

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mulado 500 mg potahované tablety
Mulado 850 mg potahované tablety
Mulado 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Mulado 500 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg metforminhydrochloridu, což odpovídá 390 mg metforminu.
Mulado 850 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 850 mg metforminhydrochloridu, což odpovídá 662,9 mg metforminu.
Mulado 1000 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 1000 mg metforminhydrochloridu, což odpovídá 780 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Mulado 500 mg potahované tablety:

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety. Na jedné straně tablety je vyražena půlicí rýha ve tvaru písmene V. Průměr tablety je přibližně 12 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Mulado 850 mg potahované tablety:

Bílé, oválné, potahované tablety. Na obou stranách tablety je vyražena půlicí rýha, na jedné straně ve tvaru písmene V. Rozměry tablety jsou přibližně 19 × 8,7 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Mulado 1000 mg potahované tablety:

Bílé, oválné potahované tablety. Na obou stranách tablety je vyražena půlicí rýha, na jedné straně ve tvaru písmene V. Rozměry tablety jsou přibližně 19 × 10 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u pacientů s nadváhou tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii.

- Dospělí: Přípravek Mulado může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulinem.
- Děti od 10 let věku a dospívající: Přípravek Mulado může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s inzulinem.

Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u dospělých pacientů s nadváhou a diabetem 2. typu léčených metforminem jako první volbou po selhání dietních opatření (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky

Obvyklá úvodní dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu 2× nebo 3× denně podávaná v průběhu jídla či po jídle.

Po 10 až 15 dnech by měla být dávka upravena podle stanovení koncentrace glukosy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách.

Pokud se zvažuje převedení z jiného perorálního antidiabetika, je třeba přerušit jeho užívání a zahájit léčbu metforminem v dávkách určených výše.

Kombinace s inzulínem

Pro dosažení lepší kontroly glykemie mohou být metformin a inzulín používány v kombinaci. Obvyklá počáteční dávka metformin-hydrochloridu je 500 mg nebo 850 mg 2 nebo 3× denně, zatímco dávkování inzulínu se upraví podle stanovení koncentrace glukosy v krvi.

Starší pacienti

Vzhledem k možnosti snížení renálních funkcí u starších pacientů by mělo být dávkování metforminu podle renálních funkcí upraveno. Je nutné provádět pravidelné hodnocení renálních funkcí (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresu poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3–6 měsíců.

GFR ml/min	Celková maximální denní dávka (bude rozdělena do 2–3 denních dávek)	Další skutečnosti ke zvážení
60–89	3000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45–59	2000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformin je kontraindikován.

Pediatrická populace

Monoterapie a kombinace s inzulínem

- Mulado mohou užívat děti od 10 let věku a dospívající.
- Obvyklá počáteční dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu jednou denně podávána během jídla nebo po jídle.

Po 10 až 15 dnech by měla být dávka upravena podle stanovení koncentrace glukosy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně, užívaná ve 2 nebo 3 dílčích dávkách.

Způsob podání
Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetické prekóma.
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min).
- Akutní stavy s rizikem poruchy renálních funkcí, jako jsou: dehydratace, závažná infekce, šok.
- Onemocnění, která mohou vyvolat tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), jako jsou: dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok.
- Jaterní nedostatečnost, akutní otrava alkoholem, alkoholismus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Srdeční funkce

U pacientů se srdečním selháním je větší riziko hypoxie a poruchy funkce ledvin. Pacienti se stabilním chronickým srdečním selháním mohou užívat metformin pouze tehdy, jsou-li pravidelně monitorováni jejich srdeční a renální funkce.

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

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Pediatrická populace

Před zahájením léčby metforminem by měla být diagnóza diabetu mellitu 2. typu potvrzena.

V kontrolovaných klinických studiích trvajících jeden rok nebyl prokázán žádný účinek metforminu na růst a pubertu, avšak nejsou k dispozici dlouhodobější údaje týkající se těchto specifických období. Proto je tedy doporučováno pečlivé sledování účinku metforminu na tyto parametry u dětí léčených metforminem, zvláště u dětí v prepubertě.

