

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Proglicem 100 mg capsule rigide  
Proglicem 25 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Proglicem 100 mg capsule rigide  
Ogni capsula contiene 100 mg di diazossido.  
Proglicem 25 mg capsule rigide  
Ogni capsula contiene 25 mg di diazossido.  
Eccipiente con effetti noti: lattosio.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Proglicem è indicato per il trattamento dell'ipoglicemia sintomatica da iperinsulinismo di diversa etiologia.

Il medicinale si è dimostrato efficace nelle seguenti forme:

- ipoglicemia idiopatica dell'infanzia:
  - a) leucino-sensibile
  - b) non classificata
- tumori insulari funzionanti:
  - a) maligni
  - b) benigni se inasportabili
- neoplasie extrapancreatiche determinanti ipoglicemia
- ipoglicemia neonatale
- tesaurismosi glicogenica
- ipoglicemia ad etiologia sconosciuta

Proglicem può essere usato in periodo preoperatorio come rimedio temporaneo e dopo l'intervento se l'ipoglicemia persiste.

Nel caso in cui altri rimedi specifici medici o chirurgici risultino inefficaci o inattuabili, si prenderà in considerazione il trattamento con Proglidem.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Lo schema posologico va stabilito secondo le necessità cliniche e la risposta del singolo paziente.

È essenziale la regolare determinazione della glicemia nei primi giorni di trattamento.

**Adulti e ragazzi** - la dose raccomandata giornaliera è di 3-8 mg/kg da somministrare frazionati in 2-3 dosi uguali.

Una dose iniziale di 3 mg/kg/die, frazionata in due o tre somministrazioni nelle 24 ore, fornirà la risposta del paziente al medicinale. Si potrà poi aumentare tale dose in modo che i sintomi e la glicemia rispondano in modo soddisfacente. Nei pazienti affetti da tumori insulari benigni o maligni che producono grandi quantità di insulina sono state eccezionalmente impiegate dosi fino a 1.000 mg al giorno.

**Bambini e neonati** - nei bambini affetti da ipoglicemia leucino-sensibile viene suggerita una dose media di 8-15 mg/kg/die frazionata in due o tre dosi, iniziando da 8 mg/kg/die.

Pratico si è dimostrato il seguente schema posologico ricavato dalle posologie descritte nei lavori clinici sinora apparsi.

INDICAZIONI	ADULTI	BAMBINI E RAGAZZI
Ipoglicemia leucino sensibile	-----	5-20 mg/kg/die (sino a 200 mg/die)
Ipoglicemia idiopatica dell'infanzia	-----	5-20 mg/kg/die (sino a 200 mg/die)
Tumore insulare	2,5-15 mg/kg/die (sino a 1.000 mg/die)	5-60 mg/kg/die (sino a 600 mg/die)
Neoplasie extrapancreatiche	2,5-10 mg/kg/die (sino a 600 mg/die)	5-20 mg/kg/die (sino a 200 mg/die)
Tesaurismi glicogenici	-----	5-20 mg/kg/die (sino a 200 mg/die)
Ipoglicemia ad etiologia sconosciuta	2,5-10 mg/kg/die (sino a 600 mg/die)	5-20 mg/kg/die (sino a 200 mg/die)
Ipoglicemia post-gastrectomia	2,5-5 mg/kg/die (sino a 300 mg/die)	-----

Si deve tener presente che le formule comuni per ottenere i dosaggi pediatrici non sono applicabili al diazossido orale.

La durata del trattamento con Proglycem varia in base all'indicazione. Nel caso di tumori maligni che provocano ipoglicemia il trattamento può durare indefinitamente. L'ipoglicemia dei bambini e dei ragazzi può regredire spontaneamente, per quanto non possa essere predetta l'età in cui ciò avverrà.

È utile il ricovero ad intervalli regolari di questi pazienti per cercare di ridurre la dose di diazossido e per tentare di rendere più agevole la terapia, cosa che deve essere naturalmente attuata sotto stretto controllo medico.

In caso di mancata risposta terapeutica entro 2-3 settimane il medicinale deve essere sospeso.

#### Modo di somministrazione

Proglycem dovrebbe, per quanto possibile, essere somministrato dopo i pasti.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia funzionale, ipersensibilità ad altri tiazidici.

Come altri medicinali, Proglicem capsule non deve essere somministrato, se possibile, in gravidanza e durante l'allattamento. Nei casi in cui la vita della gestante è in pericolo si devono valutare i benefici che dalla terapia può trarre la madre contro i rischi degli effetti dannosi a carico del feto o del neonato.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti trattati con Proglicem devono essere mantenuti sotto stretto controllo clinico.

