

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİDRONAT 400 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Etidronat disodyum 400,00 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz bir yüzü çentikli, oblong tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal osteoporozun ve kortikosteroid sebepli osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılır.

Yetişkinlerde ağrılı veya ağrısız Paget ve maligniteyle ilişkili hiperkalsemi tedavisinin sürdürülmesinde endikedir.

Kalça artroplastisi, omurilik yaralanmaları, kafa travmaları ve yanık sonrası gelişen heterotopik ossifikasyonun önlenmesi ve tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DİDRONAT tablet genellikle tek doz olarak alınmalıdır, eğer diyare ve bulantı oluşursa bölünmüş dozlar şeklinde alınabilir.

Postmenopozal osteoporoz:

15 gün süre ile günde 1 tablet DİDRONAT bunu takiben 2.5 ay süre ile 1000 mg/gün kalsiyum ve/veya 400 IU/gün D vitamini alınarak bir kür tamamlanır, kürlere devam edilir. Tedavi 2-3 yıl sürer.

Paget hastalığında:

Önerilen başlangıç dozu en fazla 6 aylık bir periyot için günde Maks.5 mg/kg olup tek doz halinde alınmalıdır. 10 mg/kg/günden fazla doz uygulaması osteomalasi riski nedeniyle tercih edilmemekle birlikte daha az dozlarla sonuç alınamıyorsa artan kemik turnoverini durdurmak için

uygulanabilir; bu durumda maksimum tedavi süresi 3 aydır. Paget hastalığında tedavinin devamı için 3 ay ara verip biyokimyasal analizler yapılmalı, eğer tedavinin devamı gerekiyorsa dozaj ve süre ilki gibi olmalıdır.

Heterotopik Ossifikasyon için:

Kalça çıkığı olan hastalarda ameliyattan 1 ay önce ve 3 ay sonrasına kadar 20 mg/kg/gün, belkemiği zedelenmesinde önce 2 hafta süre ile 20 mg/kg/gün uygulanır, sonra dozaj 10 mg/kg/gün'e indirilir ve bu 10 hafta sürer. Tedaviye zedelenmeden hemen sonra başlanmalıdır. Genel olarak maksimum doz 20 mg/kg/gün'dür.

Maligniteyle ilişkili Hiperkalsemi:

İdame: 20 mg/kg/gün dozda 30 gün uygulanır. En fazla 90 gün uygulanabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

DİDRONAT yemeklerden 2 saat önce veya sonra aç karnına su ile alınmalıdır; süt gibi kalsiyumca zengin gıdalarla alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Etidronat disodyum metabolize edilemez ve böbrekler tarafından atılır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve yakından takip edilmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Jüvenil Paget hastalığı olarak ifade edilen çocuklardaki kemik rahatsızlıkları nadiren bildirilmiştir. Yetişkin Paget hastalığı ile ilişkisi bilinmemektedir. Etidronat disodyum çocuklarda Paget hastalığı için çalışılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yukarıdaki dozlar kullanılabilir. Ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda serum kreatinin düzeyleri yakından takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etidronat disodyum veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine (Bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda ve klinik açıdan belirgin osteomalazide kontrendikedir.

Striktür ya da akalazyaya gibi özofajeal boşalmayı geciktiren özofagus anormalliklerinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pagetik hastalarda, doktor DİDRONAT ile aşırı tedaviden kaçınmak için önerilen doz rejimine sadık kalmalıdır. Tedaviye yanıt yavaş başlayabilir ve ilaçla tedavi kesildikten sonra bile aylarca devam edebilir. Dozaj, vaktinden önce artırılmamalı ve de hastalığın tekrarlama belirtileri belirginleşmeden önce tedaviye tekrar başlanmamalıdır. Tedavinin tekrarına, en az 3 aylık ara verildikten sonra başlanmalıdır.

Etidronat disodyum metabolize edilmez ve böbrekler tarafından atılır. Klinik uygulama eksikliğinden dolayı böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda etidronat disodyum kullanılmamalıdır.

