

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diacereína NORMON 50 mg cápsulas duras EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg de diacereína.

Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula contiene 225 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de tamaño nº 1 de color verde claro/verde oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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.

Diacereína NORMON presenta un inicio lento de la acción, pero con unos efectos que perduran por lo menos durante 2 meses después de que se haya suprimido el tratamiento. Como consecuencia precisamente del retraso en su acción inicial (30 a 45 días para alcanzar el efecto antiálgico), debe tomarse ininterrumpidamente durante como mínimo un mes 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).

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 (mayores de 65 años)

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.).

Insuficiencia renal

En los sujetos con insuficiencia renal moderada la dosis diaria deberá reducirse en un 50% de la recomendada para los adultos (ver sección 5.2).

En los sujetos con insuficiencia renal grave, el empleo de diacereína NORMON está contraindicado (ver sección 4.3).

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la diacereína, a sustancias de estructura similar 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.
- Niños.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Diacereína NORMON es un medicamento que presenta un inicio lento de la acción, pero cuyos efectos perduran por lo menos durante 2 meses después de que se haya suprimido el tratamiento. Precisamente por el retraso en su acción inicial (30 a 45 días para alcanzar el efecto antiálgico), no sólo puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos/antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata, sino que debe tomarse ininterrumpidamente durante como mínimo un mes para empezar a observar sus efectos beneficiosos (ver sección 4.2).

Los pacientes con deterioro moderado de la función renal deberán ser vigilados como medida de precaución. Además, la dosis de diacereína deberá disminuirse de acuerdo con lo expuesto en el apartado de posología, realizándose periódicamente en los mismos pruebas del funcionalismo renal.

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 el caso de diarrea interrumpan el tratamiento con diacereína y se ponga en contacto con su médico para analizar alternativas al tratamiento.

Se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos, dado que 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 con 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 deberían practicar pruebas de detección de causas principales de enfermedad hepática activa. El diagnóstico de la enfermedad hepática es una contraindicación para el uso de la diacereína (ver sección 4.3).

Se deben monitorizar los signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando 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 o 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 que sugieran daño hepático.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 glicosídicos 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 como mínimo 2 horas entre la toma de cualquiera de estos preparados y Diacereína NORMON.

No se han descrito interacciones farmacológicas con warfarina, fenitoína, indometacina, ácido salicílico, glibenclamida, hidroclorotiazida y AINEs. Tampoco las hubo en los estudios de interacción con cimetidina y paracetamol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 diacereína NORMON 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 diacereína NORMON durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de diacereína 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 (>1/10): diarrea y dolor abdominal.

Frecuentes (> 1/100 y <1/10): movimientos intestinales frecuentes y flatulencias.

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.

Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): se ha observado pigmentación de la mucosa recto cólica (melanosis cólica).

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes (>1/10): Se ha observado un oscurecimiento del color de la orina relacionado con la estructura del fármaco que carece de relevancia clínica.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse por los datos disponibles): Cromaturia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes (> 1/100 y <1/10): prurito, erupción, eczema.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$): Casos de enzimas hepáticas elevadas en suero

De la vigilancia posterior a la 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 en la fase posterior a la comercialización con diacereína. La mayoría de ellos tuvo 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 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: Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, código ATC: M01AX21

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 estromelisin).

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 artrosis (dolor y función articular). Dichos estudios evidenciaron asimismo que el fármaco tiene un inicio de acción lento, que no es significativo hasta transcurridos 30-45 días y que se mantiene una vez suspendido el tratamiento. La diacereína posee una buena tolerancia gástrica.

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.

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 (glucurónidos 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

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

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 empleo de la diacereína está contraindicado. En la insuficiencia renal moderada, por su parte, se recomienda una reducción de la dosis diaria del 50% (ver secciones 4.2 y 4.3).

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

Diacereína Normon 50 mg cápsulas duras contiene: Lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, macrogol 6000, povidona, sílice coloidal y estearato de magnesio.

La cápsula está compuesta de: gelatina, dióxido de titanio (E-171), índigo carmín (E-132) y óxido de hierro amarillo (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Diacereína NORMON 50 mg cápsulas duras se presenta en envases con 30 y 60 cápsulas en embalaje alveolar (blister) de Aluminio/PVC-PVDC.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 Tres Cantos – Madrid
(ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75871

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2017