Nei casi in cui è indicata la terapia continua con Proglicem capsule si devono eseguire regolarmente gli esami ematologici onde poter escludere alterazioni del quadro leucocitario e delle piastrine, oltre al controllo periodico della glicemia, della glicosuria e della chetonuria. Occorre tener presente gli effetti del diazossido sul sistema emopoietico e sui livelli sierici di acido urico. Periodicamente devono essere effettuati esami del sangue per le anomalie ematologiche (Vedere paragrafo "Effetti indesiderati").

La proprietà antidiuretica del diazossido può comportare una significativa ritenzione dei fluidi, che nei pazienti con compromessa riserva cardiaca può sfociare in una insufficienza cardiaca congestizia.

Sono stati riferiti ketoacidosi e coma iperosmolare non chetonico in pazienti trattati con dosi raccomandate di Proglicem nel corso di patologie concomitanti. Una diagnosi ed un trattamento tempestivi sono essenziali. Raramente l'ipopotassiemia rappresenta un problema, anche se il diazossido viene associato ad un diuretico tiazidico.

Le prove sugli animali fanno ritenere che la deplezione potassica possa ridurre l'effetto iperglicemizzante.

La ritenzione dei liquidi risponde bene, in genere, all'uso contemporaneo di un diuretico benzotiodiazinico orale: poiché i diuretici potenziano l'azione iperglicemizzante del diazossido, in questi pazienti si deve attuare una riduzione proporzionale della dose di Proglicem.

#### Pazienti nefropatici

Nei pazienti con insufficienza renale si ha un allungamento della emivita plasmatica del medicinale e la necessità di ridurre opportunamente il dosaggio. In tali pazienti è richiesto anche il controllo degli elettroliti sierici.

#### Anziani

Non sono disponibili specifiche informazioni sull'uso del diazossido negli anziani.

#### Popolazione pediatrica

Nei bambini si deve inoltre procedere alla valutazione della crescita e dello sviluppo osseo e psichico.

In un lattante si è verificata cataratta transitoria unitamente a coma iperosmolare, cessati con la correzione dell'iperosmolarità.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il diazossido, per l'elevato legame sieroproteico, può spiazzare altre sostanze, come la bilirubina, la cumarina e derivati, elevandone i livelli ematici. Questo è da tener presente durante il trattamento con diazossido particolarmente nei neonati con iperbilirubinemia.

Durante il trattamento con diazossido per via orale può essere richiesta una riduzione del dosaggio degli anticoagulanti. Può inoltre aversi accentuazione dell'effetto iperglicemizzante ed iperuricemizzante dei tiazidici ed altri diuretici potenti e dell'effetto antiipertensivo di altri medicinali.

L'uso contemporaneo di difenilidantoina può ridurre l'effetto anticonvulsivante.

La somministrazione contemporanea di tiazidi, o di altri potenti diuretici usati comunemente, può potenziare gli effetti iperglicemici e iperuricemici del diazossido. Gli effetti iperglicemizzanti sono pure potenziati in presenza di ipokaliemia. L'iperglicemia indotta dal diazossido è reversibile con la somministrazione di insulina o tolbutamide.

L'inibizione del rilascio di insulina da parte del diazossido è antagonizzato da medicinali alfa-bloccanti.

Gli effetti iperglicemici e iperuricemici del diazossido ostacolano la valutazione corretta di questi stati metabolici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Proglicem non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con diazossido.

Vedere paragrafo 4.3.

##### Allattamento

Non vi sono dati riguardanti l'escrezione di diazossido nel latte materno. Il rischio di eventi avversi per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Proglicem tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Vedere paragrafo 5.3.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Proglicem compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Qualora insorgano ipotensione posturale o sonnolenza si devono avvertire i pazienti dei rischi connessi con la guida di autoveicoli, con l'uso di macchinari, ecc.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Comuni e gravi: ritenzione idrosodica, che in genere risponde al trattamento diuretico, è il più frequente negli adulti, e può sfociare in una insufficienza cardiaca congestizia nei pazienti con compromessa riserva cardiaca.

Effetti indesiderati con frequenza non nota ma gravi: chetoacidosi diabetica e coma non chetonico iperosmolare possono instaurarsi molto rapidamente.

Altri effetti indesiderati comuni: ipertricosi, specie nelle donne, che si manifesta sotto forma di peli lanuginosi alla parte superiore del viso, alla schiena e agli arti e che, di norma, regredisce dopo sospensione del medicinale. La comparsa di ipertricosi non dovrebbe indurre a sospendere la terapia quando i benefici effetti del medicinale assumono importanza vitale.