Böbrek taşı geçmişi olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyon yetmezliği ve böbrek taşı geçmişi olan hastalarda serum ve üriner kalsiyum seviyeleri düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Tedaviye başlanmadan önce ve tedavi sırasında 3 aylık aralarda serum fosfat, serum alkalın fosfataz ve mümkünse idrarda hidrokisprolin ölçülmelidir. Eğer ilacın verilmesinden 3 ay sonra tedavi öncesi düzeyleri en az % 25 azalmış ise hasta tedaviye dirençlidir. Eğer serum fosfat düzeyleri dirençli hastalarda değişmemişse, DİDRONAT'ın farmakolojik olarak aktif miktarının absorpsiyonu serum fosfat artışı ile bağlantılı olduğundan doz artışı dikkatli yapılmalıdır. Bu yükselme, genellikle hastalığın biyokimyasal göstergelerindeki azalma ile bağlantılıdır. İlacın 3 ya da daha fazla ay verilmesinden sonra normal üst limitin üstünde serum fosfat yükselmesi, azalan aktivitenin klinik ya da biyokimyasal bulguları ile ilişkili değildir, DİDRONAT'ın etkisine karşı hastalık direnci, mümkündür ve ilacın kesilmesi dikkate alınmalıdır. Etidronat disodyum, kemik oluşumunu baskılayabilir ve kemik gelişimi sırasında altta yatan osteoid mineralizasyonunu geciktirebilir. Bu etkiler, doz ve zamana bağlıdır. 10-20 mg/kg/gün dozlarda dikkate geçecek bir şekilde birikebilen osteoid, tedavi sonrası mineralleşir. Serum fosfat artışının yüksek ve hastalığındaki düzelmenin düşük olduğu hastalar, özellikle yeni osteoid mineralizasyonunu geciktirme eğiliminde olabilir. Bu durumlarda, günde 200 mg, aşırı olabilir, dozlar daha az sıklıkta uygulanabilir.

Paget hastalığı olan hastalarda yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanmalıdır. Kalsiyum ve D vitamini alımı düşük olan hastalar, kalsiyum homeostazını etkileyen ilaca özellikle duyarlı olabilir ve DİDRONAT tedavisi sırasında yakından izlenmelidir.

Etidronat disodyum, serum paratiroid hormon ya da kalsiyum düzeylerini ters etkilemez. Etidronat disodyum alan hastalarda genel olarak 10-20 mg/kg/gün dozları ile ilişkili hiperfosfotemi gözlenmiştir. Buna bağlı yan etki yoktur ve bu tedaviye devam etmek için dayanak teşkil etmemektedir. Bu, fosfatın renal tübüller reabsorpsiyonunda ilaca-bağlı artışa bağlı olarak görülür. Serum fosfat düzeyleri tedaviden 2-4 hafta sonra genellikle normale döner.

Önemli klinik ishali olan hastalarda özellikle yüksek dozlarda bağırsak hareketlerinde artış ve diyare görülebilir.

Mevcut Pagetik bölgelerde ağrı artışı ya da devam etmesi ve/veya önceden asemptomatik olan bölgelerde ağrı oluşumu, 5 mg/kg/gün dozunda bildirilmiştir. Yüksek dozlarda, insidans yaklaşık olarak %20 artar. Tedavi devam ederken, ağrı bazı hastalarda ortadan kalkarken diğer hastalarda devam eder.

Kırıklar, Paget hastalığı olan hastalarda ortak özelliklerden biridir. 6 aylık 5 mg/kg/gün dozlarda kırık riskinde artış görülmemiştir. 3 aydan daha fazla 20 mg/kg/gün dozlarda yeni şekillenen osteoidin mineralizasyonu, zayıflayabilir ve kırık riski artabilir. Ayrıca kırık riski, ağır ve ciddi hastalığı, çoklu kırık geçmişi ve/veya hızlı ilerlemiş osteolitik lezyonları olan hastalarda artabilir. Bu nedenle kırıklar oluştuğunda ilaç kesilmeli ve kırık kaynağına kadar tedavi durdurulmalıdır.

Tedaviye yanıt alınamamış hastalarda etidronat disodyumun sonlandırılabilmesi için litik lezyonların hakim olduğu hastalar, radyografik ve biyokimyasal olarak izlenmelidir. Osteojenik sarkoma insidansının, Paget hastalığında arttığı bilinmektedir. Tedavili ya da tedavisiz Pagetik lezyonlar X-ışını ile belirgin olarak görülebilir, periosteal sınırların belirginliğinin kaybı olasıdır. Böyle lezyonları, osteojenik sarkomadan ayırmak için dikkatlice değerlendirilmelidir.

Genellikle diş çekilmesi ve/veya lokal enfeksiyonlar (osteomyelit dahil) ile ilişkili çene osteonekrozu, intravenöz bifosfonat uygulaması dahil tedavi rejimi alan kanserli hastalarda bildirilmiştir. Ayrıca, bu hastaların çoğu kemoterapi ve kortikosteroid almaktadır. Ayrıca, çene osteonekrozu bifosfonat alan osteoporozlu hastalarda da bildirilmiştir.

