

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **PROGLYCEM®**

Diazoxide

Capsules, 100 mg, orale

Norme de Merck

Hyperglycémiant

Merck Canada Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date de l'autorisation initiale :  
1981-03-23

Date de révision :  
2023-08-21

Numéro de contrôle de la présentation : 271481

Dépôt interne – Date de révision : le 28 mai 2024

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

|   |         |
|---|---------|
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS   | 2023-08 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché | 2023-08 |

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

|  |          |
|--|----------|
| <b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....</b>   | <b>2</b> |
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>  | <b>2</b> |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>     | <b>4</b> |
| <b>1 INDICATIONS.....</b>  | <b>4</b> |
| 1.1 Enfants .....  | 4        |
| 1.2 Personnes âgées.....   | 4        |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>   | <b>4</b> |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>                                   | <b>4</b> |
| 4.1 Considérations posologiques.....   | 4        |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....                    | 5        |
| 4.4 Administration.....  | 5        |
| 4.5 Dose omise .....   | 5        |
| <b>5 SURDOSAGE .....</b>   | <b>5</b> |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b> | <b>5</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>                                 | <b>6</b> |
| 7.1 Populations particulières.....   | 7        |
| 7.1.1 Femmes enceintes .....   | 7        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent .....   | 7        |
| 7.1.3 Enfants.....   | 7        |
| 7.1.4 Personnes âgées .....  | 8        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>  | <b>8</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables.....                                      | 8        |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....                | 9        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>9</b>  | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>             | <b>9</b>  |
| 9.4       | Interactions médicament-médicament .....              | 9         |
| 9.5       | Interactions médicament-aliment .....                 | 10        |
| 9.6       | Interactions médicament-plante médicinale.....        | 10        |
| 9.7       | Interactions médicament-examens de laboratoire .....  | 10        |
| <b>10</b> | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>                   | <b>10</b> |
| 10.1      | Mode d'action.....                                    | 10        |
| 10.2      | Pharmacodynamie .....                                 | 10        |
| 10.3      | Pharmacocinétique .....                               | 11        |
| <b>11</b> | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b> | <b>11</b> |
|           | <b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>    | <b>12</b> |
| <b>13</b> | <b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>             | <b>12</b> |
| <b>14</b> | <b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>                          | <b>12</b> |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE .....</b>                            | <b>12</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>                 | <b>12</b> |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>     | <b>16</b> |

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

PROGLYCEM (diazoxide) est indiqué pour le traitement de l'hypoglycémie par suite d'hyperinsulinisme associé aux états suivants :

- Adultes : Adénome ou carcinome inopérable des îlots de Langerhans ou tumeur maligne extrapancréatique.
- Nourrissons et enfants : Hypersensibilité à la leucine, hyperplasie des îlots de Langerhans, nésioblastome, tumeur maligne extrapancréatique, adénome des îlots de Langerhans ou adénomatosité. On peut employer PROGLYCEM comme mesure temporaire préopératoire et en traitement postopératoire si l'hypoglycémie persiste.

PROGLYCEM ne doit être employé qu'après l'établissement d'un diagnostic catégorique d'hypoglycémie causée par l'un des états ci-dessus. Lorsqu'un autre traitement médical ou chirurgical particulier a été essayé sans succès ou est jugé impraticable, on pourra alors envisager le traitement avec PROGLYCEM.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (de la naissance jusqu'à 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de PROGLYCEM dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [Cardiovasculaire](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : On ne dispose d'aucune donnée particulière concernant l'utilisation de PROGLYCEM chez les personnes âgées.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- L'emploi de PROGLYCEM pour l'hypoglycémie fonctionnelle est contre-indiqué.
- Ce médicament ne doit pas être employé chez les personnes hypersensibles au diazoxide ou à d'autres thiazides, à l'un des ingrédients de ce produit, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

On peut personnaliser la posologie de PROGLYCEM en fonction de la gravité de l'état hypoglycémique, de la glycémie et de l'effet du traitement sur l'état clinique du malade. On ajustera la posologie jusqu'à ce qu'on obtienne l'effet clinique et les résultats de laboratoire recherchés, avec la plus petite quantité possible de médicament. L'exactitude de la posologie doit faire l'objet d'un soin particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants.

