

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

PROGLICEM®
Diazóxido 100 mg
Cápsulas – Vía oral

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene: **Diazóxido 100,00 mg**. Excipientes: Lactosa hidratada 299,20 mg; Estearato de magnesio 0,80 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente hiperglucemiante oral.

INDICACIONES:

PROGLICEM resulta útil para el tratamiento de la hipoglucemia debida a hiperinsulinismo asociado con las siguientes condiciones:

Adultos:

Adenoma o carcinoma inoperable de las células insulares, o malignidad extrapancreática.

Lactantes y niños:

Sensibilidad a la leucina, hiperplasia de las células insulares, nesidioblastosis, malignidad extrapancreática, adenoma de las células insulares, o adenomatosis.

PROGLICEM puede utilizarse preoperatoriamente como una medida temporaria, y posoperatoriamente, si la hipoglucemia persiste.

PROGLICEM debe utilizarse solamente cuando se haya establecido en forma definitiva el diagnóstico de hipoglucemia debida a una de las condiciones más arriba mencionadas. Considerar el empleo de PROGLICEM cuando otros tratamientos médicos específicos o el manejo quirúrgico resulten insatisfactorios o impracticables.

ACCION FARMACOLOGICA:

El diazóxido, administrado por vía oral, produce un rápido incremento de la glucemia vinculado a la dosis, debido principalmente a la inhibición de la liberación de insulina por parte del páncreas, y también a un efecto extrapancreático.

El efecto hiperglucémico comienza en el lapso de una hora y por lo general no dura más de ocho horas, en presencia de una función renal normal.

PROGLICEM* disminuye la excreción de sodio y agua, determinando retención líquida que puede ser clínicamente significativa.

El efecto del diazóxido sobre la presión sanguínea usualmente no es marcado con la preparación oral. Esto contrasta con la preparación endovenosa de la droga.

Otros efectos farmacológicos del diazóxido incluyen aumento del pulso sanguíneo, disminución de la eliminación de ácido úrico lo que provoca un incremento en sus niveles séricos, incremento en los niveles séricos de ácidos grasos libres, disminución de la excreción de cloruros, disminución de la excreción de ácido para-aminohipúricos (PAH) sin afectar de manera apreciable el índice de filtración glomerular.

FARMACOCINÉTICA:

PROGLICEM se une extensamente (más del 90%) a las proteínas séricas, y se excreta por vía renal. Con posterioridad a la administración I.V., la vida media plasmática es de 28 ± 8.3 horas. Datos limitados con la administración oral indican una vida media de 24 y 36 horas en dos adultos. En cuatro niños de cuatro meses a seis

años, la vida media plasmática varió de 9,5 horas a 24 horas con la administración oral prolongada. La vida media puede alargarse en caso de sobredosis, y en los pacientes con insuficiencia de la función renal.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Los pacientes deben permanecer bajo cuidadosa observación clínica una vez que se inicia el tratamiento con PROGLICEM. Vigilar estrechamente la respuesta clínica y la glucemia hasta que la condición del paciente se haya estabilizado satisfactoriamente; en la mayoría de los casos, esto puede requerir varios días. Si la administración de PROGLICEM no resulta eficaz después de dos o tres semanas, discontinuar la administración del fármaco. La dosis de PROGLICEM debe calcularse individualmente en base a la gravedad de la afección hipoglucémica, el nivel de glucosa sanguínea y la respuesta clínica del paciente. Ajustar la dosis hasta obtener los efectos clínicos y de laboratorio deseados, con la menor cantidad del fármaco. Se recomienda especial cuidado para asegurar la dosis precisa en lactantes y niños pequeños.

Adultos y niños: La dosis diaria usual es de 3 a 8 mg/kg, dividida en dos o tres dosis iguales, cada 8 ó 12 horas.

En algunos casos, los pacientes con hipoglucemia refractaria pueden requerir dosis más altas. Comúnmente, la dosis inicial apropiada es de 3 mg/kg/día, fraccionada en tres dosis iguales, cada ocho horas. Por lo tanto, un adulto promedio recibiría una dosis inicial de aproximadamente 200 mg diarios.

Lactantes y recién nacidos: La dosis diaria usual es de 8 a 15 mg/kg, dividida en dos o tres dosis iguales cada 8 ó 12 horas. Una dosis inicial apropiada es 10 mg/kg/día, fraccionada en tres dosis iguales, cada 8 horas.

