

Metformin Orifarm

M R F

Orifarm Generics AB

Filmdragerad tablett 500 mg

(Vita till nästan vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter som är släta på båda sidor)

Biguanidderivat. Blodglukossänkande medel, exkl. insuliner

Aktiv substans:

Metformin

ATC-kod:

A10BA02

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Metformin Orifarm filmdragerad tablett 500 mg, 850 mg och 1000 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-01-13.

Indikationer

Behandling av diabetes mellitus typ 2 hos vuxna, speciellt hos överviktiga, där enbart diet och motion inte ger tillräcklig metabolisk kontroll.

- Hos vuxna kan Metformin Orifarm tabletter användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.
- Hos barn från 10 år och ungdomar kan Metformin Orifarm tabletter användas som monoterapi eller i kombination med insulin.

En reduktion av diabetiska komplikationer har visats hos överviktiga vuxna patienter med typ 2 diabetes som behandlades med metformin som förstahandspreparat efter att ha sviktat på dietbehandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Diabetisk pre-koma.
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som t ex:
 - dehydrering
 - allvarlig infektion
 - chock
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, (i synnerhet akut sjukdom eller försämrade kronisk sjukdom), som t ex:
 - dekompenenserad hjärtsvikt
 - respirationssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock
- Leverinsufficiens, akut alkoholintoxikation, alkoholism
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)

Dosering

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Monoterapi och kombination med andra perorala antidiabetesmedel:

- Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metformin två eller tre gånger dagligen antingen i samband med eller efter måltid.
- Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Hos patienter som behandlas med en hög metformindos (två till tre gram per dag), är det möjligt att ersätta två Metformin Orifarm 500 mg tabletter med en Metformin Orifarm 1 000 mg tablett. Rekommenderad maximal dos av metformin är 3 g dagligen, fördelat på tre doser.
- Om övergång från ett annat peroralt antidiabetesmedel planeras: sluta behandlingen med det andra medlet och starta metformin med den dos som anges ovan.

Kombination med insulin:

Metformin och insulin kan användas som kombinationsbehandling för att uppnå bättre blodsockerkontroll. Metformin ges med vanlig startdos på 500 mg eller 850 mg 2-3 gånger dagligen, medan insulindosen justeras baserad på mätning av blodsockernivån.

Äldre

På grund av möjligheten för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter bör metformindosen justeras baserad på njurfunktionen. Regelbunden kontroll av njurfunktionen är nödvändig (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst varje år därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

GFR ml/min	Total maximal dygnsdos	Att beakta
------------	------------------------	------------

	(ska delas upp i 2-3 doser dagligen)	
60-89	3000 mg	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45-59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktacidosis (se avsnitt Varningar och försiktighet) ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformin är kontraindicerat.

Pediatrisk population

Monoterapi och kombinationer med insulin

Metformin Orifarm kan användas hos barn från 10 år och ungdomar.

Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metformin en gång dagligen antingen i samband med eller efter måltid.

Efter 10 till 15 dagar bör dosen justeras baserad på mätning av blodsocker. En långsam ökning av dosen kan ge förbättrad gastrointestinal tolerans. Rekommenderad maximal dos av metformin är 2 g dagligen, fördelat på två till tre doser.

Administreringssätt

För oral användning.

Varningar och försiktighet

Laktacidosis

Laktacidosis, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktacidosis.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktacidosis är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktacidosis (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktacidosis. Laktacidosis kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt Dosering. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt Kontraindikationer.

Hjärtats funktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njurinsufficiens. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan metformin användas om hjärt- och njurfunktionen övervakas regelbundet.

För patienter med akut och instabil hjärtsvikt är metformin kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt Dosering och Interaktioner.

Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Övriga försiktighetsåtgärder

- Alla patienter bör fortsätta sina dieter med en jämn fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta sina energisnåla dieter.
- Sedvanliga laboratorietester för övervakning av diabetes bör göras regelbundet.
- Metformin som enda behandling orsakar inte hypoglykemi men försiktighet bör iakttas när det används tillsammans med insulin eller andre perorala diabetesmedel (t.ex. sulfonureider eller meglitinider).

