

8.2.b) FOLLETO PARA INFORMACIÓN MÉDICA

TOLBUTAMIDA 500 mg

Comprimidos

- CATEGORÍA**

Hipoglicemiante oral

- FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

Mecanismo de acción/Efecto:

Hipoglucemiante:

Promueven la liberación de insulina de las células beta de los islotes del páncreas mediante un proceso desconocido.

No aumentan la producción de insulina.

Disminuyen la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepáticas.

Aumentan la sensibilidad a la insulina de los tejidos extrapancreáticos. Por tanto, las sulfanilureas sólo son eficaces en pacientes que son capaces de sintetizar insulina.

Farmacocinética:

Absorción:

Rápida .

Vida media:

4,5 – 6,5 horas

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sistema Registro

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro Nº **E-1876/01**

- **DOSIFICACIÓN**

Dosis habitual para adultos:

Oral, inicialmente de 500 mg a 2 gramos al día, en varias tomas, ajustando gradualmente la dosificación hasta conseguir el control de la diabetes.

Generalmente, las dosis de mantenimiento oscilan de 250 mg a 2 gramos diarios.

Nota: Se administran dosis fraccionadas, generalmente antes del desayuno y de la cena, para mejorar la tolerancia gastrointestinal y el control de la hiperglucemia en algunos pacientes.

Los pacientes con problemas médicos que les hagan más sensibles a los efectos de la tolbutamida pueden necesitar una dosis inicial menor.

Límites de prescripción en adultos:

Oral, hasta 3 gramos diarios.



Dosis geriátrica habitual:

Puede ser necesaria una dosis inicial menor.

Nota: Los pacientes con problemas médicos que les hagan más sensibles a los efectos de la tolbutamida pueden necesitar una dosis inicial menor.

- **CONTRAINDICACIONES**

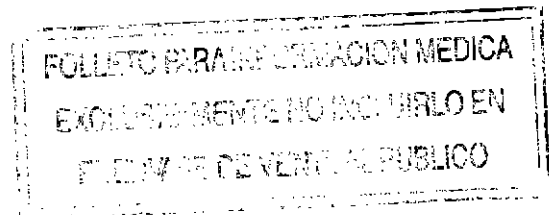
- Sensibilidad a los hipoglucemiantes orales, a las sulfamidas o a los diuréticos tiazídicos
- Acidosis importante o
- Quemaduras graves o
- Coma diabético (cetoacidótico, hiperosmolar no cetónico, o asociado a hipoglucemia) o

- Infección grave o
- Cetoacidosis o
- Cetosis importante o
- Cirugía mayor o
- Traumatismo grave

(la fluctuación de los niveles de glucosa en sangre asociada con ciertos estados se controla con más precisión ajustando la dosis de insulina que con hipoglucemiantes orales)

- Embarazo

• PRECAUCIONES



Sensibilidad cruzada y/o problemas asociados:

Los pacientes sensibles a alguno de los hipoglucemiantes orales pueden serlo también a los otros; también puede producirse sensibilidad cruzada con otros medicamentos del grupo sulfamida o tiazida.

Carcinogenicidad:

Un estudio de 78 semanas en ratas y ratones de ambos sexos no ha demostrado indicios de carcinogenicidad.

Mutagenicidad:

La prueba de Ames en Salmonella/microsomas de mamíferos no ha demostrado indicios de mutagenicidad.

Reproducción/Embarazo:

Embarazo:

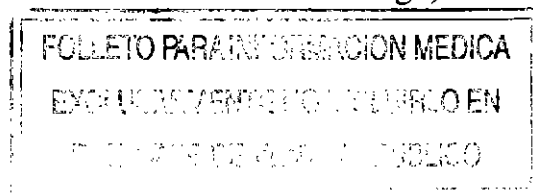
Los hipoglucemiantes orales no deben utilizarse durante el embarazo. Los niveles anormales de glucosa en sangre se han asociado a una mayor incidencia de anomalías congénitas durante la etapa inicial del embarazo, y a un aumento de la morbilidad y mortalidad perinatales cuando el embarazo estaba más avanzado. El uso de insulina, más que el de hipoglucemiantes orales, permite mantener las concentraciones de glucosa en sangre en un valor lo más cercano posible a los niveles normales.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos para determinar si los hipoglucemiantes orales son teratógenos.