Patologie gastrointestinali:

Comuni: anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, perdita transitoria del senso del gusto

Non comuni: diarrea

Rari: ileo

Patologie cardiovascolari:

Comuni: tachicardia, palpitazioni ed ipotensione, che può aumentare con la concomitante somministrazione di diuretici tiazidici, iperuricemia di solito asintomatica

Rari: dolore toracico

Frequenza non nota: ipertensione transitoria. È stata notata anche ipertensione polmonare in lattanti, neonati e bambini; nella maggior parte dei casi segnalati l'ipertensione polmonare è migliorata dopo l'interruzione del diazossido.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comuni: trombocitopenia con o senza porpora che in genere richiede la interruzione della terapia (Vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"), neutropenia, di solito transitoria

Frequenza non nota: eosinofilia, riduzione dell'emoglobina/ematrocrito, sanguinamento eccessivo, diminuzione delle IgG

Patologie epatorenali:

Frequenza non nota: aumento della SGOT, fosfatasi alcalina e dell'azotemia, diminuzione della clearance della creatinina, sindrome nefrosica reversibile, diminuzione della minzione, ematuria, albuminuria.

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: capogiro, sintomi extrapiramidali, cefalea, debolezza

Frequenza non nota: ansia, insonnia, polinevrite, parestesia, prurito, malessere, sonnolenza

Patologie dell'occhio:

Comuni: turbe del visus

Frequenza non nota: cataratta transitoria, emorragia subcongiuntivale, scotoma ad anello, diplopia, lacrimazione

Patologie del tessuto muscoloscheletrico e della cute:

Frequenza non nota: candidiasi cutanea, eruzione cutanea, herpes, invecchiamento delle ossa, caduta dei capelli

Patologie sistemiche:

Comuni: iperglicemia e glicosuria che richiedono la riduzione del dosaggio, onde evitare il progressivo instaurarsi di diabete chetoacidotico e coma iperosmolare (vedere paragrafo 4.9)

Frequenza non nota: febbre, linfadenopatia

Altri effetti indesiderati:

Rari: pancreatite acuta

Frequenza non nota: gotta, necrosi pancreatica, galattorrea, ingrossamento di noduli al seno, ginecomastia

Sono stati riferiti anche i seguenti effetti indesiderati, sebbene lo stato del paziente abbia talvolta reso difficile stabilire quale effetto indesiderato sia veramente ascrivibile al medicinale:

Comuni: reazioni dermatologiche (esantema da medicinali, fotosensibilizzazione)

Frequenza non nota: osteodistrofia, cardiomegalia

Popolazione pediatrica

Comuni e gravi: ritenzione idrosodica, che in genere risponde al trattamento diuretico, è il più frequente nei bambini piccoli e può sfociare in un'insufficienza cardiaca congestizia nei pazienti con compromessa riserva cardiaca.

Altri effetti indesiderati comuni : ipertricosi, specie nei bambini, che si manifesta sotto forma di peli lanuginosi alla parte superiore del viso, alla schiena e agli arti e che, di norma, regredisce dopo sospensione del medicinale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## 4.9 Sovradosaggio

La comparsa di iperglicemia o glicosuria può richiedere riduzione della posologia.

Una iperglicemia spiccata da sovradosaggio, eventualmente associata a chetoacidosi, risponde prontamente all'insulina ed al ripristino dell'equilibrio idrico ed elettrolitico; il controllo del paziente deve essere prolungato fino a sette giorni in considerazione della lunga emivita del diazossido (circa 30 ore). Con la dialisi peritoneale e l'emodialisi si è ottenuta una diminuzione dei livelli ematici di diazossido.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento dell'ipoglicemia, codice ATC: V03AH01

#### Meccanismo d'azione

Per somministrazione orale il diazossido provoca clinicamente un pronto aumento della glicemia dose-dipendente, dovuto principalmente alla inibizione del rilascio di insulina oltre ad un effetto extrapancreatico.

#### Effetti farmacodinamici e Efficacia e sicurezza clinica

Il diazossido riduce l'escrezione di sodio e di acqua, col risultato di una ritenzione di liquidi che può essere significativa; per somministrazione orale non si hanno solitamente effetti marcati sulla PA.

Altre azioni sono: aumento della frequenza cardiaca, aumento dell'acido urico nel siero per ridotta escrezione, aumento dei livelli sierici di acidi grassi liberi, ridotta clearance dell'acido paraminopurico (PAH) senza effetti apprezzabili sulla filtrazione glomerulare.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Per somministrazione orale il diazossido è assorbito rapidamente.

#### Distribuzione

Il diazossido si lega per oltre il 90% alle proteine.

