

# 米格列醇片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

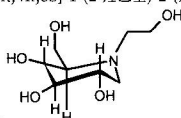
通用名称:米格列醇片

英文名称:Miglitol Tablets

汉语拼音:Migeliexun Pian

【成份】本品活性成份为米格列醇,化学名称:[2R,3R,4R,5S]-1-(2-羟乙基)-2-(羟甲基)-3,4,5-吡啶三醇。

化学结构式:



分子式: $C_8H_{17}NO_5$

分子量:207.23

【性状】本品为薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】米格列醇单独使用可以作为配合饮食控制的辅助手段,以改善单纯饮食控制不佳的2型糖尿病患者的血糖控制。如果饮食疗法单独配合米格列醇或者磺酰脲类无法达到满意的血糖控制效果时,米格列醇也可与磺酰脲类药物合用。当二者配合使用时,会产生累加效应,这可能是因为二者的作用机制不同。

在2型糖尿病患者治疗的开始阶段,节制饮食是首选的治疗手段。限制热量摄取,控制体重对于肥胖糖尿病患者是必须的。单纯合理的饮食控制就可控制血糖以及高血糖症状,同时也应重视恰当的身体锻炼。如果这种治疗无效,可考虑使用米格列醇。但医生和患者都应注意米格列醇是作为配合饮食疗法的一种辅助手段而非其替代品,也就是说它不能作为一种避免节制饮食的方便方法来使用。

【规格】50mg

【用法用量】糖尿病患者使用米格列醇或其它降糖药都无固定的剂量。米格列醇的剂量必须参照其疗效与病人耐受量具体而定,但不可超过最大推荐量(100mg,每日3次)。米格列醇每次于正餐开始时服用,每日3次,从25mg开始并按下述方法逐渐加量,以便获得既能减轻胃肠道的不良反应又能控制高血糖症状的最小有效剂量。治疗开始阶段及剂量增加时,以餐后1小时血糖作为米格列醇疗效指标来确定患者的最小有效量,其后,约3个月左右检测一次糖化血红蛋白。无论在米格列醇单独使用还是与磺酰脲类药物联用情况下,治疗目标都是通过米格列醇的最小有效使用量来达到恢复患者正常餐后血糖及糖化血红蛋白水平为最终目的。

初始剂量:推荐的初始剂量为25mg,每日正餐开始时服用,每日3次。然而为了减轻胃肠道的不良反应,有的患者在开始时采用25mg,每日1次的用药方法,此后逐渐增加给药次数直到每日3次。

维持剂量:米格列醇的维持量是50mg,每日3次。为了改善使用米格列醇时患者胃肠道的不良反应,建议采用从25mg,每日3次,即最低有效量开始,然后逐渐加量的给药方式。使用米格列醇25mg,每日3次4-8周后,剂量应增至50mg,每日3次,维持时间大约3个月,随后应检测糖化血红蛋白水平。若此时糖化血红蛋白水平未达到满意程度,剂量增至100mg,每日3次,即最大推荐剂量。对照试验汇总数据显示了糖化血红蛋白和餐后1小时血糖在推荐剂量范围内的变化趋势。然而,在上述试验中未进行针对高血糖控制方面的量效研究。若服用米格列醇(100mg,每日3次)后,餐后血糖或糖化血红蛋白水平未见进一步降低则要考虑减量。一旦找到了有效耐受量,就应维持此剂量。

最大剂量:米格列醇最大推荐剂量是100mg,每日3次。临床试验证明服用更大剂量米格列醇(200mg,每日3次)虽可增加高血糖症状的控制效果,但同时也会增加其胃肠道不良反应的发生率。

与磺酰脲类药物合用:磺酰脲类药物可引起低血糖症。临床验证米格列醇联用磺酰脲类药物与单用磺酰脲类药物相比,并不增高低血糖症的发生率。然而二者联用可引起血糖的进一步降低,并提高低血糖症发生的风险性,其原因可能是二者产生的累加效应所致。若发生低血糖症,应及时调整药物的剂量。

【不良反应】胃肠道反应:胃肠道症状是米格列醇最常见的不良反应。在美国一项使用安慰剂的对照试验中表明,服用米格列醇(25mg,每日3次)的962名患者中腹痛、腹泻、胃胀气的发生率分别为11.7%、28.7%和41.5%,而相应安慰剂组中603名患者上述症状发生率分别为4.7%、10%和12%。其中腹痛和腹泻的发生率会随着持续给药而有所减轻。

