Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1389

BUENOS AIRES, 18 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023818-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DIABINESE / CLORPROPAMIDA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 250mg autorizado por el Certificado N° 23.464.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 116 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1389

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 48 a 86 para la Especialidad Medicinal denominada DIABINESE / CLORPROPAMIDA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 250mg propiedad de la firma PFIZER SRL anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 23.464 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-023818-10-2

DISPOSICION Nº

gg

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1389

DUPLICADO

1389
FOLIO 61
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

DIABINESE

CLORPROPAMIDA 250 mg

COMPRIMIDOS

VENTA BAJO RECETA **INDUSTRIA BRASILEÑA**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Clorpropamida	250 mg
Almidón de maíz	69 mg
Glicolato sódico de almidón	10 mg
Carbonato de calcio precipitado	140 mg
Hidroxietil celulosa	5 mg
Estearato de magnesio	3,6 mg
Lauril sulfato de sodio	0,4 mg

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La clorpropamida es un potente, activo agente hipoglucemiante oral indicado para el tratamiento de pacientes diabéticos seleccionados. Generalmente se usa sólo en el control de la diabetes mellitus no insulino dependiente leve a moderadamente severa. A pesar que la clorpropamida es un derivado de la sulfonamida no posee actividad antibacteriana.

Mecanismo de Acción

DIABINESE, marca comercial de clorpropamida, es un hipoglucemiante oral del tipo de las sulfonilureas. El exacto mecanismo de acción no está completamente aclarado, pero no se trata de una insulina oral. Su modo de acción se cree que se debe a la estimulación de la síntesis y liberación de insulina endógena, un efecto que depende de la función de las células del páncreas. Los efectos extrapancreáticos pueden jugar una parte en el mecanismo de acción de las sulfonilureas orales.

Actualmente existen evidencias de que el mejoramiento de la función de la célula beta-pancreática, con la consiguiente mejoría de la tolerancia a la glucosa, puede producirse con la administración prolongada de clorpropamida. En individuos con diabetes mellitus asintomática, principalmente manifestada por una

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

FOLIO 62 DE ENTRADA

tolerancia anormal a la glucosa, el uso continuo de clorpropamida puede dar por resultado una "normalización" de su tolerancia a la glucosa.

La potencia de clorpropamida es aproximadamente 6 veces la de la tolbutamida. Algunos resultados experimentales sugieren que este aumento de la efectividad puede ser resultado de una menor excreción y de la ausencia de una significativa desactivación.

Farmacocinética

La clorpropamida es absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal. Dentro de la primera hora después de una dosis oral única, es detectada rápidamente en la sangre, alcanzando su máximo nivel dentro de las 2 a 4 horas. En los humanos es metabolizada y excretada en la orina como droga sin modificar y como metabolitos hidroxilados o hidrolizados. La vida media biológica de la clorpropamida promedia alrededor de las 36 horas. Dentro de las 96 horas, el 80-90% de una dosis oral única es excretada en la orina. Sin embargo, la administración por períodos prolongados de dosis terapéuticas no provoca acumulación indebida en la sangre, dado que las tasas de absorción y excreción se estabilizan alrededor de 5 a 7 días después de iniciado el tratamiento.

La clorpropamida ejerce un efecto hipoglucemiante en humanos normales dentro de la primera hora, haciéndose máximo en 3 a 6 horas y persistiendo por lo menos 24 horas.

INDICACIONES

DIABINESE está indicado como coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, DMNID, conocida anteriormente como diabetes de comienzo en la edad adulta).

DIABINESE puede ser efectivo en controlar ciertos pacientes quienes han mostrado una respuesta inadecuada o una verdadera falla primaria o secundaria a otros agentes sulfonilureicos. En los enfermos que requieran altas dosis o administración frecuente de otros agentes hipoglucemiantes orales, puede facilitarse el control de la glucemia con el uso de clorpropamida.

Terapéutica combinada de DIABINESE con biguanidas:

El uso combinado de DIABINESE con una biguanida (fenformina, metformina) está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus no complicada, del tipo estable, no cetónica, diabetes tipo 2, que no pueda ser controlada por dieta solamente, por dieta e insulina, o por dieta y sulfonilureas. Deberá consultarse el documento de producto apropiado de la biguanida para obtener detalles completos acerca de la selección de pacientes, indicaciones, advertencias y dosis.

