



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DIABINESE® Comprimidos 250 mg
(Clorpropamida)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIABINESE® COMPRIMIDOS 250 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Clorpropamida.
Cada comprimido contiene 250 mg de Clorpropamida.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

DIABINESE está indicado para el tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 del adulto, no complicada, estable, leve a moderadamente severa, no cetónica, cuya hiperglicemia no se puede controlar solo mediante dieta.

Al iniciar el tratamiento para la diabetes no insulino dependiente, se debe enfatizar la dieta como la forma primaria de tratamiento. La restricción calórica y la pérdida de peso son esenciales en el paciente diabético obeso. El manejo apropiado solo de la dieta puede ser eficaz para controlar la glucosa sanguínea y los síntomas de la hiperglicemia. También se debe hacer énfasis en la importancia de la actividad física regular, y deben identificarse los factores de riesgo cardiovasculares y tomarse las medidas correctivas cuando sea posible.

Si este programa de tratamiento no logra reducir los síntomas y/o la glucosa sanguínea, se debe considerar el uso de una sulfonilurea oral o una insulina. El uso de DIABINESE debe ser considerado tanto por el médico como el paciente como un tratamiento adicional a la dieta, y no como un sustituto de la dieta o como un mecanismo conveniente para evitar la restricción dietética. Además, la pérdida del control de la glucosa sanguínea mediante la dieta puede ser transitoria, y solo requiera de la administración de DIABINESE durante un plazo corto.

Durante los programas de mantenimiento, se deberá discontinuar DIABINESE si ya no se logra la reducción satisfactoria de los niveles de glucosa en la sangre. Las decisiones clínicas deberán basarse en evaluaciones clínicas y de laboratorio regulares.

Al considerar el uso de DIABINESE en pacientes asintomáticos, se debe reconocer que no se ha establecido en forma definitiva que el control de la glucosa sanguínea en la diabetes no insulino dependiente sea eficaz para la prevención de las complicaciones cardiovasculares o neurológicas a largo plazo de la diabetes.

4.2 Posología y método de administración

No existe un régimen de dosificación fijo para el manejo de la diabetes tipo 2 con DIABINESE o cualquier otro agente hipoglicemiante. Los niveles de glucosa en la sangre del paciente se deben supervisar periódicamente para determinar la dosis efectiva mínima para el paciente; para detectar fracaso primario, es decir, reducción inadecuada de la glucosa sanguínea con la dosis máxima recomendada de la medicación; y para detectar fracaso secundario, es decir, pérdida de una respuesta adecuada de reducción de la glucosa sanguínea después de un período inicial de eficacia. Los niveles de la hemoglobina glicosilada también pueden ser valiosos para monitorear la respuesta del paciente a la terapia.

La administración a corto plazo de DIABINESE puede ser suficiente durante los períodos de pérdida transitoria de control en los pacientes que usualmente están bien controlados con la dieta.

La dosis diaria total suele tomarse de una vez cada mañana con el desayuno. Los casos ocasionales de intolerancia gastrointestinal pueden aliviarse dividiendo la dosificación diaria. **NO ES NECESARIO USAR UNA DOSIS DE CARGA Y NO DEBE SER UTILIZADA.**

Terapia Inicial

1. El paciente con diabetes tipo 2 estable, leve a moderadamente severa, de mediana edad deberá iniciar con 250 mg diarios. En pacientes ancianos, pacientes debilitados o desnutridos, y en pacientes con deterioro de la función renal o hepática, la dosis inicial y de mantenimiento deben ser conservadoras para evitar reacciones hipoglicémicas (véase la sección Advertencias y Precauciones especiales para su uso). Los pacientes de edad más avanzada deben iniciarse a cantidades más pequeñas de DIABINESE, en el rango de 100 a 125 mg diarios.

2. No se requiere de un período de transición al transferir a los pacientes desde otros agentes hipoglicemiantes orales a DIABINESE. El otro agente se puede discontinuar abruptamente e iniciarse Clorpropamida de inmediato. Al recetar Clorpropamida, se debe tener en consideración su mayor potencia.

Numerosos pacientes con diabetes tipo 2 estable, leves a moderadamente severas, de mediana edad que reciben insulina se pueden colocar directamente bajo el fármaco oral y discontinuarse abruptamente su insulina. Para los pacientes que requieren más de 40 unidades de insulina diarias, la terapia con DIABINESE se puede iniciar con una reducción de 50 por ciento en la insulina durante los primeros días, con las reducciones posteriores subsecuentes dependiendo de la respuesta.