皮肤反应:使用米格列醇时皮疹发病率为4.3%,而相应的安慰剂组为2.4%。皮疹通常是暂时性的。实验室指标异常:使用米格列醇的患者血清铁含量降低,其发生率(9.2%)高于安慰剂组(4.2%)。但是大多数病人都是暂时性的,且不伴有血色素降低和其它血液学指标的异常。

【禁忌】糖尿病酮症酸中毒;炎性肠病,结肠溃疡,不全性肠梗阻,有肠梗阻倾向的患者;慢性肠道疾病伴有明显胃肠功能紊乱,或伴有可能会进一步加重出现肠胀气情况的患者;对该药物或其成份过敏者。

【注意事项】一般事项:低血糖症:由于米格列醇本身的作用机理使得单独用药时不会引起餐后或快速低血糖症,而磺酰脲类药物可引起低血糖症。由于米格列醇可以增强磺酰脲降血糖的效力,因此二者合用会进一步加重血糖的降低,但这一点还未得到临床实验的证实。由于口服葡萄糖,其吸收不受米格列醇抑制,故治疗轻中度低血糖症通常采用口服葡萄糖而非蔗糖。米格列醇可抑制蔗糖水解为葡萄糖或果糖,因此蔗糖不宜作为快速纠正低血糖症的药物来使用。严重的低血糖症需要静脉滴注葡萄糖或注射胰高血糖素来纠正。

血糖控制不佳:当糖尿病患者处于发热、外伤、感染或手术等应激状态时,会产生暂时性的血糖控制不佳,此刻必须暂时应用胰岛素治疗。

肾损害:在肾损害患者中,米格列醇血清浓度随着肾损害和肾功能降低的程度成比例的上升。尚未进行针对伴有严重肾功能低下的糖尿病患者(肌酐 $>2.0\text{mg/dl}$ )的长期临床试验。因此,对于这些病人不推荐使用米格列醇。

患者知情情况:应向患者提供下列信息:米格列醇应在每顿正餐开始时服用,每日3次,口服。同时进行饮食控制,适当锻炼以及定期血糖/尿糖的检测是非常重要的。

米格列醇本身不引起低血糖症,即使在空腹时服用也一样。然而,磺酰脲类药物和胰岛素则可引起低血糖甚至出现危及生命的低血糖症。由于米格列醇与磺酰脲或胰岛素联用时将加重血糖的降低。因此可能会加大这些药物导致低血糖症的风险性。低血糖症风险及其症状、治疗以及发展趋势都应为医生和患者家属所了解。由于米格列醇能抑制食用糖分解,故而D-葡萄糖应常备以便及时治疗因米格列醇与磺酰脲或胰岛素联用而导致的低血糖。米格列醇如果产生副作用,通常是在治疗开始几周内。临床症状多表现为轻中度的剂量依赖性的胃肠功能紊乱,如胃胀、稀便、腹泻或腹部不适。但以上症状出现的频率及强度常会随着时间而逐渐减轻。停药可立即缓解上述症状。实验室检查:米格列醇的治疗效应可由定期血糖检测来监控。糖化血红蛋白水平测定被作为长期控制高血糖症状的监控指标。

【孕妇及哺乳期妇女用药】本品没有在妊娠妇女进行安全性试验的资料。对动物进行试验,应用大于人体3.4倍剂量的本品到大鼠和兔身上,均未发现生育损害或胎儿毒性。在本研究中的最大剂量:大鼠450mg/kg,兔200mg/kg时均会增加对母体和/或胎儿的毒性。此外在大鼠围产期和发

毒理研究中均没有发现本品对于下一代生存、生长、发育、行为、生育有不利的影响。由于动物试验不能完全预测人体反应,故只有确实需要时方可在孕妇使用。本品分泌至人乳中的浓度非常小,给予母亲剂量100mg,全部分泌至乳汁中仅为0.02%,估计哺乳婴儿接受的剂量约为母亲剂量的0.4%。尽管本品分泌至人乳的量非常低,但仍不推荐给哺乳期妇女使用。

