

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mirovian 500 mg
Mirovian 850 mg
Mirovian 1000 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta lieku Mirovian 500 mg obsahuje 500 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 390 mg metformínu.

Každá filmom obalená tableta lieku Mirovian 850 mg obsahuje 850 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 662,9 mg metformínu.

Každá filmom obalená tableta lieku Mirovian 1000 mg obsahuje 1000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Mirovian 500 mg filmom obalená tableta:

Biela, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta. Na jednej strane tablety je vyrytá deliaca ryha v tvare V. Priemer tablety je približne 12 mm. Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Mirovian 850 mg filmom obalená tableta:

Biela, podlhovastá filmom obalená tableta. Na oboch stranách tablety je vyrytá deliaca ryha v tvare V. Rozmery tablety sú približne 19 x 8,7 mm. Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Mirovian 1000 mg filmom obalená tableta:

Biela, podlhovastá filmom obalená tableta. Deliace ryhy sú vyryté na oboch stranách tablety, na jednej strane v tvare V. Rozmery tablety sú približne 19 x 10 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetes mellitus 2. typu, hlavne u obéznych pacientov, ak sa diétou a cvičením nedosiahne adekvátna kontrola glykémie.

- U dospelých sa môže Mirovian použiť ako monoterapia, alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.
- U detí vo veku viac ako 10 rokov a u dospievajúcich sa môže Mirovian použiť ako monoterapia alebo v kombinácii s inzulínom.

Použitie metformínu ako lieku prvej voľby u obéznych dospelých pacientov s diabetom 2. typu po zlyhaní diéty znižuje výskyt diabetických komplikácií (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min)

Monoterapia a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami

Zvyčajná začiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu 2- alebo 3-krát denne, podaná počas jedla alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch má byť dávka upravená na základe výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

Najvyššia odporúčaná dávka metformínium-chloridu je 3 g denne, podaná v troch rozdelených dávkach.

Ak sa plánuje prechod z iného perorálneho antidiabetika: ukončíte liečbu pôvodným liekom a začnete liečbu metformínom vo vyššie uvedenej dávke.

Kombinácia s inzulínom

Metformín a inzulín je možné v liečbe kombinovať, aby sa dosiahla lepšia kontrola glykémie.

Metformínium-chlorid sa podáva vo zvyčajnej začiatkovej dávke 500 mg alebo 850 mg 2- alebo 3-krát denne, zatiaľ čo dávkovanie inzulínu sa prispôsobí na základe výsledkov vyšetrení glykémie.

Starší pacienti

Vzhľadom na možnosť zníženej funkcie obličiek u starších pacientov je potrebné dávkovanie metformínu prispôbiť podľa výsledkov vyšetrenia renálnych funkcií. Pravidelné hodnotenie renálnych funkcií je nevyhnutné (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každých 3-6 mesiacov.

GFR (ml/min)	Celková maximálna denná dávka (rozdelená na 2-3 denné dávky)	Ďalšie uváženie
60-89	3 000 mg	Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.
45-59	2 000 mg	Pred zvážením začiatku liečby metformínom je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Začiatková dávka je nanajvýš polovica maximálnej dávky.
30-44	1 000 mg	
< 30	-	Metformín je kontraindikovaný.

Pediatrická populácia

Monoterapia a kombinácia s inzulínom

- Mirovian sa môže podávať deťom starším ako 10 rokov a dospievajúcim.
- Zvyčajná začiatková dávka je 500 mg alebo 850 mg metformínium-chloridu jedenkrát denne, podaná počas alebo po jedle.

Po 10 až 15 dňoch má byť dávka upravená na základe výsledkov glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu. Najvyššia odporúčaná denná dávka metformínium-chloridu je 2 g, rozdelená do 2 alebo 3 dávok.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na metformín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetická pre-kóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne ochorenia, ktoré môžu potenciálne ovplyvniť renálne funkcie ako: dehydratácia, závažná infekcia, šok.
- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu (predovšetkým akútne alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), napr. dekompenzované srdcové zlyhávanie, respiračné zlyhávanie, nedávny infarkt myokardu, šok.
- Hepatálna insuficiencia, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiopulmonálnom ochorení či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné použitie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dýchaním, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať užívať, pozri časť 4.3.

Srdcové funkcie

U pacientov so srdcovým zlyhávaním je väčšie riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. Pacienti so stabilným chronickým srdcovým zlyhávaním môžu užívať metformín iba vtedy, ak sa pravidelne monitorujú ich srdcové a renálne funkcie.