CONTRAINDICACIONES:

El empleo de PROGLICEM está contraindicado en el tratamiento de la hipoglucemia funcional. La droga no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad al diazóxido o a otras tiacidas, a menos que los posibles beneficios superen los potenciales riesgos.

ADVERTENCIAS:

Las propiedades antidiuréticas del diazóxido pueden ocasionar una significativa retención de líquidos, capaz de precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes con reserva cardíaca reducida. La retención de líquidos responde al tratamiento convencional con diuréticos. Debe destacarse que la administración concomitante de tiacidas puede potenciar las acciones hiperglucémicas e hiperuricémicas de PROGLICEM.

Se ha informado cetoacidosis y coma hiperosmolar no-cetónico en pacientes tratados con dosis recomendadas de PROGLICEM, por lo general, durante alguna enfermedad intercurrente. En estos casos, resulta esencial la rápida identificación del cuadro y su tratamiento.

Se detectó la ocurrencia de cataratas transitorias asociadas con coma hiperosmolar en un lactante, que desaparecieron al corregirse la hiperosmolaridad.

No se dispone de información específica en pacientes de edad avanzada respecto a la administración oral de Diazóxido.

Dada la larga vida media de la droga, de aproximadamente 30 horas, se requiere una vigilancia prolongada del episodio agudo. La ocurrencia de estos efectos adversos graves puede reducirse instruyendo al paciente acerca de la necesidad de efectuar controles periódicos de azúcar y cetonas en orina, informando de inmediato al médico los hallazgos anormales.

PRECAUCIONES

El tratamiento con PROGLICEM debe iniciarse bajo estricta supervisión clínica, vigilando cuidadosamente los niveles de glucemia y la respuesta clínica hasta que la condición del paciente se haya estabilizado. El tratamiento prolongado requiere un control regular del azúcar y las cetonas en orina, especialmente en condiciones de estrés, debiendo comunicarse inmediatamente al médico cualquier anomalía. Adicionalmente, el médico debe vigilar periódicamente la glucemia para determinar la necesidad de un ajuste de la dosis. Deben tenerse en cuenta los efectos del diazóxido sobre el sistema hematopoyético y el nivel de ácido úrico, esto último, particularmente en pacientes con hiperuricemia o antecedentes de gota.

Dado que la vida media del diazóxido en el plasma se encuentra prolongada en los pacientes con insuficiencia renal, debe considerarse una reducción de la dosis en esos casos. También se deben evaluar los niveles de los electrolitos séricos en estos pacientes.

Pruebas de laboratorio: Las siguientes determinaciones pueden ser particularmente importantes en el seguimiento de los pacientes: glucemia (recomendada a intervalos periódicos, hasta la estabilización del paciente); uremia y depuración de creatinina; hematocrito; recuento de plaquetas; recuento de glóbulos blancos, total y diferencial; transaminasa glutámicooxalacética (GOT); ácido úrico sérico; glucosuria y cetonuria.

Interacciones medicamentosas: Dado que el diazóxido se une extensamente a las proteínas séricas, puede desplazar a otras sustancias que también se fijan a la proteínas, como la bilirrubina o la cumarina y sus derivados, determinando niveles sanguíneos más altos de estas sustancias. En consecuencia, la administración de PROGLICEM con cumarina o sus derivados puede requerir una reducción de la dosis del anticoagulante, aunque no se han comunicado evidencias de un efecto anticoagulante excesivo. Adicionalmente, PROGLICEM puede desplazar la bilirrubina de la albúmina, lo que deberá tenerse en cuenta especialmente cuando se traten recién nacidos con bilirrubinemia aumentada.

La administración concomitante del diazóxido oral con la difenilhidantoína, puede ocasionar una pérdida del efecto anticonvulsivo.

La administración concomitante de tiazidas u otros diuréticos comúnmente utilizados puede intensificar los efectos hiperglucémicos e hiperuricémicos de PROGLICEM. En presencia de hipopotasemia, los efectos hiperglucémicos también son aumentados.

Al administrar PROGLICEM concomitantemente con drogas antihipertensivas, tener en cuenta que el diazóxido por vía oral puede incrementar el efecto antihipertensivo de las mismas.

Todas estas interacciones potenciales deberán ser consideradas cuando se administra PROGLICEM.