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Diabetes Insípida:

Limitados estudios hasta la fecha han demostrado que DIABINESE es también útil en el tratamiento de la diabetes insípida idiopática.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Selección de Pacientes

El paciente más adecuado para el tratamiento es aquel en el cual la diabetes es del tipo 2, estable y no controlable solamente con la regulación de la dieta. El antecedente previo de coma diabético no excluye un control terapéutico exitoso con DIABINESE. Puede estar indicado un período de prueba en ciertos pacientes en los que pueda esperarse respuesta a este tipo de medicación, pero que fracasaron en pruebas iniciales o después de haber recibido otras sulfonilureas orales, o en pacientes cuyo control de la diabetes con tales agentes no ha sido satisfactorio. DIABINESE puede ser efectivo y proveer un mejor control de la diabetes. La evaluación final de la respuesta en los pacientes que se consideran candidatos para el uso de DIABINESE es una prueba terapéutica que debe durar por lo menos siete días. Durante el período de prueba, la ausencia de cetonuria junto con una reducción satisfactoria de glucosuria y la hiperglucemia, o el mantenimiento en un control previamente satisfactorio, indican que el paciente responde y es pasible de control con la droga. Sin embargo, el desarrollo de cetonuria dentro de las primeras 24 horas después de la supresión de la insulina habitualmente indicará una respuesta pobre. El paciente se considera sin respuesta si no logra alcanzar una disminución satisfactoria de sus niveles sanguíneos de azúcar o no logra obtener una mejoría clínica objetiva y si desarrolla cetonria o glucosuria. En tales pacientes está indicado el tratamiento con insulina.

Algunos pacientes no responden inicialmente (falla primaria) a las drogas sulfonilureas o pierden gradualmente (falla secundaria) la capacidad de responder a ellas, incluyendo a DIABINESE. Alternativamente, DIABINESE puede ser efectivo en algunos pacientes que no han respondido o han dejado de responder a otras sulfonilureas.

Al considerar el uso de DIABINESE (clorpropamida) en los pacientes asintomáticos, debe tenerse en cuenta que no ha sido determinado en forma definitiva que el control de la glucosa sanguínea en la diabetes no insulino dependiente prevenga las complicaciones cardiovasculares y neurológicas a largo plazo de la enfermedad.

Al iniciar el tratamiento de la diabetes tipo 2, se debe enfatizar que la dieta es la forma primaria de tratamiento. La restricción calórica y la pérdida de peso son esenciales en el paciente diabético obeso. El manejo apropiado de la dieta solamente puede ser efectivo en controlar la glucemia y los síntomas de la hiperglucemia. Debe ponerse énfasis en la importancia de una actividad física regular y deben identificarse los factores de riesgo cardiovascular y tomarse las medidas correctivas cuando sea posible.

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

El uso de DIABINESE debe ser visto por el médico y el paciente como un tratamiento adicional a la dieta y no como un sustituto de la dieta o como un mecanismo para evitar la restricción calórica. Más aún, la pérdida del control de la glucemia en pacientes bajo tratamiento dietético únicamente puede ser transitoria, por lo que se requiere sólo un corto período de administración de DIABINESE.

Régimen de Dosificación

No existe un régimen fijo de dosificación en el manejo de la diabetes tipo 2 con DIABINESE o con otros agentes hipoglucemiantes. Además del control usual de la glucosuria, la glucemia del enfermo debe ser también controlada periódicamente para determinar la dosis efectiva mínima en ese paciente; para detectar una falla primaria, por ejemplo, una disminución inadecuada de la glucemia con la dosis máxima recomendada; y para detectar una falla secundaria, por ejemplo la pérdida de un control adecuado de la glucemia después de una período inicial de control efectivo de la misma. El dosaje de los niveles de la hemoglobina glicosilada puede ser también de valor en el control de la respuesta del enfermo a la terapia.

La administración de DIABINESE durante un corto período puede ser suficiente durante los períodos de pérdida transitoria del control de la diabetes en los pacientes que están usualmente bien controlados con dieta solamente.

