

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR – AMPLIA
IPP-A
DIABINESE[®], Tabletas**

TEXTO FINAL DE LA IPP-A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DIABINESE[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Clorpropamida

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Clorpropamida	250 mg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Diabetes Tipo 2

La clorpropamida está indicada como tratamiento adjunto a la dieta y al ejercicio para controlar la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, que no puede controlarse satisfactoriamente únicamente con dieta.

La clorpropamida puede también mostrar su eficacia en el control de algunos pacientes en quienes se obtiene una respuesta inadecuada o fallas verdaderas primarias o secundarias a otras sulfonilureas. Su uso puede facilitar el manejo en aquellos pacientes que requieran dosis altas o frecuentes de otros hipoglucemiantes.

Terapia combinada - biguanidas

El uso concomitante de clorpropamida con una biguanida (fenformina, metformina) está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus estable no complicada tipo 2 no cetónica, cuando no se logra un control con la dieta sola, con dieta e insulina, o con dieta y sulfonilureas. Deberá consultarse la información para prescribir de la biguanida que se vaya a emplear en relación con la selección de pacientes, indicaciones, advertencias y dosis.

Diabetes Insípida

Algunos estudios hechos hasta la fecha, han demostrado que la clorpropamida es útil también en el tratamiento de la Diabetes Insípida Idiopática

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

La clorpropamida es un agente hipoglucemiante oral potente y activo del grupo de las sulfonilureas. Aunque la clorpropamida es un derivado sulfamídico carece de actividad antibacteriana.

Mecanismo de acción

Su mecanismo íntimo de acción no está completamente aclarado, pero no se trata de una insulina oral. Se cree que su mecanismo de acción se debe a una estimulación de la síntesis y descarga de la insulina endógena, un efecto que depende del funcionamiento de las células beta en el páncreas. Se cree que su modo de acción se da a través de la estimulación de la síntesis y la liberación de la insulina endógena, un efecto que depende de que haya células beta funcionales en el páncreas.¹ Algunos efectos extra-pancreáticos pueden jugar un papel en el mecanismo de acción de las sulfonilureas orales.

Existe evidencia de que la administración prolongada de clorpropamida puede mejorar la función de las células beta del páncreas, con la consecuente mejoría en la tolerancia a la glucosa.

De acuerdo con lo anterior, en individuos con diabetes mellitus asintomática que se manifiesta principalmente por una tolerancia a la glucosa anormal, el uso continuo de clorpropamida puede conducir a la "normalización" de su tolerancia a la glucosa.

La potencia de clorpropamida es aproximadamente 6 veces mayor que la de la tolbutamida. Los resultados de algunos estudios experimentales sugieren que la mayor eficacia se puede deber a su excreción lenta, así como al hecho de que no es inactivada por el organismo en forma significativa.

Propiedades Farmacocinéticas:

La clorpropamida se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal. Se detecta en la sangre en el transcurso de 1 hora después de la ingestión de una sola dosis, y se alcanzan los niveles máximos entre la segunda y cuarta horas. En el humano, se metaboliza y se excreta en la orina como compuesto original y como metabolitos hidrolizados o hidroxilados. La vida media biológica de clorpropamida tiene un promedio de 36 horas. Del 80 al 90% de una dosis única oral de clorpropamida se excreta en la orina en el transcurso de 96 horas. Sin embargo, la administración crónica de dosis terapéuticas no da lugar a una acumulación excesiva en la sangre porque las velocidades de absorción y de excreción se estabilizan entre los 5 y 7 días después de haber iniciado el tratamiento.

En sujetos sanos, clorpropamida ejerce un efecto hipoglucemiante en la primera hora, alcanzando su máximo entre las 3 y 6 horas, y persistiendo al menos durante 24 horas.

6. CONTRAINDICACIONES

La clorpropamida está contraindicado en pacientes que presentan:

- Hipersensibilidad conocida a cualquier componente del medicamento.
- Diabetes complicada con cetoacidosis, con o sin coma (en estas circunstancias deberá utilizarse insulina).
- Diabetes tipo 1

7. PRECAUCIONES GENERALES

Deficiencia de G6PD: Como la clorpropamida pertenece a la clase de agentes sulfonilureas, debe tenerse cuidado al emplearla en pacientes con deficiencia de G6PD. El tratamiento de pacientes con deficiencia de G6PD con agentes del tipo de las sulfonilureas, puede conducir a anemia hemolítica, por lo que se debe considerarse una alternativa distinta de las sulfonilureas.

Hipoglucemia: todas las sulfonilureas, incluyendo clorpropamida, son capaces de producir hipoglucemia grave, la cual puede producir coma pudiendo requerir hospitalización. Los pacientes con hipoglucemia deben de ser tratados con una terapia apropiada de glucosa y deben de ser observados estrechamente por un mínimo de 24 a 48 horas. (ver Sobredosificación o Ingesta Accidental) .

A fin de evitar los episodios de hipoglucemia, es importante además de una adecuada selección del enfermo y de la dosis a emplear, que el enfermo reciba la instrucción adecuada al respecto. La ingesta regular y con horario de carbohidratos es importante para evitar cuadros de hipoglucemia cuando se retrasa la ingesta de alimentos, cuando la cantidad es inadecuada o el balance de carbohidratos consumidos es inadecuado.

La insuficiencia renal o hepática puede afectar la disposición de clorpropamida y reducir la capacidad de gluconeogénesis, las cuales aumentan el riesgo de presentar reacciones hipoglucémicas graves. Los pacientes ancianos, debilitados, desnutridos o aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisiaria, son particularmente sensibles a la acción hipoglucemiante de estos medicamentos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en personas que reciban bloqueadores beta adrenérgicos.

