

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Galaxdar 50 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de diacereína

Excipientes con efecto conocido

Lactosa anhidra 203,6 mg (como Lactosa monohidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura de gelatina con tapa de color verde oscuro opaco y cuerpo de color verde claro opaco, conteniendo polvo granulado de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Galaxdar está indicado en adultos, para el tratamiento de síntomas en pacientes con osteoartritis de cadera o rodilla, con efecto retardado.

El tratamiento con diacereína no está recomendado en pacientes con osteoartritis de cadera rápidamente progresiva, dado que pueden responder peor a la diacereína.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por especialistas con experiencia en el tratamiento de la osteoartritis.

Posología

- Adultos

Dado que algunos pacientes pueden experimentar deposiciones sueltas o diarrea, la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día con la cena durante las 2 a 4 primeras semanas de tratamiento, después de lo cual la dosis diaria recomendada es de 50 mg dos veces al día.

Galaxdar presenta un inicio lento de la acción. Como consecuencia precisamente del retraso en su acción inicial debe tomarse ininterrumpidamente durante como mínimo de 2 a 4 semanas para empezar a observar sus efectos beneficiosos. Por esta misma razón, puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos / antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata (ver sección 4.4.).

Se recomienda un tratamiento continuado de 4 a 6 semanas para conseguir un efecto sintomático significativo.

Si no experimenta alivio de los síntomas después de un tratamiento continuado de 4 a 6 semanas, debe reconsiderarse continuar el tratamiento con diacereína.

- Población pediátrica

No se dispone de estudios clínicos en niños. Dado que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad, no se recomienda su uso (ver sección 4.3.).

- Pacientes de edad avanzada

La diacereína no está recomendada en pacientes mayores de 65 años.

No es necesario realizar variaciones de la dosis usual recomendada en los sujetos de edad avanzada (ver sección 5.2.).

- Pacientes con insuficiencia renal

En los sujetos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), la dosis deberá reducirse en un 50% de la recomendada para adultos (ver sección 5.2.).

La diacereína está contraindicada en los sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), (ver sección 4.3.).

Forma de administración

Vía oral

El tratamiento se debe tomar con alimentos, una vez con el desayuno y otra vez con la cena. Las cápsulas se deben tragar enteras, sin abrirlas, con un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
- Obstrucción o pseudoobstrucción intestinal.
- Enfermedad hepática actual y/o antecedentes de enfermedad hepática.
- Insuficiencia renal grave.
- Dolor abdominal de causa indeterminada.
- Niños.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6.).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Galaxdar es un medicamento que presenta un inicio lento de la acción, pero cuyos efectos pueden perdurar por lo menos durante 2 ó 3 meses después de que se haya suprimido el tratamiento. Precisamente por el retraso en su acción inicial (de 2 a 4 semanas para alcanzar efectos beneficiosos en la sintomatología), no sólo puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos / antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata, sino que debe tomarse de forma continuada durante como mínimo de 4 a 6 semanas para conseguir un efecto sintomático significativo (ver sección 4.2. y 5.1.).

La comparación entre pacientes sanos y pacientes con insuficiencia renal muestra que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), existe un incremento significativo del AUC y de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$), con una disminución simultánea en el aclaramiento renal de reína. En consecuencia, en este tipo de pacientes la diacereína está contraindicada. Por otra parte, en pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis de diacereína deberá reducirse en un 50%.

Para asegurar la tolerabilidad del preparado (p. ej., heces blandas), la experiencia clínica sugiere que es recomendable iniciar el tratamiento durante las 2-4 primeras semanas con la mitad de la dosis diaria recomendada (50 mg/día de diacereína), para después de este periodo alcanzar la dosis indicada de 100 mg/día (ver sección 4.2).

Diarrea

Con frecuencia, la toma de diacereína provoca diarrea (ver sección 4.8) que en consecuencia puede causar deshidratación e hipopotasemia.

Se debe recomendar a los pacientes que en caso de diarrea interrumpan el tratamiento con diacereína y se pongan en contacto con su médico para analizar alternativas al tratamiento.

Se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos, dado que se puede producir deshidratación e hipopotasemia. También se debe tener especial precaución en casos de hipopotasemia en pacientes tratados con glicósidos cardiacos (digitoxina, digoxina) (ver sección 4.5).

Se debe evitar la ingesta concomitante de laxantes.

Hepatotoxicidad

Se han notificado niveles elevados de enzimas hepáticas en suero y lesión hepática aguda sintomática con diacereína en la fase posterior a la comercialización (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento con diacereína, se debe preguntar al paciente sobre posibles patologías concomitantes y enfermedad hepática anterior o concurrente, y se le debería practicar pruebas de detección de causas principales de enfermedad hepática activa. El diagnóstico de enfermedad hepática es una contraindicación para el uso de diacereína (ver sección 4.3).

Se deben monitorizar los signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando se administra diacereína conjuntamente con otros medicamentos asociados a lesión hepática. Se debe aconsejar a los pacientes que limiten la ingesta de alcohol durante el tratamiento con diacereína.