Děti ve věku 10–12 let

Do kontrolovaných klinických studií provedených u dětí a dospívajících bylo zařazeno pouze 15 jedinců ve věku 10–12 let. Ačkoli se účinnost a bezpečnost metforminu u těchto dětí nelišila od účinnosti a bezpečnosti u starších dětí a dospívajících, je doporučována zvláštní opatrnost při předepisování metforminu dětem ve věku mezi 10–12 lety.

Další upozornění

Všichni pacienti by měli pokračovat v dietních opatřeních s pravidelným rozložením příjmu cukru v průběhu dne. Pacienti s nadváhou by měli pokračovat v dietě omezující příjem energie.

Obvyklé laboratorní testy ke sledování diabetu by měly být pravidelně prováděny.

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 by měla pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a měla by být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatku vitamínu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

Samotný metformin nevyvolává hypoglykémii, je však doporučována opatrnost při jeho používání v kombinaci s inzulínem nebo dalšími perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny nebo meglitinidy).

Pomocné látky

Mulado obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění, při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jódové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

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

Může být potřeba provádět častější stanovování koncentrace glukosy v krvi, zejména na začátku léčby. V případě nutnosti upravte dávkování metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a při jeho vysazení.

Transportéry pro organické kationty (OCT)

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2.

Souběžné podávání metforminu s

- Inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu.
- Induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- Inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- Inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) může ovlivnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Opatrnost je proto doporučována, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, kdy tyto léky jsou podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvýšit. Jestliže je potřebné, úprava dávky metforminu může být zvažována, jelikož inhibitory OCT / induktory mohou mít vliv na účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrovaná 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 u lidí vylučován do mateřského mléka. Žádné nežádoucí účinky nebyly pozorovány u kojených novorozenců/děti. Protože jsou však k dispozici pouze omezené údaje, kojení se během léčby metforminem nedoporučuje. Rozhodnutí zda přerušit kojení by mělo být provedeno při zvážení přínosu kojení a možného rizika nežádoucích účinků na dítě.

Fertilita

Fertilita samců ani samic potkanů nebyla ovlivněna metforminem, který byl podáván v dávkách dosahujících 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky pro člověka vztažené k povrchu těla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Monoterapie metforminem nevyvolává hypoglykemii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti by však měli být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je metformin užíván v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny, inzulín nebo meglitinidy).

4.8 Nežádoucí účinky

V průběhu zahájení léčby jsou nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu, které ve většině případů spontánně ustoupí. Aby se zabránilo těmto nežádoucím účinkům, doporučuje se užívat metformin ve dvou nebo třech denních dávkách a zvyšovat dávky pomalu.

Při léčbě metforminem se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; velmi vzácné $< 1/10\ 000$.

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

Poruchy metabolismu a výživy

Časté

- Snížení /nedostatek vitamínu B12 (viz bod 4.4.)

Velmi vzácné

- Laktátová acidóza (viz bod 4.4.).

Poruchy nervového systému

Časté

- Poruchy chuti.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté

- Gastrointestinální poruchy, jako jsou nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji objevují v průběhu zahájení léčby a ve většině případů spontánně ustoupí. Aby se zabránilo těmto obtížím, doporučuje se užívat metformin ve dvou nebo třech denních dávkách během jídla nebo po jídle. Pomalé zvyšování dávky může též zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné

- Jednotlivé případy abnormalit jaterních funkčních testů nebo hepatitidy, které se upravují po vysazení metforminu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné

- Kožní reakce, jako jsou erytém, svědění (pruritus), kopřivka.

Pediatrická populace

V publikovaných a postmarketingových datech a v kontrolovaných klinických studiích u limitované pediatrické populace ve věku 10–16 let léčené po dobu 1 roku byl zaznamenaný výskyt nežádoucích účinků podobný, co se týká povahy a závažnosti, jako u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ani při dávkách až do 85 g metformin-hydrochloridu nebyla pozorována hypoglykemie; nicméně za těchto okolností se vyskytla laktátová acidóza. Výrazné předávkování metforminem nebo současný výskyt rizikových faktorů může vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav vyžadující lékařskou péči a musí být léčen v nemocnici. Nejúčinnější metodou je odstranění laktátu a metforminu pomocí hemodialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky snižující glykémii. Biguanidy; ATC kód: A10BA02.

