

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 zahajte 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.

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 anestézií. 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 účinků 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 inzulínů. Biguanidy.
ATC kód: A10BA02

Mechanismus účinku

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

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek několika mechanismy:

Metformin snižuje tvorbu glukózy v játrech.

Metformin usnadňuje vychytávání a utilizaci glukózy v periferních tkáních, částečně zvýšením účinku inzulínu.

Metformin mění obrat glukózy ve střevě: Vychytávání 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 inzulínem 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 inzulínem 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 filtrací 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

25. 8. 2020

10 DATUM REVIZE TEXTU

19. 2. 2023