Interacciones droga/pruebas de laboratorio:

Los efectos hiperglucémicos e hiperuricémicos del diazóxido impiden la adecuada evaluación de estos estados metabólicos. El diazóxido inhibe la liberación de insulina estimulada por glucagon, ocasionando una respuesta falso-negativa de la insulina al glucagon.

Carcinogenesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad.

En estudios de toxicidad aguda, la DL₅₀ obtenida para el diazóxido fue mayor que 5000 mg/kg en ratas, mayor a 522 mg/kg en ratas neonatas, entre 1900 y 2572 mg/kg en ratones y 210 mg/kg en cobayos. Aunque no se determinó la DL₅₀ en perros, una dosis de hasta 500 mg/kg fue bien tolerada.

En estudios de toxicidad subaguda, el diazóxido a dosis de 400 mg/kg en ratas produjo un retraso en el crecimiento, edema, aumento en los pesos hepático y renales e hipertrofia adrenal. Dosis diarias de hasta 1080 mg/kg durante tres meses provocó hiperglucemia, incremento en el peso hepático y en la mortalidad.

En perros a los que se les administró diazóxido en aproximadamente 40 mg/kg/día por un mes, no se observaron anomalías macro y microscópicas. Las cataratas, atribuidas a la alteración en el metabolismo de los carbohidratos, se observó en alguno perros a los que se les administró dosis diarias de diazóxido por vía oral o intravenosa. Los cambios lenticulares se asemejan a aquellos que ocurren experimentalmente en animales con incrementos en los niveles de glucosa en sangre.

En estudios de toxicidad crónica, las ratas a las que se les administró dosis diarias de 200 mg/kg de diazóxido durante 52 semanas presentaron ganancia de peso corporal y un aumento en los pesos cardíaco, hepático, adrenal y tiroideo. La mortalidad en los grupos tratados como en los grupos control no fue diferente. Los perros tratados con dosis de diazóxido de 50, 100 y 200 mg/kg/día por 82 semanas mostraron niveles de glucosa en sangre mayores que el grupo control. En los perros que recibieron diazóxido evidenciaron una estimulación leve de la médula ósea y un incremento en el peso pancreático; varios desarrollaron hernias inguinales, uno desarrollo seminoma testicular y otro una masa cerca del pene. Dos hembras presentaron hinchazón mamaria inguinal. No se ha establecido la causa de estos cambios. La mortalidad entre los grupos tratados y control fue similar. En un segundo estudio de toxicidad crónica, los perros que recibieron diazóxido 50, 100 y 200 mg/kg/día presentaron anorexia y una severa pérdida de peso corporal, causando la muerte de algunos. Los análisis hematológicos, bioquímicos e histológicas no mostraron otra causa de muerte que no sea inanición. Tras un año de tratamiento, no se observó evidencia de herniación o hinchazón tisular.

Cuando el diazóxido se administró a dosis elevadas de manera concomitante con clorotiazidas en ratas o triclormetiazida en perros, se reportó un aumento de toxicidad. En ratas, la combinación resultó ser nefrotóxica; se observó hiperplasia epitelial en los túbulos colectores. En perros, se produjo un síndrome diabético que resultó en cetosis y muerte. Ninguna de las drogas administradas por separado provocó dichos efectos.

Aunque los datos obtenidos no permiten establecer una conclusión, los estudios de reproducción y teratogenicidad en varias especies de animales indican que el diazóxido administrado durante el período crítico de formación embrional, puede interferir con el desarrollo fetal normal probablemente a través de la alteración del metabolismo glucémico.

El parto fue ocasionalmente prolongado en animales tratados a término. Los estudios de reproducción realizados en ratas donde se empleó diazóxido por vía oral revelaron un incremento en la reabsorción fetal y un retraso en el parto, así como anomalías esqueléticas en el feto. Los efectos teratogénicos y esqueléticos se evidenció en conejos con la administración intravenosa de diazóxido.

El diazóxido puede atravesar la barrera placentaria en animales y causar degeneración en las células β pancreáticas fetales.

Uso durante el embarazo:

No se ha establecido la seguridad del uso de PROGLICEM durante el período de gestación. Por lo tanto, las drogas de esta clase solamente podrán utilizarse en pacientes durante el embarazo si el probable beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

Efectos no-teratogénicos: El diazóxido atraviesa la barrera placentaria y aparece en la sangre del cordón.