U pacientov s akútnym a nestabilným srdcovým zlyhávaním je metformín kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a podávanie má pokračovať nie skôr

ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozri časti 4.2 a 4.5.

Chirurgický zákrok

Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne začať skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

Pediatrická populácia

Diagnóza diabetes mellitus 2. typu musí byť potvrdená skôr, ako sa začne liečba metformínom.

Počas kontrolovaných klinických štúdií trvajúcich jeden rok sa nezistil žiadny vplyv metformínu na rast a pubertu, ale nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o týchto špecifických ukazovateľoch. Z tohto dôvodu sa u detí liečených metformínom, najmä u predpubertálnych detí, odporúča pozorné sledovanie vplyvu metformínu na tieto parametre.

Deti vo veku 10 až 12 rokov

Iba 15 detí vo veku 10 až 12 rokov bolo zahrnutých do kontrolovaných klinických štúdií s deťmi a dospelými. Osobitná pozornosť sa má venovať predpisovaniu metformínu deťom od 10 do 12 rokov, hoci účinnosť a bezpečnosť metformínu sa u týchto detí nelíšila od účinnosti a bezpečnosti u starších detí a dospelých.

Ďalšie opatrenia

Všetci pacienti majú pokračovať vo svojej diéte s pravidelným rozdelením príjmu sacharidov počas dňa. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v redukčnej diéte.

Zvyčajné laboratórne vyšetrenia na sledovanie diabetu je potrebné vykonávať pravidelne.

Metformín môže znižovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. Riziko nízkych hladín vitamínu B₁₂ sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, dobou liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, kde je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B₁₂. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B₁₂ (ako je anémia alebo neuropatia) je potrebné sledovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. U pacientov s rizikovými faktormi spôsobujúcimi nedostatok vitamínu B₁₂ je nutné pravidelné sledovanie vitamínu B₁₂. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná, a má byť poskytnutá vhodná korekčná liečba nedostatku vitamínu B₁₂ v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami.

Metformín samotný nespôsobuje hypoglykémiu, ale opatrnosť sa odporúča pri jeho užívaní v kombinácii s inzulínom alebo inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylmočoviny alebo meglitinidy).

Pomocné látky

Mirovian obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia pečene.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a

nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín, v podávaní je možné pokračovať za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4.

Kombinácie, pri ktorých sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo sa používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Lieky s vnútornou hyperglykemickou aktivitou (napr. glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), a sympatomimetiká)

Môže byť potrebné vykonávať častejšie glykemické kontroly, najmä na začiatku liečby. Ak je to potrebné, upravte dávkovanie metformínu počas liečby uvedenými liekmi a po jej skončení.

Transportéry pre organické kationy (OCT)

Metformín je substrátom pre oba transportéry OCT1 a OCT2.

Súbežné podávanie metformínu s

- inhibítormi OCT1 (ako je verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu.
- induktormi OCT1 (ako je rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu.
- inhibítormi OCT2 (ako je cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálne vylučovanie metformínu, čo vedie k zvýšenej koncentrácii metformínu v plazme.
- inhibítormi oboch OCT1 a OCT2 (ako krizotinib, olaparib) môže ovplyvniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Opatrnosť sa preto odporúča, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keď sa tieto lieky podávajú súbežne s metformínom, pretože koncentrácia metformínu v plazme sa môže zvýšiť. Ak je to potrebné, môže sa zväziť úprava dávky metformínu, nakoľko inhibítory/induktory OCT môžu mať vplyv na účinnosť metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nekontrolovaná hyperglykémia v perikoncepčnej fáze a počas gravidity je spojená so zvýšeným rizikom kongenitálnych abnormalít, potratom, hypertenziou navodenou graviditou, preeklampsiou a perinatálnou mortalitou. Počas tehotenstva je dôležité udržiavať hladiny glukózy v krvi čo najbližšie k normálnej hladine, aby sa znížilo riziko nežiaducich následkov súvisiacich s hyperglykémiou pre matku a jej dieťa.

Metformín prechádza placentou a dosahuje hladiny, ktoré môžu byť také vysoké ako sú koncentrácie u matky.

Veľké množstvo údajov u tehotných žien (viac ako 1 000 výsledkov expozície) z kohortovej štúdie založenej na registri a z publikovaných údajov (metaanalýzy, klinické štúdie a registre) nenaznačuje žiadne zvýšené riziko vrodenných abnormalít ani fetálnej/neonátálnej toxicity po expozícii metformínom v perikoncepčnej fáze a/alebo počas tehotenstva.

