

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diaflex 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține diacereină 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase tari, nr. 1, cu corp și cap de culoare ocru opac, cu aspect lucios, care conțin o pulbere omogenă de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor la pacienții cu artroză a șoldului sau a genunchiului, cu efect întârziat.

Tratamentul cu diacereină nu este recomandat la pacienții cu artroză a șoldului cu progresie rapidă, deoarece aceștia pot prezenta un răspuns mai slab la diacereină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat de către specialiști cu experiență în tratamentul artrozei.

Doze

Adulți

Deoarece unii pacienți pot prezenta scaune moi sau diaree, doza inițială recomandată este de 50 mg o dată pe zi, administrată la masa de seară, în primele 2 până la 4 săptămâni de tratament, după care doza zilnică recomandată este de 50 mg de două ori pe zi.

Pacienți vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Diacereina nu este recomandată la pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min)

Se recomandă jumătate din doza indicată adulților.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Diaflex 50 mg, capsule, la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Mod de administrare

Tratamentul trebuie luat împreună cu alimente, o capsulă la micul dejun și altă capsulă la masa de seară. Capsulele trebuie să fie înghițite intacte, fără a le deschide, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la diacereină, reină, alți compuși cu activitate înrudită sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Colopatii organice inflamatorii (rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn);
- Sindroame ocluzive sau subocluzive;
- Sindroame dureroase abdominale din cauze nedeterminate;
- Boli hepatice în prezent și/sau în antecedente;
- Copii și adolescenți;
- Femei gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.6, Sarcina și alăptarea).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diaree

Administrarea de diacereină provoacă frecvent diaree (vezi pct. 4.8), care poate determina ulterior deshidratare și hipokaliemie.

Pacienții trebuie instruiți să oprească tratamentul cu diacereină în cazul apariției diareei și să contacteze medicul pentru a discuta despre alternativele la tratament.

Este necesară prudență în cazul pacienților cărora li se administrează diuretice, deoarece pot apărea deshidratarea și hipokaliemia. Este necesară o prudență deosebită, de asemenea, în cazul apariției hipokaliemiei la pacienții tratați cu glicozide cardiotonice (digitoxină, digoxină) (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitată administrarea concomitentă de laxative.

Hepatotoxicitate

S-au raportat concentrații serice crescute ale enzimelor hepatice și afectare hepatică acută simptomatică la utilizarea de diacereină în faza ulterioară punerii pe piață (vezi pct. 4.8).

Înainte de inițierea tratamentului cu diacereină, pacientul trebuie întrebat despre posibilele comorbidități și despre prezența sau antecedentele de boli hepatice concomitente și trebuie evaluat din punct de vedere al cauzelor majore de boală hepatică activă. Un diagnostic de boală hepatică reprezintă o contraindicație pentru utilizarea de diacereină (vezi pct. 4.3).

Trebuie monitorizate semnele de afectare hepatică și este necesară prudență atunci când diacereina este utilizată concomitent cu alte medicamente asociate cu afectarea hepatică. Pacienții trebuie sfătuiți să limiteze consumul de alcool în timpul tratamentului cu diacereină.

Tratamentul cu diacereină trebuie oprit dacă se detectează creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice sau se suspectează semne sau simptome de deteriorare la nivel hepatic. Pacienții trebuie să fie instruiți cu privire la semnele și simptomele de hepatotoxicitate și trebuie să fie sfătuiți să contacteze imediat medicul în cazul apariției simptomelor care sugerează o deteriorare hepatică.

Datorită naturii antrachinonice a diacereinei, produsul se va administra cu extremă prudență, sub supravegherea strictă a medicului, la pacienții cu antecedente de afecțiuni enterocolitice.

Se administrează cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă.

Medicamentul poate produce o colorare galben-intensă a urinei.

Intoleranță la lactoză

Diaflex 50 mg capsule conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea de diacereină poate provoca diaree și hipokaliemie. Este necesară prudență în cazul administrării concomitente de diuretice (diuretice puternice de ansă și tiazidice) și/sau glicozide cardiotonice (digitoxină, digoxină), deoarece riscul de aritmie este crescut (vezi pct. 4.4).

Este necesară prudență la asocierea diacereinii cu anumite medicamente pentru afecțiuni gastro-intestinale, precum antiacidele (săruri, oxizi și hidroxizi de aluminiu, calciu și magneziu), deoarece administrarea concomitentă a acestora scade absorbția diacereinii din tractul gastrointestinal. Administrarea antiacidelor trebuie să se facă separat de diacerină, la intervale mai mari de 2 ore.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un studiu experimental la animale a demonstrat o osificare întârziată la făt, datorită unui efect maternotoxic la doze mari.

Din punct de vedere clinic, nu există în prezent suficiente date relevante pentru a evalua un posibil efect malformativ sau fetotoxic al diacereinii când este administrată în timpul sarcinii.

De aceea, utilizarea acestui medicament este contraindicată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Este contraindicată administrarea acestui produs la femeile care alăptează, deoarece a fost evidențiată în literatura de specialitate trecerea în laptele matern, în proporții mici, a antrachinonelor derivate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Diaflex 50 mg nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

- foarte frecvente $\geq 1/10$;
- frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$;
- mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$;
- rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$;
- foarte rare $< 1/10000$;
- cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacțiile adverse includ:

TULBURĂRI GASTRO-INTESTINALE

Foarte frecvente: diaree, dureri abdominale

Frecvente: scaune frecvente, flatulență

Ca o regulă, aceste efecte adverse încetează în cazul tratamentului continuu. În unele cazuri, diareea a fost severă cu apariția de complicații ca deshidratarea și tulburări ale balanței hidroelectrolitice.

