

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Didrokit - 2 fasen behandeling met Didronel 400 en Cacit 500

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een 2-fasen behandeling die 14 tabletten Didronel 400 en 76 tabletten Cacit 500 bevat.

Elke Didronel 400 tablet bevat 400 mg dinatriumetidronaat

Elke Cacit 500 bruistablet bevat 1250 mg calciumcarbonaat (= 500 mg Ca<sup>++</sup>); het actieve bestanddeel wordt opgelost in water in de vorm van calciummono- en dicitraat.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

*Didronel 400* : gleuftabletten, wit, langwerpig met afgeronde hoeken en bedrukt met "NE" langs de ene zijde en "406" langs de andere zijde.

*Cacit 500* : bruistabletten, rond, lichtroze gespikkeld. Ze geven na oplossen in water een oranje gekleurde, licht opalescente drank met sinaasappelsmaak.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES**

Didrokit wordt gebruikt ter:

- behandeling van osteoporose bij vrouwen na de menopauze
- voorkoming van botverlies bij vrouwen na de menopauze met een verhoogd risico op osteoporose
- voorkoming van osteoporose veroorzaakt door het gebruik van corticosteroiden

**4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING**

Eén Didrokit cyclus bestrijkt een periode van 90 dagen (3 maanden). Een optimaal effect bij osteoporose vereist herhaalde cycli. Bij iedere cyclus worden achtereenvolgens zowel Didronel 400 als Cacit 500 gegeven.

In fase 1 van de Didrokit-cyclus - de eerste 14 dagen - wordt de Didronel 400 component ingenomen. Tijdens fase 2 - de resterende 76 dagen van het trimester - wordt de Cacit 500 component ingenomen.

- *Didronel 400-component* : elke dag 1 tablet innemen liefst op een lege maag : doorslikken met water, maar nooit met een melkproduct. Vanaf 2 uur vóór tot 2 uur ná de inname van Didronel 400 dient men niet te eten (zie "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").
- *Cacit 500-component* : vanaf dag 15 tot dag 90 elke dag 1 bruistablet oplossen in water (100 ml of meer) en onmiddellijk opdrinken zodra geen gasbelletjes meer worden gevormd.

**4.3 CONTRA-INDICATIES**

Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen.

Wegens gebrek aan klinische ervaring wordt Didrokit-behandeling afgeraden bij patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie.

Hypercalciëmie, ernstige hypercalciurie al dan niet op basis van langdurige immobilisatie.

**4.4 SPECIALE WAARSCHUWINGEN EN BIJZONDERE VOORZORGEN BIJ GEBRUIK**

Voor osteoporose-patiënten is lichaamsbeweging van belang, evenals een evenwichtige voeding met voldoende calcium en vitamine D. Afhankelijk van de toestand van de patiënte kan toediening van 400 tot 800 IE vitamine D per dag worden overwogen, om de opname van calcium te bevorderen. Bij gelijktijdige toediening van hoge doses vitamine D moeten regelmatig serumcalcium-bepalingen worden uitgevoerd.

Hyperfosfatemie is vastgesteld bij patiënten die dinatriumetidronaat ontvingen, meestal bij 10-20 mg/kg/dag. Een toename in fosfaatresorptie ter hoogte van de niertubuli ligt hieraan ten grondslag. Geen nadelige effecten konden hiermee in verband worden gebracht. Hyperfosfatemie vormt dan ook geen contra-indicatie voor de toediening. De serumfosfaatpiegels normaliseren gewoonlijk 2-4 weken na het einde van de behandeling. Dinatriumetidronaat heeft geen antagonistisch effect op de serumspiegels van parathyroïdhormoon en calcium. Bij patiënten die lijden aan klinisch manifeste osteomalacie moet de onderliggende oorzaak eerst worden gecorrigeerd vooraleer behandelen met dinatriumetidronaat kan worden overwogen. Dinatriumetidronaat wordt niet gemetaboliseerd en wordt in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is voorzichtigheid geboden. In ieder geval dient hypercalciurie te worden voorkomen. Bij patiënten met antecedenten van niersteenvorming dient in de Cacit 500-periode voor adequate diurese te worden gezorgd om pieken in de calciumconcentraties te voorkomen (gedurende de maaltijden en bij het opstaan en het naar bed gaan een extra glas water drinken). Bij patiënten met ziekten die gepaard gaan met chronische diarree, dient van dinatriumetidronaattherapie te worden afgezien, omdat bij hen verhoogde darmwerking en verergering van de diarree kunnen voorkomen, zeker bij hogere doseringen. Bij gebruik van dinatriumetidronaat voor andere botoandoeningen zoals de ziekte van Paget en tumorhypercalciëmie (waarbij het middel langdurig continue en/of in hoge dosering wordt toegepast), zijn enkele zeer zeldzame gevallen van leucopenie, agranulocytose en pancytopenie gerapporteerd.

