

## ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

*фармакодинаміка.* Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін проявляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів: знижує вміст загального ХС, ЛПНЩ і ТГ.

У ході клінічних досліджень під час застосування метформіну маса тіла пацієнтів залишалася стабільною чи помірно знижувалася.

### *Фармакокінетика*

Всмоктування. Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної концентрації ( $T_{max}$ ) становить близько 2,5 год. Абсолютна біодоступність таблеток 500 або 850 мг становить приблизно 50–60% у здорових добровольців. Після перорального застосування фракція, що не всмокталася та виводиться з калом, становить 20–30%.

Після перорального застосування абсорбція метформіну є насичуваною і неповною.

Передбачається, що фармакокінетика абсорбції метформіну є нелінійною. При застосуванні метформіну в рекомендованих дозах і режимах дозування стабільні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 24–48 год і становлять менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях максимальні рівні метформіну у плазмі крові ( $C_{max}$ ) не перевищували 5 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

При одночасному прийомі їжі абсорбція метформіну знижується і злегка уповільнюється.

Після перорального застосування дози 850 мг спостерігалось зниження  $C_{max}$  у плазмі крові на 40%, зменшення АUC — на 25% і збільшення на 35 хв часу досягнення  $C_{max}$  у плазмі крові. Клінічна значущість цих змін невідома.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити.  $C_{max}$  в крові нижча, ніж  $C_{max}$  у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити, імовірно за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу ( $V_d$ ) коливається у діапазоні 63–276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться у незмінному вигляді з сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

Виведення. Нирковий кліренс метформіну становить  $>400$  мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться за рахунок клубочкової фільтрації та каналцевої секреції. Після перорального прийому дози  $T_{1/2}$  становить близько 6,5 год. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і тому  $T_{1/2}$  збільшується, що призводить до підвищення рівня метформіну у плазмі крові.

#### ПОКАЗАННЯ

цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надмірною масою тіла;

– як монотерапія чи комбінована терапія поєднано з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або поєднано з інсуліном для лікування дорослих.

– як монотерапія чи комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень цукрового діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

#### ЗАСТОСУВАННЯ

дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $\geq 90$  мл/хв).

*Монотерапія чи комбінована терапія поєднано з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.* Зазвичай початкова доза становить 500 або 850 мг (Метамін, таблетки, вкриті оболонкою, по 500 або 850 мг) 2–3 рази на добу під час або після прийому їжі.

Через 10–15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у плазмі крові.

Повільне підвищення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту.

При лікуванні високими дозами (2000–3000 мг/добу) можливе заміщення кожних двох таблеток препарату Метамін, 500 мг, на 1 таблетку препарату Метамін, 1000 мг.

Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг/добу, розподілена на 3 прийоми.

У разі переходу з іншого протидіабетичного засобу необхідно припинити прийом цього засобу та призначити метформін, як зазначено вище.

*Комбінована терапія поєднано з інсуліном.* Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у комбінованій терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 або 850 мг препарату Метамін 2–3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

*Ниркова недостатність.* ШКФ слід оцінювати до початку терапії лікарськими засобами, що містять метформін, та після початку лікування принаймні щорічно. Пацієнтам із підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та особам літнього віку слід проводити ретельний моніторинг функції нирок якомога частіше, наприклад кожні 3–6 міс.

<b>ШКФ (мл/хв)</b>	<b>Загальна максимальна добова доза, мг (має бути розділена на 2-3 добові дози)</b>	<b>Додаткова інформація</b>
60–89	3000	У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зниження дози
45–59	2000	Перед початком застосування метформіну розглянути фактори, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу (ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).  Початкова доза становить не більше половини максимальної дози
30–44	1000	
<30	–	Застосування метформіну протипоказане

#### *Діти*

*Монотерапія чи комбінована терапія поєднано з інсуліном.* Препарат Метамін слід застосовувати у дітей віком від 10 років та підліткам. Зазвичай початкова доза становить 500 або 850 мг препарату Метамін 1 раз на добу під час або після прийому їжі. Через 10–15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові.

Повільне підвищення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту.

Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг/добу, розподілена на 2–3 прийоми.

У пацієнтів літнього віку можливе зниження функції нирок, тому дозу метформіну необхідно підбирати на основі оцінки функції нирок, яку слід проводити регулярно (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

#### ПРОТИПОКАЗАННЯ

- підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);
- діабетична прекома;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (ШКФ <30 мл/хв);
- гострі стани з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

#### ПОБІЧНА ДІЯ

найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Для запобігання виникненню зазначених побічних явищ рекомендується повільне підвищення дозування та застосування добової дози препарату у 2–3 прийоми.

*Порушення обміну речовин:* лактоацидоз (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу В<sub>12</sub>, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

*З боку нервової системи:* порушення смаку.

*З боку травної системи:* розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і у більшості випадків спонтанно зникають. Для запобігання виникненню побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне підвищення дозування та застосування добової дози препарату у 2–3 прийоми під час або після прийому їжі.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* порушення показників функції печінки або гепатити, що повністю зникають після відміни метформіну.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* шкірні алергічні реакції, що включають висипання, еритему, свербіж, кропив'янку.

#### ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

*лактоацидоз* є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що найчастіше виникає при гострому погіршенні функції нирок, серцево-легеневому захворюванні або сепсисі. При гострому погіршенні функції нирок відбувається кумуляція метформіну, що підвищує ризик розвитку лактоацидозу.

У разі зневоднення (сильна діарея чи блювання, лихоманка чи зменшення споживання рідини) рекомендується тимчасово припинити застосування метформіну і звернутися за медичною допомогою.

