

Metformin Bluefish

M R F

Bluefish Pharma

Filmdragerad tablett 1000 mg

(Vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med "A" inpräglat på ena sidan och "62" präglat på den andra sidan. 8,5 x 18,0 mm.)

Blodglukossänkande medel, exkl. insuliner. Biguanidderivat.

Aktiv substans:

Metformin

ATC-kod:

A10BA02

Läkemedel från Bluefish Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

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

Texten är baserad på produktresumé: 2017-07-13.

Indikationer

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

- Hos vuxna kan Metformin Bluefish filmdragerad tablett användas som monoterapi eller i kombination med andra perorala diabetesmedel eller med insulin.

- Hos barn från 10 år och ungdomar kan Metformin Bluefish filmdragerad tablett 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.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metformin eller mot något hjälpämne.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- Diabetisk pre-koma.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min).
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, som till exempel:
 - Dehydrering,
 - allvarlig infektion,
 - chock,
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, som till exempel:
 - Hjärt- eller respirationssvikt,
 - nyligen genomgången myokardinfarkt,
 - chock.
- Leverinsufficiens, akut alkoholintoxikation, alkoholism.

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 metforminhydroklorid 2 till 3 gånger dagligen 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 metforminhydroklorid är 3 g dagligen, uppdelat på 3 dagliga 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.

Metforminhydroklorid ges med vanlig startdos på 500 mg eller 850 mg metformin 2-3 gånger dagligen, medan insulindosen justeras baserad på mätning av blodsockernivån.

Äldre:

På grund av möjligheten för nedsatt njurfunktion hos äldre patienter bör metforminhydrokloriddosen justeras baserad på njurfunktionen. Regelbunden kontroll av njurfunktionen är nödvändig.

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 (ska delas upp i 2-3 doser dagligen)	Att beakta
60-89	3000 mg	Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45-59	2000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30-44	1000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos

) ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
< 30		Metformin är kontraindicerat.

Barn och ungdomar:

Monoterapi och kombination med insulin

- Metformin Bluefish filmdragerad tablett kan användas hos barn från 10 år och ungdomar.
 - Vanlig startdos är 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid dagligen 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 dygnsdos av metforminhydroklorid är 2 g uppdelat på 2-3 gånger.

Varningar och försiktighet

Laktatacidos:

Laktatacidos, 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 laktatacidos.

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 laktatacidos 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 laktatacidos.

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos 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.

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 bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Njurfunktion:

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter. Metformin är kontraindicerat för patienter med $GFR < 30$

ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen.

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.

Barn och ungdomar:

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 metformin vad beträffar tillväxt och pubertet 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 metforminens effekt och säkerhet hos dessa barn inte visade sig vara annorlunda än hos äldre barn och ungdomar rekommenderas särskild försiktighet när metforminhydroklorid skrivs ut till barn mellan 10 och 12 år.

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 monoterapi orsakar inte hypoglykemi men försiktighet bör iakttas när det används tillsammans med insulin eller orala antidiabetika (t ex sulfonureider eller meglitinider).

Interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

Alkohol:

Akut alkoholförgiftning är förknippad med en ökad risk för laktatacidos, speciellt i samband med fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Undvik alkohol och alkoholhaltiga läkemedel.

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

Kombinationer som kräver försiktighet:

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin

II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Läkemedel med en inneboende hyperglykemisk verkan (t.ex. glukokortikoider (systemisk och lokal behandling) och sympatomimetika): Blodsockernivån kan behöva kontrolleras oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste metformindosen justeras under behandling med respektive läkemedel och vid avbrytande av sådan behandling.

Diuretika, speciellt loopdiuretika, kan öka risken för laktatacidosis på grund av dess förmåga att minska njurfunktionen.

ACE-inhibitorer kan sänka blodsockernivån. Därför kan justering av metforminhydrokloriddosen bli nödvändig under och efter tillägg av eller avbrytande av behandling med sådana medel.

Graviditet

Kategori B:1.

Okontrollerad diabetes under graviditet (graviditetsdiabetes eller permanent diabetes) förknippas med en ökad risk för medfödda missbildningar och perinatal dödlighet.

De begränsade data som finns från användning av metformin hos gravida kvinnor tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar.

Djurstudier tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/ fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Om patienten planerar att bli gravid och under graviditet, rekommenderas det att diabetesen inte behandlas med metformin utan med insulin för att upprätthålla blodsockernivåer som är så nära det normala som möjligt för att minska risken för missbildningar hos fostret.

Amning

Grupp IVb.

