

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VERBORIL 50 mg Kapseln

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 50 mg Diacerein

Sonstiger Bestandteil: 214,3 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3 DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Jede Kapsel besteht aus einem hellgrünen blickdichten Unterteil und einem dunkelgrünen blickdichten Oberteil.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Symptomen bei Patienten mit Arthrose der Hüfte oder Kniegelenke; mit verzögert eintretender Wirkung.

Die Therapie mit Diacerein wird nicht empfohlen bei Patienten mit rasch progredienter Coxarthrose, da diese Patienten unter Umständen schlechter auf Diacerein ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte durch einen in der Behandlung von Arthrose erfahrenen Facharzt eingeleitet werden.

- Dosierung

Erwachsene

Da es bei einigen Patienten zu weichen Stühlen oder Diarrhoe kommen kann, wird während der ersten 2 bis 4 Behandlungswochen eine Anfangsdosis von 50 mg einmal täglich mit der Abendmahlzeit empfohlen. Danach beträgt die empfohlene tägliche Dosis 50 mg zweimal täglich.

Es gibt keinen Hinweis, dass bei fehlender klinischer Besserung eine Erhöhung der Dosis eine Besserung der therapeutischen Wirkung erzielen kann. Daher ist eine solche Dosiserhöhung auch nicht indiziert.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

VERBORIL 50 mg Kapseln sind nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt (siehe Abschnitt 4.3).

Es gibt keine Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diacerein bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Ältere Menschen

Diacerein wird nicht für Patienten über 65 Jahren empfohlen, da diese Patientenpopulation für Komplikationen im Zusammenhang mit Durchfall anfälliger ist.

Untersuchungen an älteren Patienten ergaben keine signifikante Veränderung pharmakokinetischer Parameter (siehe Abschnitt 5.2.). Im Falle einer Behandlung, ist eine Änderung der empfohlenen Dosierung deshalb nicht erforderlich.

Es ist jedoch Vorsicht geboten. Patienten müssen die Behandlung abbrechen, falls Durchfall auftreten sollte.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit gering- bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Änderung der üblichen empfohlenen Dosis nicht notwendig. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ist die tägliche Dosis jedoch auf 50% der empfohlenen Dosierung (entspricht 50 mg pro Tag) zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

- Art der Anwendung

Das Medikament sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, eine Dosis mit dem Frühstück und die andere mit dem Abendessen. Die Kapseln sind im Ganzen mit einem Glas Wasser einzunehmen; sie dürfen nicht geöffnet werden.

Der Wirkungseintritt von Diacerein erfolgt langsam und verzögert (‘SYSA DOA’ - *Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis*), seine Wirkung hält aber über das Behandlungsende hinaus an (‘*Carry Over-Effect*’).

Während der ersten 2-4 Behandlungswochen kann die gleichzeitige Verabreichung herkömmlicher Schmerzmittel oder entzündungshemmender Arzneimittel hilfreich sein, um eine raschere Symptomreduktion zu erzielen.

Aufgrund des verzögerten Wirkeintritts sollte VERBORIL mindestens 2-4 Wochen eingenommen werden, um erste positive Effekte feststellen zu können.

Studiendaten haben gezeigt, dass die günstigen symptomatischen Effekte nach Beendigung einer dreimonatigen Behandlungsphase für mindestens drei weitere Monate anhalten.

Aufgrund der Art der Erkrankung wird eine Langzeitbehandlung empfohlen. Die Behandlung sollte aber mindestens 3 Monate erfolgen und kann bei Wiederauftreten der Symptome wiederholt werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Substanzen mit ähnlicher Struktur (Anthrachinonderivate)
- Aktuelle und/oder frühere Lebererkrankungen
- Entzündliche Erkrankungen des Intestinaltraktes (Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn)
- Darmverschluss oder Pseudoverchluss
- Schmerzhaftes, abdominales Syndrom unbekannter Ursache
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diarrhoe:

Die Einnahme von Diacerein geht häufig mit Diarrhoe einher (siehe Abschnitt 4.8), was in der Folge zu Dehydratation und Hypokaliämie führen kann.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Auftreten von Diarrhoe die Behandlung mit Diacerein abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen, um Behandlungsalternativen zu besprechen.