Osteonecrose van de kaak, algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/of locale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

Een tandonderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet overwogen worden vóór de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten waarvoor tandheelkundige operaties noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. De klinische beoordeling door de behandelend arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

#### 4.5 INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN & ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE

Didrokit niet samen met fluorpreparaten gebruiken.

##### *Dinatriumetidronaat*

De opname van dinatriumetidronaat vermindert door complexvorming in de darm, indien gelijktijdig calciumrijk voedsel wordt ingenomen of preparaten met twee- of driewaardige metaalionen, zoals calcium-, ijzer-, magnesium of aluminiumhoudende geneesmiddelen (bijvoorbeeld antacida) en vitamine/mineraalpreparaten. Ze dienen dus niet op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden. Vanaf 2 uur vóór tot 2 uur ná de inname van dinatriumetidronaat daarom niet eten en zich onthouden van genoemde medicaties.

##### *Calciumcarbonaat*

Calcium vermindert de opname van tetracyclines. Indien tezamen voorgeschreven de giften tenminste 3 uur spreiden.

#### 4.6 ZWANGERSCHAP EN HET BORSTVOEDING

Het gebruik van etidronaat tijdens zwangerschap en lactatie wordt afgeraden.

#### 4.7 BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

#### 4.8 BIJWERKINGEN

Met gebruik van etidronaat zijn lichte gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid en diarree het meest frequent gerapporteerd. Zelden ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1000$ ) werden gerapporteerd: hoofdpijn, gastritis, beenkrampen, arthropathie met inbegrip van arthralgie en artritis, overgevoelighedsreacties met inbegrip van huiduitslag, urticaria en pruritus. Er zijn zeer zeldzame ( $< 1/10.000$ ) rapporten over verergering van asthma, verwarring, paresthesieën, glossitis, alopecia en erythema multiforme. Bij een paar patiënten is exacerbatie van ulcus pepticum vermeld.

#### 4.9 OVERDOSERING

- Met dinatriumetidronaat overdosering is de klinische ervaring uiterst beperkt. Belangrijke overdosering kan leiden tot hypocalciëmie. Paresthesieën in de vingers kwamen voor bij één patiënt die licht hypocalciëmisch was na een inname geraamd op 67-100 mg/kg. Een ander mogelijk symptoom van overdosering is emesis met uitbraken van het middel. Antidotum : calciumgluconaat intraveneus. Maagspoeling kan niet geabsorbeerde dinatriumetidronaat verwijderen.
- Over acute orale calciumoverdosering is weinig bekend. Indien deze voorkomt treden mogelijk gastro-intestinale klachten op (obstipatie) en dorst. In zeer ernstige gevallen nierfunctiestoornissen. Wanneer een kind verscheidene tabletten heeft ingenomen, moet men het laten drinken (geen melk daar deze de absorptie bevordert) en laxeren met natriumsulfaat. Bij langdurig gebruik in combinatie met hoge doses vitamine D kan hypercalciëmie optreden. De behandeling hiervan zal bestaan uit staken van de calciumtoediening en zo nodig het geven van natriumfosfaatoplossing oraal.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

Osteoporose is een ziekte die wordt gekenmerkt door een verlies aan botmassa, waardoor een vergrote kans op fracturen bestaat.

De behandeling met Didrokit bestaat uit een eerste fase waarin gedurende 14 dagen 400 mg dinatriumetidronaat per dag wordt gegeven in de vorm van Didronel 400, om de botafbraak door osteoclasten te remmen. In een tweede fase die 76 dagen duurt, wordt per dag 500 mg calcium toegediend in de vorm van Cacit 500, om het nieuw gevormde bot te verstevigen. Deze Didrokit-kuur wordt een aantal malen herhaald.

Dinatriumetidronaat behandelt osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. In de loop van de behandeling neemt de snelheid van optreden van nieuwe wervelfracturen significant af. Een preventief effect tegen het optreden van nieuwe wervelfracturen is aangetoond in gecontroleerd klinisch onderzoek tot 3 jaar bij vrouwen met manifeste vertebrale osteoporose ( $< 2.5$  S.D. ten opzichte van de gemiddelde piekbotmassa en 2 of meer bestaande vertebrale fracturen). Bij patiëntes die tot 7 jaar lang werden behandeld voor osteoporose met dinatriumetidronaat is geen histomorfometrische of klinische osteomalacie waargenomen.

