

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ledermycin, capsules 300mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ledermycin capsules bevatten 300 mg demeclocyclinehydrochloride.
Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ledermycin is bestemd voor de behandeling van chronische hyponatriëmie geassocieerd met een overmatige secretie van het antidiuretisch hormoon (ADH) ook SIADH, syndrome of inappropriate secretion of ADH of Schwartz-Bartter Syndroom, genoemd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor de behandeling van chronische hyponatriëmie door overmatige secretie van antidiuretisch hormoon (enkel bij volwassenen) bedraagt de aanvangsdosis 900 tot 1200 mg per dag verdeeld over verschillende innamen. De onderhoudsdosis is gewoonlijk 600-900 mg per dag verdeeld over verschillende innamen.

Bij langdurige therapie wordt aangeraden de serumconcentraties te bepalen. De Ledermycin therapie ter behandeling van chronische hyponatriëmie door overmatige secretie van antidiuretisch hormoon mag niet gestopt worden zonder andere controlemethodes te beginnen.

Kinderen

Voor kinderen boven 8 jaar zijn geen aanbevolen doseringen bekend in verband met de behandeling van SIADH. (zie ook rubriek 4.3 Contra-indicaties)

Patiënten met verminderde nier en/of leverfunctie

De dosis dient verlaagd te worden bij nierinsufficiëntie om overmatige systemische opstapeling te vermijden met mogelijke leverbeschadiging. Hiermee dient ook rekening gehouden te worden bij patiënten met verminderde leverfunctie. Voor ernstige nier- en leverinsufficiëntie zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en 5.2 “Farmacokinetische gegevens”.

Toediening

Om te voorkomen dat de capsules in de slokdarm blijven steken, hetgeen tot irritatie en zelfs tot oesofagusulcera kan leiden moeten de capsules met veel vocht in een zittende of staande houding worden ingenomen. De patiënt mag na het innemen niet onmiddellijk gaan liggen. Bij patiënten met maagdarmklachten kan de toediening tijdens de maaltijd worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie of leverfunctiestoornis.
- Decompensatio cordis.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap.
- Kinderen jonger dan 8 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De toepassing van demeclocycline kan incidenteel een woekering van niet-gevoelige organismen tot gevolg hebben. Superinfecties met resistente micro-organismen kunnen glossitis, stomatitis, vaginitis en stafylokokken enterocolitis veroorzaken. Indien deze infecties optreden dient met de gebruikelijke maatregelen te nemen. Ledermycin geeft van alle tetracycline-analogen de meeste kans op foto-allergische reacties bij gevoelige personen. De reacties vinden in hoofdzaak plaats op lichaamsdelen die aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht worden blootgesteld en ofschoon reversibel wanneer de therapie wordt gestaakt, dienen de patiënten gedurende de therapie onnodige inwerking van zonlicht te vermijden. De behandeling moet bij de eerste tekenen van huiderytheem worden gestaakt.

Bij bestaande nierinsufficiëntie wordt demeclocycline verminderd uitgescheiden waardoor de gebruikelijke doses aanleiding geven tot overmatige systemische accumulatie en mogelijk leverbeschadiging. Bij langdurige therapie kan het gewenst zijn serumconcentraties te bepalen. (Zie ook rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens)

Ledermycin dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen of bij combinatie met andere middelen die de lever kunnen aantasten. In deze gevallen dient de toepassing onder medische controle te geschieden. (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”).

De behandeling van chronische hyponatriëmie kan de toediening van hoge dosis Ledermycin over langere periodes vereisen, waardoor de kans op niertoxiciteit en foto-allergische reacties stijgt.

Ledermycin dient niet te worden toegepast bij patiënten met decompensatio cordis in verband met een verhoogd risico op nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”).

Tijdens de therapie met tetracyclinen is een verhoogde uitscheiding van ascorbinezuur en foliumzuur waargenomen. Deze is doorgaans van geringe klinische betekenis.

Tetracyclinen kunnen de bloedstolling beïnvloeden (verlenging van de protrombinetijd). De toepassing bij patiënten met gestoorde bloedstolling dient voorzichtig te geschieden.

