

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mirovian XR 1000 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1 000 mg metformínium-chloridu, čo zodpovedá 780 mg metformínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Sivobiele, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety s ryhou na jednej strane a hladké na druhej strane s rozmermi približne 20,4 × 9,7 mm.

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Mirovian XR 1000 mg môže byť indikovaný ako monoterapia alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami alebo s inzulínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Monoterapia pri liečbe diabetes mellitus 2. typu a kombinácia s inými perorálnymi antidiabetikami:

- Zvyčajná začiatková dávka je jedna tableta Mirovian XR 500 mg jedenkrát denne večer s jedlom.
- Po 10 až 15 dňoch môže byť dávka upravená na základe hodnôt glykémie. Postupné zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.
- Dávka sa má zvyšovať po častiach o 500 mg každých 10 až 15 dní, na maximálne 2 000 mg jedenkrát denne večer s jedlom. Ak sa nedosiahne kontrola glykémie pri dávke Mirovianu XR 2 000 mg jedenkrát denne, má sa zvážiť dávkovanie Mirovianu XR 1000 mg dvakrát denne, obe dávky sa majú užiť s jedlom. Ak sa aj tak nedosiahne kontrola glykémie, môže sa liečba nahradiť metformínom v tabletách s okamžitým uvoľňovaním v maximálnej dennej dávke 3 000 mg.
- Mirovian XR 1000 mg sa má užívať jedenkrát denne večer s jedlom a maximálna odporúčaná denná dávka sú 2 tablety.

- U pacientov už liečených tabletami metformínu musí byť začiatková dávka Mirovianu XR ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu s okamžitým uvoľňovaním. Pacientom, ktorí sú liečení metformínom v dávke viac ako 2 000 mg denne sa neodporúča prejsť na Mirovian XR.
- V prípade náhrady iného perorálneho antidiabetika metformínom sa predchádzajúca liečba ukončí a nahradí sa Mirovianom XR v dávkach uvedených vyššie.
- Mirovian XR 1000 mg je vhodný pre pacientov, ktorí už boli liečení tabletami s obsahom 1 000 mg alebo 2 000 mg metformínium-chloridu. Dávka Mirovianu XR má byť ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu (s predĺženým alebo okamžitým uvoľňovaním), až do maximálnej dávky 2 000 mg.

Kombinácia s inzulínom

Metformínium-chlorid a inzulín sa môžu používať v kombinácii, aby sa dosiahla lepšia kontrola glykémie. Zvyčajná počiatočná dávka je jedna tableta Mirovianu XR 500 mg jedenkrát denne večer s jedlom, pričom dávkovanie inzulínu sa upraví na základe výsledkov kontroly glykémie.

Pacientom, ktorí sú už liečení kombináciou metformínu a inzulínu, má byť dávka Mirovianu XR 1000 mg ekvivalentná dennej dávke tabliet metformínu až do maximálnej dávky 2 000 mg, ktorá sa má užiť večer s jedlom. Dávkovanie inzulínu sa upraví na základe výsledkov kontroly glykémie.

Starší ľudia

Vzhľadom na možnosť zníženej renálnej funkcie u starších osôb sa má dávkovanie metformínium-chloridu upraviť na základe výsledkov renálnych funkcií. Pravidelné sledovanie renálnych funkcií je nevyhnutné (pozri časť 4.4).

Prínos pri znižovaní rizika alebo oneskorenia nástupu diabetes mellitus 2. typu nebol stanovený u pacientov vo veku 75 rokov a starších (pozri časť 5.1), a preto sa u týchto pacientov neodporúča začať liečbu metformínom (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne jedenkrát ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších pacientov je potrebná častejšia kontrola funkcie obličiek, napr. každé 3-6 mesiacov.

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

Pediatrická populácia

Pre nedostatok údajov sa metformín nemá podávať deťom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo 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 zlyhávanie 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, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepe. 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 mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie 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 dyspnoe, 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 podávať, pozri časť 4.3.

Funkcia srdca

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).

Starší ľudia

Vzhľadom na obmedzené údaje o terapeutickej účinnosti pri znižovaní rizika alebo oddialení ochorenia diabetes mellitus 2 u pacientov vo veku 75 rokov a starších, sa neodporúča začať liečbu metformínom u týchto pacientov.

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 v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí

minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite 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 nasadiť 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.

Ďalšie upozornenia

Všetci pacienti majú dodržiavať diétu s pravidelne rozdeleným denným príjmom cukrov 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 nevyvoláva hypoglykémiu, je však potrebné zvýšiť opatrnosť, ak je podávaný spolu s inzulínom alebo s inými perorálnymi antidiabetikami (napr. deriváty sulfonylmočoviny alebo meglitinidy).

V stolici môžu byť prítomné zvyšky tabliet. Pacienti majú byť upozornení, že je to normálne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

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

Kombinácia, pri ktorej 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 kľúčových diuretík. Ak sa začína používať alebo 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 a po jej skončení.

Transportéry pre organické katióny (OCT, organic cation transporters)

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 vrodených 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 materského mlieka. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/detí. Keďže je dostupné limitované množstvo údajov, dojčenie sa počas liečby metformínom neodporúča. Pri rozhodovaní, či prerušiť dojčenie, je potrebné zohľadniť prínos dojčenia a možné riziko nežiaduceho účinku na dieťa.