Dinatriumetidronaat voorkomt botverlies waardoor het risico op osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico (bijvoorbeeld  $< 1$  S.D. ten opzichte van de gemiddelde piekbotmassa) afneemt. In deze groep is dinatriumetidronaat met name geïndiceerd bij patiëntes die geen oestrogeenbehandeling kunnen of willen ondergaan. In klinisch onderzoek is aangetoond dat de botmassa behouden blijft zolang de behandeling met dinatriumetidronaat wordt voortgezet.

Dinatriumetidronaat voorkomt osteoporose veroorzaakt door gebruik van corticosteroïden bij pre- en postmenopauzale vrouwen en bij mannen. De ervaring met Didrokit bij deze indicatie is beperkt tot en met 12 maanden gebruik.

- *Dinatriumetidronaat*

Dinatriumetidronaat is een bisfosfonaat; het werkt hoofdzakelijk op het metabolisme van botweefsel en het is osteotroop. De farmacologische werking van dinatriumetidronaat is toe te schrijven aan het remmend effect op de vorming, de groei en het oplossen van hydroxyapatietkristallen en de amorfe voorlopers ervan. Dit gebeurt door chemische adsorptie aan calciumfosfaatvlakken en een rechtstreeks effect op de osteoclasten. Het resultaat is een remming van de botafbraak.

- *Calciumcarbonaat*

In de tweede, dinatriumetidronaatvrije, fase wordt botmatrix gevormd en vervolgens opgevuld met mineraalverbindingen voornamelijk calcium. Daar bij osteoporose de behoefte aan calcium verhoogd en de toevoer via voedsel vaak onvoldoende is, wordt extra calcium gegeven. Cacit 500 is een calciumbron zonder suiker en met een laag natriumgehalte (5.14 mg/tablet). De bruistabletten zijn dus geschikt voor patiënten op zoutarm dieet en voor diabetici.

## 5.2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

- *Dinatriumetidronaat*

Dinatriumetidronaat wordt niet gemetaboliseerd. De plasmahalfwaardetijd na een gift bedraagt  $6.0 \pm 0.7$  uur bij de gezonde mens. Binnen 24 uur wordt ongeveer de helft van de geabsorbeerde fractie onveranderd in de urine uitgescheiden. De rest wordt opgeslagen in het bot. Nadien wordt het chemisch geabsorbeerde dinatriumetidronaat traag geëlimineerd naar rato van de botbouw ter plekke. Van een orale dosis wordt gemiddeld 3,5 % geabsorbeerd. Het niet geabsorbeerde gedeelte wordt onveranderd via de feces uitgescheiden.

- *Calciumcarbonaat*

Bij oplossen wordt calciumcarbonaat omgezet in oplosbaar calciummono- en dicitraat, dat gemakkelijk opgenomen wordt. Calcium wordt voor een belangrijk deel geabsorbeerd in de proximale dunne darm en vitamine D speelt bij deze opname een belangrijke rol. Geringere hoeveelheden calcium worden geabsorbeerd over de gehele lengte van de dunne darm door passieve diffusie. Calcium wordt uitgescheiden via speeksel, gal en pancreas, alsook via intestinale- en zweetsecretie. De calciumspiegel in de urine hangt af van de glomerulaire filtratie en de mate van tubulaire terugabsorptie.

## 5.3 GEGEVENS UIT HET PREKLINISCH VEILIGHEIDSONDERZOEK

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Didronel 400 component : microkristallijne cellulose, maïszetmeel, magnesiumstearaat.

Cacit 500 component : citroenzuur, saccharinenatrium, natriumcyclamaat, oranjegeel-S (E110), natuurlijk sinaasappel/mandarijn aroma.

### 6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID

Zie "Interacties met andere geneesmiddelen & andere vormen van interactie".

### 6.3 HOUDBAARHEID

Didrokit is 3 jaar houdbaar. De componenten zijn houdbaar tot de respectievelijke vervaldatum (eerste dag van de aangeduide maand / jaar) op doordrukstrip en buisje na de vermelding "Niet te gebruiken na" of "Exp.".

### 6.4 SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Didrokit niet bewaren boven 25°C en in goed gesloten verpakking.

### 6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING

Een Didrokit doos bevat een witopake PVDC/aluminium doordrukstrip waarin 14 Didronel 400 tabletten à 400 mg en 4 polypropyleen buisjes Cacit 500 met elk 19 bruistabletten à 500 mg calcium.

### 6.6 SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR VERWIJDERING

Geen speciale vereisten.

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

Procter & Gamble Pharmaceuticals Nederland B.V. - Watermanweg 98 - 3067 GG Rotterdam

☎ 0800 / 099 33 25

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

RVG 13739

## 9. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE VERGUNNING

10 maart 1998

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gedeeltelijke herziening: betreft rubriek 4.4, 4 maart 2009