La dosis total diaria es tomada generalmente como dosis única cada mañana con el desayuno. En los casos ocasionales de intolerancia gastrointestinal, ésta puede ser aliviada dividiendo la dosis diaria. NO ES NECESARIA Y NO DEBE UTILIZARSE UNA DOSIS INICIAL DE SATURACIÓN.

Terapia Inicial

El paciente con diabetes tipo 2 estable en la edad media de la vida, portador de una diabetes de grado leve a moderadamente severo deberá ser tratado inicialmente con 250 mg diarios.

No es necesario un período de transición cuando se transfieren pacientes tratados con otros agentes hipoglucemiantes orales a DIABINESE. El otro agente puede ser suspendido abruptamente y comenzar de inmediato con DIABINESE. Cuando se prescriba DIABINESE, deberá prestarse una adecuada consideración a su mayor potencia.

La gran mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2, en la edad media de la vida, portadores de diabetes de grado leve a moderadamente severo que reciben insulina, pueden ser medicados directamente con la droga oral y suspender abruptamente la insulina. Para los pacientes que requieran más de 40 unidades diarias de insulina, la terapéutica con DIABINESE puede ser iniciada con una reducción del 50% de la insulina durante los primeros días, con reducciones subsecuentes según la respuesta obtenida.

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Durante el período de supresión de la insulina, el paciente deberá auto-monitorear su nivel de glucosa y analizar su orina para buscar la presencia de glucosa y cuerpos cetónicos por lo menos tres veces diarias y comunicar frecuentemente los resultados a su médico. Si ellos fueran anormales, el médico deberá ser notificado en forma inmediata. En algunos casos, puede ser aconsejable considerar la hospitalización durante el período de transición.

El nivel sanguíneo de clorpropamida alcanza una meseta a los cinco a siete días después de iniciado el tratamiento. La dosis puede ser ulteriormente ajustada incrementándola o disminuyéndola en cantidades no superiores a 50 a 125 mg, a intervalos de tres a cinco días para obtener un control óptimo. Los ajustes más frecuentes son, en general, desaconsejables.

Terapéutica de Mantenimiento

Durante los programas de mantenimiento, DIABINESE debe ser suspendido si no se consigue una disminución satisfactoria de la glucemia. Las decisiones deben ser tomadas en base a evaluaciones clínicas y de laboratorio realizadas regularmente.

La mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 estables, en la edad media de la vida, de grado moderadamente severo, son controlados con aproximadamente 250 mg diarios. Muchos investigadores han encontrado que algunos diabéticos más leves resultan bien controlados con dosis diarias de 100-125 mg o menos. Muchos de los pacientes más severos pueden requerir 500 mg diarios para obtener un control adecuado. LOS PACIENTES QUE NO RESPONDEN COMPLETAMENTE A 500 mg DIARIOS, HABITUALMENTE NO RESPONDEN A DOSIS MAYORES. Deberán evitarse dosis de mantenimiento superiores a 750 mg diarios.

Uso en Pacientes Especiales

En los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos y en aquellos con función hepática o renal deteriorada, la dosis inicial o de mantenimiento debe ser conservadora para evitar reacciones hipoglucémicas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). Dado que el paciente diabético geriátrico pareciera ser más sensible al efecto hipoglucemiante de las drogas sulfonilureas, los enfermos de edad avanzada deberán recibir inicialmente cantidades menores de DIABINESE, en el rango de 100 a 125 mg diarios.

Terapia combinada de DIABINESE con biguanidas

DOSIFICACIÓN DE DIABINESE/FENFORMINA: La dosis de DIABINESE deberá ser mantenida o incrementada hasta 500 mg. Si el control resulta aún inadecuado, la fenformina puede ser agregada en concordancia con la

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

recomendación de dosis que aparece en el documento local del producto de fenformina. En ningún caso se debe exceder la dosis diaria de 100 mg de fenformina.

Si se obtiene un control adecuado sin efectos colaterales, debe llevarse a cabo una lenta reducción en la dosis de ambos (reduciendo la dosis de una de las drogas por vez) en un intento de mantener el control con la menor medicación posible.