Kruisovergevoeligheid tussen tetracyclinen is regel.

Bij het optreden van ernstige diarree gepaard gaande met koorts tijdens de therapie dient pseudomembraneuze colitis of stafylokokken enteritis als diagnose ernstig te worden overwogen. Staken van de therapie is dan noodzakelijk; afhankelijk van de diagnose wordt respectievelijk vancomycine of cloxacilline oraal toegediend en rehydratie toegepast.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tetracyclinen vormen biologisch inactieve chelaten met metaalionen, die voorkomen in antacida, ijzerzouten en melkproducten. Gelijktijdige inname dient vermeden te worden in verband met een vermindering van de biologische activiteit van tetracyclinen en een verstoorde absorptie van ijzer ionen. Actieve kool en ionenwisselaars beïnvloeden bij gelijktijdige toediening de absorptie in ongunstige zin.

Aangezien tetracyclinen een verlenging van de protrombinetijd kunnen veroorzaken, versterken zij de werking van anticoagulantia bij gelijktijdige toediening. Aanpassing van de dosis van het anticoagulans kan noodzakelijk zijn. De antidiuretische werking van desmopressin kan bij gelijktijdige toediening met Ledermycin verlaagd worden. Tetracyclinen kunnen de werking van beta-lactam antibiotica antagoneren. Combinatie met een methoxyfluraan-narcose kan nierbeschadiging veroorzaken.

Tetracyclinen interfereren bij glucosereacties in de urine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van demeclocycline tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en demeclocycline dient derhalve niet te worden gebruikt tijdens het eerste trimester.

Tetracyclinen passeren de placenta en binden aan calciumionen. Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat na gebruik van tetracyclinen in het tweede en derde trimester van de zwangerschap een vertraagde osteogenese en een irreversibele verkleuring en hypoplasie van het tandglazuur kan ontstaan. Ledermycin is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Tetracyclinen gaan in kleine hoeveelheden over in de melk en Ledermycin kan als kortdurende kuur gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding. Bij langdurig gebruik bestaat een kans op significante absorptie door de zuigeling en wordt het geven van borstvoeding afgeraden, omdat het theoretisch risico bestaat op aantasting van het gebit en de botten van de zuigeling.

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

Daar de kans bestaat dat visusstoornissen optreden door een verhoging van de intracraniale druk, kan de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken nadelig beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

Aandoeningen van het bloed en het lymfatisch systeem

Hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie, eosinofilie, vermindering van de protrombine-activiteit

Aandoeningen van het immuunsysteem

Overgevoeligheidsreacties die kunnen optreden zijn urticaria, angioneurotisch oedeem, anafylaxie, anafylactoïde purpura, pericarditis, verergering van systemische lupus erythematosus.

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Bomberende fontanel als gevolg van verhoogde intracraniale druk bij zuigelingen en pseudotumor cerebri (benigne intracraniale hypertensie) bij volwassenen. Deze verschijnselen zijn reversibel. Na staken van de therapie verdwijnen de symptomen (hoofdpijn en visusstoornissen) meestal binnen enkele dagen of weken, alhoewel het risico op permanente letsels niet kan worden uitgesloten.

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Anorexie, misselijkheid, braken, diarree, glossitis, dysfagie, enterocolitis met inbegrip van stafylokokken-enteritis, pseudomembraneuze colitis en inflammatoire laesies (met overgroei van candida) in de anogenitale streek, pruritus ani, zwarte tong, stomatitis.

Oesofagitis of oesofagus-ulcera zijn gemeld na orale toediening van tetracyclinen (doxycyclinehydraat en tetracycline) wanneer het middel liggend en/of met onvoldoende vocht wordt ingenomen.

Vitamine B-deficiëntie kan zich voordoen bij langdurige behandeling met een tetracycline door vernietiging van de vitamine B-producerende bacteriën.

Aandoeningen van de lever of gal

Leverbeschadiging, soms gepaard gaande met pancreatitis bij langdurig gebruik of bij lever- en nierinsufficiëntie.