Es más probable que se presente hipoglucemia cuando el aporte calórico es inadecuado, después del ejercicio intenso prolongado, cuando se ingiere alcohol, o bien cuando se emplea más de un medicamento con acción hipoglucemiante.

En aquellos pacientes que desarrollan hipoglucemia durante el tratamiento con clorpropamida es necesaria una supervisión estrecha, debido a la vida media prolongada del medicamento y es aconsejable la administración de comidas frecuentes, todo ello por lo menos durante 3 a 5 días. En algunos casos podrá ser necesaria la hospitalización y la administración de glucosa por vía intravenosa.

Descontrol de la glucosa sanguínea: A menudo los pacientes que se encuentran bien controlados con cualquiera de los regímenes terapéuticos empleados en la diabetes, pueden presentar descontrol cuando aparecen situaciones de estrés como la fiebre, trauma, infección o cirugía. En estas circunstancias podrá ser necesario que en pacientes tratados con clorpropamida se cambie temporalmente al manejo con insulina..

La eficacia de cualquier hipoglucemiante por vía oral incluyendo clorpropamida, en bajar los niveles de glucosa en sangre a un nivel deseado, puede disminuir en algunos pacientes después de un periodo de tiempo de tratamiento. Este fenómeno puede ser el resultado de un agravamiento de la diabetes, o bien de una disminución de la respuesta al medicamento y se conoce como "falla secundaria", que se distingue de la "falla primaria" por el hecho de que en ésta el medicamento es ineficaz en un paciente dado cuando se le administra por primera vez.

Debe evaluarse el ajuste de dosis y la adherencia a la dieta antes de clasificar al paciente como *fallo secundario*

Exámenes de laboratorio: Se deben efectuar en forma periódica determinaciones de glucosa sanguínea. La cuantificación de la hemoglobina glucosilada debe de realizarse y las metas deberán determinarse por el estándar actual del cuidado.

Información para los pacientes: Se deberá informar a los pacientes tanto de las ventajas como de las desventajas de la clorpropamida, así como de las otras alternativas de tratamiento. También se deberá hacer hincapié en la importancia de apegarse a la dieta recomendada, a un programa de ejercicio regular y a la práctica frecuente de las determinaciones de glucemia.

Se deberá explicar al paciente y a los familiares a cargo del paciente de los riesgos de la hipoglucemia, así como de sus síntomas, tratamiento y de aquellas condiciones que puedan predisponer a su desarrollo. También se deberá explicar el significado de *falla primaria* y *secundaria*. Se dará instrucciones a los pacientes de contactar a su médico con prontitud en caso de experimentar síntomas de hipoglucemia u otras reacciones adversas.

Efectos sobre la capacidad para manejar u operar maquinaria: No se ha estudiado el efecto de clorpropamida sobre la capacidad para manejar u operar maquinaria. Sin embargo, no hay evidencia para sugerir que la clorpropamida pueda afectar estas habilidades. Los

pacientes deben de estar concientes de los síntomas de hipoglucemia y tomar precauciones al manejar u operar maquinaria

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se sabe si clorpropamida puede causar daño fetal o afectar la capacidad de reproducción cuando se administra en una mujer embarazada.

La clorpropamida debe de administrarse a una mujer embarazada solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el paciente y el feto.

Debido a que la experiencia actual sugiere que los niveles anormales de glucosa durante el embarazo se asocian con una mayor frecuencia de defectos congénitos, muchos especialistas recomiendan el uso de la insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa lo más cercano posible a lo normal.

Se ha informado de casos de hipoglucemia severa y prolongada (4 a 10 días) en recién nacidos cuyas madres recibieron sulfonilureas durante el parto. Este hecho se ha encontrado con mayor frecuencia con el uso de compuestos de vida media larga. Si se utilizará clorpropamida durante el embarazo, se deberá discontinuar al menos un mes antes de la fecha probable de parto y otras terapias deben comenzarse para mantener los niveles de glucosa en sangre lo mas cerca posible a lo normal.

Lactancia

En un análisis que se efectuó en dos muestras de leche humana, 5 horas después de la ingestión de 500 mg de clorpropamida se encontró una concentración de 5 µg/ml. Como referencia el nivel sanguíneo normal máximo que produce una dosis única de 250 mg de clorpropamida son de 30 µg/ml. Por lo anterior, no se recomienda que las mujeres amamenten mientras estén tomando este medicamento.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La mayoría de los efectos colaterales guardan relación directa con la dosis, son transitorios y responden a la reducción de la dosis o a la suspensión del medicamento. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que al igual que con otras sulfonilureas, algunos efectos colaterales debidos a hipersensibilidad pueden ser graves. En raras ocasiones se han reportado casos de muerte.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Leucopenia, Agranulocitosis, Trombocitopenia, Anemia hemolítica, Anemia aplásica, Pancitopenia

Trastornos endocrinos: Secreción inadecuada de hormona antidiurética

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hiponatremia, Hipoglucemia, Intolerancia al alcohol, disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso: Mareo², Cefalea³

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, Vómito, Náuseas, Trastorno gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares: Ictericia colestática

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

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Porfiria no aguda

Trastornos generales y problemas del sitio de administración: Hambre

Investigaciones: Anormalidades en exámenes de laboratorio: disminución de la osmolaridad de la sangre, aumento de la osmolaridad de la orina

Las molestias gastrointestinales tienden a estar relacionadas con la dosis y desaparecen cuando se reduce la dosificación.

