

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mulado Prolong 1000 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1000 mg metformin-hydrochloridu (odpovídající 780 mg metforminu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně, s rozměry přibližně 20,4 × 9,7 mm.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetes mellitus typu 2 u dospělých, zvláště pacientů s nadváhou, v případě, že předepsaná dieta a cvičení nevedou k dostatečné regulaci glykémie. Přípravek Mulado Prolong se může užívat jako monoterapie nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky, nebo s inzulínem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální renální funkcí (GFR ≥ 90 ml/min)

Monoterapie u diabetu mellitu 2. typu a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky:

- Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta přípravku Mulado Prolong 500 mg jednou denně s večeří.
- Po 10 až 15 dnech by měla být dávka upravena na základě měření glykémie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.
- Dávku je třeba zvyšovat v krocích po 500 mg jednou za 10 až 15 dní, do maximální dávky 2000 mg jednou denně s večeří. Pokud se dávkou 2000 mg přípravku Mulado Prolong jednou denně nedosáhne kompenzace glykémie, zvažte Mulado Prolong 1000 mg dvakrát denně. Obě dávky se podávají s jídlem. Pokud nebude ani tak dosaženo kompenzace glykémie, pacienty lze převést na tablety metforminu s okamžitým uvolňováním v maximální dávce 3000 mg denně.
- Mulado Prolong 1000 mg je třeba užívat jednou denně s večeří v maximální doporučené dávce 2 tablet za den.
- Pokud jsou již pacienti léčeni tabletami metforminu, počáteční dávka přípravku Mulado Prolong by měla odpovídat denní dávce metforminu v tabletách s okamžitým uvolňováním. Pokud jsou

pacienti léčení metforminem v dávce nad 2000 mg denně, přechod na přípravek Mulado Prolong se nedoporučuje.

- Plánujete-li přechod z léčby jiným perorálním antidiabetikem, přerušete jeho podávání a léčbu přípravkem Mulado Prolong zahajete výše uvedenou dávkou.
- Mulado Prolong 1000 mg je určen k použití jako udržovací terapie u pacientů aktuálně užívajících 1000 nebo 2000 mg metformin hydrochloridu. Při přechodu by měla být denní dávka přípravku Mulado Prolong odpovídat aktuální denní dávce tablet metforminu (s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním), do maximální dávky 2000 mg.

Kombinace s inzulínem

K dosažení lepší kontroly hladin glukózy v krvi lze použít metformin hydrochlorid a inzulín v kombinované terapii. Obvyklá počáteční dávka přípravku Mulado Prolong je 500 mg denně s večeří, přičemž dávka inzulínu se upravuje dle naměřené glykémie.

U pacientů již zavedených na kombinovanou terapii metforminem a inzulínem by měla dávka přípravku Mulado Prolong 1000 mg odpovídat denní dávce tablet metforminu až do 2000 mg a měla by se podávat s večeří. Dávka inzulínu se upravuje na základě naměřené glykémie.

Starší osoby

Vzhledem k možnému snížení funkce ledvin u starších pacientů je třeba dávkování metforminu upravit v závislosti na funkci ledvin. Dále je třeba pravidelné hodnocení funkce ledvin (viz. bod 4.4.).

Pozitivní vliv na snížení rizika nebo pozdější rozvoj diabetu mellitu typu 2 nebyl potvrzen u pacientů ve věku 75 let a starších (viz bod 5.1). U těchto pacientů se tudíž nedoporučuje zahájit léčbu metforminem (viz bod 4.4.).