**【儿童用药】** 本品对儿童的安全性和有效性没有被证实。

**【老年用药】** 在美国进行的临床试验总数中,确定安全性的病例中大于65岁者占24%,大于75岁者占3%,其有效性与安全性的差别在青年人及老年人之间并不显著。

一项试验研究了米格列醇在老年男性与青年男性中药代动力学的改变(每组n=8),研究发现剂量为100mg,每日3次,连续3天,二组无显著性差异。

**【药物相互作用】** 几项研究发现米格列醇与格列本脲之间可能存在相互作用。6名健康受试者在经过6天米格列醇用药后(先经过100mg,每日3次,连续2天,然后50mg,每日3次,连续4天)给予单一剂量的格列本脲5mg,格列本脲的血药峰值浓度C<sub>max</sub>和24小时曲线下面积(AUC值)分别降低17%和25%。研究还发现对于服用格列本脲3.5mg/日的糖尿病患者,如果给予100mg米格列醇/安剂,每日3次,连续7天,米格列醇联用组中格列本脲的AUC均值降低18%,但与安剂组相比无统计学意义。一项美国临床试验提供了米格列醇与格列本脲联用具有潜在相互作用的进一步信息。此项试验中,给予患者米格列醇/安剂,这些病人在此前后都在进行10mg格列本脲,2次/日的治疗。在6个月及1年的随访中发现,联用米格列醇(100mg,每日3次)的患者其格列本脲的C<sub>max</sub>均值比单用格列本脲患者分别降低16%和8%。然而,以上差异并无统计学意义。因此,虽然米格列醇与格列本脲联用具有降低AUC和C<sub>max</sub>趋势,但以上三项研究都无法证实二者具有肯定的相互作用。在健康受试者中进行了米格列醇(100mg,每日3次,连续7天)对二甲双胍(1000mg单剂量)药代动力学影响的研究,结果表明米格列醇联用组二甲双胍的AUC和C<sub>max</sub>比安剂组降低了12%-13%,但结果无统计学意义。在一项健康受试者的研究中还发现,当米格列醇(50mg或100mg,每日3次)与地高辛联用时,分别使用地高辛血浆浓度下降19%和28%。然而在服用地高辛的糖尿病患者中,其血浆浓度不会因联用米格列醇(100mg,每日3次,连续14天)而改变。其它在健康受试者中进行的试验证实了米格列醇可使雷尼替丁和普萘洛尔的生物利用度分别下降60%和40%。而对华法林和硝苯地平的药理学或药理学参数无明显影响。肠吸附剂(如炭粒)和消化酶制剂包括碳水化合物分解酶(如淀粉酶,胰液素)都可降低米格列醇的作用,因此不宜联用。在12名健康男性受试者中发现,制酸剂并不影响米格列醇的药代动力学参数。

**【药物过量】** 与磺酰脲类药物及胰岛素不同,过量使用米格列醇不会导致低血糖症。但可能会引起暂时性的胃胀气,腹泻和腹部不适,由于米格列醇尚未发现其它肠道外症状,预计过量的米格列醇可能不会引起严重的全身系统反应。

**【药理毒理】** 米格列醇属于氧化还原酶生物,它可延迟摄入的糖份的消化吸收,从而导致餐后血糖浓度只有轻微升高,因此能降低血糖。米格列醇可降低II型糖尿病患者的糖化血红蛋白水平。糖化血红蛋白代表既往一段时间的平均血糖浓度,它反映了全身的非酶蛋白糖基化作用。

作用机制:与磺酰脲类药物不同,米格列醇不刺激胰岛素分泌。米格列醇的抗高血糖作用机制为可逆性抑制肠黏膜上的α-葡萄糖苷酶。小肠刷状缘的α-葡萄糖苷酶将低聚糖和二糖水解为葡萄糖和其它单糖类。对糖尿病患者的,通过抑制此酶的作用延迟了糖的吸收,降低了餐后高血糖。因为米格列醇作用机制不同于磺酰脲类,故二者合用时,可增强降低血糖的作用。此外,它可减轻磺酰脲类促胰岛素分泌和增加体重的作用。米格列醇对乳糖分解酶素有较小的抑制作用。因此,在所推荐的剂量下,不会导致乳糖不耐受。

毒理研究:米格列醇500mg/kg饲养小鼠21个月(以AUC计相当于成人暴露量的5倍多),对大鼠则给以相当于人体最大暴露量的米格列醇饲养2年。以上二项试验中均未发现口服米格列醇具有致癌作用。