Las reacciones cutáneas pueden ser transitorias y desaparecer a pesar del uso continuado de la clorpropamida; si persisten las reacciones de la piel se deberá suspender el medicamento.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Los siguientes productos pueden provocar hipoglucemia:

La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede potenciarse por ciertos medicamentos que incluyen a los anti-inflamatorios no esteroideos y otros medicamentos que se unen firmemente a las proteínas del plasma. Dentro de este último grupo se encuentran: los salicilatos, las sulfonamidas, el cloramfenicol, el probenecid, los cumarínicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los agentes bloqueadores beta adrenérgicos. Cuando se administren éstos medicamentos a un paciente que esté recibiendo clorpropamida se deberá poner cuidado especial para detectar síntomas de hipoglucemia. Cuando se suspenda el tratamiento con dichos medicamentos en un paciente que reciba clorpropamida, se deberá vigilar de manera estrecha para detectar cualquier síntoma de descontrol de la enfermedad.

Antimicóticos

Voriconazol: Aunque no se ha estudiado, el voriconazol podría aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (p. ej., tolbutamida, glipizida y gliburida) y por lo tanto provocar hipoglucemia. Se recomienda monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea durante la co-administración.

Miconazol: Se ha informado acerca de una potencial interacción entre miconazol administrado por vía oral y algunos hipoglucemiantes del grupo de las sulfonilureas. Se desconoce si esta interacción también se presenta cuando el miconazol se aplica por vía intravenosa o en presentaciones para uso tópico o vaginal.

Alcohol

Algunos pacientes pueden presentar una reacción de tipo disulfiram con la ingesta concomitante de alcohol. Una moderada o gran cantidad de alcohol puede incrementar el riesgo de presentar hipoglucemia.

Los siguientes productos pueden provocar hiperglucemia:

Ciertos medicamentos tienen tendencia a producir hiperglucemia y pueden ocasionar descontrol de la diabetes. Estos medicamentos incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, las hormonas tiroideas, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los bloqueadores de los canales del calcio y la isoniacida. Cuando se administre alguno de estos medicamentos a un paciente que reciba clorpropamida, se deberá tener especial cuidado para detectar cualquier manifestación de descontrol de la diabetes. Por otro lado, si se suspende el tratamiento con alguno de los medicamentos mencionados en un paciente que recibe clorpropamida, se deberá vigilar de manera cuidadosa para detectar cualquier dato de hipoglucemia.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

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

12. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Efectos de carcinogénesis, mutagénesis y sobre la fertilidad: Se han llevado a cabo estudios de toxicidad crónica en perros y ratas. Los perros se trataron con dosis de clorpropamida veinte veces mayores a las empleadas en el humano por periodos de 6, 13 y 20 meses sin que se hayan detectado anomalías histológicas o patológicas. No se encontraron anomalías histológicas en los hígados de perros que fueron tratados con clorpropamida a razón de 100 mg/Kg. durante 20 meses. Las ratas fueron tratadas en forma continua con dosis elevadas de clorpropamida (hasta 125 mg/Kg.) durante 6 a 12 meses y mostraron grados variables de supresión de la espermatogénesis. La intensidad de la supresión de la espermatogénesis parece estar en relación con el grado de retraso en el crecimiento que se asocia con la administración crónica y a dosis elevadas de clorpropamida en ratas. Las pruebas pre-clínicas han mostrado que la dosis letal 50 en ratones de 1675 mg/Kg. , en perros de 800 mg/Kg. y en ratas de 2390 mg/Kg.

Efectos teratogénicos: No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal durante el tratamiento con clorpropamida.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

General

Al iniciar el tratamiento para diabetes tipo 2, debe de enfatizarse la dieta como forma primaria de tratamiento. Una restricción calórica y pérdida de peso son esenciales en los pacientes diabéticos obesos. Un manejo dietético adecuado solo, puede ser efectivo para controlar la glucosa en sangre y los síntomas de la hiperglucemia. La importancia de la actividad física regular también debe de señalarse, y los factores de riesgo cardiovascular deben de ser identificados y corregidos tomando las posibles medidas.

Algunos pacientes fallan en la respuesta inicial (falla primaria), o gradualmente pierden la respuesta a las sulfonilureas (falla secundaria), incluyendo a la clorpropamida. Alternativamente, la clorpropamida puede ser efectiva en algunos pacientes que no han respondido o han dejado de responder a otras sulfonilureas.

Al considerar el uso de clorpropamida en pacientes asintomáticos, se debe reconocer que el control de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2 no se ha establecido definitivamente como efectivo para la prevención de las complicaciones cardiovasculares o neurológicas de la diabetes a largo plazo.

Régimen de Dosificación

No existen dosificaciones fijas ni de clorpropamida ni de otro agente hipoglucemiante oral, en el régimen terapéutico de la diabetes tipo 2. Deberán efectuarse mediciones periódicas de la glucosa en sangre para determinar la dosis mínima efectiva para cada paciente en particular. Esta práctica también servirá para detectar tanto las fallas primarias (disminución inadecuada de la glucemia con las dosis máximas recomendadas del medicamento), así como las fallas secundarias (pérdida de un control adecuado de la glucemia por disminución de la respuesta después de un periodo inicial de efectividad).

La determinación de los niveles de hemoglobina glucosilada puede ser de valor para vigilar la respuesta del paciente al tratamiento.

En aquellos pacientes habitualmente bien controlados con dieta y que presentan un descontrol transitorio, la administración de clorpropamida por periodos breves puede restaurar el control.

La dosis diaria de clorpropamida se administra generalmente en una sola toma con el desayuno. En los casos ocasionales en que se presente intolerancia gástrica, puede remediarse al dividir la dosis diaria. La dosis de impregnación no es necesaria ni debe utilizarse.

Tratamiento inicial: El tratamiento del paciente con diabetes tipo 2 de edad madura, con diabetes ligera o moderada y estable se debe iniciar con 250 mg diarios.

No es necesario un periodo de transición cuando los pacientes que reciben otros agentes hipoglucemiantes se transfieren a clorpropamida. En tales circunstancias solamente se suspende el hipoglucemiante y se inicia con clorpropamida. Al prescribir la clorpropamida debe tomarse en consideración su mayor potencia.