Se debe interrumpir el tratamiento con diacereína si se detecta una elevación de las enzimas hepáticas o se detectan signos sospechosos de síntomas de daño hepático. Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad y se les debe aconsejar que se pongan en contacto inmediatamente con su médico en caso de aparición de síntomas que sugieran daño hepático.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La ingesta de diacereína puede provocar diarrea e hipopotasemia. Se debe tener especial precaución en la administración concomitante de diuréticos (de asa o de alto techo y tiazídicos) y/o glicósidos cardiacos (digitoxina, digoxina), dado que aumenta el riesgo de arritmia (ver sección 4.4).

Los antiácidos derivados de magnesio, aluminio y calcio pueden disminuir la absorción digestiva de la diacereína. En el caso de administración concomitante, debe dejarse un intervalo de tiempo de cómo mínimo 2 horas entre la toma de cualquiera de estos preparados y Galaxdar.

Experimentos *in vitro* indican que la unión de reína a proteínas plasmáticas no se ve afectada por la presencia de concentraciones terapéuticas de diclofenaco, fenbufén, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tenoxicam. La unión a reína se reduce en un 3,4% en presencia de ketoprofeno.

Experimentos *in vitro* indican que la unión de reína a proteínas plasmáticas no se ve afectada por la presencia de concentraciones terapéuticas de warfarina, fenitoína, indometacina, ácido salicílico, glibenclamida, hidroclorotiazida, valproato sódico, tolbutamida, clorpropamida y AINEs.

Tampoco las hubo en los estudios de interacción con cimetidina y paracetamol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los resultados de los estudios llevados a cabo en ratas han demostrado que la diacereína no afecta a la fertilidad ni a la función reproductora. Las experiencias realizadas en ratas, ratones y conejos no han revelado signos de teratogenicidad ni de genotoxicidad. Además, la diacereína tampoco ha demostrado efecto alguno sobre el parto o el desarrollo post-natal de las crías (ver sección 5.3.).

Sin embargo, no se dispone de estudios adecuados y correctamente controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre permiten pronosticar la respuesta en humanos, se recomienda no utilizar Galaxdar durante el embarazo (ver sección 4.3.).

Lactancia

La diacereína, como los fármacos de su mismo grupo, puede aparecer, aunque en cantidades mínimas, en la leche materna, por lo que no se aconseja la administración de Galaxdar durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3.).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen efectos sedantes de Galaxdar que puedan afectar a la capacidad de conducción y al uso de maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de Galaxdar se valoró en más de 5.000 pacientes en los ensayos clínicos. Un 6% de los pacientes abandonó el tratamiento debido a las reacciones adversas.

- Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas que cabe esperar al inicio del tratamiento son diarrea, deposiciones blandas y dolor abdominal. Estos secundarismos son dosis-dependientes. Generalmente son de intensidad moderada. La toma del fármaco con las comidas o el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis diaria recomendada (50 mg/día), puede disminuir la incidencia de los mismos.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): diarrea, dolor abdominal.

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): movimientos intestinales frecuentes, flatulencia.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse por los datos disponibles): *Pseudomelanosis coli* (pigmentación de la mucosa del recto y colon).

Como norma, estos efectos disminuyen con la continuación del tratamiento. En algunos casos, la diarrea fue grave con complicaciones como deshidratación y trastornos del equilibrio de líquidos y electrolitos.

- Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): cromaturia (oscurecimiento del color de la orina relacionado con la estructura del fármaco, que carece de relevancia clínica).

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): prurito, erupción, eczema.

- Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): casos de enzimas hepáticas elevadas en suero.

Experiencia post-comercialización

Trastornos hepatobiliares

En la fase posterior a la comercialización con diacereína, se han notificado casos de daño hepático grave, incluyendo elevación de enzimas hepáticas séricas y casos de hepatitis. La mayoría de ellos tuvieron lugar durante los primeros meses de tratamiento. Se debe hacer una monitorización de los pacientes para detectar signos y síntomas de daño hepático (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis puede producirse diarrea masiva. Como medida inmediata puede recomendarse la reposición electrolítica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos. Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos.

Código ATC: M01AX21

Mecanismo de acción / Efectos farmacodinámicos

La diacereína y su metabolito activo, la reína, son derivados de las antraquinonas. Estudios “in vitro” e “in vivo” han puesto de manifiesto que la diacereína:

- inhibe la producción de interleuquina-1,
- disminuye la actividad colagenolítica

Las propiedades anti-artrósicas de la diacereína se deben a su capacidad para inhibir las citoquinas pro-inflamatorias y pro-catabólicas como la interleuquina-1, la cual desempeña un importante papel en la degradación del cartílago articular, así como a la inhibición de la producción y liberación de enzimas que degradan el cartílago (colagenasa y estromelisina).