Bei Patienten, die Diuretika erhalten, ist Vorsicht geboten, da Dehydratation und Hypokaliämie auftreten können. Besondere Vorsicht ist auch im Falle von Hypokaliämie bei Patienten geboten, die mit herzwirksamen Glykosiden (Digitoxin, Digoxin) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme von Laxanzien ist zu vermeiden.

Hepatotoxizität

Erhöhte Leberenzym Spiegel im Serum und akute symptomatische Leberschädigungen wurden unter Diacerein nach der Markteinführung gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Einleitung einer Therapie mit Diacerein sollte der Patient zu möglichen Begleiterkrankungen und bezüglich einer früher oder gleichzeitig bestehenden Lebererkrankung befragt werden und hinsichtlich wichtiger Ursachen für eine aktive Lebererkrankung überprüft werden. Bei Diagnose einer Lebererkrankung ist die Anwendung von Diacerein kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Patienten sind hinsichtlich Zeichen für eine Leberschädigung zu überwachen, und die Anwendung von Diacerein zusammen mit anderen Arzneimitteln, die mit Leberschädigungen assoziiert sind, sollte mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Genuss von Alkohol während einer Diacerein-Therapie einzuschränken.

Die Behandlung mit Diacerein ist abzubrechen, wenn eine Erhöhung der Leberenzyme festgestellt wird oder der Verdacht auf Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung besteht. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von Hepatotoxizität aufgeklärt werden, und sie sind darauf hinzuweisen, dass sie sofort ihren Arzt aufsuchen müssen, wenn Symptome, die auf eine Leberschädigung hindeuten, auftreten.

Die Metaboliten von Diacerein können den Harn in Anhängigkeit vom pH bräunlich bis rötlich verfärben; diese Verfärbung ist harmlos, sie kann aber diagnostische Tests, die auf Farbereaktionen beruhen (Streifentests im Harn z.B. auf Glukose) verfälschen.

Da die Verfärbung des Urins eine Mikrohämaturie maskieren kann, sollte in regelmäßigen Abständen die Nierenfunktion (inkl. Harnsediment) geprüft werden. Dies gilt im Besonderen bei länger dauernder Anwendung von VERBORIL.

Im Rahmen einer klinischen Studie (ECHODIAH) wurde festgestellt, dass Patienten, bei denen die Coxarthrose rasch progredient verläuft, nicht auf Diacerein ansprechen. Bei solchen Patienten ist von einer Therapie mit Diacerein Abstand zu nehmen.

VERBORIL 50 mg Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen, hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactosemalabsorption sollten VERBORIL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Einnahme von Diacerein kann Diarrhoe und Hypokaliämie verursachen. Bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika (Schleifendiuretika und Thiazide) und/oder herzwirksamen Glykosiden (Digitoxin, Digoxin) ist aufgrund des erhöhten Risikos von Arrhythmien Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Antacida (Aluminium-, Calcium- und Magnesium-Salze, -Oxide und -Hydroxide) führen zu einer signifikanten Reduzierung der Resorption von Diacerein. Daher sollte zwischen der Einnahme von Antacida und Diacerein ein Abstand von 1-2 Stunden liegen.

Es konnten keine Wechselwirkungen der Proteinbindung von Rhein (aktiver Metabolit von Diacerein) in Anwesenheit von Warfarin, Paracetamol, Salicylsäure, Indometacin, Ibuprofen, Diclofenac,

Fenbufen, Flurbiprofen, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulindac, Tenoxicam, Natriumvalproat, Phenytoin, Tolbutamid, Glibenclamid oder Chlorpropramid festgestellt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Diacerein und des H₂-Rezeptorantagonisten Cimetidin führt zu keiner signifikanten Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Rhein im Plasma und Urin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von VERBORIL in der Schwangerschaft ist aufgrund fehlender Daten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Diacerein, kann, wie andere Arzneistoffe der gleichen Gruppe (Antrachinone), in die Muttermilch übergehen. VERBORIL sollte deshalb während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe und Bauchschmerzen, sowie häufiger Stuhlgang, weiche Stühle und Flatulenz. Diese Wirkungen klingen in der Regel im Verlauf der Behandlung ab. In einigen Fällen war die Diarrhoe so schwerwiegend, dass es zu Komplikationen wie Dehydratation und Beeinträchtigung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kam.