La gran mayoría de los enfermos con diabetes tipo 2 estable del adulto de intensidad ligera o moderada y que están recibiendo insulina, pueden ser transferidos directamente al medicamento oral descontinuando la insulina de manera brusca. En los pacientes que requieren más de 40 unidades diarias de insulina, el tratamiento con clorpropamida puede iniciarse con una reducción del 50% en la dosis de insulina durante los primeros días, seguido de reducciones posteriores de acuerdo con la respuesta observada.

Durante el periodo de supresión de la insulina, el paciente deberá verificar su nivel de glucosa cuando menos tres veces al día. Si los exámenes resultan anormales, el médico deberá ser avisado de inmediato. En algunos casos puede ser aconsejable la hospitalización del diabético durante este lapso de transición.

Los niveles circulantes de clorpropamida se estabilizan generalmente entre el 5o. y 7o. día después de haberse iniciado el tratamiento. Con objeto de obtener un control óptimo, los ajustes subsecuentes en la dosis deberán hacerse por incremento o reducción de cantidades no mayores de 50-125 mg y con intervalos de 3 a 5 días. Los ajustes más frecuentes son poco aconsejables.

Terapia de mantenimiento:

La mayoría de los enfermos con diabetes tipo 2 estable del adulto moderada o severa, se controlan con aproximadamente 250 mg diarios. Muchos investigadores han encontrado que algunos pacientes con diabetes ligera se controlan bien con una dosis de 100 a 125 mg diarios o menos. Un buen número de enfermos con diabetes más severa pueden necesitar hasta 500 mg diarios para alcanzar un control adecuado. Los pacientes que no respondan completamente a 500 mg diarios, por lo general no responderán a dosis mayores. Deberán evitarse dosis de mantenimiento mayores de 750 mg diarios.

Terapia Concurrente con Biguanidas:

Dosis de Clorpropamida / Metformina:

La dosis de clorpropamida debe mantenerse o incrementarse hasta los 500 mg. Si el control es aun inadecuado, puede añadirse 0.5 g de metformín dos veces al día, con aumentos posteriores de 0.5 a 1.0 g cada una a dos semanas, hasta alcanzar un máximo de 3 g diarios.

Si se obtiene un control adecuado sin la presencia de efectos colaterales, se deberá iniciar una reducción lenta en la dosis tanto de clorpropamida como de metformina (reduciendo solamente uno de los medicamentos en cada ocasión), con el objeto de mantener el control con la menor cantidad posible de medicamento.

Dosis de Clorpropamida / Fenformina:

La dosis de clorpropamida deberá ser mantenida o incrementada hasta 500 mg por día. Si el control es aun inadecuado, se podrá añadir fenformina de acuerdo con las recomendaciones

posológicas que aparecen en el documento local del producto con fenformina. En ningún caso la dosis diaria de fenformina deberá exceder los 100 mg.

Si se obtiene un control satisfactorio sin efectos colaterales, deberá iniciarse una reducción lenta tanto de clorpropamida como de fenformina (reduciendo solamente uno de los medicamentos en cada ocasión), con objeto de mantener el control con la menor cantidad posible de medicamento.

Diabetes Insípida:

En el tratamiento de diabetes insípida, las dosis diarias fluctúan en el rango de 100-500 mg para niños mayores y adultos. Es deseable empezar la terapia en el rango más bajo e ir ajustando gradualmente la dosis como se indica, debido al riesgo de desarrollar hipoglucemia en estos individuos. Los pacientes y particularmente las personas que cuidan a los niños que son pacientes, deben de ser instruidos sobre la posibilidad y tratamiento de las reacciones hipoglucémicas. En dichas circunstancias, la terapia de clorpropamida debe de discontinuarse rápidamente y contactar al doctor del paciente.

El médico debe de estar constantemente enterado de la posible ocurrencia de reacciones hipoglucémicas en tales individuos, particularmente cuando alguna enfermedad sin relación, u otras causas reduzcan la ingesta de alimentos. Debe de sustituirse este tratamiento con terapia antidiurética, cuando en dichos casos, deba de discontinuarse temporalmente la clorpropamida,

Uso en ancianos y pacientes de alto riesgo:

En los pacientes ancianos, debilitados, desnutridos, con ingesta calórica irregular, o con insuficiencia renal o hepática las dosis de inicio y de mantenimiento deben ser conservadoras con la finalidad de evitar reacciones hipoglucémicas (Ver **Precauciones Generales**). Debido a que los pacientes diabéticos geriátricos parecen ser más sensibles a los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas, la dosis inicial en este grupo deberá ser menor a la indicada (generalmente entre 100 y 125 mg diarios).

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de su uso en los niños

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Signos y síntomas de sobredosis:

La sobredosis de sulfonilureas, incluyendo a clorpropamida, puede producir hipoglucemia grave. La hipoglucemia grave puede ocasionar coma, convulsiones u otras alteraciones neurológicas.

Tratamiento de la sobredosificación:

Los síntomas de una hipoglucemia leve sin pérdida de la conciencia o sin cambios neurológicos deben tratarse en forma intensiva con glucosa por vía oral, y con el ajuste del medicamento o del esquema de alimentos. Se deberá continuar la observación estrecha del paciente hasta que el médico esté seguro de que el enfermo está fuera de peligro.

Las reacciones de hipoglucemia grave con aparición de un estado de coma, convulsiones u otros síntomas de deficiencia neurológica ocurren con poca frecuencia y constituye una urgencia médica que requiere la hospitalización inmediata. Si se sospecha o se confirma un coma por hipoglucemia, se deberá administrar al paciente una solución glucosada concentrada (50%) por vía intravenosa rápida, seguida de una solución glucosada menos concentrada (al 10%) en infusión continua, a una velocidad necesaria para mantener la glucemia en niveles superiores a 100 mg/dl.