У пацієнтів, які отримують метформін, слід з обережністю розпочинати лікування засобами, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад гіпотензивними препаратами, сечогінними засобами та НПЗП).

Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу включають недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкову недостатність і будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактоацидозу (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ та ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ).

Пацієнти та/або особи, що здійснюють за ними догляд, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Характерними ознаками лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судоми, астенія та гіпотермія, у подальшому можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому виникнення лактоацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря.

Діагностичні результати лабораторних досліджень — зниження рівня рН крові (<7,35), підвищення концентрації лактату у сироватці крові (>5 ммоль/л) і підвищення аніонного інтервалу та підвищення співвідношення вмісту лактат/піруват. У разі розвитку лактоацидозу необхідно негайно госпіталізувати пацієнта (див. ПЕРЕДОЗУВАННЯ). Лікар повинен попередити пацієнтів про ризик розвитку та симптоми лактоацидозу.

*Функція нирок.* ШКФ слід оцінювати до початку лікування і регулярно після його завершення (див. ЗАСТОСУВАННЯ). Застосування метформіну протипоказане пацієнтам із ШКФ <30 мл/хв і має бути тимчасово припинено за наявності захворювань, що змінюють функцію нирок (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ).

*Функція серця.* Пацієнти із серцевою недостатністю мають вищий ризик розвитку гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнтам зі стабільною хронічною серцевою недостатністю метформін можна застосовувати при

регулярному моніторингу серцевої та ниркової функції. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ).

*Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби.* Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і підвищення ризику розвитку лактоацидозу.

Застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 год після дослідження, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. ЗАСТОСУВАННЯ та ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ).

*Хірургічні втручання.* Необхідно припинити застосування метформіну під час хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною чи епідуральною анестезією і не поновлювати раніше ніж через 48 год після проведення операції або відновлення перорального харчування, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок.

*Діти.* До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2-го типу. Не виявлено дії метформіну на зріст і статеве дозрівання у дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на зріст і статеве дозрівання при тривалішому застосуванні метформіну, тому рекомендоване уважне спостереження за цими параметрами у дітей, які лікуються метформіном, особливо у період статевого дозрівання.

*Діти віком від 10 до 12 років.* Ефективність і безпека застосування метформіну у цих пацієнтів не відрізнялися від такої у дітей старшого віку та підлітків. Препарат слід призначати з особливою обережністю дітям віком від 10 до 12 років.

*Інші застережні заходи.* Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти, рівномірного прийому вуглеводів протягом доби та контролювати лабораторні показники. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати показники вуглеводного обміну.

Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії, однак слід бути обережним при одночасному застосуванні метформіну з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад похідними сульфонілсечовини або меглітинідами).

Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, оскільки препарат містить лактозу.

*Застосування у період вагітності та годування грудьми*

*Вагітність.* Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) підвищує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. Є обмежені дані застосування метформіну вагітними, які не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. Доклінічні дослідження не виявили негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона чи плода, пологи та післяпологовий розвиток. У разі планування вагітності, а також у разі настання вагітності для лікування цукрового діабету рекомендовано застосовувати не метформін, а інсулін для підтримки рівня глюкози крові максимально наближеним до нормального, задля зниження ризику розвитку вад плода.

*Годування грудьми.* Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які перебували на грудному вигодовуванні, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування грудьми не рекомендується протягом терапії метформіном. Рішення щодо припинення годування грудьми необхідно приймати з урахуванням переваг грудного годування та потенційного ризику побічних ефектів для дитини.

*Фертильність.* Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг/добу, що майже втричі перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини з розрахунку на площу поверхні тіла.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами чи роботі з іншими механізмами.* Монотерапія метформіном не впливає на швидкість реакцій при керуванні транспортними засобами чи роботі з іншими механізмами, оскільки препарат не спричиняє гіпоглікемії.

Однак слід бути обережним при застосуванні метформіну у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін або меглітидіни) у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії.

#### **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**

##### комбінації, що не рекомендується застосовувати

*Алкоголь.* Алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у разі голодування, недоїдання, або печінкової недостатності. При лікуванні препаратом Метамін слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

*Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини.* Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 год після дослідження, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. ЗАСТОСУВАННЯ та ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю. Деякі лікарські засоби, наприклад НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, інгібітори АПФ,

антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функцію нирок, що може підвищити ризик виникнення лактоацидозу. На початку лікування вищезазначеними лікарськими засобами або їх використанні в комбінації з метформіном необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок.

*Лікарські засоби, що чинять гіперглікемічну дію (глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, симпатоміметики).* Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої поєднаної терапії необхідно коригувати дозу метформіну під контролем рівня глікемії.

*Транспортери органічних катіонів (ОСТ).*

Метформін є субстратом обох транспортерів — ОТС1 і ОТС2.

Поєднане застосування метформіну з:

інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може знизити ефективність метформіну;

індукторами ОСТ1 (такими як рифампіцин) може збільшити шлунково-кишкове всмоктування та ефективність метформіну;

інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може знизити ниркове виведення метформіну з подальшим підвищенням концентрації метформіну в плазмі крові;

інгібіторами обох ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

Тому рекомендується виявляти особливу обережність при поєднаному застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, оскільки концентрації метформіну в плазмі крові можуть зрости. За необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОТС можуть вплинути на ефективність метформіну.

#### ПЕРЕДОЗУВАННЯ

при застосуванні препарату у дозі до 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому разі спостерігався розвиток лактоацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні ризики можуть спричиняти виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом, і лікування необхідно проводити у стаціонарі. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

#### УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

при температурі не вище 25 °С.