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos de 2 a 6 meses de duración demostraron que la diacereína era eficaz en cuanto a mejorar los signos y síntomas de la osteoartritis (dolor y función articular). Dichos estudios evidenciaron asimismo que el fármaco tiene un inicio de acción lento, por lo que se recomienda tomar diacereína de forma continuada como mínimo de 2 a 4 semanas para empezar a observar sus efectos beneficiosos en el control de la sintomatología. También se ha observado que un tratamiento continuado de 4 a 6 semanas, mejora los síntomas de la osteoartritis de forma más significativa. La diacereína posee una buena tolerancia gástrica. En ensayos clínicos controlados, se ha demostrado que el tratamiento con diacereína durante al menos 3

meses, permite que el efecto beneficioso sobre los síntomas de la osteoartritis perdure durante 2 ó 3 meses después de la finalización del tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La diacereína, cuando se administra por vía oral, se hidroliza antes de penetrar en la circulación sistémica y se absorbe, metaboliza y excreta en forma de reína y sus conjugados.

Todos los datos farmacocinéticos reseñados a continuación se refieren a este principio activo.

Absorción

Tras la administración oral, la diacereína sufre un efecto de primer paso hepático y es desacetilada en su totalidad en forma de reína. Después de la absorción de una dosis única de 100 mg, aparece un pico plasmático máximo (C_{max}) del orden de los 8-10 $\mu\text{g/ml}$ de reína libre.

Los valores de t_{max} fueron de 1,8-2,0 horas después de la administración a voluntarios en ayunas.

La ingestión simultánea de una comida estándar induce un retraso en el proceso de absorción y prolonga el t_{max} , a la vez que proporciona una biodisponibilidad superior (aumento de alrededor del 25% del AUC). Teniendo en cuenta este comportamiento, resulta aconsejable tomar el medicamento con las comidas.

Distribución

La práctica totalidad de la reína no conjugada (más del 99%) se halla unida a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina, y no es desplazable por los fármacos de uso habitual a sus concentraciones terapéuticas.

El volumen medio de distribución en estado estable, V_{ss}/F fue aproximadamente de 17,1 l.

Metabolismo o Biotransformación

La diacereína se metaboliza muy rápidamente (sobre todo presistémicamente) a reína, y ésta se conjuga con diferencias cuantitativas en cada especie.

Eliminación

La semivida de eliminación del plasma ($t_{1/2}$) es del orden de 5-7 horas.

La excreción es por vía renal en forma de reína y conjugado de reína (glucuronidos y sulfatos). Cuando se administra por vía oral a dosis de 50-100 mg, alrededor del 50% de la dosis total de diacereína se recupera en orina como reína, con predominio (más del 90%) de los gluco y sulfoconjugados de reína.

Linealidad/ No linealidad

En estudios de linealidad de dosis efectuados con 50 y 200 mg de diacereína, las C_{max} y AUC de reína libre y total fueron proporcionales a la dosis administrada.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes con insuficiencia renal

La comparación entre sujetos sanos y pacientes renales demostró que existía un incremento altamente significativo del AUC y de la semivida terminal ($t_{1/2}$), con descenso simultáneo del aclaramiento renal de reína, en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), por lo que en esta clase de pacientes el uso de diacereína está contraindicado (ver sección 4.3).

En la insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), por su parte, la dosis diaria deberá reducirse en un 50% de la recomendada para adultos (ver sección 4.2.) .

Pacientes de edad avanzada

Cuando se compararon pacientes ancianos con voluntarios sanos de un grupo control más joven, se observó un incremento del AUC proporcional a la edad y una prolongación de la semivida plasmática terminal de reína libre. Estos hallazgos, sin embargo, no alcanzaron la significancia necesaria que obligara a una modificación de la dosis en estos pacientes. Por tanto, como ya se ha expuesto en el apartado de posología, la dosis para personas de mayor edad es la misma que para los adultos más jóvenes (ver sección 4.2.).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad aguda con administración oral del fármaco a roedores, pusieron de manifiesto una DL_{50} superior a los 2.000 mg/kg. El síntoma clínico principal fue la diarrea. La acción laxante, proporcional a la dosis administrada, fue asimismo el efecto adverso más destacado tras la administración repetida a ratas y perros.

La diacereína no influyó en modo alguno sobre la reproducción, ni resultó teratógena en las especies estudiadas. Tanto el fármaco como su metabolito reína demostraron ausencia de actividad genotóxica en condiciones “*in vitro*” e “*in vivo*”. En estudios a largo plazo, realizados en ratas y ratones, no se evidenció potencial carcinogénico.

Así pues, los hallazgos de la investigación preclínica no revelan riesgos especiales para los humanos si nos basamos en los resultados de los estudios farmacológicos de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y estudios de reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de la cápsula:

Lactosa monohidrato.
Croscarmelosa de sodio.
Povidona.
Sílice coloidal.
Estearato de magnesio.

Recubrimiento de la cápsula:

Gelatina.
Amarillo de quinoleína (E104).

Indigotina (E132).
Dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/aluminio. Envases con 30 y 60 cápsulas duras.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LACER, S.A. - Boters, 5
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.554

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04/02/2002

Fecha de la última renovación: 01/08/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2021