Estudios en ratas han demostrado efectos teratógenos, tales como anomalías oculares y óseas, y mayor mortalidad de la progenie. Estudios repetidos en conejos no han demostrado efectos teratógenos.

Parto:

Se ha descrito hipoglucemia grave prolongada que permanece durante 4 a 10 días en neonatos de madres que habían recibido un antidiabético oral del grupo de las sulfanilureas en el momento del parto. Este efecto se ha descrito más frecuentemente con los fármacos de vida media más larga, como clorpropamida.



Lactancia:

No se sabe si otros hipoglucemiantes orales se excretan en la leche materna; no obstante, puede producirse hipoglucemia en el lactante.

Pediatría:

Los hipoglucemiantes orales no son eficaces en la diabetes dependiente de insulina (diabetes juvenil; tipo I). Puesto que la diabetes tipo II es infrecuente en este grupo de pacientes, la información publicada específicamente pediátrica es muy escasa.

Geriatría:

Los pacientes geriátricos y los pacientes con insuficiencia renal pueden ser más sensibles a los efectos de estos medicamentos debido a la reducción del metabolismo y la excreción. La dosificación debe iniciarse con niveles más bajos y ajustarse con precaución.

En ancianos, la hipoglucemia puede ser más difícil de reconocer y puede producir más síntomas neurológicos, como ansiedad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, nerviosismo o cansancio no habitual.

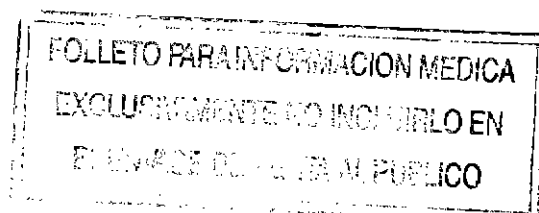
En los pacientes geriátricos deben evitarse los hipoglucemiantes orales con una duración de la acción prolongada. No obstante, si se utilizan, debe observarse una especial precaución.

Odontología:

Los efectos leucopénicos y trombocitopénicos de las sulfanilureas pueden dar lugar a mayor incidencia de infección microbiana, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival. Si se produce leucopenia o citopenia, las intervenciones dentales deben posponerse hasta que el recuento sanguíneo vuelva a sus valores normales y se debe instruir al paciente en una correcta higiene bucal, incluyendo el uso con precaución de cepillos, seda y palillos dentales.

Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas:

- Insuficiencia adrenal sin tratar o
- Insuficiencia hipofisaria sin tratar
- (los pacientes serán propensos a hipoglucemia)
- Fiebre elevada
- Náuseas y vómitos prolongados
- Disfunción tiroidea
- Estado físico debilitado o
- Disfunción hepática o



- Malnutrición o
- Disfunción renal

(es más probable que se produzca hipoglucemia; puede ser necesario reducir la dosis inicial)

Interferencias en el diagnóstico:

La siguiente información sobre interferencias en el diagnóstico se ha seleccionado en función de su posible importancia clínica. Se indican entre paréntesis los posibles efectos en los casos pertinentes (» = gran importancia clínica):

Con los valores fisiológicos/analíticos:

Fosfatasa alcalina o

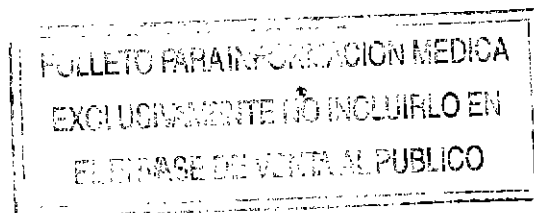
Aspartato aminotransferasa (AST [SGOT]) o