Fertilita

Podávanie metformínu potkanom 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, nemalo žiaden negatívny vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Pacientov je však potrebné upozorniť na riziko hypoglykémie pri užívaní metformínu v kombinácii s inými antidiabetickými liekmi (napr. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín alebo meglitinidy).

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe skúseností po uvedení lieku na trh a údajov z kontrolovaných klinických štúdií bolo hlásenie nežiaducich účinkov u pacientov liečených metformínom v tabletách s predĺženým uvoľňovaním podobné, čo sa týka druhu a závažnosti, ako u tabliet s metformínom s okamžitým uvoľňovaním.

Na začiatku liečby sú najčastejšími nežiaducimi účinkami nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla, ktoré vo väčšine prípadov spontánne ustúpia.

Pri liečbe metformínom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky.

Frekvencia výskytu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), 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 chuti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté

Gastrointestinálne ťažkosti ako nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla. Tieto nežiaduce účinky sa vyskytujú najčastejšie na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne ustúpia. Pomalé zvyšovanie dávky môže zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť lieku.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé

Izolované hlásenia abnormálnych výsledkov pečeňových testov alebo hepatitídy, ktoré ustúpili po prerušení liečby metformínom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé

Kožné reakcie ako erytém, pruritus, urtikária.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká s výnimkou inzulínov, biguanidy
ATC kód: A10BA02

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, na bazálnu aj postprandiálnu hyperglykémiu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, preto nespôsobuje hypoglykémiu. 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 hyperlipidemických jedincov.

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

Metformín je aktivátor proteínkinázy aktivovanej adenožínmonofosfátom (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, ktorí užívali metformín v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním ako liečbu prvej línie po zlyhaní diéty. Analýza výsledkov pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní diéty dokázala:

- významný pokles absolútneho rizika diabetických komplikácií v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) oproti skupine liečenej diétou (43,3 prípadov na 1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$, a oproti skupinám liečených kombináciou derivátu sulfonylmočoviny a inzulínu 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, diéta samotná 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 diéte samotnej 20,6 prípadov na 1 000 pacientorokov ($p=0,011$) a oproti skupinám liečených kombináciou derivátu sulfonylmočoviny a inzulínu 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, diéta samotná 18 prípadov na 1 000 pacientorokov ($p=0,01$).

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnej dávke tablety s predĺženým uvoľňovaním je absorpcia metformínu významne

spomalená v porovnaní s tabletou s okamžitým uvoľňovaním, t_{max} sa dosiahne v priebehu 7 hodín (t_{max} pre tabletu s okamžitým uvoľňovaním je 2,5 hod.).

V rovnovážnom stave, rovnako ako u tabliet s okamžitým uvoľňovaním, C_{max} a AUC nestúpajú proporcionálne s podanou dávkou. AUC po jednorazovom podaní 2 000 mg metformínium-chloridu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním je podobné AUC pozorovanému po podaní 1 000 mg metformínium-chloridu vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním.

Intraindividuálna variabilita C_{max} a AUC metformínium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním je porovnateľná s C_{max} a AUC pozorovanými pri tabletách metformínium-chloridu s okamžitým uvoľňovaním.

Ak sa tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú nalačno, AUC sa zníži o 30 % (C_{max} a t_{max} zostanú nezmenené).

Priemerná absorpcia metformínium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním nie je takmer ovplyvnená zložením potravy.

Po opakovanom podávaní až do 2 000 mg metformínium-chloridu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa nepozorovala jeho akumulácia.

Pri podaní 1 000 mg tablety metformínu s predĺženým uvoľňovaním po jedle sa AUC zvýšila o 77 % (C_{max} sa zvýšila o 26 % a t_{max} sa mierne predĺžila asi o 1 hodinu).

Po jednorazovom perorálnom podaní jednej 1 000 mg tablety metformínu s predĺženým uvoľňovaním po jedle sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia 1214 ng/ml s priemerným časom 5 hodín (s intervalom 4 až 10 hodín).

Metformín 1 000 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú bioekvivalentné tabletám metformínu 500 mg s predĺženým uvoľňovaním v dávke 1 000 mg vzhľadom na C_{max} a AUC pri podávaní zdravým dobrovoľníkom po jedle a nalačno.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia ako maximálna koncentrácia v plazme a dosahujú sa v približne rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem V_d sa pohyboval od 63 do 276 l.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Ukazuje sa, že po perorálnom podaní je zdanlivý eliminačný polčas približne 6,5 hodiny.

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

Charakteristiky v špecifických skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje 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

Obsah tablety

kyselina stearová (70)

šielak (bielený)

povidón (K30)

koloidný bezvodý oxid kremičitý

stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza (E15)

hydroxypropylcelulóza

oxid titaničitý (E171)

propylénglykol

makrogol 6000

mastenec

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

Mirovian XR 1000 mg je dodávaný ako 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 alebo 600 tabliet balených v PVC/PVDC - Alu blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0227/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. októbra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023