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

### *Adultes et enfants*

La posologie usuelle est de 3 à 8 mg/kg par jour, en deux ou trois prises égales administrées à 8 ou 12 heures d'intervalle. Dans certains cas d'hypoglycémie réfractaire, les malades peuvent nécessiter de plus fortes doses. Ordinairement, la posologie d'attaque appropriée est de 3 mg/kg par jour en trois prises égales toutes les huit heures. Un adulte de poids moyen recevrait donc une dose d'attaque d'environ 200 mg par jour.

### *Nourrissons et nouveau-nés*

La posologie usuelle est de 8 à 15 mg/kg par jour, en deux ou trois prises égales administrées à 8 ou 12 heures d'intervalle. Une posologie d'attaque appropriée est de 10 mg/kg par jour, en trois prises égales toutes les 8 heures.

## 4.4 Administration

PROGLYCEM doit être pris par la voie orale. Les malades doivent être tenus sous étroite observation clinique au début du traitement avec PROGLYCEM. On surveillera attentivement la réaction clinique du malade et sa glycémie, jusqu'à ce que son état ait atteint une stabilité satisfaisante; dans la plupart des cas, il faut plusieurs jours pour arriver à ce résultat. Si PROGLYCEM n'apporte pas d'effet en deux ou trois semaines, il faut en cesser l'administration.

## 4.5 Dose omise

Toute dose de PROGLYCEM oubliée doit être prise dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et l'horaire habituel doit être suivi. La dose ne doit pas être doublée.

## 5 SURDOSAGE

Un surdosage de PROGLYCEM peut provoquer une hyperglycémie prononcée pouvant s'accompagner d'acidocétose. On peut y remédier par l'administration rapide d'insuline et le rétablissement de l'équilibre hydro-électrolytique. En raison de la longue demi-vie du médicament (environ 30 heures), les symptômes de surdosage exigent une surveillance prolongée pendant des périodes allant jusqu'à sept jours, jusqu'à ce que la glycémie se stabilise dans les limites normales. Un chercheur a signalé avoir réussi à abaisser la glycémie provoquée par le diazoxide par une dialyse péritonéale chez un sujet et par une hémodialyse chez un autre.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique /<br>concentration / composition | Ingrédients non médicinaux                 |
|-----------------------|--|--|
| Orale                 | Capsule de 100 mg                                  | Lactose monohydraté, stéarate de magnésium |

Capsules blanches opaques, conditionnées dans des plaquettes alvéolées de 100 capsules (5 bandes de 20 capsules).

Composition de l'enveloppe de la capsule : dioxyde de titane (E171), gélatine.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Le traitement avec PROGLYCEM doit être institué sous étroite observation clinique, avec surveillance minutieuse de la glycémie et de la réaction clinique du malade jusqu'à ce que son état soit stabilisé, ce qui nécessite généralement plusieurs jours. Si le médicament reste sans effet en deux ou trois semaines, il faut en cesser l'administration.

### **Cardiovasculaire**

De rares cas d'épanchement péricardique ont été observés après la commercialisation du produit chez des patients ne souffrant pas de cardiopathie structurale et recevant du diazoxide par voie orale. Ces cas ont été signalés principalement chez des patients pédiatriques, y compris des nourrissons.

Dans certains cas, la résorption de l'épanchement péricardique a été observée avec l'arrêt du traitement par le diazoxide et, pour certains d'entre eux, il a fallu procéder à une péricardiocentèse.

L'épanchement péricardique est une affection grave qui peut évoluer vers une tamponnade cardiaque. Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe ou symptôme pouvant indiquer un épanchement péricardique.

### **Endocrinien/métabolisme**

Des cas d'acidocétose et de coma hyperosmolaire sans acidocétose ont été signalés chez des malades traités aux doses recommandées de PROGLYCEM, généralement au cours d'une maladie intercurrente. Il est essentiel de reconnaître et de traiter rapidement cet état (voir [5 SURDOSAGE](#)) et une surveillance prolongée s'impose après un épisode aigu, étant donné la longue demi-vie du médicament qui est d'environ 30 heures. On peut réduire la fréquence de ces accidents thérapeutiques sérieux en prenant soin d'instruire le malade sur la nécessité de surveiller la présence de sucre et de corps cétoniques dans les urines et de signaler rapidement au professionnel de la santé toute observation d'anomalie et tout symptôme inhabituel.

En présence d'hypokaliémie, les effets hyperglycémiantes du diazoxide se trouvent renforcés.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Il est possible que PROGLYCEM puisse déplacer la bilirubine de l'albumine et il faut en tenir compte dans le traitement de nouveau-nés présentant une élévation de la bilirubinémie.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Un traitement prolongé exige un contrôle régulier des urines à la recherche de sucre et de corps cétoniques, en particulier dans les états de stress, en signalant rapidement au professionnel de la santé toute anomalie constatée.

En outre, la glycémie doit faire l'objet de dosage périodique par le professionnel de la santé pour déterminer la nécessité d'ajustement posologique.

On a observé des cas de tachycardie, de palpitations, d'uricémie (particulièrement chez les personnes hyperuricémiques ou ayant des antécédents de goutte), de thrombocytopénie avec et sans purpura et

de neutropénie. Il faut surveiller l'apparition de ces affections chez les patients à risque et les analyses sanguines périodiques visant à détecter les anomalies hématologiques doivent être envisagées (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

## **Ophtalmologique**

Des cataractes transitoires sont survenues en association avec le coma hyperosmolaire chez un nourrisson; elles sont disparues après correction de l'hyperosmolarité. Des cataractes ont été observées chez plusieurs animaux recevant des doses quotidiennes de diazoxide par voie intraveineuse ou orale.

## **Rénal**

La demi-vie plasmatique du diazoxide étant prolongée chez les insuffisants rénaux, une diminution de la posologie est à considérer. De tels malades doivent aussi faire l'objet de dosages des électrolytes dans le sérum.

La propriété antidiurétique du diazoxide peut occasionner une rétention hydrique d'importance clinique, pouvant déclencher une insuffisance cardiaque congestive chez les malades dont les mécanismes compensateurs sont altérés. La rétention hydrique répondra aux mesures thérapeutiques classiques à l'aide de diurétiques.

Il est à noter que l'administration concomitante de thiazides peut potentialiser les actions hyperglycémiantes et hyperuricémiques du diazoxide (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

PROGLYCEM ne doit pas être employé chez les femmes fertiles, sauf si leur vie est en danger. Des études sur la reproduction chez des rats, utilisant la préparation orale, ont révélé une augmentation de résorptions fœtales et de retards de parturition, ainsi que des anomalies squelettiques des fœtus. Des effets tératogènes sur le cœur et le squelette ont également été constatés chez des lapins après administration intraveineuse. Il a également été démontré que le médicament traversait la barrière placentaire chez les animaux et causait une dégénérescence des cellules bêta du pancréas chez le fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Étant donné qu'on ne dispose pas de données suffisantes quant aux effets du médicament sur le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes, son innocuité pendant la grossesse n'est pas établie.

Si l'on doit envisager l'emploi de PROGLYCEM chez des femmes enceintes, on doit s'en tenir aux indications pour adultes précisées ci-dessus (voir [1 INDICATIONS](#)); en pesant les avantages thérapeutiques éventuels pour la mère contre les risques nocifs pour le fœtus.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Le diazoxide peut passer dans le lait maternel des nourrices.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (de la naissance jusqu'à 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de PROGLYCEM dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [Cardiovasculaire](#)).

#### 7.1.4 Personnes âgées

On ne dispose d'aucune donnée particulière concernant l'utilisation de PROGLYCEM chez les personnes âgées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

La rétention hydrosodique est très fréquente chez les jeunes nourrissons et chez les adultes, et elle peut déclencher une insuffisance cardiaque congestive chez les malades dont les mécanismes compensateurs sont altérés. On peut généralement remédier à cette rétention par l'administration de diurétiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'acidocétose diabétique et le coma hyperosmolaire sans acidocétose sont des effets indésirables peu fréquents mais graves qui peuvent survenir très rapidement. Le traitement classique à l'aide d'insuline et le rétablissement de l'équilibre hydro-électrolytique sont généralement efficaces s'ils sont entrepris promptement. Une surveillance prolongée s'impose, compte tenu de la longue demi-vie de PROGLYCEM (voir [5 SURDOSAGE](#)). Des cas d'hypertension pulmonaire ont été signalés chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants; dans la plupart de ces cas, l'hypertension pulmonaire s'est améliorée en interrompant le traitement avec le diazoxide.

Les autres effets indésirables fréquents comprennent l'hirsutisme de type lanugo se présentant surtout sur le front, le dos et les membres et qui est observable le plus fréquemment chez l'enfant et la femme. Il disparaît après l'arrêt du médicament.

Une hyperglycémie ou une glycosurie peuvent nécessiter une diminution de la posologie pour éviter le développement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire.

L'intolérance gastro-intestinale peut occasionner une anorexie, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, un iléus, de la diarrhée et une perte passagère du goût. La tachycardie, les palpitations, l'élévation de l'uricémie sont des effets courants.

Une thrombopénie avec ou sans purpura peut exiger l'arrêt du médicament (voir [Surveillance et tests de laboratoire](#)). La neutropénie est transitoire, elle n'est pas associée à une vulnérabilité accrue à l'infection et n'exige ordinairement pas l'arrêt du médicament. Des éruptions cutanées, des céphalées, des sensations de faiblesse et de malaise peuvent aussi survenir.

Les effets indésirables peu fréquents selon la classification par systèmes d'organes comprennent les suivants :

Affections cardiaques : hypotension, hypertension transitoire, douleur à la poitrine.

Troubles oculaires : cataractes transitoires, hémorragie sous-conjonctivale, scotome annulaire, vision trouble, diplopie, larmoiement.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite aiguë ou nécrose pancréatique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre, lymphadénopathie.

Affections hépatobiliaires : augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation des phosphatases alcalines.

Infections et infestations : candidose, herpès.

Investigations : éosinophilie, baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, saignement excessif, diminution du taux d'IgG.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : goutte.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : vieillissement des os.

Trouble du système nerveux : anxiété, étourdissements, insomnie, polynévrite, paresthésie, prurit, signes extrapyramidaux.

Trouble des voies urinaires : azotémie, diminution de la clairance de créatinine, syndrome néphrotique réversible, diminution du débit urinaire, hématurie, albuminurie.

Affections des organes de reproduction et du sein : galactorrhée, grossissement de tumeur du sein.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : perte de cheveux.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Affections cardiaques : épanchement péricardique (voir [Cardiovasculaire](#)).

Troubles gastro-intestinaux : entérocolite nécrosante, y compris des cas mortels.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 2 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

| [Nom propre/<br>nom usuel] | Source de<br>preuve | Effet   | Commentaire clinique  |
|----------------------------|---------------------|---|---|
| Antihypertenseurs          | Non disponible      | Intensification de l'effet hypotenseur d'autres médicaments                 | L'administration concomitante d'antihypertenseurs doit être surveillée.   |
| Chlorpromazine             | Non disponible      | Intensification de l'action hyperglycémiant du diazoxide                    | La glycémie doit être surveillée.   |
| Diphénylhydantoïne         | Non disponible      | Perte du pouvoir anticonvulsivant   | L'administration concomitante de diphénylhydantoïne doit être surveillée.   |
| Diurétiques                | Non disponible      | Potentialisation des effets hyperglycémiant et hyperuricémique du diazoxide | L'administration concomitante de thiazides ou d'autres diurétiques d'emploi courant doit être surveillée.                                 |
| Coumarine ou ses dérivés   | Non disponible      | Liaison aux protéines, potentialisation de l'action hypoprothrombique       | Une diminution de la dose d'anticoagulant peut être requise, bien qu'aucune preuve d'un effet anticoagulant excessif n'ait été rapportée. |

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le diazoxide administré par voie intraveineuse, intrapéritonéale et orale, produit une hyperglycémie chez les animaux.

Les études biochimiques ont mis en évidence que le diazoxide freinait la sécrétion d'insuline et inhibait la transformation de l'acide adénylique cyclique 3',5' (AMP cyclique) en acide adénosine-5' monophosphorique (AMP). L'effet hyperglycémiant du diazoxide est aussi accru dans les cas de carence en potassium. Le tolbutamide peut inverser le blocage de l'insuline par le diazoxide. Il a été signalé que le diazoxide, chez le chien, augmentait la libération et la vitesse de renouvellement des acides gras libres, ainsi que l'irrigation coronarienne. Des chiens ayant reçu 160 mg/kg de diazoxide par voie intrapéritonéale ont présenté, en plus de l'hyperglycémie, des élévations des taux sériques de lactates et de pyruvates atteignant le seuil de signification statistique. Les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques ont été diversement reliés aux effets métaboliques du diazoxide.

Il a été mis en évidence que le diazoxide neutralisait les contractions provoquées par la noradrénaline, l'angiotensine et la sérotonine dans des bandelettes aortiques. Les expériences donnent à penser que le diazoxide exerce son action vasodilatatrice par compétition directe au niveau des récepteurs de calcium. Il inhibe la motilité spontanée de l'utérus et abolit le péristaltisme de l'uretère. Les études électrophysiologiques indiquent que le diazoxide inhibe l'activité électrique spontanée de veines mésentériques antérieures de lapin, de teniae coli de cochons d'Inde et d'utérus de lapin traité au stilbestrol.

On a observé une rétention d'eau et d'électrolytes, notamment du sodium, à la suite de l'administration de diazoxide à des chiens et d'autres animaux. Ce médicament limite aussi l'excrétion hydrique excessive par des animaux chargés d'eau, en exerçant une action antidiurétique par divers mécanismes, mais principalement par action directe sur les tubules rénaux.

### **10.2 Pharmacodynamie**

Le diazoxide administré par voie orale provoque une élévation rapide de la glycémie en fonction de la dose administrée. Il exerce principalement son action par inhibition de la libération pancréatique d'insuline et aussi par un effet extrapancréatique.

Le diazoxide diminue l'excrétion de sodium et d'eau, ce qui occasionne une rétention hydrique pouvant avoir une importance clinique.

La préparation orale n'a généralement pas d'effets marqués sur la tension artérielle.

Les autres actions pharmacologiques du diazoxide comprennent une accélération du pouls, une élévation des taux sériques d'acide urique par suite d'excrétion réduite, une élévation des taux sériques d'acides gras libres, une diminution de l'excrétion de chlorure, une diminution de la clairance d'acide para-aminohippurique (PAH) sans effet appréciable sur le taux de filtration glomérulaire.

### **10.3 Pharmacocinétique**

Les données sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

L'élimination des capsules PROGLYCEM inutilisées doit être conforme aux recommandations qui régissent les déchets pharmaceutiques. Il faut aviser les patients qu'ils ne doivent pas jeter le médicament dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

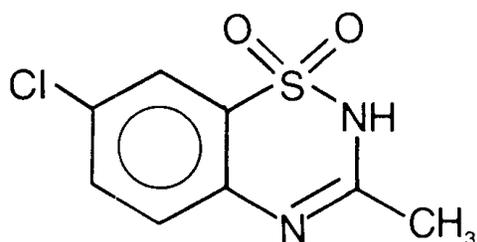
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : diazoxide

Nom chimique : 1,1-dioxyde de 7-chloro-3-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_8H_7ClN_2O_2S$  et 230,67

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le point de fusion est de 327 °C à 329 °C.

#### Caractéristiques du produit :

PROGLYCEM (diazoxide) est un dérivé de la benzothiadiazine.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données des études cliniques ayant permis l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

### 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale** : Dans les études de toxicité aiguë, la  $DL_{50}$  de la suspension orale de diazoxide se situe à  $> 5\ 000$  mg/kg chez le rat,  $> 522$  mg/kg chez le raton nouveau-né, entre 1 900 et 2 572 mg/kg chez la souris et à 210 mg/kg chez le cochon d'Inde. Quoique la  $DL_{50}$  n'ait pas été déterminée par voie orale chez le chien, une posologie atteignant 500 mg/kg a été bien tolérée.

Dans les études de toxicité subaiguë par voie orale, le diazoxide à raison de 400 mg/kg a provoqué, chez le rat, un retard de croissance, un œdème, une augmentation de poids du foie et des reins et une hypertrophie des surrénales. Des posologies atteignant 1 080 mg/kg pendant trois mois ont produit une hyperglycémie, une augmentation de poids du foie et une augmentation de la mortalité.

Chez des chiens ayant reçu du diazoxide par voie orale, à la dose d'environ 40 mg/kg par jour pendant un mois, on n'a observé aucune anomalie macroscopique ou microscopique de quelque importance biologique. Des cataractes, imputées à des perturbations marquées du métabolisme des glucides, se sont manifestées chez quelques chiens recevant des doses quotidiennes répétées de diazoxide, par voie orale ou intraveineuse. Les modifications lenticulaires ressemblaient à celles qui surviennent expérimentalement chez les animaux hyperglycémiques.

Dans des études de toxicité chronique, des rats ayant reçu du diazoxide à raison de 200 mg/kg, chaque jour pendant 52 semaines, ont pris moins de poids que les sujets témoins et on a constaté une augmentation de poids du cœur, du foie, des surrénales et de la thyroïde. Il n'y eut pas de différence dans la mortalité entre le groupe traité avec le médicament et le groupe témoin.

Chez des chiens ayant reçu des doses de 50, 100 ou 200 mg/kg par jour, pendant 82 semaines, les taux de glycémie furent plus élevés que chez les sujets témoins. On a constaté une légère stimulation de la moelle osseuse et des augmentations de poids du pancréas chez les chiens traités avec le médicament; des hernies inguinales sont apparues chez plusieurs, ainsi qu'un séminome du testicule chez un sujet et une tuméfaction près du pénis chez un autre. Deux femelles ont présenté des tuméfactions mammaires inguinales. L'étiologie de ces changements n'a pas été établie. Il n'y eut pas de différence entre le taux de mortalité du groupe traité avec le médicament et celui du groupe témoin.

Dans une deuxième étude de toxicité chronique par voie orale, des chiens ayant reçu 50, 100 et 200 mg/kg de diazoxide moulu par jour ont manifesté une anorexie et une sérieuse perte de poids causant la mort de quelques sujets. Les examens hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont pas indiqué d'autre cause de mortalité que l'inanition. Après une année de traitement, des signes de hernie ou de tuméfaction ne sont apparus chez aucun des chiens.

On a observé une toxicité accrue avec l'emploi concomitant de doses élevées de diazoxide et de chlorothiazide chez les rats ou de diazoxide et de trichlorméthiazide chez les chiens. Chez les rats, l'association s'est avérée néphrotoxique : une hyperplasie épithéliale a été observée dans les tubes collecteurs. Chez les chiens, il s'est produit un syndrome diabétique, entraînant une cétose suivie de la mort. Aucun de ces médicaments employés seuls n'a produit ces effets.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** On a administré à des rates gravides 50, 100, 200 et 300 mg/kg de diazoxide par voie orale. Chaque groupe posologique a été divisé en deux sous-groupes, l'un recevant le médicament à des jours précis, du 6<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> jour de gestation, l'autre groupe étant traité chaque jour du 6<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour de gestation. Aucune constatation significative n'a été faite en clinique ou à l'autopsie. Il n'y eut pas de différence dans la mortalité prénatale entre les groupes traités et les groupes témoins. Il n'y avait pas de modification dans le poids corporel des ratons à la naissance ni dans leur nombre par portée. Dans une portée de 14 petits d'une femelle ayant reçu une dose de 300 mg/kg le 7<sup>e</sup> jour, on a constaté, chez un raton, l'absence du cubitus à la patte antérieure gauche qui n'avait que deux orteils, ainsi qu'une scission et une désorganisation des centres d'ossification du sternum avec une côte supplémentaire.

Dans une autre étude de reproduction, des rats ont reçu du diazoxide par voie orale à raison de 30 mg/kg et de 100 mg/kg par jour pendant 14 jours avant la saillie et pendant toute la période de gestation et de lactation. On n'a trouvé aucune différence entre les groupes (y compris le groupe témoin) en ce qui a trait au comportement, à l'appétit ou à l'apparence. Il n'y eut pas de différence significative dans les nombres de petits par portée et, même si la parturition a été retardée au 23<sup>e</sup> jour chez 44 % (7/16) des sujets recevant 100 mg/kg et chez 31 % (5/16) de ceux recevant 30 mg/kg par

rapport à 20 % (3/15) des témoins, ces différences n'atteignaient pas le seuil de signification statistique. Le taux de conception n'a pas différé significativement entre les groupes. Il n'y eut pas de différence significative dans le poids des petits à la naissance, mais au 4<sup>e</sup> jour, les ratons du groupe traité au moyen de 30 mg/kg pesaient significativement plus que ceux du groupe témoin. Le 21<sup>e</sup> jour, le poids des sujets du groupe traité à raison de 100 mg/kg était significativement moindre que celui des témoins, alors que celui des sujets du groupe traité au moyen de 30 mg/kg ne différait plus de celui du groupe témoin.

En vue de déterminer l'effet du diazoxide au cours de la dernière période de la gestation, on a administré du diazoxide par voie intraveineuse aux rates, chaque jour du 18<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour (inclusivement) de gestation. Les doses étaient de 10 mg/kg, 30 mg/kg et 100 mg/kg. Du soluté physiologique salé était administré en même temps à un groupe de sujets servant de témoins. Il y avait 20 sujets par groupe. On n'a observé aucune différence entre les femelles du groupe témoin et celles recevant la dose de 10 mg/kg. À la dose de 30 mg/kg, une rate est morte, mais toutes celles qui ont survécu avaient une apparence et un comportement normaux. Tous les sujets du groupe avec 100 mg/kg sont morts après la deuxième ou la troisième injection. Il n'y eut pas de différence significative dans le nombre des petits par portée, entre les témoins et les groupes traités au moyen de 10 mg/kg et 30 mg/kg. Les taux de survie des nouveau-nés au 4<sup>e</sup> jour, dans les groupes traités à raison de 10 mg/kg et 30 mg/kg, étaient inférieurs à celui du groupe témoin, mais la différence a été attribuée à l'agalactie qui est survenue chez deux femelles du groupe recevant 30 mg/kg et une femelle du groupe recevant 10 mg/kg. L'examen macroscopique externe et viscéral des ratons n'a révélé aucune anomalie.

Une étude a été réalisée en vue de déterminer l'effet du diazoxide administré par voie intraveineuse chez le lapin, à des doses de 7 à 21 mg/kg, une fois par jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. L'analyse de la variance n'a fait ressortir aucune différence significative dans la taille des portées entre les trois groupes de traitement (7 mg/kg, 21 mg/kg et témoins, 13 sujets par groupe). Les petits du groupe recevant la dose forte pesaient significativement moins que ceux du groupe témoin. Parmi les 88 petits du groupe à 21 mg/kg, une anomalie majeure a été constatée dans une des portées. Il s'agissait d'un fœtus mort présentant une ectopie cardiaque, une grave malformation cardiaque et deux membres antérieurs sans radius et seulement trois métacarpiens. Les cinq autres petits de la portée étaient normaux. Parmi les autres ratons du groupe à 21 mg/kg, on a constaté une distribution anormale des noyaux d'ossification du sternum chez trois sujets. Il existe des preuves scientifiques, tirées des expériences chez les moutons et les chèvres, que le diazoxide traverse le placenta. Les concentrations sanguines de diazoxide chez les fœtus étaient environ la moitié de celles trouvées dans le sang maternel et on a observé de nettes élévations des taux de glycémie chez les fœtus dans les 30 minutes suivant l'administration. L'examen histologique du pancréas des nouveau-nés a révélé une dégénérescence de la vacuolisation des cellules des îlots de Langerhans.

Selon Finnerty, il n'y eut pas de cas inhabituel de naissance prématurée, de mortalité périnatale ou d'anomalie, parmi les enfants nés de 75 femmes éclamptiques ou prééclamptiques traitées à l'aide du diazoxide par voie intraveineuse pour hypertension. Dans 13 (17,3 %) de ces cas, l'administration de diazoxide fut suivie d'un arrêt du travail qui répondit aux ocytociques. Des articles publiés confirment aussi que l'emploi de diazoxide pour le traitement de l'éclampsie n'est pas incompatible avec l'accouchement de bébés normaux.

Dans une étude de Milner, quatre nourrissons sont nés de femmes traitées à l'aide de diazoxide par voie orale, pendant les 19 à 69 derniers jours de gestation. Les taux plasmatiques de diazoxide au cours des cinq jours avant l'accouchement étaient en fonction de la quantité de médicament absorbée, s'échelonnant de 11 à 43 mcg/mL. Lors de l'accouchement, la concentration plasmatique de diazoxide

dans le cordon ombilical, qui était de 6,5 à 24 mcg/mL, se situait au-dessous de celle trouvée chez la mère. À l'âge de 24 heures, la concentration plasmatique de diazoxide chez les nourrissons n'avait pas changé de façon appréciable. Le diazoxide était présent dans le liquide amniotique et il fut excrété dans les urines pendant la première semaine de vie. L'excrétion urinaire de diazoxide atteignit son plus haut point le deuxième et le troisième jour, tombant à un niveau faible ou indécélable les 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jours. On n'a constaté aucun effet du diazoxide sur la tension artérielle ou sur la glycémie des nourrissons au cours des 24 premières heures. À la 24<sup>e</sup> heure, la tolérance au glucose était normale chez deux des nourrissons, mais elle était altérée chez les deux autres nés de mères diabétiques. Chacun des nourrissons présentait une alopécie et l'un d'eux, une hypertrichose lanuginosa. Le développement anormal des poils fut constaté la première fois à l'âge d'une semaine et il persistait la dernière fois qu'on a vu les nourrissons, à l'âge de cinq mois à un an. L'âge anatomique de trois des nourrissons était normal à l'âge chronologique de cinq à sept mois, mais le quatrième présentait, à l'âge d'un an, un retard d'ossification au poignet. Aucune anomalie n'a été constatée dans les numérations sanguines, dans les taux d'immunoglobulines ou dans le développement oculaire.