Cuando se administra a la madre antes del parto la droga puede producir hiperbilirrubinemia fetal o neonatal, trombocitopenia, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, y posiblemente otros efectos observados en el adulto. Se ha descrito alopecia e hipertrichosis lanuga en lactantes cuyas madres recibieron diazóxido oral en los últimos 19 a 60 días del embarazo.

Uso durante la lactancia:

No se dispone de información referida al pasaje del diazóxido a la leche materna.

Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, y dado el potencial del diazóxido de producir reacciones adversas en los niños durante la lactancia, deberá decidirse si se suspende la lactancia o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

La hiperglucemia inducida por el diazóxido es reversible mediante la administración de insulina o tolbutamida. La inhibición de la liberación de insulina producida por PROGLICEM es antagonizada por los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos.

REACCIONES ADVERSAS

Frecuentes y graves: La retención de sodio y líquidos es más común en niños pequeños y adultos, y puede precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con compromiso de la reserva cardíaca.

Infrecuentes pero graves: La cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar no-cetónico pueden desarrollarse muy rápidamente. La terapia convencional con insulina y el restablecimiento del balance hidroelectrolítico usualmente son efectivos si se instituyen rápidamente.

Otras reacciones adversas frecuentes: El hirsutismo de tipo lanugo, principalmente de la frente, la espalda y las extremidades, ocurre con mayor frecuencia en niños y mujeres, y puede ser cosméticamente inaceptable. Desaparece al suspender el fármaco.

La hiperglucemia o glucosuria pueden requerir una reducción de la dosis para evitar la progresión a la cetoacidosis o el coma hiperosmolar.

La intolerancia gastrointestinal puede incluir anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, íleo, diarrea y pérdida transitoria del sentido del gusto. También son comunes la taquicardia, las palpitaciones y los niveles elevados de ácido úrico en suero.

La trombocitopenia con o sin púrpura puede determinar la interrupción del tratamiento. La neutropenia es transitoria, no está asociada con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, y regularmente no requiere la discontinuación del fármaco. También pueden ocurrir erupción cutánea, cefalea, debilidad y malestar.

Otras reacciones adversas observadas:

Cardiovasculares y respiratorias: Ocasionalmente ocurre hipotensión, la cual puede aumentar con la administración concomitante de diuréticos tiazídicos. Se han registrado algunos casos de hipertensión transitoria, sin explicación

aparente. Se ha reportado hipertensión pulmonar en neonatos, infantes y niños que en la mayoría de los casos mejora tras la discontinuación del fármaco. Raramente se ha informado dolor en el pecho.

Hematológicas: eosinofilia; disminución de la hemoglobina y el hematocrito; prolongación del tiempo de sangría; reducción de la IgG.

Hepatorrenales: aumento de la TGO y de la fosfatasa alcalina; azoemia, reducción de la depuración de creatinina, síndrome nefrótico reversible, disminución de la diuresis, hematuria, albuminuria.

Neurológicas: ansiedad, mareos, insomnio, polineuritis, parestesias, prurito, signos extrapiramidales.

Oftalmológicas: cataratas transitorias, hemorragia subconjuntival, escotoma anular, visión borrosa, diplopía y lagrimeo.

Oseas y tegumentarias: dermatitis monilásica, herpes, aumento de la edad ósea; pérdida del cabello del cuero cabelludo.

Sistémicas: fiebre, linfadenopatía.

Otras: gota, pancreatitis aguda/necrosis pancreática, galactorrea, agrandamiento de un nódulo mamario.

SOBREDOSIS

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

La sobredosis de PROGLICEM ocasiona marcada hiperglucemia, la cual puede estar asociada a cetoacidosis. La misma responde a la rápida administración de insulina y a la restauración del equilibrio hidroelectrolítico.

Debido a la vida media prolongada del fármaco, los síntomas de sobredosis requieren vigilancia sostenida durante períodos de hasta siete días, hasta que los niveles de glucemia se estabilicen en el rango normal.

Se informó una reducción satisfactoria de los niveles sanguíneos de diazóxido mediante diálisis peritoneal en un paciente y hemodiálisis en otro.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 50 cápsulas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a una temperatura entre 2°C y 25°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.477

Fabricado por: **Schering-Plough S.p.A.**, Via G. Ripamonti 89, Milán, Italia.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora técnica: Cristina Wiede, Farmacéutica

Última Revisión ANMAT: Noviembre 2013

CCDS-MK6783-PRG-MTL-022013