Mechanismus účinku

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky na bazální i postprandiální hyperglykémii. Nestimuluje sekreci inzulínu a nevyvolává tudíž hypoglykémii. Metformin snižuje bazální hyperinzulinemii a v kombinaci s inzulínem snižuje potřebu inzulínu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek několika mechanismy:

Metformin snižuje tvorbu glukosy 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 studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladiny glukosy v krvi u dospělých pacientů s diabetem typu 2.

Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině užívající metformin (29,8 příhod/1 000 pacientů za rok) oproti skupině léčené samotnou dietou (43,3 příhod/1 000 pacientů za rok), $p = 0,0023$, a oproti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylmočoviny a inzulínem v monoterapii (40,1 příhod/1 000 pacientů za rok), $p = 0,0034$;
- významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1 000 pacientů za rok, samotná dieta 12,7 příhod/1 000 pacientů za rok, $p = 0,017$;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1 000 pacientů za rok oproti skupině léčené samotnou dietou 20,6 příhod/1 000 pacientů za rok ($p = 0,011$) a oproti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylmočoviny a inzulínem v monoterapii 18,9 příhod/1 000 pacientů za rok ($p = 0,021$);
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 pacientů za rok, samotná dieta 18 příhod/1 000 pacientů za rok ($p = 0,01$).

Pro metformin užívaný ve druhé linii léčby v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebyl prospěch týkající se klinického výsledku prokázán.

U vybraných pacientů s diabetem typu 1 byla použita kombinace metforminu a inzulínu, ale klinický prospěch této kombinace nebyl formálně stanoven.

Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10–16 let léčené po dobu 1 roku prokázaly podobnou odpověď u kontroly glykemie, jaká se vyskytuje u dospělých pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání perorální dávky metformin-hydrochloridu v tabletě je maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) dosaženo přibližně za 2,5 hodiny (t_{max}). Absolutní biologická dostupnost 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu v tabletách je u zdravých dobrovolníků přibližně 50–60%. Po perorálním podání činila neabsorbovaná část vyloučená stolicí 20–30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

V doporučených dávkách metforminu a při doporučeném dávkovacím schématu je dosaženo ustálených plazmatických koncentrací za 24-48 hodin a hodnoty jsou obvykle nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu (C_{max}) 5 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Po perorálním podání dávky 850 mg v tabletě bylo pozorováno 40% snížení maximální plazmatické koncentrace, 25% snížení AUC (plocha pod křivkou) a prodloužení času nutného k dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální hladina v krvi je nižší než maximální plazmatická hladina a obě se objevují přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky nejpravděpodobněji představují sekundární distribuční kompartment. Průměrný distribuční objem (V_d) se pohybuje v rozmezí 63–276 litrů.

Biotransformace

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, z čehož lze usoudit, že metformin je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání dávky činí zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny.

Při poškozené funkci ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Eliminační poločas je proto prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje týkající se pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin jsou vzácné a v této podskupině nelze spolehlivě určit systémovou expozici metforminu na rozdíl od subjektů s normálními renálními funkcemi. Proto je třeba přizpůsobit dávkování s přihlédnutím ke klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Studie s podáním jedné dávky: po podání jednotlivé dávky 500 mg metformin-hydrochloridu pediatrickým pacientům byl prokázán podobný farmakokinetický profil jako u zdravých dospělých.

Studie s opakovanou dávkou: data jsou omezena pouze jednou studií. Po opakovaném podávání dávky 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní došlo u pediatrických pacientů ke snížení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) o 33 % a snížení systémové expozice (AUC_{0-t}) o 40 % ve srovnání s dospělými diabetiky, kteří užívali opakovanou dávku 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní. Jelikož je dávka titrována individuálně na základě kontroly glykemie, je klinický význam omezený.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hypromelosa
Uhličitan sodný
Povidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry

Velikosti balení:

Mulado 500 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 120, 180, 300, 400, 500 potahovaných tablet

Mulado 850 mg: 30, 40, 50, 56, 60, 80, 90, 100, 120, 180, 200, 500 potahovaných tablet

Mulado 1000 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 80, 90, 100, 120, 180 potahovaných tablet

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.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Mulado 500 mg potahované tablety: 18/157/20-C

Mulado 850 mg potahované tablety: 18/158/20-C

Mulado 1000 mg potahované tablety: 18/159/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 3. 2023