Metformin utsöndras i bröstmjolk. Inga biverkningar har observerats hos nyfödda/spädbarn som ammas. Men eftersom endast begränsade data finns tillgängliga rekommenderas inte amning under behandling med metformin. Vid bedömning om amning ska avbrytas, bör nyttan med amning och den eventuella risken för biverkningar hos barnet vägas in.

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 och använda maskiner.

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

Biverkningar

I början av behandlingen är de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, diarré, magsmärta 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 metforminhydroklorid. Frekvenserna är indelade på följande sätt: Mycket vanlig $\geq 1/10$, vanlig $\geq 1/100$, $< 1/100$; mindre vanlig $\geq 1/1000$, $< 1/1000$, sällsynt $\geq 1/10000$, $< 1/10000$, mycket sällsynt $< 1/10000$.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Metabolism och nutrition:

Mycket sällsynt:

Laktatacidos.

En minskning av absorptionen av vitamin B12 med sänkta serumnivåer har setts hos patienter som behandlats av metformin under lång tid. B12-brist bör övervägas vid fynd av megaloblastisk anemi.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig: Smakförändring.

Magtarmkanalen:

Mycket vanlig: Gastrointestinala symtom som till exempel illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitlöshet. Dessa biverkningar uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör spontant i de flesta fallen. För att förebygga dessa gastrointestinala symtom rekommenderas det att metformin tas två till tre gånger dagligen i samband med eller efter måltid. En gradvis ökning av dosen kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.

Lever och gallvägar:

Mycket sällsynt: Enskilda rapporter visar onormala leverfunktionsvärden eller hepatit som normaliserats vid utsättande av metformin.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynt: Hudreaktioner såsom erytem, pruritus, urtikaria.

Pediatrik 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 observerades 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, 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 akuttillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metforminhydroklorid är hemodialys.

Farmakodynamik

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 glykogen syntetas.

Metformin ökar transportkapaciteten av alla hittills kända typer av membranglukostransportörer (GLUT).

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 medellånga eller långtidsstudier. Metformin reducerar totalt kolesterol, LDL kolesterol och triglyceridnivån.

Klinisk effekt:

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

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.

Pediatrik population

I kliniska studier på en begränsad grupp av barn och ungdomar 10-16 år behandlade under 1 år uppvisades ett liknande svar vid blodsockerkontrollen som hos vuxna.

Farmakokinetik

Absorption:

Efter en peroral dos av metforminhydroklorid nås maximal plasmakoncentration (C_{max}) inom cirka 2,5 timme (t_{max}). Absolut biotillgänglighet av en 500 mg eller 850 mg

metforminhydrokloridtablett 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 rekommenderade metformindoser och doseringsintervaller nås steady-state avseende plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska undersökningar översteg inte maximala metforminplasmanivåer (C_{max}) 4 mikrogram/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:

Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin tränger in i erythrocyter. C_{max} i blod är lägre än C_{max} i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna 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.

Elimination:

Renal clearance av metformin är >400 ml/minut, vilket indicerar 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 minskas renal clearance i förhållande till clearance av kreatinin och därmed är eliminationshalveringstiden förlängd, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

Pediatrik population

Studie på engångsdos: Metforminhydroklorid 500 mg till barn och ungdomar har visat 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 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 och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Metformin Bluefish 500 mg

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

Metformin Bluefish 850 mg

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

Metformin Bluefish 1000 mg

Varje filmdragerad tablett innehåller metforminhydroklorid 1000 mg motsvarande 780 mg metformin.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Povidon

magnesiumstearat

Filmdragering

hypromellos

makrogol

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.

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 144219.59 \cdot 100$$

$$\text{PEC} = 21.63 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 144219.59 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

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

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

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 ($\mu\text{g/L}$) = 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)

$\text{PEC/PNEC} = 21.63 \mu\text{g/L} / 1030 \mu\text{g/L} = 0.021$, i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ 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:

DT_{50} (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 [¹⁴C]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' (DT₅₀ for total system ≤ 120 days)

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log P = -2.48 (OECD107) (Smithers Viscient 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/informa
- 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.
- 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.
- Smithers Viscient Study No. 13674.6228. Final report: 06 March 2012.
- 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.
- 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

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 500 mg Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med "A" inpräglad på ena sidan och "60" präglad på den andra sidan. 11,4 x 11,4 mm.

100 tablett(er) blister, 78:49, F

Filmdragerad tablett 850 mg Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med "A" inpräglad på ena sidan och "61" präglad på den andra sidan. 13,0 x 13,0 mm.

100 tablett(er) blister, 76:49, F

Filmdragerad tablett 1000 mg Vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med "A" inpräglad på ena sidan och "62" präglad på den andra sidan. 8,5 x 18,0 mm.

60 tablett(er) blister, 72:24, F