TULBURĂRI HEPATOBILIARE

Mai puțin frecvente: cazuri de creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice

AFECȚIUNI CUTANATE ȘI ALE ȚESUTULUI SUBCUTANAT

Frecvente: eczemă, erupție cutanată tranzitorie, prurit.

TULBURĂRI RENALE ȘI ALE CĂILOR URINARE

Rare: colorare galben-intensă a urinei, fără valoare patologică.

Din supravegherea ulterioară punerii pe piață

TULBURĂRI HEPATOBILIARE

S-au raportat cazuri de afectare hepatică acută, incluzând creșterea concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice și cazuri de hepatită la utilizarea de diacereină în faza ulterioară punerii pe piață. Cele mai multe dintre acestea au apărut în primele luni de tratament. Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru semne și simptome de afectare hepatică (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Deși nu există experiență de supradozaj sau intoxicație cu diacereină, în caz de ingestie accidentală a mai multor doze, se recomandă tratamentul simptomatic cu măsuri de susținere și, dacă este necesar, lavaj gastric. Începând cu doze foarte mari, diacereina poate provoca pierderi hidroelectrolitice din cauza diareei care poate apărea. În aceste cazuri, este recomandabil să se acorde o atenție deosebită echilibrului electrolitic al pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Sistemul musculo-scheletic. Antiinflamatoare și antireumatice, nonsteroidiene. Alte antiinflamatoare nesteroidine, Cod ATC: M01AX21.

Diacereina este un derivat de antrachinonă cu activitate moderată antiinflamatorie. Este un antiinflamator nesteroidian care nu prezintă acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice. Acțiunea sa este lentă și apare începând cu a 30-a zi de tratament și este în mod evident semnificativă clinic la 45 zile de la inițierea tratamentului cu diacereină. Efectul este aditiv, în asociere cu AINS.

In vitro, studiile au arătat următoarele proprietăți ale diacereinei:

- inhibarea fagocitozei și migrației de macrofage
- inhibarea producerii de interleukina-1
- o reducere a activității colagenolitice
- stimularea sintezei de proteoglicani, glucozaminoglicani și acid hialuronic.

Un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb (studiul ECHODIAH) care a urmărit evaluarea efectului diacereinei asupra progresiei și îngustării spațiului intraarticular a fost efectuat pe o perioadă de 3 ani la 507 pacienți cu coxartroză. A fost comparat efectul diacereinei (două prize a câte 50 mg dimineața și seara) (n = 255) cu placebo (n = 252).

Eficacitatea a fost evaluată după următoarele două criterii principale

- procentul de pacienți care au prezentat agravarea din punct de vedere radiologic (definită printr-o scădere radiologică a spațiului intraarticular mai mare de 0,5 mm).
- viteza anuală a îngustării spațiului articular (mm/an).

269 de pacienți au încheiat studiul.

La 3 ani:

- proporția pacienților cu progresie radiologică mai mare de 0,5 mm a fost semnificativ mai mică în grupul pacienților care au primit diacereină decât în grupul placebo (50,7% versus 60,4%, $p=0,036$);
- viteza anuală de îngustare a spațiului intraarticular (0,39 mm/an) nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri.

Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate în ceea ce privește prognosticul.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Studiile de farmacocinetică experimentale au arătat că dezacetilarea diacereină are loc cel mai probabil în intestin, plasmă și majoritar în ficat. Diacereină nemetabolizată nu este detectată în plasmă după administrare orală.

Biodisponibilitatea diacereină, evaluată prin analiza concentrației urinare de reină, este de 35%.

Administrarea simultană cu alimentele determină încetinirea procesului de absorbție intestinală a diacereină și prelungirea t_{max} , crește biodisponibilitatea (aria de sub curba crește cu aproximativ 25%).

Distribuție

Fixarea de proteinele plasmatică (majoritar de albumină) este foarte ridicată (99%). Volumul mediu de distribuție la concentrația de echilibru este de 17 l. La doze repetate (50 mg x 2/zi), reină prezintă acumulare scăzută.

Biotransformare

Metabolizarea diacereină se realizează rapid la nivel hepatic, prin dezacetilare, la reină care va fi sulfoconjugată. Timpul de înjumătățire al reină este de aproximativ 4,5 ore. După absorbția unei doze unice de 50 mg de diacereină, apare un pic plasmatic maxim (C_{max}) de 3 mg/l de reină liberă.

Valorile t_{max} sunt de 2,5 ore de la administrare pe voluntari sănătoși. Într-un studiu de liniaritate cu doze de diacereină între 50 și 200 mg, C_{max} și ASC de reină liberă sau totală au fost proporționale cu doza administrată.

Eliminare

Excreția pe cale renală a reină are loc sub formă conjugată, glucurono și sulfocjugati. Valoarea totală de reină excretată în urină este de circa 30-35%. Reina este excretată în urină 80% sub formă de compuși sulfo și glucuroconjugati și 20% sub formă neschimbată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), ariile de sub curbă și timpul de înjumătățire este dublat iar excreția urinară este redusă la jumătate.

La vârstnici, având în vedere toleranța bună, nu este necesară ajustarea dozelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Până în prezent datele nonclinice disponibile nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Stearat de magneziu

Lactoză monohidrat

Corp

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

Cap

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi ferit de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/PVdC/Al a câte 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. ROMPHARM COMPANY S.R.L.

Str. Eroilor nr. 1A, Otopeni, cod 075100, jud. Ilfov, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13313/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.