DOSIFICACIÓN DE DIABINESE/METFORMINA: La dosis de DIABINESE debe ser mantenida o incrementada a 500 mg. Si el control es todavía inadecuado se puede agregar metformina a una dosis de 0,5 g dos veces por día, incrementando de 0,5 g a 1 g cada una a dos semanas hasta un máximo de 3 g diarios.

Si se obtiene un control adecuado sin efectos colaterales, debe llevarse a cabo una lenta reducción en la dosis, tanto de DIABINESE como de metformina (reduciendo la dosis de una de las drogas por vez) en un intento de mantener el control con la menor medicación posible.

Diabetes Insípida

En el tratamiento de la diabetes insípida, la dosificación diaria para niños mayores y adultos estuvo en el rango de 100-500 mg. Debido al riesgo de hipoglucemia que puede desarrollarse en estos individuos, es aconsejable comenzar el tratamiento con la menor dosis, ajustando gradualmente la dosis como ha sido indicado. Los pacientes y particularmente los padres de niños en tratamiento, deberán ser advertidos acerca de la posibilidad y el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas, especialmente durante las infecciones intercurrentes u otros períodos de disminución de la ingesta alimentaria. En tales circunstancias, se deberá suspender rápidamente el tratamiento con DIABINESE y consultar al médico tratante.

El médico debe estar constantemente alerta acerca de la posible aparición de reacciones hipoglucémicas en tales individuos, particularmente cuando enfermedades no relacionadas y otras causas, reduzcan la ingesta alimentaria. Cuando en esos casos DIABINESE deba ser temporariamente suspendido, se lo deberá sustituir por una terapia con hormona antidiurética.

Cuando los médicos están considerando a DIABINESE para el tratamiento de la diabetes insípida, es esencial que lean este documento de producto en forma completa y particularmente aquellos párrafos relacionados con PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS.

CONTRAINDICACIONES

DIABINESE está contraindicado en los pacientes con:

1. Conocida hipersensibilidad a la droga.
2. Cetoacidosis diabética con o sin coma. Este estado debe ser tratado con insulina.

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

FOLIO 67
1389

3. DIABINESE no debe ser usado en diabetes tipo 2 (diabetes mellitus insulino dependiente, anteriormente denominada juvenil).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Se ha informado que la administración de drogas hipoglucemiantes orales está asociada con el aumento de la mortalidad cardiovascular en comparación con el tratamiento con dieta sola o dieta más insulina. Esta advertencia se basa en un estudio realizado por el University Group Diabetes Program (UGDP), un estudio clínico prospectivo, a largo plazo, diseñado para evaluar la eficacia de las drogas que disminuyen la glucosa para prevenir o retrasar las complicaciones vasculares en pacientes con diabetes no insulino dependiente. En el estudio participaron 823 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento (Diabetes, 19 [supl. 2]: 747 830, 1970).

El UGDP informó que los pacientes tratados durante un período de 5 a 8 años con dieta más una dosis fija de tolbutamida (1,5 gramos por día) tuvieron una tasa de mortalidad cardiovascular aproximadamente 2 ½ superior a la tasa de mortalidad de los pacientes tratados sólo con dieta. Un aumento significativo en la mortalidad total no fue observado, pero el uso de tolbutamida se suspendió en base al aumento de la mortalidad cardiovascular, lo que limita la posibilidad del estudio para demostrar un aumento en la mortalidad total. A pesar de la controversia sobre la interpretación de estos resultados, las conclusiones del estudio UGDP proporcionan una base adecuada para esta advertencia. El paciente debe ser informado sobre los riesgos potenciales y las ventajas de Diabinese y sobre los modos alternativos de terapia.

Aunque sólo un medicamento de la clase sulfonilurea (tolbutamida) se incluyó en este estudio, es prudente, desde un punto de vista de la seguridad, tener en cuenta que esta advertencia puede aplicarse también a otras drogas hipoglucemiantes orales de esta clase, en vista de sus similitudes en el mecanismo de acción y estructura química.

Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD): Se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD, dado que la clorpropamida pertenece a la clase de agentes sulfonilureas. El tratamiento de los pacientes con deficiencia de G6PD con drogas sulfonilureas puede provocar anemia hemolítica, por lo tanto, se debe considerar un tratamiento alternativo con drogas que no sean sulfonilureas.