Creatinina o

Láctico deshidrogenasa (LDH) o

Nitrógeno ureico

(pueden producirse elevaciones entre leves y moderadas de las concentraciones séricas)



Monitorización del paciente:

Es especialmente importante lo siguiente (en algunos pacientes, dependiendo de su estado, pueden estar justificadas otras pruebas; » = gran importancia clínica):

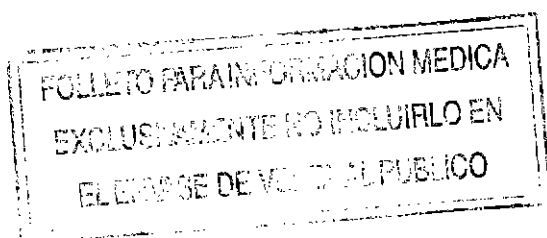
- Recuentos de células sanguíneas

- Glucosa

(las concentraciones en sangre y en orina deben monitorizarlas con regularidad el paciente en casa y el médico para confirmar que la concentración de glucosa en sangre se mantiene dentro de los límites normales con la dieta y el régimen de dosificación elegidos; es particularmente importante durante la transición a otros fármacos o durante el ajuste de la dosificación)

- Determinaciones de hemoglobina glucosilada

- Pruebas de cetonuria



- **ADVERTENCIAS**

Los edulcorantes sintéticos (como sacarina, ciclamato o aspartato) no son adecuados para compensar la hipoglucemia.

Debe informarse al médico tan pronto como sea posible de cualquier episodio hipoglucémico por si se precisara modificar la dosis de Tolbutamida.

También debe consultarse enseguida con el médico sobre cualquier enfermedad nueva que aparezca durante el tratamiento con Tolbutamida.

En caso de ser tratado por un médico distinto al habitual, por ejemplo, con ocasión de un viaje o al ingresar a un hospital a causa de un accidente, el paciente debe informarle de su condición de diabético.

- **REACCIONES ADVERSAS**

La siguiente información sobre efectos secundarios/adversos se ha seleccionado en función de su posible importancia clínica. Se indican entre paréntesis los posibles signos y síntomas en los casos pertinentes.

Requieren atención médica:

Incidencia rara:

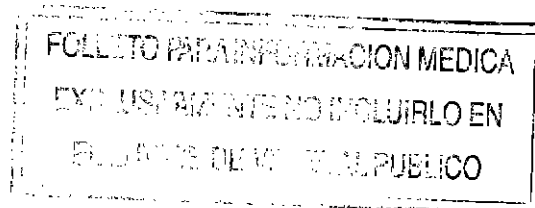
- Agranulocitosis o infección (dolor de garganta, fiebre)
- Anemia aplásica (cansancio o debilidad continuos e inexplicables, dolor de cabeza, sensación de falta de aire a causa del ejercicio)

- Anemia hemolítica (debilidad, fiebre)
- Depresión de la médula ósea (fatiga)
- Eosinofilia (escalofríos, aumento de la sudoración, sensación general de malestar, aumento de la producción de esputo, sensación de falta de aire, dolor en el pecho, sangre en el esputo)
- Ictericia colestática, hepatitis, porfiria cutánea tarda o disfunción hepática (orina oscura, prurito, heces pálidas, ojos o piel amarillos)
- Trombocitopenia (hemorragias o hematomas no habituales)

Requieren atención médica solamente si persisten o son molestos:

Incidencia más frecuente::

- Cambios en el sentido del gusto
- Estreñimiento
- Diarrea
- Mareos
- Somnolencia leve
- Dolor de cabeza
- Pirosis
- Aumento del apetito
- Pérdida del apetito
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor
- Sensación de plenitud o malestar en el estómago