Durante el período inicial de la terapia con Clorpropamida, ocasionalmente pueden presentarse reacciones hipoglicémicas, particularmente durante la transición desde la insulina al fármaco oral. La hipoglicemia dentro de las 24 horas después del retiro de los tipos de insulina de acción intermedia o prolongada generalmente será el resultado de la insulina remanente y no se deberá primariamente al efecto de Clorpropamida.

Durante el período del retiro de la insulina, el paciente deberá monitorear sus niveles de la glucosa al menos tres veces al día. Si son anormales, el médico debe ser notificado inmediatamente. En algunos casos, puede ser recomendable considerar la hospitalización durante el período de transición.

Entre cinco a siete días después del inicio del tratamiento, el nivel sanguíneo de clorpropamida alcanza una meseta. Posteriormente se puede ajustar la dosificación hacia arriba o hacia abajo por incrementos de no más de 50 a 125 mg a intervalos de tres a cinco días para obtener control óptimo. En general, no es deseable realizar ajustes más frecuentes.

Terapia de Mantención

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 estable, leve a moderadamente severa, de mediana edad son controlados con aproximadamente 250 mg diarios. Muchos investigadores han encontrado que algunos diabéticos más leves presentan una buena respuesta a dosis diarias de 100 mg o menos. Muchos de los diabéticos más severos pueden requerir 500 mg diarios para el control adecuado. LOS PACIENTES QUE NO RESPONDEN TOTALMENTE A 500 mg DIARIOS GENERALMENTE NO RESPONDERÁN A LAS DOSIS MÁS ALTAS. SE DEBERÁN EVITAR LAS DOSIS DEL MANTENCIÓN SUPERIORES A 750 mg DIARIOS.

4.3 Contraindicaciones

La Clorpropamida está contraindicada en pacientes con:

1. Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este medicamento.
2. Acidosis diabética, con o sin coma (esta enfermedad debería ser tratada con insulina).
3. Diabetes tipo I.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Deficiencia de G6PD

Debido a que la Clorpropamida pertenece a la clase de agentes sulfonilurea, se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD. El tratamiento con agentes sulfonilurea en pacientes con deficiencia de G6PD puede conducir a una anemia hemolítica y se debe considerar una alternativa no sulfonilurea.¹²

Hipoglicemia

Todos los medicamentos sulfonilurea, incluida la Clorpropamida, tienen la capacidad de producir hipoglicemia severa, que podría resultar en coma y requerir internación. Los pacientes que experimentan hipoglicemia deben tratarse con la terapia de glucosa adecuada y permanecer en control durante un mínimo de 24 a 48 horas (ver la sección 4.9 Sobredosis).

La selección adecuada de pacientes, la dosis y las instrucciones son importantes para evitar episodios hipoglicémicos. La ingesta de carbohidratos regular y oportuna es importante para evitar eventos hipoglicémicos que ocurren cuando se retrasa una comida, no se ingiere suficiente alimento o no es equilibrada la ingesta de carbohidratos.

La insuficiencia renal o hepática puede afectar la disposición de Clorpropamida y también disminuir la capacidad gluconeogénica, de las cuales ambas aumentan el riesgo de reacciones hipoglicémicas graves. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria son particularmente susceptibles a la acción hipoglicémica de los medicamentos que disminuyen la glucosa. La hipoglicemia puede ser difícil de reconocer en ancianos y en personas que están tomando medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos. Es más probable que se produzca hipoglicemia cuando la ingesta calórica sea deficiente, después de ejercicios fuertes o prolongados, cuando se ingiere alcohol o cuando se administra más de un medicamento reductor de la glucosa.

Debido a la larga vida media de la Clorpropamida, los pacientes que se vuelven hipoglicémicos durante la terapia requieren una supervisión cuidadosa de la dosis y alimentaciones frecuentes durante al menos 3 a 5 días. La internación y la glucosa intravenosa pueden ser necesarias.

Pérdida de control de glucosa en sangre

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético se expone a algún estrés, como fiebre, traumatismo, infección o cirugía, puede que se produzca una pérdida del control. En tales momentos, puede que sea necesario interrumpir la Clorpropamida y administrar insulina.