Metformin kan minska vitamin B₁₂-serumnivåerna. Risken för låga nivåer av vitamin B₁₂ ökar med ökande metformin dos, behandlingstid och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B₁₂-brist. Vid misstänkt vitamin B₁₂-brist (såsom anemi eller neuropati) ska serumnivåerna av vitamin B₁₂ övervakas. Regelbunden övervakning av vitamin B₁₂ kan vara nödvändig hos patienter som löper risk för vitamin B₁₂-brist. Metforminbehandling ska fortsätta så länge den tolereras och inte är kontraindicerad, och lämplig korrigerande behandling för vitamin B₁₂-brist ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

Pediatrisk population

Diagnosen för Typ 2 diabetes skall bekräftas innan behandlingen med metformin startar. Ingen effekt av metformin på tillväxt och pubertet har visats i kontrollerade kliniska studier som pågått under ett år, men inga långtidsdata finns. Därför rekommenderas en noggrann uppföljning av effekterna av metformin på dessa parametrar hos barn som behandlas med metformin och särskilt hos barn före puberteten.

Barn mellan 10 och 12 år

Endast 15 personer i åldern 10 till 12 år deltog i den kontrollerade kliniska studien med barn och ungdomar. Även om metformins effekt och säkerhet hos dessa barn inte visade sig vara annorlunda än hos äldre barn och ungdomar rekommenderas särskild försiktighet när metformin skrivs ut till barn mellan 10 och 12 år.

Interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet.

Kombinationer som kräver försiktighet

Vissa läkemedel kan påverka njurfunktionen negativt, vilket kan öka risken för laktacidosis, t.ex. NSAID, inklusive selektiva cyklo-oxygenas (COX) II-hämmare, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, speciellt loop-diuretika. När man börjar eller använder sådana produkter i kombination med metformin är det nödvändigt med noggrann övervakning av njurfunktionen.

Läkemedel som har en inneboende hyperglykemisk verkan (såsom glukokortikoider (systemisk och lokal behandling) och sympatomimetika)

En mer frekvent övervakning av blodsockernivån kan behövas, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med något av de andra läkemedlen och vid avbrytande av sådan behandling.

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin utgör substrat för både transportör OCT1 och OCT2.

Samtidig administrering av metformin med:

- OCT1-hämmare (såsom verapamil) kan minska effekten av metformin.
- OCT1-inducerare (såsom rifampicin) kan öka gastrointestinal absorption och effekten av metformin.
- OCT2-hämmare (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan minska den renala utsöndringen av metformin och därmed leda till ökade plasmakoncentrationer av metformin.
- Hämmare av både OCT1 och OCT2 (såsom crizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet rekommenderas därför, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, om dessa läkemedel ges samtidigt med metformin, eftersom plasmakoncentrationen av metformin kan öka. Vid behov kan dosjustering av metformin övervägas eftersom OCT-hämmare/inducerare kan förändra effekten av metformin.

Graviditet

Graviditet

Okontrollerad diabetes under en graviditet (graviditetsdiabetes eller kronisk diabetes) är kopplat till en ökad risk för missbildningar och perinatal mortalitet.

En begränsad mängd data som finns från användning av metformin av gravida kvinnor tyder inte på en ökad risk för missbildningar. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter under graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Om patienten planerar att bli gravid och under graviditet rekommenderas att diabetes inte behandlas med metformin. Istället bör insulin användas för att upprätthålla blodsockernivåer som är så nära det normala som möjligt för att minska risken för fostermissbildningar.

Amning

Metformin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Inga biverkningar har observerats hos ammade nyfödda/spädbarn. Dock, eftersom dessa data är begränsade, rekommenderas ej amning under behandling med metformin. Ett beslut om amning ska upphöra eller ej ska fattas utifrån fördelarna med amning mot de eventuella bieffekter av läkemedlet som kan drabba barnet.

Fertilitet

Fertiliteten hos han- och honråttor påverkades inte av metformin när det gavs i doser upp till 600 mg/kg/dag, vilket är ungefär tre gånger den maximala rekommenderade humana dygnsdosen baserat på kroppsytta jämförelse.