Incidencia menos frecuente o rara:

- Urticaria
- Fotosensibilidad
- Enrojecimiento
- Prurito o rash cutáneo

• INTERACCIONES

La siguiente información sobre interacciones con medicamentos y/o problemas asociados se ha seleccionado en función de su posible importancia clínica. Se indican entre paréntesis los posibles mecanismos en los casos pertinentes (» = gran importancia clínica):

Corticosteroides sistémicos con efectos glucocorticoides o Anfetaminas o Anticonvulsivos del grupo hidantoína o Asparraginasa o Baclofeno o Bumetanida o Bloqueantes de los canales del calcio o Inhibidores de la anhidrasa carbónica, especialmente acetazolamida, o Clortalidona o Anticonceptivos orales que contienen estrógenos o Corticotropina (ACTH), especialmente con el uso terapéutico crónico, o Danazol o Dextrotiroxina o Epinefrina o Acido etacrínico o Furosemida o Glucagón o Molindona a dosis elevadas o Salicilatos a dosis elevadas o Diuréticos tiazídicos u Hormonas tiroideas o Triamtereno:

(pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre; puede ser necesario ajustar la dosificación de uno o de ambos medicamentos; también puede ser necesario ajustar la dosificación del hipoglucemiante cuando se suspenda el tratamiento con los medicamentos mencionados)

Alcohol

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO PUEDE EN
EL PAISE DE VENTA AL PUBLICO

(puede producirse una reacción semejante a la del disulfiram [calambres abdominales, náuseas, vómitos, dolores de cabeza, sofoco e hipoglucemia] con cualquiera de las sulfanilureas)

Esteroides anabolizantes o Andrógenos

(aumenta el riesgo de hipoglucemia; puede ser necesario ajustar la dosificación del hipoglucemiante)

Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona

(inicialmente puede producirse un aumento de las concentraciones plasmáticas del anticoagulante y de la sulfanilurea; con el tratamiento prolongado pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del anticoagulante y aumentar el metabolismo hepático de la sulfanilurea; puede ser necesario ajustar la dosificación de uno o de ambos medicamentos)

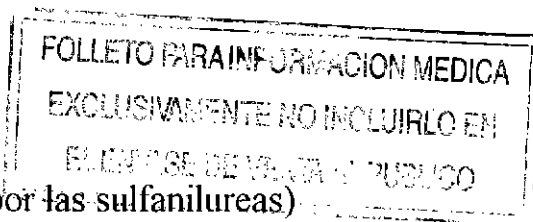
Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o Cloranfenicol o Clofibrato o Guanetidina o Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), incluyendo furazolidona, pargilina y procabazina, o Probenecid o Salicilatos en dosis terapéuticas o Sulfamidas

(aumenta el riesgo de hipoglucemia debido al desplazamiento de sulfanilurea de las proteínas séricas; puede ser necesario ajustar la dosificación)

(los AINE y los salicilatos pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia debido a que las prostaglandinas están directamente implicadas en el mecanismo regulador de la glucosa)

Antitiroideos

(aumenta el riesgo de agranulocitosis inducida por las sulfanilureas)



Anoréxicos

(cuando se usan anoréxicos junto con un régimen dietético, la concentración de glucosa en sangre puede alterarse en pacientes diabéticos; puede ser necesario ajustar la dosificación del hipoglucemiante durante y después del tratamiento)

Bloqueantes beta-adrenérgicos, incluyendo los oftálmicos, si se produce una absorción significativa

(los bloqueantes beta adrenérgicos no selectivos alteran la glucogenolisis y la respuesta hiperglucémica a la epinefrina endógena, dando lugar a persistencia de la hipoglucemia; los bloqueantes beta adrenérgicos, especialmente los no selectivos, disminuyen la liberación de insulina en respuesta a la hiperglucemia; puede ser necesario ajustar la dosis del hipoglucemiante para evitar una reacción hipoglucémica excesiva)

(los bloqueantes beta adrenérgicos pueden complicar la monitorización del paciente al enmascarar los síntomas de hipoglucemia producida por epinefrina, como aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, pero generalmente ni los mareos ni la sudoración se ven afectados)

(el labetalol y los bloqueantes beta adrenérgicos selectivos o relativamente selectivos, como acebutolol, atenolol o metoprolol, suelen producir menos problemas con los niveles de glucosa en sangre, especialmente cuando se utilizan a dosis bajas, reducidas, aunque también pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia)

Depresores de la médula ósea:

(aumenta el riesgo de leucopenia o trombocitopenia inducida por la sulfanilurea; debe considerarse la observación frecuente)

Diazóxido parenteral

(disminuye los efectos hiperglucemiantes del diazóxido; puede ser necesario ajustar la dosificación del hipoglucemiante)

Disopiramida

(en raras ocasiones puede aumentar el riesgo de hipoglucemia; los pacientes propensos a la hipoglucemia deben ser estrictamente monitorizados)

Hemolíticos

(aumenta el riesgo de hemólisis inducida por la sulfanilurea)

Insulina

(puede potenciarse el efecto hipoglucemiante; aunque el tratamiento combinado se ha utilizado en un grupo determinado de pacientes diabéticos cuyo estado no estaba bien controlado con ninguno de los dos medicamentos por sí solos, muchos estudios han demostrado que, en general, no se produce un beneficio adicional de la utilización de hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la diabetes tipo I)

FOLLETO PARA INFORMACIÓN MÉDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Ketoconazol o Miconazol o Sulfinpirazona

(el miconazol disminuye el metabolismo de las sulfanilureas, lo que ha dado lugar a hipoglucemia grave; no se recomienda el uso de ketoconazol ya que está relacionado químicamente con el miconazol)

(el metabolismo de las sulfanilureas puede disminuir con la sulfinpirazona; puede ser necesario ajustar la dosificación durante y después del tratamiento con sulfinpirazona)

Rifampicina

(el metabolismo de las sulfanilureas puede aumentar debido a la estimulación de las enzimas microsomales hepáticas; puede ser necesario ajustar la dosificación durante y después del tratamiento con rifampicina)

SOBREDOSIS

Síntomas de sobredosis:

Hipoglucemia (ansiedad; escalofríos continuos; sudores fríos; coma; confusión; piel pálida y fría; dificultad para concentrarse; somnolencia; hambre excesiva; dolor de cabeza continuo; dolor leve en el estómago o el abdomen; náuseas continuas; nerviosismo; latidos cardiacos rápidos; crisis convulsivas; agitación; marcha inestable; cansancio o debilidad no habituales; cambios de la visión; vómitos continuos)

Estos episodios hipoglucémicos pueden contrarrestarse casi siempre mediante la administración de azúcar.

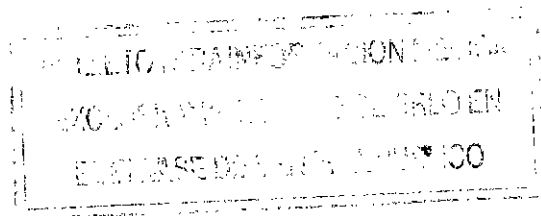
Los edulcorantes sintéticos no son adecuados para compensar la hipoglucemia.

La presentación de episodios hipoglucémicos debe comunicarse siempre al médico responsable del tratamiento.

Hipoglucemia con pérdida de la conciencia:

Administrar glucagón (0,5 mg-1 mg) IV, SC, o IM, o solución glucosada al 20% hasta la recuperación de la conciencia.

En caso de persistir la tendencia a presentar hipoglucemias, se hace necesario un control médico más profundo, e, incluso, la hospitalización.



- **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- PHYSICIANS' DESK REFERENCE. 50^a Edition. 1996
- Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 1998

