

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

DIDROKIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Didrokit, combinatieverpakking - 2 fasen behandeling met dinatriumetidronaat 400 mg en Cacit 500

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke dinatriumetidronaat 400 mg tablet bevat 400 mg dinatriumetidronaat

Elke Cacit 500 bruistablet bevat 1250 mg calciumcarbonaat (= 500 mg Ca⁺⁺); het actieve bestanddeel wordt opgelost in water in de vorm van calciummono- en dicitraat. Hulpstoffen: elke bruistablet bevat zonnegeel FCF (E110) en sorbitol (E420).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dinatriumetidronaat 400 mg : 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

Dosering

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 Dinatriumetidronaat 400 mg als Cacit 500 gegeven.

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

- *Dinatriumetidronaat 400 mg -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 dinatriumetidronaat 400 mg dient men niet te eten (zie rubriek 4.5).
- *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. Dinatriumetidronaat moet worden toegediend als één enkele dosis minstens twee uur voor of na een maaltijd. De dosis mag worden ingenomen met water (zie rubriek 4.4).

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van dinatriumetidronaat voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Kinderen

Bij gebrek aan voldoende gegevens over de veiligheid en de doeltreffendheid wordt dinatriumetidronaat niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast; doseringen buiten het aanbevolen behandelingsschema werden niet onderzocht.

Renaal

Dinatriumetidronaat wordt niet gemetaboliseerd en wordt in intacte vorm via de nieren uitgescheiden. Er is geen specifieke ervaring om aanbevelingen te geven voor het gebruik van dinatriumetidronaat bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de nierfunctie regelmatig worden gevolgd.

Bij patiënten die calciumsupplementen innemen, moeten de serum- en urinespiegels van calcium en andere relevante parameters worden gevolgd om hypercalciëmie of hypercalciurie te voorkomen.

Hepatisch

Volgens de beschikbare informatie over de veiligheid zijn er geen aanwijzingen dat dinatriumetidronaat hepatotoxiciteit veroorzaakt.

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.
- Klinisch duidelijke osteomalacie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en 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.

Calcium kan echter de absorptie van dinatriumetidronaat verminderen. Daarom moet 2 uur voor tot 2 uur na inname van dinatriumetidronaat het volgende worden vermeden: voedingsmiddelen, vooral voedingsmiddelen die veel calcium bevatten, zoals melk of zuivelproducten; en vitamines met supplementen van mineralen of antacida die veel metalen bevatten zoals calcium, ijzer, magnesium of aluminium.

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 serumfosfaatspiegels 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. Door het ontbreken van klinische ervaring is bij de behandeling van patiënten met verminderde nierfunctie voorzichtigheid geboden. Het gebruik van dinatriumetidronaat wordt ontmoedigd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of met niersteenvorming in de anamnese, moeten het serum- en urinecalcium regelmatig gecontroleerd worden. 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 dinatrium-etidronaattherapie te worden afgezien, omdat bij hen verhoogde darmwerking en verergering van de diarree kunnen voorkomen, zeker bij hogere doseringen.

Bij gebruik van dinatriumetidronaat voor andereботаandoeningen 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 lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden. 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, corticosteroiden, 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.

De doeltreffendheid en de veiligheid van dinatriumetidronaat bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose is aangetoond bij gebruik van een intermitterende, cyclische behandeling. Continue toediening van dinatriumetidronaat moet worden vermeden omdat er zich osteoïd (met tekenen van mineralisatie) kan ophopen bij chronische continue toediening van 10-20 mg/kg/dag.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Cacit tabletten bevatten sorbitol (E420) en zonnegeel-FCF (E110). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Zonnegeel-FCF kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Didrokit niet samen met fluorpreparaten gebruiken.

Dinatriumetidronaat

Dinatriumetidronaat gaat interacties aan met calcium en andere divalente of trivalente kationen (zie rubriek 4.4).

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.

Het diagnostische nut van stoffen voor beeldvormingsonderzoek kan worden verstoord door huidig of recent gebruik van dinatriumetidronaat.

Er zijn gevallen gerapporteerd van stijging van de protrombinetijd bij toevoeging van dinatriumetidronaat aan een behandeling met warfarine. In de meeste van die rapporten ging het om een variabele stijging van de protrombinetijd zonder klinisch significante gevolgen. Hoewel de relevantie van die rapporten en het eventuele mechanisme van stoornissen van de stolling onduidelijk zijn, moet de protrombinetijd worden gevolgd bij patiënten die warfarine krijgen.

Calciumcarbonaat

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van dinatriumetidronaat bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Dinatriumetidronaat mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom mag het niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

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

Dit product heeft geen effect op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen in klinische studies en postmarketinggegevens worden hieronder vermeld met de volgende conventies:

zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100; 1/10); soms (≥1/1000; <1/100); zelden (≥1/10 000; <1/1000); zeer zelden (<1/10 000).

MedDRA	
Systeemorgaanklasse	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zeer zelden:</i> leukopenie, agranulocytose & pancytopenie
Psychische stoornissen	<i>Zeer zelden:</i> verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Soms:</i> hoofdpijn <i>Zelden:</i> paresthesieën, perifere neuropathie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Zelden:</i> exacerbatie van astma
Maag-darmstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> misselijkheid; diarree

	<i>Zelden:</i> brandend gevoel in de tong; exacerbaties van peptisch ulcus met complicaties; dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms:</i> overgevoelighedsreacties waaronder huiduitslag (zoals folliculaire uitslag, maculeuze huiduitslag en maculopapuleuze huiduitslag), angio-oedeem/urticaria en pruritus; <i>Zelden:</i> alopecia; erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms:</i> gewrichtslijden waaronder gewrichtspijn, beenkrampen <i>Zeer zelden:</i> osteonecrose van de kaak (zie rubriek 4.4) <i>Zelden:</i> Sinds de introductie van het product zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld (bijwerking van bisfosfonaatklasse)

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.
- Gezien zijn beperkte intestinale absorptie is een overdosering van calciumcarbonaat onwaarschijnlijk. Als er een lichte hypercalciëmie zou optreden, kunnen de tekenen en symptomen zijn: polydipsie, polyurie, misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, spierzwakte en verwardheid. De behandeling van hypercalciëmie omvat stopzetting van alle calcium en vitamine D. Ondersteunende maatregelen omvatten vochttoediening met of zonder lisdiuretica.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bisfosfonaten, combinatie, ATC-code: M05BB01.

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 dinatriumetidronaat 400 mg, 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 patiënten 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 corticosteroiden 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 ± 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 botopbouw 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

Dinatriumetidronaat 400 mg component : microkristallijne cellulose, maïszetmeel, magnesiumstearaat.

Cacit 500 component : citroenzuur, saccharinenatrium, natriumcyclamaat, zonnegeel FCF (E110), natuurlijk sinaasappel/mandarijn aroma (sorbitol E420 bevattend).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Zie rubriek 4.5.

6.3 Houdbaarheid

SPC-september 2011

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Didrokit bewaren beneden 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 dinatriumetidronaat 400 mg tabletten à 400 mg en 4 polypropyleen buisjes Cacit 500 met elk 19 bruistabletten à 500 mg calcium.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Warner Chilcott Nederland B.V.
Lichtenauerlaan 102-120
3062 ME Rotterdam
☎ 0800 / 099 33 25

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

RVG 13739

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

10 maart 1998

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8: 19 oktober 2011