



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **6716**

BUENOS AIRES, **04 NOV 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002131-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto PROGLICEM / DIAZÓXIDO, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 100 mg, autorizado por el Certificado N° 38.477.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 124 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

6716

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 89 a 109, e información para el paciente de fojas 110 a 121, desglosando de fojas 89 a 95 y 110 a 113, para la Especialidad Medicinal denominada PROGLICEM / DIAZÓXIDO, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 100 mg, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.477 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

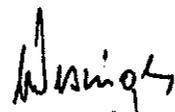
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-002131-13-3

DISPOSICIÓN N°

6716

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

PROGLICEM*
Diazóxido 100 mg
Cápsulas

Industria Italiana

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

DIAZÓXIDO 100,00 mg
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.

Schering Plough S.A.
José Verone 1
Aprobado

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491



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.

Schering Plough S.A.2
José Ferrero
Apoderado

SCHERING-POUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491

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 tricloretiazida 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.



Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado

5



SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491



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; 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 periodos de hasta siete días, hasta que los niveles de glucemia se establezcan 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.

Director Técnico: Cecilia Zelada - Farmacéutica
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.477

Importado y comercializado por:

SCHERING PLOUGH S.A.

Cazadores de Coquimbo 2841/57, Piso 4, Munro, Pcia. de Buenos Aires.

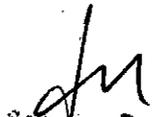
Elaborado por:

Schering-Plough S.p.A.,

Via G. Ripamonti 89, Milán, Italia.

*Marca Registrada

Última Revisión ANMAT:

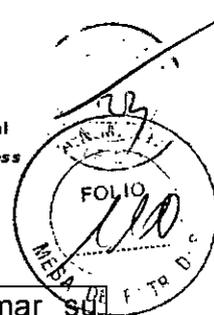


Schering Plough S.A. 7
José Nerone
Apoderado



SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491





INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Por favor lea este prospecto minuciosamente antes de empezar a tomar su medicamento, aunque haya repetido la receta. Puede haber cambiado alguna información respecto al prospecto previo.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para Ud. Nunca se lo dé a otra persona.

¿Qué es PROGLICEM?

PROGLICEM es una cápsula que contiene como ingrediente activo 100 mg de diazóxido.

Además, PROGLICEM contiene como ingredientes inactivos lactosa hidratada y estearato de magnesio.

PROGLICEM está indicado 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.

¿Qué es lo que debo saber antes de tomar PROGLICEM?

¿Qué debo decirle a mi médico antes de usar PROGLICEM?

Si Ud. presenta intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este producto.

¿Quién no debe tomar PROGLICEM?

No tome PROGLICEM si Ud.:

- Es alérgico a alguno de sus componentes
- Presenta hipoglucemia funcional


Schering Plough S.A.
José Néron
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491



Este medicamento no debe utilizarse en embarazadas, a menos que el médico indique lo contrario.

Precauciones y advertencias

Este medicamento contiene lactosa. Si Ud. presenta intolerancia a la lactosa no tome PROGLICEM.

El tratamiento debe ser iniciado en un ambiente hospitalario.

Durante el tratamiento prolongado se recomienda el monitoreo clínico y de laboratorio regulares así como controles oftalmológicos.

¿Puedo tomar PROGLICEM con otros medicamentos o sustancias?

Mientras tome PROGLICEM, debe informar a su médico sobre todos los medicamentos que toma o planea utilizar, incluidos los obtenidos sin receta. Debe informarle asimismo a cualquier médico que le recete un medicamento nuevo que Ud. está tomando PROGLICEM.

Uso en el embarazo y la lactancia

PROGLICEM puede ser utilizado durante el embarazo sólo si su médico así se lo indicó.

Si Ud. quedara embarazada durante el tratamiento, póngase en contacto con su médico.

No se dispone de información sobre si PROGLICEM es excretado por leche, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

Por favor, consulte a su médico antes de tomar PROGLICEM.

¿Cómo debo tomar PROGLICEM?

Tome PROGLICEM exactamente como se lo recetó el médico.

Tome las cápsulas con un vaso de agua. En caso de niños menores a 6 años, mezcle el contenido de las cápsulas con la comida.

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, Si Ud. posee hipoglucemia refractaria puede 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.


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491



No interrumpa el tratamiento sin la autorización del médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de PROGLICEM, tome contacto con su médico de inmediato.

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

¿Qué debo hacer si omito una dosis?

Si se le olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si no se acuerda hasta la hora de su siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y siga con el tratamiento habitual. No tome una dosis doble de este medicamento.

¿Qué efectos no deseados puede tener PROGLICEM?

Tal como sucede con todos los medicamentos bajo receta médica, PROGLICEM puede causar efectos colaterales.

Entre los más frecuentes se encuentran:

- Náuseas y vómitos pueden ocurrir si se aumenta muy rápidamente la dosis al inicio del tratamiento.
- Crecimiento anormal de pelo se puede observar en niños que reciben altas dosis. Este efecto desaparece al discontinuar el tratamiento.
- Retención de sodio y líquidos.

Más raramente puede observarse:

- Rash cutáneo, inmunoglobulinas reducidas, recuento anormal de células sanguíneas (neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia) que se evidencia con fiebre inexplicable, signos de infección y sangrado de nariz o mucosas. En caso de observarse alguno de estos signos, contacte a su médico inmediatamente.
- Posible hiperuricemia (niveles aumentados de ácido úrico en sangre), hipocalcemia (niveles sanguíneos bajos de potasio)
- Casos de hipertensión pulmonar en neonatos, infantes y niños que en la mayoría de los casos mejora tras la discontinuación del fármaco.

Raramente:

Cetoacidosis diabética (niveles excesivos de cuerpos cetónicos y ácido en sangre).


Schering Plough S.A.
José Nerone
Apoderado


SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491



 MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

6718
Restricción
R Confidential
limited access

Si alguno de los efectos adversos empeora o si nota algún efecto que no está listado, por favor contacte a su médico o farmacéutico.



¿Cuánto tiempo durará mi medicación?

No use este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

¿Cómo debo conservar PROGLICEM?

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Fecha última revisión ANMAT:


Schering Plough S.A.
José Nerone
A. Moderador

4


SCHERING-PLOUGH S.A.
Cecilia B. Zelada
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.491