La efectividad de cualquier medicamento hipoglicémico oral, incluida la Clorpropamida, en disminuir los niveles de glucosa en sangre a un nivel deseado en muchos pacientes puede reducirse durante un determinado período de tiempo, lo cual puede deberse a la progresión de la gravedad de la diabetes o a la disminución del grado de respuesta al medicamento. El fenómeno es conocido como falla secundaria, para distinguirse de la falla primaria en la que el medicamento no es efectivo cuando se administra por primera vez a un paciente individual. Se debe evaluar un ajuste adecuado de la dosis y la adhesión a una dieta antes de clasificar a un paciente como falla secundaria.

Pruebas de laboratorio la glucosa en sangre debe controlarse periódicamente. Se deben realizar medidas de hemoglobina glicosilada y se deben evaluar los objetivos con las normas actuales de cuidado.

Información para pacientes se debe informar a los pacientes acerca de los potenciales riesgos y ventajas de la Clorpropamida y los métodos de terapia alternativos. También se les debe informar acerca de la importancia de la adhesión a un régimen dietario, de un programa de ejercicios regular y de las pruebas regulares de glucosa en sangre.

Se debe explicar a los pacientes y familiares responsables acerca de los riesgos de la hipoglicemia, sus síntomas y su tratamiento y las condiciones que predisponen a su desarrollo. También se debe explicar acerca de la falla primaria y secundaria.

Se debe indicar a los pacientes que se contacten con su médico de inmediato si experimentan síntomas de hipoglicemia u otra reacción adversa.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los siguientes productos pueden producir hipoglucemia

La acción hipoglicémica de las sulfonilureas puede potenciarse con ciertos medicamentos, entre los que se incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y otros agentes altamente fijados a las proteínas, salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, probenecid, cumarínicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y agentes bloqueadores beta adrenérgicos.

Cuando se administran dichos medicamentos a un paciente que recibe Clorpropamida, se lo debe mantener bajo observación para verificar la presencia de hipoglicemia. Cuando se interrumpe el tratamiento con dichos medicamentos en un paciente que recibe Clorpropamida, se lo debe mantener bajo observación para verificar si existe pérdida de control de los niveles de glucosa.

Antifúngicos

Voriconazol- Aunque no esté estudiado, el voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas, (por ej.: tolbutamida, glipizida y gliburida) provocando hipoglicemia. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre durante la coadministración.¹¹

Miconazol- Con algunas sulfonilureas, se ha informado una potencial interacción entre el miconazol oral y los agentes hipoglucémicos orales que producen hipoglicemia severa. Se desconoce si esta interacción también ocurre con preparaciones intravenosas, tópicas o vaginales.^{2, 3, 4}

Alcohol

En algunos pacientes, se puede producir una interacción similar al disulfiram por la ingesta de alcohol.^{5,6} Las cantidades de alcohol moderadas a grandes pueden aumentar el riesgo de hipoglicemia.^{7,8}

Los siguientes productos pueden producir hiperglicemia

Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglicemia y pueden conducir a la pérdida del control. Entre estos medicamentos, se incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida.

Cuando se administran dichos medicamentos a un paciente que recibe Clorpropamida, se lo debe mantener bajo observación para verificar si presenta pérdida de control. Cuando se interrumpe el

tratamiento con dichos medicamentos en un paciente que recibe Clorpropamida, se lo debe mantener bajo observación para verificar si presenta hipoglicemia.

Pruebas de laboratorio

La Clorpropamida no interfiere en las pruebas habituales para detectar la albúmina en orina.

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

Se desconoce si la Clorpropamida puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si afecta la capacidad de reproducción.

La Clorpropamida solo debe administrarse a mujeres embarazadas si los potenciales beneficios justifican el potencial riesgo del paciente y el feto.

Debido a que los datos indican que los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo se asocian con una mayor incidencia de anomalías congénitas, muchos expertos recomiendan que se utilice insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal.

Se ha informado hipoglicemia severa prolongada (4 a 10 días) en recién nacidos de madres que recibieron un medicamento de sulfonilurea al momento del parto. Se han informado con mayor frecuencia con el consumo de agentes de vida media prolongada. Si se usa Clorpropamida durante el embarazo, se debe interrumpir al menos un mes antes de la fecha de parto y se deben instituir otras terapias para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal.