Trafik

Metformin som monoterapi orsakar inte hypoglykemi och har därför ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Patienterna bör dock varnas för den risk för hypoglykemi som finns när metformin används i kombination med andra antidiabetesmedel (t.ex. sulfonureider, insulin, meglitinider).

Biverkningar

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, magsmärtor och aptitförlust som upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga dessa biverkningar rekommenderas att metformindosen intas 2 eller 3 gånger dagligen och att dosen ökas sakta.

Följande biverkningar kan uppträda under behandling med metformin. Frekvenserna är indelade på följande sätt: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$).

MedDRA organklass	Frekvens	Biverkningar
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Laktatacidos (se avsnitt Varningar och försiktighet).
	Vanliga	Vitamin B12 minskning/brist (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Smakförändring.
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Symtom som t ex illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet. Dessa bieffekter uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fall. För att förebygga dessa symtom rekommenderas att metformin tas 2-3 gånger dagligen i samband med eller efter måltid.

		En långsam ökning av dosen kan också ge förbättrad gastrointestina l tolerans.
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Enskilda rapporter visar störda leverfunktionsvärden eller hepatit s om normaliserats vid utsättande av metformin.
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria.

Pediatrisk population

I publicerade data och data efter godkännande för försäljning och i kontrollerade kliniska prövningar på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade under ett år var biverkningsprofilen liknande den som rapporterats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Hypoglykemi har inte setts vid metformindoser upp till 85 g, även om laktatacidos har uppträtt under dessa förhållanden. Hög överdosering eller åtföljande risker med metformin kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett medicinskt akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Metformin är ett biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både den basala och postprandiala nivån av blodsocker i plasma. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin har 3 verkningsmekanismer:

- 1) reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen
- 2) genom att öka insulinkänsligheten, förbättra perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen
- 3) fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntetas. Metformin ökar transportkapaciteten av alla hittills kända typer av membranglukotransportörer (GLUT).

Farmakodynamisk effekt

Användning av metformin har i kliniska studier associerats med en stabil kroppsvikt alternativt en liten viktninskning.

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av dess inverkan på blodsockernivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska undersökningar; metformin reducerar totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivån.

Klinisk effekt och säkerhet

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva effekten av intensiv blodsockerkontroll vid typ 2 diabetes under lång tid.

Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckande av diet som enda behandling visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1000 patientår), $p=0,0023$, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1000 patientår), $p=0,0034$.
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1000 patientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1000 patientår ($p=0,011$), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1000 patientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1000 patientår, enbart diet 18 fall/1000 patientår ($p=0,01$).

När metformin använts som andrahandsval, i kombination med en sulfonureid, har positiv effekt med avseende på kliniskt utfall inte visats.

Vid typ 1 diabetes har kombinationen av metformin och insulin använts hos utvalda patienter, men de kliniska fördelarna av denna kombination har inte formellt fastställts.

Pediatrisk population

I kliniska studier på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade under ett år uppvisades ett liknande svar vid blodsockerkontrollen som hos vuxna.

Farmakokinetik

Absorption

Efter en peroral dos av metformin som tablett nås $t_{\max}$ inom 2,5 timme. Absolut biotillgänglighet av en 500 mg eller 850 mg metformintablett är ungefär 50-60% hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i faeces 20-30%.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär.

Vid vanliga metformindoser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 $\mu\text{g/ml}$. I kontrollerade kliniska undersökningar översteg inte maximala metforminplasmanivåer ($C_{\max}$) 5 $\mu\text{g/ml}$, inte ens vid maximumdoser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter oral administrering av en 850 mg tablett, sågs 40 % lägre $C_{\max}$, en 25 % minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden $T_{\max}$. Den kliniska relevansen av dessa upptäckter är okänd.

Distribution

Bindningen till plasmaproteiner är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. $C_{\max}$ i blod är lägre än $C_{\max}$ i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodcellerna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg mellan 63-276 l.

Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har funnits hos människa.

Eliminering

Renal clearance av metformin är > 400 ml/minut, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala eliminationshalveringstiden ungefär 6,5 timmar.