Los pacientes que hayan cursado con hipoglucemia grave deberán ser vigilados de manera estrecha por un mínimo de 24 a 48 horas debido a que puede aparecer la hipoglucemia después de una aparente recuperación clínica.

15. PRESENTACIONES

Frasco con 100 tabletas que contienen 250 mg de clorpropamida.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.

Léase instructivo.

Instructivo: Este producto no es un sustituto de la insulina. No está indicado en el tratamiento del coma diabético, diabetes grave y diabetes juvenil. El uso terapéutico de este producto no excluye el cumplimiento de las indicaciones dietéticas e higiénicas de la diabetes mellitus. Si aparecen manifestaciones de intolerancia gástrica (náuseas o vómito) consulte a su médico. Mientras use este producto no tome bebidas alcohólicas.

Cuando concomitantemente al uso de DIABINESE (clorpropamida) se administren sulfonamidas, fenilbutazona, salicilatos, probenecid, dicumarol o inhibidores de la MAO, éstos deberán ser dosificados solamente por el médico.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en México por:

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca.

Zona Industrial Toluca

C.P. 50140, Toluca, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. SSA	Clave IPP
Reg. No. 52055 SSA	103300415D0019

® Marca Registrada

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR – REDUCIDA
IPP-R
DIABINESE[®], Tablet

TEXTO FINAL DE LA IPP-R

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DIABINESE[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Clorpropamida

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Clorpropamida	250 mg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Diabetes Tipo 2

La clorpropamida está indicada como tratamiento adjunto a la dieta y al ejercicio para controlar la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, que no puede controlarse satisfactoriamente únicamente con dieta.

La clorpropamida puede también mostrar su eficacia en el control de algunos pacientes en quienes se obtiene una respuesta inadecuada o fallas verdaderas primarias o secundarias a otras sulfonilureas. Su uso puede facilitar el manejo en aquellos pacientes que requieran dosis altas o frecuentes de otros hipoglucemiantes.

Terapia combinada - biguanidas

El uso concomitante de clorpropamida con una biguanida (fenformina, metformina) está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus estable no complicada tipo 2 no cetónica, cuando no se logra un control con la dieta sola, con dieta e insulina, o con dieta y sulfonilureas. Deberá consultarse la información para prescribir de la biguanida que se vaya a emplear en relación con la selección de pacientes, indicaciones, advertencias y dosis.

Diabetes Insípida

Algunos estudios hechos hasta la fecha, han demostrado que la clorpropamida es útil también en el tratamiento de la Diabetes Insípida Idiopática

5. CONTRAINDICACIONES

La clorpropamida está contraindicado en pacientes que presentan:

- Hipersensibilidad conocida a cualquier componente del medicamento.
- Diabetes complicada con cetoacidosis, con o sin coma (en estas circunstancias deberá utilizarse insulina).
- Diabetes tipo 1

6. PRECAUCIONES GENERALES

Deficiencia de G6PD: Como la clorpropamida pertenece a la clase de agentes sulfonilureas, debe tenerse cuidado al emplearla en pacientes con deficiencia de G6PD. El tratamiento de pacientes con deficiencia de G6PD con agentes del tipo de las sulfonilureas, puede conducir a anemia hemolítica, por lo que se debe considerarse una alternativa distinta de las sulfonilureas.

Hipoglucemia: todas las sulfonilureas, incluyendo clorpropamida, son capaces de producir hipoglucemia grave, la cual puede producir coma pudiendo requerir hospitalización. Los pacientes con hipoglucemia deben de ser tratados con una terapia apropiada de glucosa y deben de ser observados estrechamente por un mínimo de 24 a 48 horas. (ver Sobredosificación o Ingesta Accidental) .

A fin de evitar los episodios de hipoglucemia, es importante además de una adecuada selección del enfermo y de la dosis a emplear, que el enfermo reciba la instrucción adecuada al respecto. La ingesta regular y con horario de carbohidratos es importante para evitar cuadros de hipoglucemia cuando se retrasa la ingesta de alimentos, cuando la cantidad es inadecuada o el balance de carbohidratos consumidos es inadecuado.

La insuficiencia renal o hepática puede afectar la disposición de clorpropamida y reducir la capacidad de gluconeogénesis, las cuales aumentan el riesgo de presentar reacciones hipoglucémicas graves. Los pacientes ancianos, debilitados, desnutridos o aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisiaria, son particularmente sensibles a la acción hipoglucemiante de estos medicamentos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en personas que reciban bloqueadores beta adrenérgicos.

Es más probable que se presente hipoglucemia cuando el aporte calórico es inadecuado, después del ejercicio intenso prolongado, cuando se ingiere alcohol, o bien cuando se emplea más de un medicamento con acción hipoglucemiante.

En aquellos pacientes que desarrollan hipoglucemia durante el tratamiento con clorpropamida es necesaria una supervisión estrecha, debido a la vida media prolongada del medicamento y es aconsejable la administración de comidas frecuentes, todo ello por lo menos durante 3 a 5 días. En algunos casos podrá ser necesaria la hospitalización y la administración de glucosa por vía intravenosa.

Descontrol de la glucosa sanguínea: A menudo los pacientes que se encuentran bien controlados con cualquiera de los regímenes terapéuticos empleados en la diabetes, pueden presentar descontrol cuando aparecen situaciones de estrés como la fiebre, trauma, infección o cirugía. En estas circunstancias podrá ser necesario que en pacientes tratados con clorpropamida se cambie temporalmente al manejo con insulina..

La eficacia de cualquier hipoglucemiante por vía oral incluyendo clorpropamida, en bajar los niveles de glucosa en sangre a un nivel deseado, puede disminuir en algunos pacientes después de un periodo de tiempo de tratamiento. Este fenómeno puede ser el resultado de un agravamiento de la diabetes, o bien de una disminución de la respuesta al medicamento y se conoce como "falla secundaria", que se distingue de la "falla primaria" por el hecho de que en ésta el medicamento es ineficaz en un paciente dado cuando se le administra por primera vez.