体外实验证明,米格列醇在埃姆斯(Ames)和真核正向回复突变试验(CHO/HGPRT)中均无致突变作用,且在小鼠微核试验中无任何断裂作用,显性致死试验中也无遗传性变化。给予Wistar大鼠米格列醇300mg/kg(按体表面积计约为成人最大暴露剂量的8倍),结果表明雌性和雄性大鼠均无生殖能力异常表现。此外,其后代的存活、生长、发育及受胎能力均未受影响。致畸作用:米格列醇对孕妇的安全性评价尚未进行。已完成了小鼠50,150和450mg/kg(按体表面积计,分别相当于成人最大推荐剂量的1.5,4和12倍)三个剂量的长毒试验;对兔进行了10,45和200mg/kg(分别相当于成人剂量的0.5,3和10倍)三个剂量的试验。以上试验均显示出米格列醇无致畸作用。当对兔和大鼠使用米格列醇的剂量为成人剂量的4和3倍时,动物受精能力及胚胎未见受损。但在以上试验中,当使用最大剂量即450mg/kg之于大鼠和200mg/kg之于兔时则对母体和(或)幼仔有毒性作用。胚胎毒性在大鼠试验中通过轻微而非明显的幼仔体重减轻表现出来。而在兔试验中则表现为幼仔体重减轻,骨化延迟以及存活率降低。在对大鼠的围产期试验中,NOAEL(未出现毒理反应剂量)为100mg/kg(相当于成人剂量的4倍)。但在妊娠大鼠长毒试验中,300mg/kg用量时则出现死胎率升高现象,而在450mg/kg用量时却未见该现象;大鼠长毒及围产期试验中,幼仔在存活、出生、发育、行为及生殖方面未表现出不利反应。然而还没有进行充分的人体妊娠试验。由于动物生殖试验结果并不能完全预测人体反应,因此只有在确实需要时方可使用该药。

**【药代动力学】** 吸收:米格列醇的吸收在高剂量下达到饱和,剂量为25mg时可完全吸收,而剂量为100mg时只能吸收50%-70%。无论何种剂量,它都是在服药后2-3小时达到血药浓度最高值。没有证据表明米格列醇的全身吸收有助于提高它的治疗作用。分布:米格列醇的蛋白结合率很低(<4.0%);米格列醇的分布体积在0.18L/kg,主要在细胞外液。代谢:米格列醇在人体内和所研究的任何一种动物体内不进行代谢。在血浆、尿液和粪便中检测不出代谢物,这表明该物质无系统代谢和进入系统前代谢。排泄:米格列醇以原形自肾脏排泄。因此,给予25mg剂量,大于95%的药量在24小时内可在尿中回收。由于不完全的生物利用度,若给予大于25mg的剂量,从尿液中累积回收率稍微低一些。米格列醇的消除半衰期约为2小时。

特殊人群:肾脏损害的患者:由于米格列醇主要由肾脏排泄,故其在有肾脏损害的患者体内会出现蓄积,肌酐清除率小于25ml/min的患者服用25mg,每天3次,比肌酐清除率大于60ml/min的患者的米格列醇血药浓度高两倍多。因为米格列醇是局部起作用,所以通过调整剂量来纠正增高的血药浓度是不可行的。对肌酐清除率小于25ml/min的患者的用药安全性尚未确立。肝脏损害的患者:与健康受试者相比,肝硬化患者的米格列醇的药代动力学没有变化。因为米格列醇不经肝脏代谢,肝脏的生物转化功能没有影响。性别:在相同体重条件下,男性和女性的米格列醇药代动力学相差不大。种族:一些对日本和高加索人受试者的药代动力学研究表明,两者的结果相近。一项对黑人和高加索人健康受试者的研究提示,当服用相同剂量50mg时,比较其药效学,结果他们的葡萄糖和胰岛素效应相似。

**【贮藏】** 遮光,密封,25℃以下保存。

**【包装】** 铝塑包装,10片×2板/盒;10片×3板/盒。

**【有效期】** 24个月。

**【执行标准】** YBH05642007

**【批准文号】** 国药准字H20074195



持有人:浙江医药股份有限公司

持有人地址:浙江省绍兴滨海新城致远中大道168号

生产企业:浙江医药股份有限公司新昌制药厂

生产地址:浙江省新昌县城关镇新昌大道东路98号

网址:www.zmc-china.com 邮编:312366

电话:0575-86026388 传真:0575-86026388