Om njurfunktionen är nedsatt minskar renal clearance i förhållande till clearance av kreatinin och därmed är eliminationshalveringstiden förlängd, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

Egenskaper hos specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Tillgänglig data från personer med måttlig njurinsufficiens är begränsad och ingen tillförlitlig utvärdering av systemisk exponering av metformin i denna subgrupp jämfört med personer med normal njurfunktion kan göras. Dosanpassning bör därför ske utifrån klinisk effekt/ toleransöverbäggande (se avsnitt Dosering).

Pediatrik population

Studie på engångsdos: Efter engångsdos av metformin 500 mg till barn och ungdomar uppvisades liknande farmakokinetisk profil som hos friska vuxna.

Studie på upprepade doser: Data finns bara från en studie. Efter upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen under 7 dagar hos barn och ungdomar reducerades plasmakoncentration $C_{\max}$ och systemisk exponering AUC_{0-t} med ungefär 33 % respektive 40 % jämfört med vuxna diabetiker som erhöll upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen i 14 dagar. Eftersom dosen är individuellt titrerad på glykemisk kontroll har detta begränsad klinisk relevans.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje 500 mg tablett innehåller 500 mg metforminhydroklorid motsvarande 390 mg metformin.

Varje 850 mg tablett innehåller 850 mg metforminhydroklorid, motsvarande 663 mg metformin.

Varje 1 000 mg tablett innehåller 1 000 mg metforminhydroklorid, motsvarande 780 mg metformin.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Povidon K-30
Majsstärkelse
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Opadry White 04G58897 som innehåller:
Hypromellos 15cP
Talk
Titandioxid (E171)
Makrogol 6000
Propylenglykol

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för metformin är framtagen av företaget Novartis för Eucreas®, Icandra, Zomarist

Miljörisk: Användning av metformin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Metformin bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Metformin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Disclaimer:

With the exception of the literature studies and the Novartis Core data sheet, all studies used in this Environmental Assessment are the property of Janssen. Novartis has been authorised by Janssen to use the study reports for the purpose of contributing to the Swedish www.fass.se database.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 186664.64 \cdot 100$$

$$\text{PEC} = 25.57 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 186664.64 kg metformin hydrochloride (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae (Pseudokirchneriella subspicata) (OECD201) (Springborn Smithers Study No. 13751.6179):

EC50 72 h (growth rate) > 99.0 mg/L

NOEC = 99.0 mg/L

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) = 64.0 mg/L (EC Test Guideline 92/69/EEC C.2) (Cleuvers 2003)

EC₅₀ 48 h (immobilisation) > 110 mg/L (OECD 202) (Springborn Smithers Study No. 13751.6180)

Chronic toxicity

NOEC 21 days = 100.0 mg/L (OECD 211) (Smithers Viscient AG Study #1149.001.230)

Fish:

Acute toxicity (*Danio rerio*, zebrafish)

LC50 96 h (mortality) > 110.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD203) (Springborn Smithers Study No.13751.6181)

Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)

NOEC 32 days = 10.3 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (Smithers Viscient AG Study # 1149.001.122)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC₅₀ 3 h > 750 mg/L

NOEC = 1.5 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (Smithers Viscient Study No. 13674.6228)

Sediment-dwelling organisms (Chironomus riparius, non-biting midge)

NOEC 28 days ≥ 100 mg/kg; no effect up to the highest concentration tested (OECD 218) (Smithers Viscient AG Study # 1149.001.173)

PNEC derivation:

PNEC = 1030 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for chronic toxicity in fish has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 25.57 µg/L / 1030 µg/L = 0.025, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of metformin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

35.5 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD 301B). (Smithers Viscient Study No. 13674.6229)

Simulation studies:

DT₅₀ (total system) = 43.0 – 53.0 days (OECD 308, 101 days). (Smithers Viscient Study No. 13674.6233)

At each sampling interval, the samples from each test system were separated into water and sediment fractions. The Day 0 and Day 3 sediment samples were extracted once with acetonitrile and once with acetonitrile:purified reagent water (80:20, v:v). The Day 3 samples were extracted two additional times with acetonitrile:purified reagent water:concentrated hydrochloric acid (80:20:0.1, v:v:v) for a total of four

extractions. The Day 14 to Day 101 samples were extracted once with acetonitrile and twice with acetonitrile:purified reagent water:concentrated hydrochloric acid (80:20:0.1, v:v:v) for a total of three extractions.