Debe evaluarse el ajuste de dosis y la adherencia a la dieta antes de clasificar al paciente como *fallo secundario*

Exámenes de laboratorio: Se deben efectuar en forma periódica determinaciones de glucosa sanguínea. La cuantificación de la hemoglobina glucosilada debe de realizarse y las metas deberán determinarse por el estándar actual del cuidado.

Información para los pacientes: Se deberá informar a los pacientes tanto de las ventajas como de las desventajas de la clorpropamida, así como de las otras alternativas de tratamiento. También se deberá hacer hincapié en la importancia de apegarse a la dieta recomendada, a un programa de ejercicio regular y a la práctica frecuente de las determinaciones de glucemia.

Se deberá explicar al paciente y a los familiares a cargo del paciente de los riesgos de la hipoglucemia, así como de sus síntomas, tratamiento y de aquellas condiciones que puedan predisponer a su desarrollo. También se deberá explicar el significado de *falla primaria* y *secundaria*. Se dará instrucciones a los pacientes de contactar a su médico con prontitud en caso de experimentar síntomas de hipoglucemia u otras reacciones adversas.

Efectos sobre la capacidad para manejar u operar maquinaria: No se ha estudiado el efecto de clorpropamida sobre la capacidad para manejar u operar maquinaria. Sin embargo, no hay evidencia para sugerir que la clorpropamida pueda afectar estas habilidades. Los pacientes deben de estar concientes de los síntomas de hipoglucemia y tomar precauciones al manejar u operar maquinaria

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se sabe si clorpropamida puede causar daño fetal o afectar la capacidad de reproducción cuando se administra en una mujer embarazada.

La clorpropamida debe de administrarse a una mujer embarazada solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el paciente y el feto.

Debido a que la experiencia actual sugiere que los niveles anormales de glucosa durante el embarazo se asocian con una mayor frecuencia de defectos congénitos, muchos especialistas recomiendan el uso de la insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa lo más cercano posible a lo normal.

Se ha informado de casos de hipoglucemia severa y prolongada (4 a 10 días) en recién nacidos cuyas madres recibieron sulfonilureas durante el parto. Este hecho se ha encontrado con mayor frecuencia con el uso de compuestos de vida media larga. Si se utilizará clorpropamida durante el embarazo, se deberá discontinuar al menos un mes antes de la fecha probable de parto y otras terapias deben comenzarse para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cerca posible a lo normal.

Lactancia

En un análisis que se efectuó en dos muestras de leche humana, 5 horas después de la ingestión de 500 mg de clorpropamida se encontró una concentración de 5 µg/ml. Como referencia el nivel sanguíneo normal máximo que produce una dosis única de 250 mg de clorpropamida son de 30 µg/ml. Por lo anterior, no se recomienda que las mujeres amamenten mientras estén tomando este medicamento.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La mayoría de los efectos colaterales guardan relación directa con la dosis, son transitorios y responden a la reducción de la dosis o a la suspensión del medicamento. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que al igual que con otras sulfonilureas, algunos efectos colaterales debidos a hipersensibilidad pueden ser graves. En raras ocasiones se han reportado casos de muerte.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Leucopenia, Agranulocitosis, Trombocitopenia, Anemia hemolítica, Anemia aplásica, Pancitopenia

Trastornos endocrinos: Secreción inadecuada de hormona antidiurética

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hiponatremia, Hipoglucemia, Intolerancia al alcohol, disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso: Mareo², Cefalea³

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, Vómito, Náuseas, Trastorno gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares: Ictericia colestática

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

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Porfiria no aguda

Trastornos generales y problemas del sitio de administración: Hambre

Investigaciones: Anormalidades en exámenes de laboratorio: disminución de la osmolaridad de la sangre, aumento de la osmolaridad de la orina

Las molestias gastrointestinales tienden a estar relacionadas con la dosis y desaparecen cuando se reduce la dosificación.

Las reacciones cutáneas pueden ser transitorias y desaparecer a pesar del uso continuado de la clorpropamida; si persisten las reacciones de la piel se deberá suspender el medicamento.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Los siguientes productos pueden provocar hipoglucemia:

La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede potenciarse por ciertos medicamentos que incluyen a los anti-inflamatorios no esteroideos y otros medicamentos que se unen firmemente a las proteínas del plasma. Dentro de este último grupo se encuentran: los salicilatos, las sulfonamidas, el cloramfenicol, el probenecid, los cumarínicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los agentes bloqueadores beta adrenérgicos. Cuando se administren éstos medicamentos a un paciente que esté recibiendo clorpropamida se deberá poner cuidado especial para detectar síntomas de hipoglucemia. Cuando se suspenda el tratamiento con dichos medicamentos en un paciente que reciba clorpropamida, se deberá vigilar de manera estrecha para detectar cualquier síntoma de descontrol de la enfermedad.

Antimicóticos

Voriconazol: Aunque no se ha estudiado, el voriconazol podría aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (p. ej., tolbutamida, glipizida y gliburida) y por lo tanto provocar hipoglucemia. Se recomienda monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea durante la co-administración.

Miconazol: Se ha informado acerca de una potencial interacción entre miconazol administrado por vía oral y algunos hipoglucemiantes del grupo de las sulfonilureas. Se desconoce si esta interacción también se presenta cuando el miconazol se aplica por vía intravenosa o en presentaciones para uso tópico o vaginal.

Alcohol

Algunos pacientes pueden presentar una reacción de tipo disulfiram con la ingesta concomitante de alcohol. Una moderada o gran cantidad de alcohol puede incrementar el riesgo de presentar hipoglucemia.