Lactancia

Un análisis de un compuesto de dos muestras de leche materna humana, cada una tomada cada cinco horas después de la ingesta de 500 mg de clorpropamida de un paciente, reveló una concentración de 5 mcg/ml. Como referencia, el pico normal del nivel sanguíneo de Clorpropamida después de una dosis única de 250 mg es de 30 mcg/ml. Por lo tanto, no se recomienda que una mujer amamante mientras toma este medicamento.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado el efecto de la Clorpropamida en la capacidad de conducir u operar maquinarias. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la Clorpropamida pueda afectar estas capacidades. Los pacientes deben tener conocimiento de los síntomas de hipoglicemia y tomar precaución cuando conducen u operan máquinas.

4.8 Reacciones Adversas

La mayoría de estos efectos secundarios que se han relacionado con las dosis, han sido transitorios y han respondido a la reducción o la interrupción de las dosis del medicamento. Sin embargo, la

experiencia clínica ha mostrado que con otras sulfonilureas, algunos efectos secundarios asociados con la hipersensibilidad pueden ser severos y, en algunos casos, fatales.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Leucocitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, pancitopenia

Trastornos endocrinos: Secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiponatremia, hipoglicemia, intolerancia al alcohol, disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso: Mareos⁹, cefalea¹⁰

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, vómito, náusea, trastorno gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares: Ictericia colestásica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria, erupción maculopapular, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, prurito, dermatitis alérgica, erupción

Trastornos congénitos, hereditarios y genéticos: Porfiria no aguda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Hambre

Pruebas complementarias: Prueba de laboratorio anormal, disminución de osmolaridad en sangre, aumento de osmolaridad en orina

Los malestares gastrointestinales tienden a estar relacionados con las dosis y desaparecen cuando se las reducen.

Las reacciones en la piel pueden ser transitorias y pueden desaparecer a pesar de la administración continua de Clorpropamida; si persisten, se debe interrumpir el consumo del medicamento.

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas de sobredosis

La sobredosis de sulfonilureas, incluida la Clorpropamida, puede producir hipoglicemia severa. La hipoglicemia severa puede provocar un coma, convulsiones u otras insuficiencias neurológicas infrecuentemente.

Tratamiento de sobredosis

Los síntomas de hipoglicemia leve sin pérdida de conciencia o hallazgos neurológicos deben tratarse de forma agresiva con glucosa oral y ajustes en la dosis de medicamentos y comidas. El control debe continuar hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro.

Las reacciones de hipoglicemia severa con coma, convulsiones u otras insuficiencias neurológicas ocurren con poca frecuencia, pero constituyen emergencias médicas que requieren internación inmediata. Si se diagnostica o se sospecha de un coma hipoglicémico, se debe administrar al paciente una inyección intravenosa rápida de la solución concentrada (50 %) de glucosa. Esto debe ir seguido de una infusión continua de una solución de glucosa más diluida (10 %) a un índice que mantenga la glucosa en sangre a un nivel superior a 100 mg/dl. Se debe controlar de cerca a los pacientes durante un mínimo de 24 a 48 horas debido a que la hipoglicemia puede ocurrir después de una aparente recuperación clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La Clorpropamida es un hipoglicemiante potente, activo y oral de la clase sulfonilurea. Mientras que la Clorpropamida es un derivado de la sulfonamida, la misma carece de actividad antibacterial.

Mecanismo de acción

No se conoce completamente el mecanismo preciso de acción, pero se sabe que no es una insulina oral. Se cree que su modo de acción es una estimulación de la síntesis y la liberación de insulina endógena, un efecto que depende del funcionamiento de las células beta en el páncreas.¹ Los efectos extrapancreáticos pueden cumplir un rol en el mecanismo de acción de las sulfonilureas orales.

Hay evidencia de que la administración prolongada de Clorpropamida puede producir mejoras en el funcionamiento de las células beta del páncreas, posibilitando así mejoras en la tolerancia a la glucosa. Por consiguiente, en personas con diabetes mellitus asintomática que se manifiesta principalmente con una tolerancia anormal a la glucosa, la administración continua de Clorpropamida puede dar como resultado una "normalización" de su tolerancia a la glucosa.