Existujú obmedzené a nepresvedčivé dôkazy o účinku metformínu počas gravidity na dlhodobý výsledok telesnej hmotnosti detí. Zdá sa, že metformín neovplyvňuje motorický a sociálny vývoj do 4 rokov u detí exponovaných počas tehotenstva, hoci údaje o dlhodobých výsledkoch sú obmedzené. Ak je to klinicky potrebné, môže sa zväziť použitie metformínu počas gravidity a v perikoncepčnej fáze ako prídanie alebo alternatíva k inzulínu.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/detí. Keďže je dostupné iba limitované množstvo údajov, počas liečby metformínom sa dojčenie neodporúča. Pri rozhodovaní či prerušiť dojčenie je potrebné zohľadniť prínos dojčenia a možné riziko nežiaducich účinkov na dieťa.

Fertilita

Fertilita samcov a samíc potkanov nebola metformínom ovplyvnená, keď sa podával v dávkach vyšších ako 600 mg/kg/deň, ktoré sú približne trikrát vyššie ako je maximálna odporúčaná denná dávka pre ľudí na základe plochy povrchu tela.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Monoterapia metformínom nespôsobuje hypoglykémiu a teda nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Pacientov je však potrebné upozorniť na riziko hypoglykémie pri užívaní metformínu v kombinácii s inými antidiabetikami (napr. derivátmi sulfonylmočoviny, inzulínom alebo meglitinidmi).

4.8. Nežiaduce účinky

Na začiatku liečby sú najčastejšími nežiaducimi účinkami nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla, ktoré vo väčšine prípadov spontánne ustúpia. Na zabránenie ich vzniku sa odporúča užívať metformín v dvoch alebo troch denných dávkach a postupne zvyšovať dávky.

Počas liečby metformínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$, $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté

- zníženie/nedostatok vitamínu B₁₂ (pozri časť 4.4).

Veľmi zriedkavé

- laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Časté

- porucha vnímania chuti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté

- gastrointestinálne poruchy ako nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa vyskytujú najčastejšie na začiatku liečby a vo väčšine prípadov sa spontánne upravia. Na zabránenie ich vzniku sa odporúča užívať metformín v 2 alebo 3 denných dávkach počas jedla alebo po jedle. Postupné zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť lieku.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé

- izolované hlásenia abnormalít výsledkov testov funkcie pečene alebo hepatitídy, ktoré ustúpili po prerušení liečby metformínom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé

- kožné reakcie ako erytém, pruritus, urtikária.

Pediatická populácia

V publikovaných a postmarketingových údajoch a v kontrolovaných klinických štúdiách u limitovanej pediatickej populácie vo veku 10 - 16 rokov, liečenej počas 1 roka, sa hlásené nežiaduce účinky povahou a závažnosťou podobali nežiaducim účinkom hláseným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Hypoglykémia sa nepozorovala pri dávkach až do 85 g metformínium-chloridu, hoci laktátová acidóza sa za takýchto okolností vyskytla. Závažné predávkovanie metformínom alebo súbežné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je urgentný stav a pacient musí byť hospitalizovaný v nemocnici. Najúčinnjšou metódou odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká; biguanidy; ATC kód: A10BA02

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, na bazálnu aj postprandiálnu hyperglykémii. Nestimuluje sekréciu inzulínu, preto nespôsobuje hypoglykémii.

Metformín znižuje bazálnu hyperinzulinémiu a v kombinácii s inzulínom znižuje potrebu inzulínu.

Metformín uplatňuje svoj antihyperglykemický účinok prostredníctvom viacerých mechanizmov:

Metformín znižuje produkciu glukózy v pečeni.

Metformín uľahčuje periférne vychytávanie a utilizáciu glukózy, čiastočne zvýšením účinku inzulínu.

Metformín mení pohyb glukózy v čreve: Zvyšuje sa príjem z obehu a znižuje sa absorpcia z potravy.

Ďalšie mechanizmy pripisované črevu zahŕňajú zvýšenie uvoľňovania glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a zníženie resorpcie žlčových kyselín. Metformín mení črevný mikrobióm.

Metformín môže zlepšiť lipidový profil u pacientov s hyperlipidémiou.

V klinických štúdiách bolo užívanie metformínu spojené buď s udržiavaním stabilnej telesnej hmotnosti alebo s miernym znížením hmotnosti.

Metformín je aktivátor proteínkinázy aktivovanej adenosínmonofosfátom (AMPK) a zvyšuje transportnú kapacitu všetkých typov membránových transportérov glukózy (glucose transporters, GLUT).