Los siguientes productos pueden provocar hiperglucemia:

Ciertos medicamentos tienen tendencia a producir hiperglucemia y pueden ocasionar descontrol de la diabetes. Estos medicamentos incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, las hormonas tiroideas, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los bloqueadores de los canales del calcio y la isoniacida. Cuando se administre alguno de estos medicamentos a un paciente que reciba clorpropamida, se deberá tener especial cuidado para detectar cualquier manifestación de descontrol de la diabetes. Por otro lado, si se suspende el tratamiento con alguno de los medicamentos mencionados en un paciente que recibe clorpropamida, se deberá vigilar de manera cuidadosa para detectar cualquier dato de hipoglucemia.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Efectos de carcinogénesis, mutagénesis y sobre la fertilidad: Se han llevado a cabo estudios de toxicidad crónica en perros y ratas. Los perros se trataron con dosis de clorpropamida veinte veces mayores a las empleadas en el humano por periodos de 6, 13 y 20 meses sin que se hayan detectado anormalidades histológicas o patológicas. No se encontraron anormalidades histológicas en los hígados de perros que fueron tratados con clorpropamida a razón de 100 mg/Kg. durante 20 meses. Las ratas fueron tratadas en forma continua con dosis elevadas de clorpropamida (hasta 125 mg/Kg.) durante 6 a 12 meses y mostraron grados variables de supresión de la espermatogénesis. La intensidad de la supresión de la espermatogénesis parece estar en relación con el grado de retraso en el crecimiento que se asocia con la administración crónica y a dosis elevadas de clorpropamida en ratas. Las pruebas pre-clínicas han mostrado que la dosis letal 50 en ratones de 1675 mg/Kg. , en perros de 800 mg/Kg. y en ratas de 2390 mg/Kg.

Efectos teratogénicos: No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal durante el tratamiento con clorpropamida.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

General

Al iniciar el tratamiento para diabetes tipo 2, debe de enfatizarse la dieta como forma primaria de tratamiento. Una restricción calórica y pérdida de peso son esenciales en los pacientes diabéticos obesos. Un manejo dietético adecuado solo, puede ser efectivo para controlar la glucosa en sangre y los síntomas de la hiperglucemia. La importancia de la actividad física regular también debe de señalarse, y los factores de riesgo cardiovascular deben de ser identificados y corregidos tomando las posibles medidas.

Algunos pacientes fallan en la respuesta inicial (falla primaria), o gradualmente pierden la respuesta a las sulfonilureas (falla secundaria), incluyendo a la clorpropamida. Alternativamente, la clorpropamida puede ser efectiva en algunos pacientes que no han respondido o han dejado de responder a otras sulfonilureas.

Al considerar el uso de clorpropamida en pacientes asintomáticos, se debe reconocer que el control de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2 no se ha establecido definitivamente como efectivo para la prevención de las complicaciones cardiovasculares o neurológicas de la diabetes a largo plazo.

Régimen de Dosificación

No existen dosificaciones fijas ni de clorpropamida ni de otro agente hipoglucemiante oral, en el régimen terapéutico de la diabetes tipo 2. Deberán efectuarse mediciones periódicas de la glucosa en sangre para determinar la dosis mínima efectiva para cada paciente en particular. Esta práctica también servirá para detectar tanto las fallas primarias (disminución inadecuada

de la glucemia con las dosis máximas recomendadas del medicamento), así como las fallas secundarias (pérdida de un control adecuado de la glucemia por disminución de la respuesta después de un periodo inicial de efectividad).

La determinación de los niveles de hemoglobina glucosilada puede ser de valor para vigilar la respuesta del paciente al tratamiento.

En aquellos pacientes habitualmente bien controlados con dieta y que presentan un descontrol transitorio, la administración de clorpropamida por periodos breves puede restaurar el control.

La dosis diaria de clorpropamida se administra generalmente en una sola toma con el desayuno. En los casos ocasionales en que se presente intolerancia gástrica, puede remediarse al dividir la dosis diaria. La dosis de impregnación no es necesaria ni debe utilizarse.

Tratamiento inicial: El tratamiento del paciente con diabetes tipo 2 de edad madura, con diabetes ligera o moderada y estable se debe iniciar con 250 mg diarios.

No es necesario un periodo de transición cuando los pacientes que reciben otros agentes hipoglucemiantes se transfieren a clorpropamida. En tales circunstancias solamente se suspende el hipoglucemiante y se inicia con clorpropamida. Al prescribir la clorpropamida debe tomarse en consideración su mayor potencia.

La gran mayoría de los enfermos con diabetes tipo 2 estable del adulto de intensidad ligera o moderada y que están recibiendo insulina, pueden ser transferidos directamente al medicamento oral descontinuoando la insulina de manera brusca. En los pacientes que requieren más de 40 unidades diarias de insulina, el tratamiento con clorpropamida puede iniciarse con una reducción del 50% en la dosis de insulina durante los primeros días, seguido de reducciones posteriores de acuerdo con la respuesta observada.

Durante el periodo de supresión de la insulina, el paciente deberá verificar su nivel de glucosa cuando menos tres veces al día. Si los exámenes resultan anormales, el médico deberá ser avisado de inmediato. En algunos casos puede ser aconsejable la hospitalización del diabético durante este lapso de transición.

Los niveles circulantes de clorpropamida se estabilizan generalmente entre el 5o. y 7o. día después de haberse iniciado el tratamiento. Con objeto de obtener un control óptimo, los ajustes subsecuentes en la dosis deberán hacerse por incremento o reducción de cantidades no mayores de 50-125 mg y con intervalos de 3 a 5 días. Los ajustes más frecuentes son poco aconsejables.