Porucha funkce ledvin

Hodnoty GFR (rychlosti glomerulární filtrace) je nutné vyšetřit před začátkem léčby u přípravků obsahujících metformin a poté alespoň jednou ročně. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy renální dysfunkce a u starších osob je nutné kontrolovat renální funkce častěji, každé 3–6 měsíců.

| GFR (ml/min) | Celková maximální denní dávka | Další důležité informace |
|--------------|-------------------------------|---|
| 60-89 | 2000 mg | V případě klesající funkce ledvin lze zvážit snížení dávky. |
| 45-59 | 2000 mg | Faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4), je nutné vyhodnotit, než zvážíte nasazení metforminu. Počáteční dávka činí nejvýše polovinu maximální |
| 30-44 | 1000 mg | |
| <30 | - | Metformin je kontraindikován. |

Pediatrická populace

Vzhledem k absenci dostupných údajů není vhodné metformin používat u dětí.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako např. laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické pre-koma
- Závažné renální selhání (GFR <30 ml/min).

- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkce ledvin, např.:
 - dehydratace
 - závažné infekce
 - šok
- Onemocnění, která mohou vést k tkáňové hypoxii (hlavně akutní onemocnění nebo zhoršení chronických onemocnění) jako např.:
 - dekompenzované srdeční selhání,
 - dechové selhání
 - nedávný infarkt myokardu,
 - šok
- Jaterní insuficience, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza:

Laktátová acidóza, velmi vzácná avšak vážná metabolická komplikace, se nejčastěji vyskytuje u akutní zhoršené funkce ledvin nebo kardiopulmonálního onemocnění nebo sepse. Akumulace metforminu se vyskytuje u akutní zhoršené funkce ledvin a zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (těžký průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený přísun tekutin) je třeba dočasně metformin vysadit a je doporučeno kontaktovat zdravotnického odborníka.

Léky, které mohou akutně zhoršit funkci ledvin (jako jsou antihypertenziva, diuretika či NSA), je třeba nasadit opatrně u pacientů užívajících metformin. Další rizikové faktory laktátové acidózy zahrnují nadměrnou konzumaci alkoholu, jaterní nedostatečnost, nedostatečně kompenzovaný diabetes, ketózu, dlouhodobé hladovění a stavy spojené s hypoxií i současným užíváním léků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienty a/nebo pečovatele je třeba informovat o riziku rozvoje laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestmi břicha, svalovými křečemi, slabostí a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků musí pacient metformin vysadit a okamžitě vyhledat lékařskou péči. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou hladinu laktátu v plasmě (> 5 mmol/l) a zvětšené anionové okno a zvýšený poměr laktátu/pyruvátu.

Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními:

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění. Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

Renální funkce

GFR má být kontrolována před zahájením léčby a pravidelně poté, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR <30 ml/min a je jej třeba dočasně vysadit v přítomnosti stavů pozměňujících renální funkce, viz bod 4.3.

Srdeční funkce

Pacienti se srdečním selháním mají vyšší riziko hypoxie a renální insuficience. U pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním lze metformin použít za pravidelného sledování srdečních a renálních funkcí.

U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je metformin kontraindikován (viz bod 4.3).

Starší osoby

Vzhledem k omezeným údajům o terapeutické účinnosti na snížení rizika nebo opoždění rozvoje

diabetu typu 2 u pacientů ve věku 75 let a starších se u těchto pacientů zahájení léčby metforminem nedoporučuje.

Aplikace jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek může vést k postkontrastní nefropatii, s akumulací metforminu a zvýšeným rizikem rozvoje laktátové acidózy. Metformin je nutné vysadit před zobrazovacím vyšetřením nebo v jeho době a znovu jej nenasazovat minimálně 48 hodin poté. Opětovné nasazení je podmíněno kontrolou renálních funkcí a ověřením jejich stability, viz body 4.2 a 4.5.

Chirurgické zákroky

Metformin se musí vysadit v době zákroku pod celkovou, spinální či epidurální anestezii. Terapii může být obnovena nejdříve 48 hodin po zákroku nebo obnovení perorálního příjmu potravy. A opětovné nasazení je podmíněno kontrolou renálních funkcí a ověřením jejich stability.

Další upozornění

Všichni pacienti by měli i nadále dodržovat předepsané stravování s pravidelným příjmem sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou by měli pokračovat v dietě omezující přísun energie. Obvyklé laboratorní testy používané k monitorování diabetu je třeba provádět pravidelně.

Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízkých hladin vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nutné pravidelné sledování vitamínu B12. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a má být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatku vitamínu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

Samotný metformin nikdy nevyvolává hypoglykémii; opatrnosti je zapotřebí při jeho současném užívání v kombinaci s inzulínem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy).

Obaly tablet se mohou objevit ve stolici. Pacienty je nutné upozornit, že je to normální.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje laktátové acidózy, hlavně v případech hladovění, malnutrice nebo poruše jaterní funkce.

Jodované kontrastní látky

Metformin se musí vysadit před zobrazovacím vyšetřením nebo v jeho době a znovu jej nenasazovat minimálně 48 hodin poté. Opětovné nasazení je podmíněno kontrolou renálních funkcí a ověřením jejich stability, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou negativně ovlivnit funkci ledvin, což může zvýšit riziko laktátové acidózy, např. NSA, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX-2), ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotensin 2 a diuretika, zvláště pak kličková diuretika. Při zahájení nebo během užívání těchto přípravků v kombinaci s metforminem je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin.

Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikoidy (systémové a lokální) a sympatomimetika).

Může být nutné častější sledování glykémie, hlavně při zahájení léčby. V případě potřeby upravte dávku metforminu během terapie jiným léčivem a při jeho vysazení.

Organické kationtové transportéry (OCT)

Metformin je substrátem obou transportérů OCT1 a OCT2.

Souběžné podávání metforminu s následujícími přípravky

- Inhibitory OCT1 (jako např. verapamil) může snížit účinnost metforminu.
- Induktory OCT1 (jako např. rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- Inhibitory OCT2 (jako např. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snížit renální eliminaci metforminu a vést ke zvýšení plazmatické koncentrace metforminu.
- Inhibitory OCT1 a OCT2 (jako např. krizotinib, olaparib) mohou vést ke změnám účinnosti a renální eliminace metforminu.

Z toho důvodu je nutné při souběžném podávání těchto léků s metforminem postupovat opatrně, hlavně u pacientů s renální dysfunkcí, jelikož může dojít k nárůstu plazmatické koncentrace metforminu. V případě potřeby lze zvážit úpravy dávky metforminu, jelikož inhibitory/induktory OCT mohou měnit účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrolovaná hyperglykémie v perikoncepční fázi a během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem vrozených vad, potratu, hypertenze vyvolané těhotenstvím, preeklampsie a perinatální úmrtnosti. Během těhotenství je důležité udržovat hladinu glukózy v krvi co nejbližší normálu, aby se snížilo riziko nepříznivých následků hyperglykémie pro matku a její dítě.

Metformin prochází placentou a dosahuje stejně vysokých hladin jako u matky.

Velké množství údajů u těhotných žen (více než 1 000 výsledků expozice) z kohortové studie založené na registru a z publikovaných údajů (metaanalýzy, klinické studie a registry) nenaznačuje zvýšené riziko vrozených abnormalit nebo fetální/neonatální toxicity po expozici metforminu v perikoncepční fázi a/nebo během těhotenství.

Existují omezené a neprůkazné důkazy o vlivu metforminu na dlouhodobý výsledek tělesné hmotnosti dětí exponovaných in utero. Zdá se, že metformin neovlivňuje motorický a sociální vývoj do 4 let věku dětí exponovaných během těhotenství, ačkoli údaje o dlouhodobých výsledcích jsou omezené. Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulínu.

Kojení

Metformin je vylučován do mateřského mléka. U kojených novorozenců a kojenců nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Jelikož je však k dispozici pouze omezený objem údajů, kojení se během léčby metforminem nedoporučuje. Při rozhodování o tom, jestli kojení přerušit, je třeba vzít v úvahu na jedné straně prospěch z kojení a na druhé straně potenciální riziko nežádoucích účinků na dítě.