Hipoglucemia: Todas las drogas sulfonilureas, incluida la clorpropamida, son capaces de producir hipoglucemia severa que puede resultar en coma y puede requerir hospitalización. Los pacientes que experimenten hipoglucemia deben ser manejados con terapia de glucosa apropiada y deben ser monitoreados por un mínimo de

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

24 a 48 horas (ver SOBREDOSIS). Para evitar episodios de hipoglucemia se debe realizar una correcta selección de pacientes, dosificación y entrega de instrucciones. La ingesta regular y oportuna de carbohidratos, es importante para prevenir los eventos hipoglucémicos que ocurren cuando se retrasa una comida o se come una cantidad insuficiente de alimentos o la ingesta de carbohidratos no está balanceada.

La insuficiencia renal o hepática puede afectar la disposición de la clorpropamida y también puede reducir la capacidad de gluconeogénesis, ambos factores pueden aumentar el riesgo de reacciones hipoglucémicas severas. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o mal nutridos, junto con aquellos con insuficiencia adrenal o hipofisaria son particularmente susceptibles a la acción hipoglucemiante de las drogas que disminuyen la glucosa. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en el anciano y en las personas que están tomando drogas bloqueantes beta adrenérgicas. Es más probable que ocurra hipoglucemia cuando existe deficiencia en la ingesta calórica, después de un ejercicio prolongado o severo, cuando se ha ingerido alcohol o cuando se ha utilizado más de una droga hipoglucemiante.

A causa de la vida media prolongada de DIABINESE, los pacientes que presentan hipoglucemia durante la terapia requieren un control cuidadoso de la dosis y alimentación frecuente, por lo menos 3 a 5 días. Puede ser necesaria la hospitalización y la administración de glucosa intravenosa.

Pérdida de control de la glucemia: Cuando un paciente estabilizado bajo cualquier régimen diabético es expuesto a stress tales como fiebre, traumatismos, infecciones o cirugía, puede ocurrir una pérdida de control de la diabetes. En esos momentos puede ser necesario discontinuar DIABINESE y administrar insulina.

La efectividad de cualquier droga hipoglucemiante oral, incluyendo DIABINESE en descender la glucemia hasta un nivel deseado, puede disminuir en muchos pacientes después de un determinado período y puede deberse a una progresión en la severidad de la diabetes o a una disminución en la respuesta a la droga. Este fenómeno, conocido como *falla secundaria*, se distingue de la *falla primaria* en la cual la droga es inefectiva en un paciente determinado cuando es administrada por primera vez. Se deben evaluar el adecuado ajuste de la dosis y adherencia a la dieta antes de clasificar al paciente como falla secundaria.

USO EN NIÑOS

La seguridad y efectividad en los niños no ha sido establecida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La glucosa sanguínea debe ser controlada periódicamente. La medición de hemoglobina glicosilada debe ser realizada y las metas deben ser evaluadas de acuerdo a los actuales estándares de cuidado.

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Los pacientes deben ser informados sobre los riesgos potenciales y las ventajas de DIABINESE y sobre los modos alternativos de terapia. También deben ser informados acerca de la importancia de seguir las instrucciones de dieta, de realizar un programa regular de ejercicios y un control regular de la glucosa en orina y/o sangre.

Los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento y las condiciones que predisponen a su desarrollo, deben ser explicados a los pacientes y miembros responsables de la familia. Las fallas primarias y secundarias también deben ser explicadas.

Los pacientes deben ser instruidos para llamar rápidamente a su médico si experimentan síntomas de hipoglucemia o de otras reacciones adversas.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO

Los siguientes productos pueden producir hipoglucemia:

La acción hipoglucemiante de la sulfonilurea puede ser potenciada por ciertas drogas, incluyendo agentes antiinflamatorios no esteroideos y otras drogas que están altamente unidas a las proteínas, los salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, probenecid, cumarínicos, inhibidores de la monoaminooxidasa y agentes bloqueadores beta adrenérgicos. Cuando dichas drogas son administradas a pacientes que reciben clorpropamida, el paciente debe ser controlado atentamente por la posible aparición de hipoglucemia. Cuando tales drogas son suspendidas en pacientes recibiendo clorpropamida, dichos enfermos deben ser observados por la posible pérdida de control de su diabetes.