Risk faktörleri (örn. Kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroid, zayıf oral hijyen) taşıyan hastalarda bifosfonatlarla tedaviden önce uygun bir önleyici dişçilik ile diş kontrolleri yapılmalıdır.

Tedavi devam ederken, bu hastalar, mümkünse dişlerle ilgili aşırı işlemlerden kaçınmalıdır. Bifosfonat tedavisi devam ederken çene osteonekrozu gelişen hastalar için diş cerrahisi durumu daha da kötüleştirir. Dişlerle ilgili işlem gereken hastalar için, yeterli veri olmasa bile bifosfonat tedavisinin kesilmesi çene osteonekroz riskini azaltır.

Tedavi eden doktorun klinik kararı, bireysel yarar/zarar değerlendirilmesine dayanarak her bir hastanın yönetim planını yönlendirmelidir.

Atipik femur kırıkları

Atipik subtrokanerik ve diyafizel femoral kırıklar, öncelikli olarak uzun süre osteoporoz tedavisi gören hastalar olmak üzere, bifosfonat tedavisinde bildirilmiştir. Bu enine veya kısa eğri kırıklar küçük trokanterin aşağısından suprakondilerin yukarisına kadar her yerde görülebilir. Bu kırıklar travmanın olmadığı veya az olduğu durumlardan sonra meydana gelir ve bazı hastalar, tam bir femoral kırık mevcut olmadan önce haftalardan aylara kadar sık sık stres kırıklarının şekilsel özellikleriyle ilişkili kalça veya kasık ağrısı çekerler. Kırıklar sıklıkla bilateraldir; bu yüzden kontralateral femur, aralıksız femoral shaft kırığı olan ve bifosfonat tedavisi alan hastalarda incelenmelidir. Bu kırıkların zayıf oranda iyileştiği bildirilmiştir. Atipikal femur kırığı teşhisi konan hastalarda bifosfonat tedavisinin kesilmesine bireysel yarar/risk değerlendirilmesine göre

karar verilmelidir.

Bifosfonat tedavisi boyunca hastalara herhangi bir kalça, kasık veya uyluk ağrılarını bildirmeleri önerilmiştir ve bu gibi semptomları olan hastalar tamamlanmamış femur kırığı için değerlendirilmelidir.

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artabileceğini bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişki net olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle Barret özofagusu veya gastroözofageal reflü zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Dış kulak yolunda osteonekroz

Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bifosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dahil olmak üzere kulak semptomları görülen bifosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Midede veya ince barsağın üst kısmındaki yiyecekler, özellikle süt gibi yüksek kalsiyum içeren maddeler etidronat disodyumun absorpsiyonunu azaltabilir. Demir, kalsiyum takviyeleri, magnezyum içeren laksatifler veya kalsiyum veya alüminyum içeren antasidler gibi mineral takviyeli vitaminler etidronat disodyum alındıktan sonraki iki saat içerisinde alınmamalıdır.

Kemik görüntüleme ajanlarının tanısal yararlılığı mevcut veya yakın zamanda etidronat disodyum kullanımı ile azalmaktadır.

Etidronat, varfarin tedavisine eklendiğinde protrombin zamanında değişiklik gösteren hastalarla ilgili izole raporlar mevcuttur. Bu raporların büyüklüğü klinik olarak önem arz etmeksizin protrombin zamanındaki görünen yükselme ile ilgilidir. Bu raporların görülme sıklığı ve koagülasyon mekanizmasındaki değişim açık olmamasına rağmen, varfarin alan hastalarda protrombin zamanı izlenmelidir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli kontraseptif önlemler alınmadıkça çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda DİDRONAT kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlar için bu ilacın kullanım güvenilirliği saptanmamıştır. Fareler üzerinde yapılan üreme çalışmalarında iskelet anormallikleri görülmüştür. İnsanlar üzerindeki potansiyel riskleri bilinmemektedir. Potansiyel yararları fetus üzerine olabilecek potansiyel risklerinden ağır basmadıkça DİDRONAT gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İlacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu yüzden laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Etidronat disodyum araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers etkiler organ sistemi sınıflandırması ve sıklığa göre verilmiştir. Sıklık sınıflandırması, çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$) ve izole raporlar dahil çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, agranülositoz, pansitopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Parestezi, periferik nöropati, konfüzyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Astım alevlenmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı

Seyrek: Komplike olmuş peptik ülser alevlenmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonu, anjio-ödem/ürtiker, döküntü ve/veya kaşıntı, dil yanması, alopesi, eritema multiforme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artropati (artralji ve artrit)

Çok seyrek: Çene osteonekrozu (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pazarlama sonrası deneyim

Seyrek: Atipikal subtrokanterik ve diyafizal femoral kırıklar (bifosfonatların advers etkisi)

Çok seyrek: Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonat sınıfı advers reaksiyonu)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı, hipokalsemi semptomları ve belirtileri ile kendini gösterir. Tedavi durdurulmalı ve hipokalsemiyi gidermek için intravenöz olarak Ca^{+2} uygulanmalıdır.

Akut etidronat doz aşımı ile klinik deneyim, çok sınırlıdır. Bazı hastalarda önemli doz aşımını takiben serum kalsiyumunda azalma beklenebilir. Hipokalsemi belirti ya da semptomları bu hastaların bazılarında oluşabilir. Bazı hastalarda kusma gelişebilir. Etidronatı tek doz olarak 4000 – 6000 mg (67-100 mg/kg) aldığı tahmin edilen 18 yaşındaki kadın hastanın olduğu bir vakada hafif hipokalsemik (7,52 mg/dl) ve parmaklarda parestezi deneyimi bildirilmiştir. Hipokalsemi, lavaj ve intravenöz kalsiyum glukonat tedavisinden 6 saat sonra düzelmiştir. 3.5 gün günde 1600 mg etidronatı kazayla alan 92 yaşındaki kadın hastada belirgin diyare gelişmiş ve elektrolit dengesizliğinin tedavisi gerekmiştir. Oral olarak uygulanan etidronat disodyum bazı hastalarda hematolojik anormalliklere neden olabilir (bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler).

Etidronat disodyum, kemik döngüsünü baskılar ve kemik akresyon işlemi sırasında öngörülen osteoid mineralizasyonu gecikebilir. Bu etkiler, doz ve zamana bağlıdır. Osteoid, kronik 10-20 mg/kg/gün dozlarında belirgin olarak birikebilir, normal olarak tedavi sonrası dozlama ile mineralizasyon devam eder.

Uzun süreli tedavinin (kronik doz aşımı) nefrotik sendroma ve kırığa neden olduğu bildirilmiştir.

Gastrik lavaj, absorbe olmamış ilacı uzaklaştırabilir. İntravenöz Ca^{++} uygulaması dahil hipokalseminin tedavisi için standart prosedürler ile iyonize kalsiyumun fizyolojik miktarlarının düzeltilmesi ve hipokalseminin belirti ve semptomlarının azalması beklenmelidir. Böyle tedaviler etkili olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Bifosfonatlar

ATC kodu: M05BA01

Etidronat doğrudan kemik üzerinde etki gösterir. Hidroksiapatit kristallerinin ve amorf prokürsörün oluşumu, büyümesi ve çözünmesini kalsiyum fosfat yüzeyi kemisorpsiyonu ile inhibe eder. Kristal rezorbsiyon inhibisyonu, kristal büyüme inhibisyon gerekliliğine göre düşük dozlarda görülür. Her iki etkide dozun artmasıyla yükselir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

5 mg/kg vücut ağırlığı/gün oral dozu için absorpsiyon ortalaması yaklaşık %1'dir. Bu 10 mg/kg/gün dozunda yaklaşık %1,5 ve 20 mg/kg/gün dozunda %6'ya yükselir.

Dağılım:

Uyarıcı özellikle osteogenezin görüldüğü yerlerde kimyasal olarak kemiğe emilir ve yavaşça elimine edilir.

Biyotransformasyon:

Etidronat metabolize edilemez.

Eliminasyon:

İlacın büyük kısmı 6 saat içinde kandan temizlenir. 24 saat içinde absorblanmış dozun yaklaşık olarak yarısı idrar ile atılır. Absorblanamayan ilaç feçes ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fareler ve sıçanlar üzerinde yapılan uzun dönem çalışmalar, etidronat disodyumun karsinojenitesi olduğuna dair herhangi bir kanıt göstermemiştir. Etidronat disodyumun mutajenik potansiyel değerlendirmesi için yürütülen bütün *in vitro* ve *in vivo* deneyler negatiftir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Nişasta

Magnezyum stearate

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, nem ve ışıktan koruyarak ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren pilverproof kapaklı amber renkli cam şişe.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar/İSTANBUL

Tel. : 0216 492 57 08 Faks:0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

219/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