Fertilita

Metformin nevedl v dávkách do 600 mg/kg/den ke změnám fertility samců a samic potkana, co odpovídá přibližně trojnásobku maximální doporučení lidské denní dávky dle povrchu těla

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metformin v monoterapii nezpůsobuje hypoglykémii, a tudíž neovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

Při používání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, inzulín

nebo meglinitidy) by však pacienti měli být na riziko vzniku hypoglykémie upozorněni.

4.8 Nežádoucí účinky

Charakter a závažnost nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených metforminem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním během sledování po uvedení na trh a v kontrolovaných klinických hodnoceních byly podobné jako u pacientů s metforminem s okamžitým uvolňováním.

Na začátku léčby byly nejčastější nežádoucí účinky nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu, které ve většině případů spontánně odezní.

U přípravku metforminu se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté: $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$, $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1,000$, $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; velmi vzácné $< 1/10\,000$.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté

Snížení /nedostatek vitamínu B12 (viz bod 4.4.)

Velmi vzácné:

Laktátová acidóza (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poruchy nervového systému

Časté:

Porucha chuti

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté:

Gastrointestinální poruchy jako nevolnost, zvracení a průjem, bolesti břicha, ztráta chuti k jídlu. Tyto účinky se vyskytují nejčastěji při zahajování léčby a ve většině případů spontánně odezní.

Gastrointestinální snášenlivost lze zlepšit i pomalým zvyšováním dávky.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné

Izolovaná hlášení abnormalit jaterních funkčních testů nebo hepatitidy s ústupem po vysazení metforminu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné:

Kožní reakce jako např. erytém, pruritus, urtikárie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Při dávkách do 85 g metforminu nebyla zjištěna hypoglykemie, avšak laktátová acidóza se za těchto podmínek rozvinula. Výrazné předávkování metforminem nebo přítomnost souběžných rizik mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je akutní stav, který vyžaduje hospitalizaci pacienta. Nejúčinnější metodou odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky snižující glykémii, vyjma inzulinů. Biguanidy.
ATC kód: A10BA02

Mechanismus účinku

Metformin je biguanid s antihyperglykemickým účinkem na bazální i postprandiální hyperglykémii. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nezpůsobuje hypoglykémii. Metformin snižuje bazální hyperinzulinemii a v kombinaci s inzulinem snižuje potřebu inzulinu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek několika mechanismy:

Metformin snižuje tvorbu glukózy v játrech.

Metformin usnadňuje vylučování a využití glukózy v periferních tkáních, částečně zvýšením účinku inzulinu.

Metformin mění obrát glukózy ve střevě: Vylučování z oběhu se zvyšuje a vstřebávání z potravy se snižuje. Další mechanismy připisované střevu zahrnují zvýšení uvolňování glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a snížení resorpce žlučových kyselin. Metformin mění střevní mikrobiom.

Metformin může zlepšit lipidový profil u osob s hyperlipidemií.

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojeno buď se stabilní tělesnou hmotností, nebo s mírným úbytkem tělesné hmotnosti.

Metformin je aktivátorem adenosinmonofosfát-proteinkinázy (AMPK) a zvyšuje transportní kapacitu všech známých typů membránových glukózových transportérů (GLUT).

Klinická účinnost:

Prospektivní randomizovaná (UKPDS) studie prokázala dlouhodobou výhodu intenzivní kontroly glykémie u pacientů s diabetem 2. typu a s nadváhou léčených metforminem s okamžitým uvolňováním v terapii první linie po selhání úprav stravování. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou, léčených pomocí metforminu po selhání samotné diety, prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace spojené s diabetem ve skupině pacientů léčených metforminem (29,8 případů/1000 pacientů za rok) ve srovnání se samotnými úpravami stravování (43,3 případů/1000 pacientů za rok), $p = 0,0023$, a ve srovnání s kombinovanými skupinami pacientů léčených deriváty sulfonylurey a inzulinem v monoterapii (40,1 případů/1000 pacientů za rok), $p = 0,0034$;
- významné snížení absolutního rizika mortality spojené s diabetem: metformin 7,5 případů/1000 pacientů za rok, samotné úpravy stravování 12,7 případů/1000 pacientů za rok, $p = 0,017$,
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin– 13,5 případů/1000 pacientů za rok ve srovnání se samotnými úpravami stravování – 20,6 případů/1000 pacientů za rok ($p = 0,011$), a ve srovnání s kombinovanými skupinami pacientů léčených deriváty sulfonylurey a inzulinem v monoterapii – 18,9 případů/1000 pacientů za rok ($p = 0,021$);

- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů/1000 pacientů za rok, samotné úpravy stravování 18 případů/1000 pacientů za rok ($p = 0,01$).