La potencia de la Clorpropamida es aproximadamente seis veces superior a la tolbutamida. Algunos resultados experimentales indican que su aumento de efectividad puede dar como resultado una menor excreción y ausencia de desactivación significativa.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La Clorpropamida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. Dentro de la hora posterior a la dosis oral única, el medicamento se vuelve detectable en la sangre y su nivel alcanza el máximo dentro de las dos a cuatro horas. Experimenta un metabolismo en seres humanos y se excreta en la orina como medicamento sin cambios y como metabolito hidroxilado o hidrolizado. El tiempo de vida media biológico de la Clorpropamida tiene un promedio de 36 horas. Dentro de las 96 horas, un 80 a 90 % de dosis oral única se excreta en la orina. Sin embargo, la administración a largo plazo de las dosis terapéuticas da como resultado una acumulación excesiva en la sangre debido a que los índices de absorción y excreción se estabilizan en unos 5 a 7 días después del inicio de la terapia.

La Clorpropamida ejerce un efecto hipoglicémico en sujetos saludables dentro de 1 hora, maximizándose a las 3 a 6 horas y persistiendo durante al menos 24 horas.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

Se han realizado estudios de toxicidad crónica en perros y ratas. Los perros tratados durante 6, 13 o 20 meses con dosis de Clorpropamida superiores a 20 veces la dosis en seres humanos, no han mostrado ninguna anormalidad patológica e histológica bruta. Después del tratamiento con 100 mg/kg de Clorpropamida durante 20 meses, uno de los perros no mostró ningún cambio histopatológico en el hígado. Las ratas tratadas con una terapia continua con Clorpropamida durante 6 a 12 meses mostraron diferentes grados de supresión de espermatogénesis en niveles de dosis superiores (hasta 125 mg/kg). El grado de supresión parecía seguir el mismo del retardo del crecimiento asociado con la administración crónica de dosis altas de Clorpropamida en ratas.

Las pruebas preclínicas han determinado que el LD₅₀ oral en ratones es de 1675 mg/kg; en perros, de 800 mg/kg; y en ratas, de 2390 mg/kg.

Efectos teratogénicos: No se han realizado estudios de reproducción animal con Clorpropamida.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Carbonato de Calcio, Almidón de maíz, Almidón Glicolato de Sodio, Hietelosa, Estearato de Magnesio, Lauril Sulfato de Sodio, Colorante F&D Azul N°1.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Periodo de Eficacia

24 meses.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C.

Documento de Referencia utilizado para la actualización: CDS Sin Versión

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Fono: 2-22412035

7. REFERENCIAS

1. Kahn CR and Y Scechter, Insulin, oral hypoglycemic agents and the pharmacology of the pancreas, Ch 61, In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. AG Gilman, TW Rail, AS. Nies, P Taylor, Eds. 8th Edition. p 1484. 1990.
2. Letter from the FDA concerning addition of miconazole interaction to Drug Interactions section. 21 August 1985
3. Loupi E, J. Descotes, N Lery, JC Evreux, Interactions medicamenteuses et miconazole. Therapie 37:437-441. 1982
4. Meurice JC, P Lecomte, JP Renard, JJ Girard, Interaction miconazole et sulfamides hypoglycemiants. La Presse Medicale 12:1670. 1983
5. Chlorpropamide. AHFS Drug Information,. Amer. Soc. of Hosp., Pharm. pp 1966-1969. 1993
6. Physicians' Desk Reference, pp1831-1832. 1993
7. USP: Drug Information for the Health Care Professional (21st Edition) 2001 pg. 308.
8. Hansten PD and Horn JR. Drug Interactions Analysis and Management 2000 pág. 269.
9. Worldwide Labeling Safety Report: Dizziness and Chlorpropamide (22Mar2002).
10. Worldwide Labeling Safety Report: Headache and Chlorpropamide (22Mar2002).
11. Voriconazole Clinical Expert report, Section 3.2.3 Drug Interactions pg. 8-11, dated 13 October 2000.

References for CDS revision dated 07 April 2008
12. Response document to [Afsaps](#) regarding Risk of Hemolytic Anemia in Patients with a History of G6PD Deficiency Taking Glipizide. 30 September 2007
13. Letter from the FDA concerning addition of diet and exercise as an adjunct in Indications and usage section. 21 November 2007