0,21, plasebo tedavi etkinliği +% 0,22; $p= 0,011$). Postprandiyal plazma glukoz değerlerindeki azalma her 2 grupta da anlamlı oranda olmuş; fakat miglitol/metformin grubunda daha fazla olmuştur (tedavi sonunda, doz ayarları miglitol için 13,8 mmol/l vs plasebo için 15,8 mmol/l; $p= 0,0007$). Miglitol/metformin grubunda advers olayların görülme sıklığı, plasebo grubundan sadece % 8 oranında fazla olmuştur. Hipoglisemi vakası görülmemiştir. Sonuç olarak tip 2 diyabeti yeterince kontrol edilemeyen hastaların diyet ve metformin tedavisine, etkin ve güvenilir bir ilaç olarak miglitol eklenebileceği ve miglitolün HbA_{1c} ve postprandiyal plazma glukoz değerlerini anlamlı oranda azaltarak, glisemik kontrolü düzelttiği belirtilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Metformin

Emilim:

Oral metformin uygulamasının ardından, 2.5 saat içinde t_{maks} değerine erişilmektedir. 500 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı deneklerde yaklaşık %50 ila %60'tır. Oral dozun ardından dışkıyla atılan emilmemiş fraksiyon %20 ila %30 oranındadır.

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilirdir ve tamamlanmamıştır. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Mutad metformin dozlarında ve dozlam programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 24-48 saat içinde erişilmekte ve bunlar genellikle 1 $\mu\text{g/ml}$ 'den düşük olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}) maksimum dozlarda dahi 4 $\mu\text{g/ml}$ 'i

geçmemiştir. Gıda alımı metformin emilimini boyutunu azaltmakta ve bir miktar geciktirmektedir. 850 mg'lık bir dozun uygulamasının ardından, %40 daha düşük plazma pik konsantrasyonu, %25 daha düşük EAA değeri ve pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen sürede 35 dakikalık bir gecikme gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlere bağlanmaktadır. Pik kan düzeyleri, pik plazma düzeylerinden düşüktür ve hemen hemen aynı zamanda görülmektedir. Kırmızı kan hücreleri büyük ihtimalle dağılımın ikinci kompartmanını temsil etmektedir. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63 - 276 litredir.

Metabolizma:

Metformin değişmemiş halde idrarla atılmaktadır. İnsanlarda herhangi bir metabolite rastlanmamıştır.

Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi > 400 ml/dak'dır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral uygulamayı takiben, belirgin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6.5 saattir. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, renal klerens kreatininle orantılı olarak azalmakta ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü de uzayarak plazma metformin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilirdir ve tamamlanmamıştır. Metformin tabletin, 500 mg - 1550 mg ile 850 mg - 2550 mg'a kadar olan dozları kullanılarak yapılan çalışmalar, doz arttıkça doz orantısallığında azalma göstermektedir. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Miglitol

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.

Hastalarda karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Metformin

Böbrek fonksiyonlarında azalma (ölçülen kreatinin klerensi esas alınarak) olan hastalarda, metforminin plazma ve kan yarı ömrü uzamakta, renal klerensi ise kreatinin klerensindeki düşüşle orantılı olarak azalmaktadır. Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (serum kreatin düzeyi erkeklerde > 1,5 mg/dL ve kadınlarda > 1,4 mg/dL) kullanılmamalıdır.

Miglitol

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:

Metformin

Karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş herhangi bir metformin farmakokinetik çalışması bulunmamaktadır.

Miglitol

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

Pediyatrik popülasyon:

Metformin

Tek doz çalışma: Çocuklarda 500 mg'lık tek dozu takip eden farmakokinetik profil, sağlıklı erişkinlerde gözlenenle benzer bulunmuştur.

Çoklu doz çalışma: Tüm veriler sadece tek bir çalışmadan elde edilmiştir. Çocuklarda ve ergenlerde, 7 gün boyunca günde iki kez 500 mg dozlarında tekrarlanan uygulamanın neticesinde, maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve sistemik maruziyet (EAA_{0-t}), 14 gün boyunca günde iki kez 500 mg dozunda ilaç alan erişkin diyabetiklerle kıyaslandığında %33-%40 daha düşüktür. Dozlar, kan glukoz düzeyleri kontrollerine göre bireysel olarak ayarlandığı için, bu sonuçların klinik uygunluğu kısıtlıdır.

Miglitol

Veri mevcut değil.

Yaşlılarda:

Metformin

Sağlıklı yaşlılar üzerinde metformin ile yapılmış kontrollü farmakokinetik çalışmalarından elde edilen sınırlı veriler, sağlıklı genç deneklerle karşılaştırıldığında toplam plazma klerensinin azaldığını, yarı ömrün uzadığını ve C_{maks} 'ın arttığını göstermektedir. Elde edilen bu verilere dayanarak, yaşlılıkla birlikte metformin farmakokinetiğinde meydana gelen değişikliğin büyük ölçüde renal fonksiyonlardaki değişiklikten kaynaklandığı gözlenmektedir. Kreatin klerensi ölçümü renal fonksiyonların azalmadığını gösterdiği durumların dışında, metformin tedavisine 80 yaş üstü hastalarda başlatılmamalıdır.

Miglitol

Veri mevcut değil.

Cinsiyet:

Metformin

Metforminin farmakokinetik parametreleri, normal denekler ve tip 2 hastaları arasında önemli derecede fark göstermemiştir (erkek=19, kadın=16). Benzer şekilde, tip 2 diyabet hastaları üzerinde yapılan kontrollü klinik deneylerde, metformin hidroklorürün antihiperglisemik etkisi erkek ve kadında karşılaştırılabilir çıkmıştır.

Miglitol

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

İrk:

Metformin

Metforminin ırka göre farmakokinetik parametreleri üzerine yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Miglitol

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

Metformin

Klinik öncesi güvenlik verileri bilinen güvenilirlik, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisite, genotoksisite, karsinojenik potansiyal ve reproduktif toksisite çalışmalarına dayanarak herhangi bir tehlike olmadığı ispat edilmiştir.

Miglitol

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 karsinojenisite kanıtı yoktur.

İn 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. 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

Sitrik asit anhidr

Potasyum hidrojen karbonat

PEG 6000

P.V.P.K-30

Limon aroması

Sorbitol (E420)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 efervesan tablet PE/Alüminyum/PET ambalajlarda ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Salutis İlaç San. Tic. Ltd. Şti

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No: 2/2

Zeytinburnu/İSTANBUL

Tel: 0 212 481 83 05

Fax: 0 212 481 83 05

e-mail: info@salutisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

247/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.01.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