Antimicóticos:

- Voriconazol: Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (por ej. tolbutamida, glipizida y gliburida) y, por lo tanto, causar hipoglucemia. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea, durante la coadministración.
- Miconazol: Se ha reportado una interacción potencial entre el miconazol oral y los agentes hipoglucemiantes orales llevando a hipoglucemia severa. Se desconoce si esa interacción también ocurre con preparaciones de miconazol intravenoso, tópico o vaginal.

Alcohol: En algunos pacientes se puede producir una reacción del tipo disulfiram por la ingesta de alcohol. Cantidades moderadas a grandes de alcohol, pueden incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Los siguientes productos pueden producir hiperglucemia:

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a una pérdida del control de la diabetes. Estas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, las drogas bloqueadoras de los canales de calcio y la isoniacida. Cuando tales drogas son administradas a pacientes recibiendo DIABINESE, el enfermo debe ser cuidadosamente observado por la posible pérdida en el control de la diabetes. Cuando tales drogas son suspendidas en un paciente que recibe DIABINESE el paciente debe ser cuidadosamente controlado por la posibilidad de presentar hipoglucemia.

PRUEBAS DE LABORATORIO

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios con DIABINESE para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico. Las ratas tratadas con terapia continua de DIABINESE durante 6 a 12 meses mostraron diversos grados de supresión de la espermatogénesis a un nivel de dosis de 250 mg/kg (cinco veces la dosis humana basada en el área de superficie corporal). Del grado de supresión pareció deducirse el retraso del crecimiento asociado con la administración crónica de altas dosis DIABINESE en ratas. La dosis en humanos de clorpropamida es 500 mg/día (300 mg/m^2). Estudios de toxicidad de seis y 12 meses en el perro y la rata, respectivamente, indican que la dosis de 150 mg/kg es bien tolerada. Por lo tanto, los márgenes de seguridad basados en las comparaciones entre las superficies corporales, es tres veces la exposición humana en la rata y 10 veces la exposición humana en el perro.

EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

Efectos Teratogénicos: No se han realizado estudios de reproducción animal con la clorpropamida.

Se desconoce si DIABINESE puede causar daño fetal cuando se lo administra en mujeres embarazadas o puede afectar la capacidad de reproducción. DIABINESE debe ser administrado en mujeres embarazadas sólo si el beneficio justifica el potencial riesgo para la paciente y el feto. Debido a que la información sugiere que los niveles de glucemia anormales durante el embarazo están asociados con una incidencia mayor de anormalidades congénitas, muchos expertos recomiendan el uso de la insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa lo más cerca de la normalidad.

Efectos no teratogénicos:

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

La hipoglucemia severa y prolongada (4 a 10 días) ha sido comunicada en los neonatos nacidos de madres que estaban recibiendo una sulfonilurea en el momento del parto. Esto ha sido comunicado más frecuentemente con el uso de agentes de vida media prolongada. Si DIABINESE es usado durante el embarazo debe suspenderse su uso al menos un mes antes de la fecha esperada de parto y otras terapias deben ser instituidas para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercano a lo normal posible.

LACTANCIA

El análisis de la composición de dos muestras de leche humana tomada cinco horas después de la ingestión de 500 mg de DIABINESE reveló una concentración de 5 mcg/ml. Como referencia, el pico normal en sangre de DIABINESE después de una dosis única de 250 mg es de 30 mcg/ml. Por lo tanto, no es recomendable la lactancia mientras la mujer esté tomando esta medicación.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

El efecto de la clorpropamida sobre la capacidad para manejar y operar máquinas no ha sido estudiado. Sin embargo, no existe evidencia que sugiera que la clorpropamida pueda afectar esas capacidades. Los pacientes deben ser advertidos de los síntomas de hipoglucemia y deben tomar precauciones al manejar u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los efectos colaterales se han relacionado con la dosis, han sido transitorios y han respondido a la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Sin embargo, la experiencia clínica hasta el momento ha demostrado que, como ocurre con otras sulfonilureas, algunos efectos adversos asociados a hipersensibilidad pueden ser severos y en algunas circunstancias fatales.