#### Biotrasformazione

L'effetto iperglicemizzante inizia entro un'ora ed in presenza di una funzione renale normale non dura in genere più di 8 ore.

#### Eliminazione

Il diazossido è escreto per via renale. Dopo somministrazione E.V. ha un'emivita plasmatica di  $28 \pm 8.3$  ore ; l'emivita plasmatica è di 24 e 36 ore negli adulti e in bambini da 4 mesi a 6 anni di età è variabile da 9.5 a 24 ore per somministrazione orale a lungo termine. L'emivita può essere aumentata in caso di sovradosaggio e nei pazienti con insufficienza renale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In topo, ratto, coniglio, cane, maiale e pecora, il diazossido provoca una rapida e transitoria iperglicemia con riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina.

Nel cane l'ipoglicemia si accompagna ad un aumento di acidi grassi liberi, lattati e piruvati nel siero; nel topo si ha spiccata riduzione del glicogeno epatico e aumento dell'azotemia.

La DL<sub>50</sub> per somministrazione orale di una sospensione di diazossido è stata di 210 mg/kg nella cavia, fra 1.900 e 2572 mg/kg nel topo, > 5.000 mg/kg nel ratto, > 522 mg/kg nel ratto neonato e > 500/kg mg nel cane. Nel ratto, la somministrazione orale di diazossido alla dose di 400 mg/kg per 3 mesi ha provocato ritardo di crescita, aumento del peso di fegato e reni e ipertrofia surrenalica.

Ad un dosaggio giornaliero > 1.080 mg/kg si sono osservati iperglicemia, aumento del peso epatico e della mortalità. Nel cane, dopo la somministrazione orale di 40 mg/kg/die per un mese, non si sono rilevate anomalie biologiche e microscopiche significative. Il riscontro di cataratta in alcuni animali è stato attribuito alle spiccate alterazioni metaboliche dei carboidrati, per l'aspetto delle modificazioni del cristallino simili a quelle degli animali con iperglicemia sperimentale. La somministrazione di 200 mg /kg per 52 settimane ha provocato riduzione della crescita e aumento del peso di cuore, fegato, surrenali e tiroide, senza variazioni della mortalità. Con dosi di 50, 100 e 200 mg/kg/die per 82 settimane, in due studi si sono osservati lieve stimolazione del midollo osseo, aumento di peso del pancreas, ernia inguinale in molti animali, senza differenze di mortalità rispetto ai controlli e, rispettivamente, anoressia con grave perdita di peso e totale assenza di ernie inguinali. Gli studi ematologici, biochimici ed istologici non hanno evidenziato cause di morte diverse dall'inanizione.

Benché i dati non siano conclusivi, gli studi sulla riproduzione e di teratogenesi in molte specie animali indicano che il diazossido somministrato nel periodo critico di formazione dell'embrione può interferire nel normale sviluppo fetale, probabilmente tramite l'alterato metabolismo glucidico. Negli animali trattati a termine di gestazione il parto era occasionalmente prolungato.

La somministrazione endovenosa di diazossido durante la gravidanza a pecore, capre e maiali ha indotto nel feto un apprezzabile aumento della glicemia e degenerazione delle cellule beta delle isole di Langerhans. La reversibilità di questi effetti non è stata studiata.

Gli studi sulla riproduzione con diazossido per via orale nel ratto hanno evidenziato aumento dei riassorbimenti fetali e ritardi nel parto, nonché anomalie scheletriche fetali.

Per somministrazione endovenosa nel coniglio, si è avuta evidenza di effetti teratogeni scheletrici e cardiaci. Il medicinale ha dimostrato di attraversare la barriera placentare e di provocare degenerazione delle cellule beta del pancreas fetale.

Nel ratto, l'associazione di diazossido ad alte dosi e di clorotiazide è risultata nefrotossica, con iperplasia epiteliale nei tubuli collettori.



Nel cane, l'associazione di diazossido e triclorometiazide ha provocato una sindrome diabetica con chetosi e morte. Nessuno dei medicinali somministrato da solo ha prodotto tali effetti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Magnesio stearato, lattosio.

Composizione della capsula per Proglicem 100 mg in blister: gelatina e titanio diossido (E171).

Nella capsula opercolata per Proglicem 25 mg in blister: gelatina, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente 100 capsule da 100 mg in blister

Astuccio contenente 100 capsule da 25 mg in blister

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Proglicem 100 mg capsule rigide in blister      A.I.C. 023060039

Proglicem 25 mg capsule rigide in blister      A.I.C. 023060027

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: luglio 1974

Data del rinnovo più recente: giugno 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco