SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Proglicem, capsules 100 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Proglicem bevat per capsule 100 mg diazoxide.

Hulpstof met bekend effect
Lactose. Iedere capsule bevat 209 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules voor oraal gebruik.

Ondoorzichtige, witte, harde gelatine capsules, maat 2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diazoxide capsules worden aanbevolen voor de behandeling van leucine gevoelige hypoglykemie, idiopathische hypoglykemie bij kinderen, neoplasie van de eilandjes van Langerhans, bepaalde gevallen van extra-pancreatische neoplasie die verband houdt met hypoglykemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Er kan geen exact doseringsschema voor diazoxide worden aanbevolen. Dit is omdat de dosering afhangt van de ernst van de aandoening die behandeld wordt en de reactie van de individuele patiënt op het middel. Daarom is nauwkeurige klinische beoordeling (waardebepaling) vereist.

Volwassenen
De behandeling van volwassenen kan begonnen worden met 1 of 2 capsules van 100 mg, twee- of driemaal per dag. En, afhankelijk of het nodig is, moet daarna de dosering worden verhoogd.
Doseringen tot 800 mg/dag werden zonder bijwerkingen toegediend aan patiënten met goedaardige of kwaadaardige gezwellen van de eilandjes van Langerhans. De ideale dosering is echter de kleinste hoeveelheid van het geneesmiddel die een optimale behandeling van hypoglykemie en de klinische verschijnselen garandeert.

Pediatrische patiënten
De gemiddelde dosering bij kinderen varieert van 3 tot 8 mg/kg/dag.
Voor zuigelingen en kleine kinderen kan de inhoud van de capsule worden gemengd met voedsel of dranken.

Toevoeging van een diuretische benzothiadiazine kan nodig zijn om door diazoxide veroorzaakte vochtretentie te behandelen of te voorkomen. In dergelijke gevallen kan verlaging van de dosering van diazoxide noodzakelijk zijn vanwege de synergistische werking van deze middelen.

Nierfunctiestoornis
Omdat de plasma-halfwaardetijd van diazoxide verlengd is bij patiënten met nierinsufficiëntie, moet een gereduceerd doseringsschema worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

- Functionele hypoglykemie
- Hyperurikemie
- Decompensatio cordis.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor andere thiazides.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten nauwkeurig klinisch geobserveerd worden als ze worden behandeld met Proglicem, capsules. De klinische respons en bloedglucosespiegels moeten zorgvuldig worden gecontroleerd totdat de toestand van de patiënt zich voldoende heeft gestabiliseerd. In de meeste gevallen wordt dit na enkele dagen bereikt.

Langdurig gebruik vereist regelmatige controle van de urine op glucose en ketonen, vooral in stress-situaties. Bovendien moeten bloedsuikerspiegels periodiek worden gecontroleerd door de arts om te bepalen of een aanpassing van de dosis nodig is.

Diazoxide en aanverwante benzothiazines kunnen afwijkingen veroorzaken in de hematopoëse. Regelmatige controle van hemoglobine, leukocyten en trombocyten is geïndiceerd. Ook moet regelmatig het urinezuur worden bepaald vanwege het gevaar op hyperurikemie.

De antidiuretische eigenschap van diazoxide kan leiden tot significante vochtretentie. Dit kan bij patiënten met een beperkte cardiale reserve leiden tot decompensatio cordis. De vochtretentie zal reageren op conventionele therapie met diuretica.

Ketoacidose en non-ketotische hyperosmolair coma zijn gerapporteerd bij patiënten, die behandeld werden met de aanbevolen doses van Proglicem, capsules. Dit gebeurt meestal bij gelijktijdige aandoeningen. Onmiddellijke herkenning en behandeling zijn essentieel (zie rubriek 4.9), en een verlengde observatie na de acute fase is noodzakelijk vanwege de lange halfwaardetijd van het middel (ongeveer 30 uur). Het risico kan worden verminderd door zorgvuldige instructie en controle van de patiënt op bijvoorbeeld symptomen van hyperglykemie, bij braken en door de patiënt zelf de bloedglucose te leren controleren.

De bijwerking diabetische ketoacidose en hyperosmolair non-ketotisch coma kan zich zeer snel ontwikkelen. Conventionele therapie met insuline en herstel van de vocht- en elektrolytenbalans zijn meestal effectief als het onmiddellijk wordt ingesteld. Verlengde controle is essentieel met betrekking tot de lange halfwaardetijd van Proglicem, capsules (zie rubriek 4.9).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van diuretica en antihypertensiva. In aanwezigheid van hypokaliëmie kunnen hyperglykemische effecten ook worden versterkt.

Omdat de plasma halfwaardetijd van diazoxide verlengd is bij patiënten met een beperkte nierfunctie, moet een gereduceerd doseringsschema worden overwogen. Ook moeten serum-elektrolytspiegels worden geëvalueerd bij dergelijke patiënten.

Pediatrische patiënten
Pulmonale hypertensie, is gemeld bij neonaten, zuigelingen en kinderen bij gebruik van diazoxide. In de meeste gevallen herstelde de pulmonale hypertensie bij het staken van de behandeling. Pasgeborenen die met diazoxide worden behandeld, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd. Dit geldt in het bijzonder bij aanwezigheid van risicofactoren voor pulmonale hypertensie, zoals meconiumaspiratiesyndroom, hyaliene membranenziekte (respiratory distress syndroom), voorbijgaande neonatale tachypneu, pneumonie, sepsis, congenitale hernia diafragmatica en congenitale hartziekte. Staak de behandeling met Proglicem wanneer pulmonale hypertensie wordt vastgesteld.
Ouders en zorgverleners van kinderen die Proglicem krijgen toegediend, moeten worden geïnstrueerd te letten op tekenen van ademhalingsmoeilijkheden. Zoals het sperren van de neusvleugels bij het ademen, grommen, ongebruikelijke bewegingen van de borstkas, snel ademen, problemen met het voeden of een blauwachtige kleur van de lippen of huid. Wanneer een van deze tekenen worden waargenomen, moet direct contact worden opgenomen met de arts.

Cataract is waargenomen bij baby's. Deze afwijking bleek reversibel na correctie van de vochtbalans.

Hulpstoffen
Proglicem bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diazoxide is sterk gebonden aan eiwitten. Voorzichtigheid is geboden indien tegelijkertijd geneesmiddelen worden voorgeschreven, die aan plasma-eiwitten binden (bijvoorbeeld Coumarines). Eventueel dient de dosering te worden aangepast (orale anticoagulantia).

Overeenkomstig kan verlaging van de dosering anticoagulans nodig zijn, wanneer het wordt toegediend met orale diazoxide.

Er moet rekening gehouden worden met de mogelijke verdringing van bilirubine. Zeker bij behandeling van pasgeborenen met een verhoogd bilirubinemie.

Verlaging van de fenytoïne plasmaconcentraties met toename van frequentie van insulten is beschreven bij gelijktijdig gebruik met diazoxide.

Gelijktijdig gebruik van diuretica kan de effecten van diazoxide op bloeddruk, bloedglucose en urinezuur versterken.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van diuretica en antihypertensiva.

Deze mogelijke interacties moeten worden overwogen wanneer Proglicem, capsules worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Proglicem (diazoxide) tijdens de zwangerschap bij de mens. In dierproeven is het middel schadelijk voor de vrucht gebleken. Diazoxide kan de weëenactiviteit verminderen. Diazoxide passeert de placenta en kan foetale bradycardieën en bij gebruik aan het einde van de zwangerschap neonatale hyperglykemie, hypotensie en hyperbilirubinemie veroorzaken. Op basis van het bovenstaande wordt gebruik van diazoxide tijdens de zwangerschap ontraden.

Borstvoeding
Uitscheiding van diazoxide in de borstvoeding is aangetoond. Na toediening van diazoxide moet borstvoeding (tijdelijk) worden gestopt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat orthostatische hypotensie en sufheid mogelijk zijn, moeten patiënten worden gewaarschuwd dat zij geen mechanische handelingen verrichten waarbij opmerkzaamheid noodzakelijk is, totdat hun reactie op het geneesmiddel is vastgesteld.

4.8 Bijwerkingen

Cardiovasculair
- Frequent en ernstig: Natrium- en vochtretentie komt het meest voor bij jonge kinderen en volwassenen en kan leiden tot hartfalen (decompensatio cordis) bij patiënten met een beperkte cardiale reserve. Normaal gesproken helpt een diuretische behandeling (zie rubriek 4.5).
- Pulmonale hypertensie is post-marketing gemeld bij kinderen, zuigelingen en neonaten, zie rubriek 4.4. Tachycardie en palpitaties zijn gebruikelijk.
- Hypotensie, die kan zijn versterkt door bijkomende thiazide-diuretica-toediening, treedt af en toe op. Tijdelijke hypertensie, zonder duidelijke verklaring, is opgemerkt.
- Pijn op de borst is zelden gerapporteerd.

- Pericard effusie is gerapporteerd.

Gastro-intestinaal
- Gastro-intestinale intolerantie kan anorexie, nausea, braken, abdominale pijn, ileus, diarree of tijdelijk verlies van smaak zijn.