Cuerpo en general: Reacciones del tipo disulfiram han sido reportadas raramente con el uso de DIABINESE (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO).

Sistema Nervioso Central y Periférico: Mareos y cefalea.

Reacciones gastrointestinales: Los trastornos gastrointestinales son los fenómenos adversos más comunes. Se han registrado náuseas en menos del 5% de los pacientes y diarrea, vómitos, anorexia y hambre en menos del 2%. Otras molestias gastrointestinales han ocurrido en menos del 1% de los pacientes. Estas tienden a estar relacionadas con la dosis y pueden desaparecer al reducirse la misma.

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Piel/Apéndices: Se ha comunicado prurito en menos del 3% de los pacientes. Otras reacciones alérgicas cutáneas, por ejemplo urticaria y erupciones maculopapulares han sido comunicadas en aproximadamente el 1% o menos de los pacientes. Estas reacciones pueden ser transitorias y pueden desaparecer a pesar de continuar el uso de DIABINESE, si la reacción dermatológica persiste la droga debe ser discontinuada.
Se han registrado casos de porfiria cutánea tardía y reacciones de fotosensibilidad como con otras sulfonilureas. También han sido comunicadas erupciones cutáneas que progresan a eritema multiforme o a dermatitis exfoliativa.

Reacciones hematológicas: Leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplástica, pancitopenia y eosinofilia han sido registradas con las sulfonilureas.

Hígado/Vías Biliares: Puede ocurrir raramente ictericia colestática y hepatitis, que puede progresar a falla hepática; si ocurriera, la administración de DIABINESE debe ser discontinuada. Porfiria hepática y reacciones tipo disulfiram han sido reportadas raramente con el uso de clorpropamida.

Metabolismo/Nutrición: Hipoglucemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y SOBREDOSIS)

Reacciones endócrinas: En raras ocasiones DIABINESE ha provocado una reacción idéntica al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. Los aspectos de este síndrome resultan de una retención excesiva de agua e incluyen hiponatremia, baja osmolaridad plasmática y alta osmolaridad urinaria. Esta reacción ha sido registrada con otras sulfonilureas.

SOBREDOSIS

Las pruebas preclínicas han determinado que la DL50 oral en ratones es de 1675 mg/kg, en perros es de 800 mg/kg y en las ratas 2390 mg/kg.

Signos y Síntomas de Sobredosis

La sobredosis con una sulfonilurea, incluyendo a DIABINESE puede producir hipoglucemia severa, la que puede causar coma, convulsiones o fenómenos neurológicos, infrecuentemente.

Tratamiento de la Sobredosis

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

FOLIO 73
FECHA DE ENTRADA
1389

Los síntomas hipoglucémicos leves sin pérdida de la conciencia o hallazgos neurológicos deben ser tratados agresivamente con glucosa oral y ajustes en la dosis de la droga y/o de los esquemas alimentarios. El control estricto del paciente debe continuar hasta que el médico esté seguro que el paciente se halla fuera de peligro.

Las reacciones hipoglucémicas severas con coma, convulsiones u otros fenómenos neurológicos ocurren infrecuentemente, pero constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se sospecha o diagnostica un coma hipoglucémico, el paciente debe recibir una inyección rápida intravenosa de solución de glucosa concentrada (50%). Esto debe ser seguido por una infusión continua de una solución glucosada más diluida (10%) a un ritmo que mantenga la glucemia en un nivel por encima de los 100 mg/dl. Los pacientes deben ser controlados estrictamente por un mínimo de 24 a 48 horas pues la hipoglucemia puede repetirse después de una aparente recuperación clínica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura no mayor a 30°C.

PRESENTACIONES

DIABINESE se presenta en envases que contienen 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Elaborado por LABORATORIOS PFIZER LTDA - San Pablo - Brasil.

Importado por PFIZER SRL - Virrey Loreto 2477 - Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 23.464

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000

Fecha de la última revisión: .../.../...

LPD: 30/Julio/2010

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.