Ultimate biodegradation was observed in the aerobic test systems. The cumulative amount of evolved $^{14}\text{CO}_2$ was 18.0% of applied radioactivity (AR) and 2.2% AR for the two test systems at Day 101. Evidence of primary biodegradation was observed for [^{14}C]metformin hydrochloride in the aerobic water/sediment test samples. Several minor regions of radioactivity were observed in some of the chromatograms for both aquatic sediment systems. In all cases, these peaks represented less than 10% of the applied radioactivity and were not considered further.

Justification of chosen degradation phrase:

According to the pass criteria for OECD308 studies, metformin can be classified as 'Metformin is slowly degraded in the environment' (DT_{50} for total system ≤ 120 days).

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log P = -2.48$ (OECD107) (Smithers Viscent Study No. 13674.6227)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log P < 4$, metformin has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin hydrochloride is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) nor biliary excretion. Renal clearance is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution. (Eucreas[®], Novartis Core data sheet, 2016)

PBT/vPvB assessment

Metformin cannot be considered a potential PBT substance, as it is neither persistent, nor has potential for bioaccumulation or toxicity in aquatic organisms.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- Springborn Smithers Study No. 13751.6179. Final report: 07 January 2011. Metformin Hydrochloride - 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline #201 and the Official Journal of the European Communities L220/36, Method C.3
- Cleuvers, M. (2003), Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. Tox. Letts. 2003, 142, pp.185-194.
- Springborn Smithers Study No. 13751.6180. Final report: 11 January 2011. Metformin Hydrochloride - Acute Toxicity to Water Fleas, (*Daphnia magna*) Under Static Conditions, Following OECD Guideline #202 and The Official Journal of the European Communities L142/456, Method C.2

- Smithers Viscient AG Study #1149.001.230. Final report: 14 December 2011. Metformin HCl: Chronic reproduction test with daphnids (*Daphnia magna*) under semi-static conditions
- Springborn Smithers Study No.13751.6181. Final report: 14 January 2011. Metformin Hydrochloride - Acute Toxicity to Zebra Fish (*Brachydanio rerio*) Under Static Conditions, Following OECD Guideline Number 203 and The Official Journal of the European Communities L 142/446, Method C.1
- Smithers Viscient AG Study # 1149.001.122. Final report: 15 December 2011. Metformin HCl: Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) under Flow-through Conditions
- Smithers Viscient Study No. 13674.6228. Final report: 06 March 2012. Metformin Hydrochloride - Activated Sludge Respiration Inhibition Test Following OECD Guideline 209
- Smithers Viscient AG Study # 1149.001.173. ¹⁴C-Metformin HCl: Chronic toxicity test with midge larvae (*Chironomus riparius*) in a water/sediment system. Final report: 14 December 2011.
- Smithers Viscient Study No. 13674.6229. Final report: 03 November 2011. Metformin hydrochloride - Determination of the Biodegradability of a Test Substance Based on OECD Method 301B (CO₂ Evolution Test)
- Smithers Viscient Study No. 13674.6233. Final report: 29 December 2011. [¹⁴C]Metformin Hydrochloride - Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308
- Smithers Viscient Study No.13674.6227. Final report: 3 November 2011. Metformin Hydrochloride - Determining the Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) by the Flask-Shaking Method Following OECD Guideline 107
- Eucreas[®] (vildagliptin metformin fixed combination), Novartis Core data sheet, Version 3.0, 28 November 2016.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett)

500 mg: Vita till nästan vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter som är släta på båda sidor.

850 mg: Vita till nästan vita, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan och jämn på den andra sidan. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

1 000 mg: Vita till nästan vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en djup brytskåra på ena sidan och brytskåra på den andra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 500 mg Vita till nästan vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter som är släta på båda sidor

100 styck blister, 83:69, F

300 tablett(er) burk, 161:24, F

400 tablett(er) burk, 173:92, F

100 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 850 mg Vita till nästan vita, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan och jämn på den andra sidan. Storlek: 9,0 x 18,3 mm

100 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

200 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 1000 mg Vita till nästan vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en djup brytskåra på ena sidan och brytskåra på den andra

180 tablett(er) burk, 197:73, F

60 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*