Aandoeningen van de huid of onderhuid

Maculopapuleuze en erythematuze uitslag, anafylactoïde reacties werden zelden gemeld; fotodermatitis met eventueel onycholysis.

Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten

Het gebruik van tetracyclinen gedurende periode van tandontwikkeling kan een blijvende verkleuring van de tanden (geel-, grijs- tot bruinachtig) tot gevolg hebben. Tetracyclinen kunnen een duurzame calciumbinding aangaan in groeiend botweefsel en de beenderen brozer maken.

Aandoeningen van de nieren en urinewegen

Acuut nierfalen, stijging van het bloedureumstikstofgehalte (door het anti-anabole effect), verergering van azotemie bij patiënten met nierinsufficiëntie, omkeerbare, nefrogene diabetes insipidus met polyurie, polydipsie en verzwakking.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering die kunnen voorkomen: leverbeschadiging met braken, koortsaanvallen, icterus, hematomen, melaena, azotemie, verhoogde transaminasewaarden, verlengde protrombintijd (zie ook onder rubriek 4.8 “Bijwerkingen” en 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”)

Behandeling

Na innemen water laten drinken, braken opwekken, maagspoelen (bij grote hoeveelheden). Daarna dient geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (natriumsulfaat) te worden gegeven. Antacida of melk toedienen om absorptie te verminderen. Peritoneale dialyse en hemodialyse hebben geen nuttig effect.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Demeclocycline wordt verkregen van een stam *Streptomyces aureofaciens* en is chemisch nauw verwant aan tetracycline. Demeclocycline heeft antibacteriële en diuretische eigenschappen.

Demeclocycline inhibeert de werking van het anti-diuretisch hormoon (ADH) ter hoogte van het distale gedeelte van de tubuli en de verzamelkanaaltjes in de nier. Door de inhibitie van de ADH-geïnduceerde waterreabsorptie veroorzaakt demeclocycline waterdiurese. De diuretische werking van demeclocycline zet 24 tot 48 uur na het begin van de behandeling in.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Na orale inname wordt 66% van de demeclocycline dosis geabsorbeerd. De absorptie wordt nadelig beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel. Tetracyclinen zijn onderhevig aan een enterohepatische kringloop.

Verdeling

Bij normale leverfunctie is de concentratie in de gal 5 tot 10 maal die in het plasma. Tetracyclinen diffunderen goed naar de weefsels. Tetracyclinen passeren de bloed-liquorbarrière slechts in geringe mate. Bij ontstoken meningen neemt de concentratie in de cerebrospinale vloeistof toe. Er vindt stapeling in bot, lever, milt en tanden plaats. De eiwitbinding van demeclocycline varieert tussen 65 en 90%

Metabolisme

Bij de mens wordt demeclocycline in zeer geringe mate gemetaboliseerd.

Uitscheiding

Demeclocycline wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie. Na intraveneuze toediening aan normale personen werd binnen 104 uur gemiddeld 52% teruggevonden in de urine en 6% in de feces. Na orale toediening werd tussen de onderzochte personen een grote variatie gezien in de hoeveelheid teruggevonden in de urine (ca. 42%) en feces (ca. 43%). De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt voor demeclocycline bij normale nierfunctie ongeveer 10-17 uur en bij ernstige nierinsufficiëntie 40-60 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bevindingen uit het preklinisch onderzoek voegen niets toe aan de klinische ervaring.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepregelatiniseerd zetmeel, magnesiumstearaat, gelatine, erythrosine (E127), indigotine (E132), geel ijzeroxide (E172), titanium dioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ledermycine, capsules 300 mg, zijn verkrijgbaar in:

Containerverpakking:

16 capsules in een glazen tablettencontainer met aluminium dop in een kartonnen doos

Blisterverpakking:

10 capsules in een PVC/PVdC/Alu blisterstrip en 5 blisterstrips in een kartonnen doos

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

niet van toepassing

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

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 05047

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 14 maart 1966

Datum van de laatste verlenging: 14 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 25 augustus 2020