Bloed
- Minder frequent, maar ernstig: Diabetische ketoacidose en hyperosmolaire non-ketotisch coma kan zich zeer snel ontwikkelen.
- Hyperglykemie of glycosurie kan een verlaging van de dosering vereisen om progressie naar ketoacidose of hyperosmolair coma te vermijden.
- Trombocytopenie, met of zonder purpura, kan stopzetting van het gebruik vereisen. Neutropenie is tijdelijk en meestal niet ernstig.
- Verhoogde spiegels van serum urinezuur zijn gebruikelijk. Geobserveerd: eosinofilie; verlaagde hemoglobine/hematocriet; excessief bloeden; verlaagd IgG.

Hepato-renaal
- Verhoogde serum glutamische oxaalzuur transaminase, alkalische fosfatase; nierinsufficiëntie, verlaagde creatinine klaring, reversibel nefrotisch syndroom, verlaagde urineproductie, hematurie, albuminurie.

Neurologisch
- Angst, duizeligheid, insomnia, polyneuritis, paresthesie, pruritus, extrapiramidale verschijnselen.

Oog
- Tijdelijk cataract, subconjunctivale hemorragie, ring scotoom, troebele visus, diplopie, lacrimatie.

Skelet, huid
- Huiduitslag, candida dermatitis, herpes, vooruitgang in botleeftijd, verlies van hoofdhaar.

Systemisch
- Koorts, lymfadenopathie.

Overig
- Frequent: Hirsutisme van het laguno-type, voornamelijk op het voorhoofd, de rug en de extremiteiten, treedt voornamelijk op bij kinderen en vrouwen en kan cosmetisch onaanvaardbaar zijn. Het verdwijnt bij stopzetting van het gebruik van het middel.
- Hoofdpijn, zwakte en malaise kunnen ook optreden. Jicht, acute pancreatitis/pancreatische necrose, galactorrhoea.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosering van Proglicem, capsules veroorzaakt een sterke hyperglykemie welke kan worden geassocieerd met ketoacidose. Het zal reageren op onmiddellijke toediening van insuline (of in minder ernstige gevallen op de toediening van orale antidiabetica) en herstel van de vocht- en elektrolytenbalans. De inhibitie van de insuline vrijgifte door diazoxide wordt geantagoneerd door alfa-adrenerge blokkerende middelen. Door de lange halfwaardetijd van het middel, vereisen de symptomen van overdosering een verlengde observatie voor perioden tot zeven dagen, totdat de bloedsuikerspiegel stabiliseert binnen het normale bereik. Een succesvolle verlaging van diazoxide bloedspiegels door peritoneale dialyse en door hemodialyse zijn gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: geneesmiddelen voor behandeling van hypoglykemie
ATC-code: V03AH01

Oraal toegediende diazoxide produceert een onmiddellijke dosis-gerelateerde verhoging van de bloedglucosespiegel. Primair als gevolg van een inhibitie van de pancreatische insulinevrijgifte en ook als gevolg van een extra-pancreatisch effect. Het hyperglykemisch effect begint binnen een uur en duurt in het algemeen niet langer dan acht uur bij een normale nierfunctie.
Diazoxide verlaagt de natrium- en waterexcretie, resulterend in vochtretentie, welke klinisch significant kan zijn.
De effecten op de bloeddruk zijn gewoonlijk niet sterk met het orale preparaat.
Andere farmacologische werkingen van diazoxide zijn:

- een verhoogde hartslag
- verhoogde serum urinezuurspiegels als gevolg van een verlaagde excretie
- verhoogde serum vrije vetzuurspiegels
- een verlaagde chloride-excretie
- een verlaagde para-aminohippuurzuur klaring zonder een aanmerkelijk effect op de glomerulaire filtratie snelheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Diazoxide wordt sterk gebonden (meer dan 90 %) aan serum eiwitten en wordt uitgescheiden door de nieren. De plasma-halfwaardetijd na intraveneuze toediening is 28 ± 8,3 uur. Beperkte gegevens over orale toediening vertoonden een plasma halfwaardetijd van 24 en 36 uur bij volwassenen, en bij kinderen met een leeftijd van 4 maanden tot 6 jaar varieerde de halfwaardetijd van 9,5 tot 24 uur bij langetermijngebruik van de orale toediening. De halfwaardetijd kan zijn verlengd na overdosering en bij patiënten met een beperkte nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Magnesiumstearaat
Gelatine
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Proglicem, capsules wordt afgeleverd in flacons (bruin glas) of doordrukstrips (Alu/PVC) met 100 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Proglicem is in het register ingeschreven onder RVG 06865.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 1975.
Datum van verlenging van de vergunning: 17 september 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 28 januari 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, www.geneesmiddeleninformatiebank.nl