Terapia de mantenimiento:

La mayoría de los enfermos con diabetes tipo 2 estable del adulto moderada o severa, se controlan con aproximadamente 250 mg diarios. Muchos investigadores han encontrado que algunos pacientes con diabetes ligera se controlan bien con una dosis de 100 a 125 mg diarios o menos. Un buen número de enfermos con diabetes más severa pueden necesitar hasta 500 mg diarios para alcanzar un control adecuado. Los pacientes que no respondan completamente a 500 mg diarios, por lo general no responderán a dosis mayores. Deberán evitarse dosis de mantenimiento mayores de 750 mg diarios.

Terapia Concurrente con Biguanidas:

Dosis de Clorpropamida / Metformina:

La dosis de clorpropamida debe mantenerse o incrementarse hasta los 500 mg. Si el control es aun inadecuado, puede añadirse 0.5 g de metformín dos veces al día, con aumentos posteriores de 0.5 a 1.0 g cada una a dos semanas, hasta alcanzar un máximo de 3 g diarios.

Si se obtiene un control adecuado sin la presencia de efectos colaterales, se deberá iniciar una reducción lenta en la dosis tanto de clorpropamida como de metformina (reduciendo solamente

uno de los medicamentos en cada ocasión), con el objeto de mantener el control con la menor cantidad posible de medicamento.

Dosis de Clorpropamida / Fenformina:

La dosis de clorpropamida deberá ser mantenida o incrementada hasta 500 mg por día. Si el control es aun inadecuado, se podrá añadir fenformina de acuerdo con las recomendaciones posológicas que aparecen en el documento local del producto con fenformina. En ningún caso la dosis diaria de fenformina deberá exceder los 100 mg.

Si se obtiene un control satisfactorio sin efectos colaterales, deberá iniciarse una reducción lenta tanto de clorpropamida como de fenformina (reduciendo solamente uno de los medicamentos en cada ocasión), con objeto de mantener el control con la menor cantidad posible de medicamento.

Diabetes Insípida:

En el tratamiento de diabetes insípida, las dosis diarias fluctúan en el rango de 100-500 mg para niños mayores y adultos. Es deseable empezar la terapia en el rango más bajo e ir ajustando gradualmente la dosis como se indica, debido al riesgo de desarrollar hipoglucemia en estos individuos. Los pacientes y particularmente las personas que cuidan a los niños que son pacientes, deben de ser instruidos sobre la posibilidad y tratamiento de las reacciones hipoglucémicas. En dichas circunstancias, la terapia de clorpropamida debe de discontinuarse rápidamente y contactar al doctor del paciente.

El médico debe de estar constantemente enterado de la posible ocurrencia de reacciones hipoglucémicas en tales individuos, particularmente cuando alguna enfermedad sin relación, u otras causas reduzcan la ingesta de alimentos. Debe de sustituirse este tratamiento con terapia antidiurética, cuando en dichos casos, deba de discontinuarse temporalmente la clorpropamida,

Uso en ancianos y pacientes de alto riesgo:

En los pacientes ancianos, debilitados, desnutridos, con ingesta calórica irregular, o con insuficiencia renal o hepática las dosis de inicio y de mantenimiento deben ser conservadoras con la finalidad de evitar reacciones hipoglucémicas (Ver **Precauciones Generales**). Debido a que los pacientes diabéticos geriátricos parecen ser más sensibles a los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas, la dosis inicial en este grupo deberá ser menor a la indicada (generalmente entre 100 y 125 mg diarios).

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de su uso en los niños

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Signos y síntomas de sobredosis:

La sobredosis de sulfonilureas, incluyendo a clorpropamida, puede producir hipoglucemia grave. La hipoglucemia grave puede ocasionar coma, convulsiones u otras alteraciones neurológicas.

Tratamiento de la sobredosificación:

Los síntomas de una hipoglucemia leve sin pérdida de la conciencia o sin cambios neurológicos deben tratarse en forma intensiva con glucosa por vía oral, y con el ajuste del medicamento o del esquema de alimentos. Se deberá continuar la observación estrecha del paciente hasta que el médico esté seguro de que el enfermo está fuera de peligro.

Las reacciones de hipoglucemia grave con aparición de un estado de coma, convulsiones u otros síntomas de deficiencia neurológica ocurren con poca frecuencia y constituye una urgencia médica que requiere la hospitalización inmediata. Si se sospecha o se confirma un coma por hipoglucemia, se deberá administrar al paciente una solución glucosada concentrada (50%) por vía intravenosa rápida, seguida de una solución glucosada menos concentrada (al 10%) en infusión continua, a una velocidad necesaria para mantener la glucemia en niveles superiores a 100 mg/dl.

Los pacientes que hayan cursado con hipoglucemia grave deberán ser vigilados de manera estrecha por un mínimo de 24 a 48 horas debido a que puede aparecer la hipoglucemia después de una aparente recuperación clínica.

13. PRESENTACIONES

Frasco con 100 tabletas que contienen 250 mg de clorpropamida.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Léase instructivo.

Instructivo: Este producto no es un sustituto de la insulina. No está indicado en el tratamiento del coma diabético, diabetes grave y diabetes juvenil. El uso terapéutico de este producto no excluye el cumplimiento de las indicaciones dietéticas e higiénicas de la diabetes mellitus. Si aparecen manifestaciones de intolerancia gástrica (náuseas o vómito) consulte a su médico. Mientras use este producto no tome bebidas alcohólicas.

Cuando concomitantemente al uso de DIABINESE (clorpropamida) se administren sulfonamidas, fenilbutazona, salicilatos, probenecid, dicumarol o inhibidores de la MAO, éstos deberán ser dosificados solamente por el médico.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en México por:

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca.

Zona Industrial Toluca

C.P. 50140, Toluca, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. SSA	Clave IPP
Reg. No. 52055 SSA	103300415D0019

® Marca Registrada