Klinická účinnosť

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly glykémie u dospelých pacientov s diabetom 2. typu.

Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní diéty preukázala:

- významný pokles absolútneho rizika diabetických komplikácií v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov na 1 000 pacientorokov) oproti skupine liečenej diétou (43,3 prípadov na 1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$, a oproti skupinám liečených kombináciou derivátov sulfonylmočoviny a inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov na 1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- významný pokles absolútneho rizika s diabetom súvisiacej mortality: metformín 7,5 prípadov na 1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 prípadov na 1 000 pacientorokov, $p = 0,017$;
- významný pokles absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov na 1 000 pacientorokov, oproti samotnej diéte 20,6 prípadov na 1 000 pacientorokov ($p=0,011$) a oproti skupinám kombinovanej liečby derivátmi sulfonylmočoviny a inzulínom v monoterapii 18,9 prípadov na 1 000 pacientorokov ($p=0,021$);
- významný pokles absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov na 1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 prípadov na 1 000 pacientorokov ($p=0,01$).

Prínos klinickej účinnosti metformínu používaného ako liek druhej voľby v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny nebol dokázaný.

Kombinácia metformínu s inzulínom sa použila u vybraných pacientov s diabetom 1. typu, no klinický prínos tejto kombinácie sa formálne nepotvrdil.

Pediatrická populácia

Kontrolované klinické štúdie u limitovanej pediatrickej populácie vo veku 10 – 16 rokov liečenej počas 1 roka preukázali v kontrole glykémie podobnú odpoveď, aká bola pozorovaná u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej dávke tablety metformínium-chloridu sa dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) približne za 2,5 hodiny (t_{max}). Absolútna biologická dostupnosť metformínium-chloridovej tablety 500 mg alebo 850 mg je u zdravých jedincov približne 50 - 60 %. Neabsorbovaná frakcia zistená v stolici po perorálnom podaní bola 20 - 30 %.

Absorpcia metformínu je po perorálnom podaní saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna.

Pri odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne počas 24 až 48 hodín a je zvyčajne nižšia ako 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických skúšaní neprekročili maximálne plazmatické hladiny metformínu (C_{max}) 5 µg/ml, ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje rozsah absorpcie metformínu a zároveň ju aj mierne spomaľuje. Po perorálnom podaní 850 mg tablety sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % pokles AUC (plocha pod krivkou) a predĺženie času potrebného na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Najvyššia hladina v krvi je nižšia než v plazme a maximum sa dosiahne približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem (V_d) sa pohyboval medzi 63 až 276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo nasvedčuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zdanlivý terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodiny.

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený proporcionálne ku kreatinínu, preto sa polčas eliminácie predĺži, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

Charakteristiky v špecifických skupinách pacientov

Poškodenie obličiek

Dostupné údaje týkajúce sa osôb s miernou renálnou insuficienciou sú nedostatočné a v tejto podskupine sa nedá spoľahlivo určiť systémovú expozíciu metformínu na rozdiel od osôb s normálnymi renálnymi funkciami. Preto je treba prispôbiť dávkovanie s prihliadnutím na klinickú účinnosť/znášanosť (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Štúdia s jednorazovou dávkou: Po podaní jednorazových dávok 500 mg metformínium-chloridu vykazovali pediatrickí pacienti podobný farmakokinetický profil, aký bol pozorovaný u zdravých dospelých pacientov.

Štúdia s opakovaným podávaním: Údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovanom podávaní 500 mg dvakrát denne počas 7 dní pediatrickým pacientom bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) znížená o približne 33 % a systémová expozícia (AUC_{0-t}) približne o 40 % v porovnaní s dospelými s diabetom, ktorí dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže dávka je individuálne titrovaná na základe kontroly glykémie, majú tieto údaje iba obmedzený klinický význam.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza
bezvodý uhličitan sodný
povidón
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza
makrogol
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Alu blistre

Veľkosti balenia:

Mirovian 500 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 120, 180, 300, 400, 500 filmom obalených tabliet

Mirovian 850 mg: 30, 40, 50, 56, 60, 80, 90, 100, 120, 180, 200, 500 filmom obalených tabliet

Mirovian 1000 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 80, 90, 100, 120, 180 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Lieky nemajú byť likvidované odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Mirovian 500 mg: 18/0126/22-S

Mirovian 850 mg: 18/0127/22-S

Mirovian 1000 mg: 18/0128/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. mája 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023