

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metformina Bluefish 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Metformina Bluefish 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene: Hidrocloruro de metformina 850 mg, equivalentes a 663 mg de metformina

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Metformina Bluefish 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, recubiertos con película, con dimensiones de 12,70 x 12,70 mm, con una letra “A” impresa en una cara y el número “61” en la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio por sí solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado.

- En adultos, Metformina Bluefish puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.
- En niños a partir de 10 años de edad y adolescentes, Metformina Bluefish puede utilizarse en monoterapia o en combinación con insulina.

Se ha demostrado una reducción de las complicaciones de la diabetes en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y sobrepeso con metformina como tratamiento de primera línea tras el fracaso de la dieta (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos con función renal normal (TFG  $\geq$ 90 ml/min)*

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales:

La dosis inicial normal es un comprimido de 500 mg u 850 mg de hidrocloruro de metformina 2 ó 3 veces al día, administrado durante o después de las comidas.

Al cabo de 10 a 15 días, la posología se ajustará en función de los niveles de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es de 3 g de hidrocloruro de metformina al día, divididos en 3 tomas.

Si se pretende cambiar a partir de otro antidiabético oral, se debe dejar de tomar éste e iniciar la terapia con metformina con la posología indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

La metformina y la insulina pueden utilizarse en combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg 2 ó 3 veces al día, mientras que la posología de insulina se ajusta en función de los niveles de glucosa en sangre.

### Pacientes de edad avanzada:

Debido al potencial deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada, la posología de metformina debe ajustarse según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal (ver sección 4.4).

### ***Insuficiencia renal***

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

TFG ml/min	Dosis diaria máxima total (a dividir en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
60-89	3000 mg	Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.
45-59	2000 mg	Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformina está contraindicada.

### ***Niños y adolescentes***

#### Monoterapia y combinación con insulina:

- Metformina Bluefish puede administrarse a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes.
- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg una vez al día, administrados durante o después de las comidas.

Tras 10-15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de los valores de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es de 2 g de hidrocloreto de metformina al día, divididos en 2-3 tomas.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al hidrocloreto de metformina o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Trastornos agudos que impliquen un riesgo de alteración de la función renal como:
  - deshidratación,
  - infección grave,
  - shock,
- Enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular, como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - infarto de miocardio reciente,
  - shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Acidosis láctica**

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $<7,35$ ), niveles de lactato plasmático aumentados ( $>5$  mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

##### **Administración de medios de contraste yodados**

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5.

##### **Función renal**

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG  $< 30$  ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal ver sección 4.3.

##### **Cirugía**

La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

##### **Niños y adolescentes:**

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con hidrocloreuro de metformina.

En ensayos clínicos controlados de 1 año de duración no se han detectado efectos del hidrocloreuro de metformina en el crecimiento o en la pubertad, pero no se dispone de información a largo plazo al respecto. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los parámetros correspondientes en los niños tratados con hidrocloreuro de metformina, especialmente antes de la pubertad.

##### **Niños entre 10 y 12 años de edad**

Solamente 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años fueron incluidos en los ensayos clínicos controlados llevados a cabo en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de metformina en niños menores de 12 años no difieren de la eficacia y seguridad en niños mayores y adolescentes, se

recomienda especial precaución al prescribir metformina a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

#### **Otras precauciones**

- Todos los pacientes deben continuar su dieta, con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica.
- Deben realizarse regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes.
- Metformina en monoterapia no provoca hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en asociación con insulina o antidiabéticos orales (ej. Sulfonilureas o meglitinidas).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Uso concomitante no recomendado**

##### **Alcohol**

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

##### **Medios de contraste yodados**

La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4.

#### **Combinaciones que requieren precauciones de empleo**

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

*Los glucocorticoides (vías sistémica y local) y los simpaticomiméticos poseen una actividad hiperglucemiante intrínseca.*

Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología del antidiabético durante la terapia con el otro medicamento y tras su interrupción.

*Los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa, pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal.*

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de metformina hidrocloruro durante y tras la adición o suspensión de este tipo de medicamentos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

La diabetes incontrolada durante el embarazo (gestacional o permanente) se asocia con un mayor riesgo de anomalías congénitas y la mortalidad perinatal. Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas, esto no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3)

Cuando la paciente diabética planea un embarazo y durante su transcurso, la diabetes no debe ser tratada con metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más próximo posible a los valores normales con el fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles anormales de glucosa en sangre.

#### Lactancia

La metformina se excreta en la leche humana. No se observaron efectos adversos en los recién nacidos / niños lactantes. Sin embargo, como los datos disponibles son limitados, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina. La decisión sobre si se debe interrumpir la lactancia debe hacerse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna y el riesgo potencial de efectos adversos en el niño.

#### Fertilidad

La fertilidad de las ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina cuando se administra en dosis de hasta 600 mg / kg / día, que es aproximadamente tres veces la dosis máxima recomendada diaria en humanos sobre la base de comparaciones del área de superficie.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Metformina en monoterapia no provoca hipoglucemia y, por tanto, en este sentido no produce ningún efecto en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando el hidrocloreto de metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, meglitinidas).

### **4.8. Reacciones adversas**

Durante el tratamiento con metformina los efectos adversos más frecuentes fueron: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito que se resolvió en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina 2 o 3 veces al día e ir incrementando lentamente la dosis.

Pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes  $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ ); Muy raras:  $<1/10.000$

Se presentan las reacciones adversas dentro de cada grupo de frecuencias en orden de gravedad descendente.

#### Trastornos del metabolismo y nutrición

*Muy raras:* acidosis láctica (ver sección 4.4)

Reducción de la absorción y niveles séricos de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina durante un periodo prolongado. Se recomienda considerar esta posible etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.

#### Trastornos del sistema nervioso:

*Frecuentes:* alteraciones del gusto.

#### Trastornos gastrointestinales:

*Muy frecuentes:* náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los

casos. Para prevenirlos se recomienda administrar metformina en 2 ó 3 dosis al día, durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerancia gastrointestinal.

#### Trastornos hepatobiliares:

*Muy raras:* casos aislados de resultados anómalos de pruebas de función hepática o hepatitis, que se resuelven tras la interrupción del tratamiento con metformina.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

*Muy raras:* reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

#### Población pediátrica

En datos publicados, datos post-comercialización y en ensayos clínicos controlados en un número limitado de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10-16 años tratados durante un año, las reacciones adversas notificadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las notificadas en adultos.

### **4.9. Sobredosis**

No se han notificado casos de hipoglucemia con dosis de metformina hasta 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una sobredosis masiva o la presencia de factores de riesgo concomitantes pueden resultar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes orales excluyendo insulinas: biguanidas, código ATC: A10BA02

Metformina es una biguanida con efectos anti-hiperglucémicos, que reduce los niveles plasmáticos de glucosa post-prandiales y basales. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

Metformina actúa probablemente por medio de 3 mecanismos:

- reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenolisis;
- en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación periférica de glucosa y su utilización;
- retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

Metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno, actuando sobre la glucógeno sintetasa.

Metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta la fecha.

En los estudios clínicos, el uso de la metformina se asoció ni con un peso corporal estable o pérdida de peso modesta

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

#### **Eficacia clínica:**

En un ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) se ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en sangre en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

El análisis de los resultados de los pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso del régimen dietético solo, muestra:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 casos/1.000 pacientes-año) frente al grupo con sólo dieta (43,3 casos/1.000 pacientes-año),  $p=0,0023$ ; y frente a los grupos combinados de insulina y sulfonilureas, ambas en monoterapia (40,1 casos /1.000 pacientes-año),  $p=0,0034$ .
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (7,5 casos/1.000 pacientes-año), en comparación con el grupo con sólo dieta (12,7 casos/1.000 pacientes-año),  $p=0,017$ ;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global en el grupo de metformina (13,5 casos/1.000 pacientes-año), frente al grupo con dieta sola (20,6 casos/1.000 pacientes-año)  $p=0,011$ ; y frente a los grupos combinados de insulina y sulfonilureas, ambas en monoterapia (18,9 casos/1.000 pacientes-año)  $p=0,021$ ;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio en el grupo de metformina (11 casos/1.000 pacientes-año) frente al grupo con sólo dieta (18 casos/1.000 pacientes-año)  $p=0,01$ .

No se ha demostrado un beneficio clínico para la metformina en combinación con una sulfonilurea como terapia de segunda línea.

En diabetes tipo 1, se ha utilizado la combinación de metformina e insulina en pacientes seleccionados, pero no se ha establecido formalmente el beneficio clínico de esta combinación.

### Población pediátrica

Los ensayos clínicos controlados en un número limitado de pacientes pediátricos de 10 a 16 años tratados durante un año mostraron una respuesta al control glucémico similar a la observada en adultos.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis de hidrocloreto de metformina, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) es 2,5 horas ( $T_{max}$ ). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido recubierto con película de 500 u 850 mg de metformina es aproximadamente del 50 al 60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal.

Con las dosis recomendadas y la posología habitual de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no excedieron los 4  $\mu\text{g/ml}$ , incluso con dosis máximas.

Los alimentos reducen cuantitativamente y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de una dosis de un comprimido de 850 mg, se observó una disminución de la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) del 40 %, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en tiempo ( $t_{max}$ ) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se distribuye en eritrocitos. El pico de las concentraciones sanguíneas es menor que el de las plasmáticas y aparece aproximadamente al mismo

tiempo. Los eritrocitos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen de distribución medio ( $V_d$ ) osciló entre 63 y 276 l.

### Metabolismo o Biotransformación

Metformina se excreta inalterado en la orina. En humanos no se ha identificado ningún metabolito.

### Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es  $>400$  ml/min, lo que indica que el hidrocloreto de metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras la administración oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de la creatinina, con lo que se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

### *Población pediátrica:*

Ensayo de dosis única: Tras una dosis única de 500 mg de metformina, los pacientes pediátricos mostraron un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Ensayo a dosis múltiples: La información está limitada a un ensayo. Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg BID durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y la exposición sistémica ( $AUC_{0-t}$ ) se redujo aproximadamente un 33% y un 40%, respectivamente, en comparación con los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg BID durante 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente según el control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo

Povidona

Estearato magnésico

#### Recubrimiento

Hipromelosa

Macrogol

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.



## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Metformina Bluefish 850 mg:

Envases con: 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 ó 400 comprimidos recubiertos con película en envases tipo blíster (PVC/PVdC/aluminio) con 10 ó 14 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013,  
100 28 Estocolmo  
Suecia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Metformina Bluefish 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG 72453

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

15/Abril/2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2017