Při podávání metforminu jako léku druhé volby v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebyl přínos na klinické výsledky pozorován.

U diabetu 1. typu byla kombinace metforminu a inzulínu použita u vybraných pacientů. Klinické přínosy této kombinace však nebyly formálně potvrzeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorální dávce tablety s prodlouženým uvolňováním dochází k významné prodlevě absorpce metforminu ve srovnání s tabletou s okamžitým uvolňováním s T_{max} po 7 hodinách (T_{max} pro tablety s okamžitým uvolňováním je 2,5 hodiny).

Ve stabilním stavu nedochází podobně jako u přípravků s okamžitým uvolňováním k úměrnému zvýšení C_{max} a AUC dle podané dávky. AUC po jednorázovém perorálním podání tablet s 2000 mg metformin hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním je podobné jako po podání 1000 mg tablet metformin hydrochloridu s okamžitým uvolňováním 2krát denně.

Variabilita C_{max} a AUC metformin hydrochloridu v tabletách s prodlouženým uvolňováním u jednoho subjektu je srovnatelná s hodnotami pozorovanými u metformin hydrochloridu v tabletách s okamžitým uvolňováním.

Po podání tablety s prodlouženým uvolňováním na lačno dojde ke snížení AUC o 30 % (bez vlivu na C_{max} ani T_{max}).

Složení jídla nemá vliv na absorpci metforminu u přípravků s prodlouženým uvolňováním.

Po opakovaném podávání tablet s 2000 mg metformin hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním nebyla pozorována žádná akumulace.

Při podávání 1000mg tablet s prodlouženým uvolňováním po jídle dochází ke zvýšení AUC o 77 % (C_{max} se zvýší o 26 % a T_{max} mírně prodlouží o asi 1 hodinu).

Po jednorázovém perorálním podání jedné tablety s 1000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním je střední maximální plazmatická koncentrace 1214 ng/ml dosažena s mediánovou dobou 5 hodin (rozmezí 4 až 10 hodin).

Byla prokázána biologická ekvivalence tablety s 1000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním s tabletou s 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním v dávce 1000 mg na základě analýzy C_{max} a AUC u zdravých subjektů po jídle a nalačno.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin prostupuje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je jí dosaženo přibližně ve stejném čase. Erytrocyty s největší pravděpodobností představují sekundární kompartment distribuce. Průměrný distribuční objem (V_d) byl v intervalu 63–276 l.

Metabolismus

Metformin se vylučuje močí v nezměněné formě. U člověka nebyly zjištěny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je >400 ml/min, což ukazuje, že se metformin vylučuje glomerulární

filtraci a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodin. Při zhoršení funkce ledvin se renální clearance snižuje úměrně ke clearance kreatininu a poločas eliminace se tak prodlužuje, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

Charakteristiky u specifických skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

K dispozici je pouze minimum údajů od subjektů se středně těžkou renální insuficiencí a v této skupině nelze spolehlivě odhadnout systémovou expozici metforminu ve srovnání se subjekty s normálními renálními funkcemi. Z toho důvodu je třeba upravit dávku na základě klinické účinnosti / tolerability (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

kyselina stearová

šelak

povidon K30

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa (E15)

hyprolosa

oxid titaničitý (E171)

propylenglykol

makrogol 6000

mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Mulado Prolong se dodává v baleních po 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 nebo 600 tabletách v PVC/PVDC-Al blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

18/178/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 8. 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 10. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 9. 2025