Auch über Verfärbung des Urins wurde berichtet, diese ist aber klinisch harmlos (siehe Abschnitt 4.4.). Im Gegensatz zu nicht steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln zeigte Diacerein kein ulzerogenes Potential im Magen-Darmtrakt.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Daten fassen die berichteten Nebenwirkungen wie folgt zusammen und sind nach Organsystem und absoluter Häufigkeit gegliedert.

Die Inzidenz ist definiert als *sehr häufig* ($\geq 1/10$), *häufig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *gelegentlich* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *selten* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder *sehr selten* ($< 1/10.000$) bzw. *nicht bekannt* (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS

Sehr häufig: Diarrhoe, Bauchschmerzen.

Häufig: Häufiger Stuhlgang, Flatulenz, weiche Stühle.

Selten: Pigmentierung der Rektum- und Colonschleimhaut (*Pseudomelanosis coli*).

LEBER- UND GALLENERKRANKUNGEN

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzymwerte im Serum, Hepatitis.

ERKRANKUNGEN DER NIEREN UND HARNWEGE

Sehr häufig: Verfärbung des Urins.

ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELLGEWEBES

Häufig: Pruritus, Ausschlag, Ekzem.

ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGSORT

Nicht bekannt: Kopfschmerzen

Aus der Überwachung nach der Markteinführung

Nach der Markteinführung von Diacerein wurden Fälle einer akuten Leberschädigung einschließlich erhöhter Leberenzyme im Serum und Fälle von Hepatitis gemeldet. Die meisten davon traten während der ersten Behandlungsmonate auf. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung kann schwerer Durchfall auftreten. Als Sofortmaßnahme wird Elektrolytkontrolle und -substitution empfohlen.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere nicht steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika
ATC-Code: M01AX21

Diacerein und sein aktiver Metabolit Rhein zeigten in verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Modellen anti-inflammatorische Effekte ohne die endogene Prostaglandinsynthese zu hemmen.

In *in vitro* Modellen wurde nachgewiesen, dass Diacerein eine Hemmwirkung auf die Produktion und Freisetzung verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine (Interleukin-1, Interleukon-6, Interleukin-18 und Tumornekrosefaktor- α), proteolytischer Enzyme (z.B. Kollagenase, Stromelysin), freier Sauerstoffradikale und weiterer Faktoren ausübt, die an der Progression von entzündlichen Gelenksveränderungen maßgeblich beteiligt sind.

Weiters stimulierte Diacerein die Synthese von Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen und Hyaluronsäure, die wesentlich zu Erhalt der Knorpelsubstanz beitragen. Es ist derzeit nicht bekannt, welcher Effekt tatsächlich zur therapeutischen Wirkung beiträgt, weil viele der genannten Effekte erst in Konzentrationen auftreten, die wahrscheinlich *in vivo* nicht erreicht werden.

In tierexperimentellen Osteoarthrosemodellen reduzierte Diacerein auf Basis der oben genannten Wirkungsmechanismen das Fortschreiten weiterer Synovial- und Gelenkzerstörung, was in einer 3-jährigen Studie (ECHODIAH) auch für die klinische Anwendung (Struktur-protective Wirkung als primärer Studienendpunkt, klinisch-symptomatische Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt) bestätigt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach der oralen Gabe von 2 x 50 mg Diacerein pro Tag über 5 Tage wurden die maximalen Plasmaspiegel (C_{max}) nach etwa 2,6 Stunden erreicht und betragen 4,9 µg/ml. Bei gleichzeitiger Einnahme mit der Nahrung wird die Bioverfügbarkeit erhöht (AUC erhöht sich um ca. 25%) und die Resorption verzögert. Alle pharmakokinetischen Parameter sind bei Einzeldosen zwischen 50 und 200 mg dosisunabhängig.

Distribution

Die Proteinbindung ist sehr hoch (99%) und basiert hauptsächlich auf einer hochaffinen Bindung an Albumin.

Metabolisation

Oral verabreichtes Diacerein wird rasch und vollständig deacetyliert und zu Rhein umgewandelt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Rhein beträgt nach wiederholter Gabe von Diacerein ca. 7,5 Stunden. Die in den Urin ausgeschiedene Gesamtmenge beträgt etwa 30%, wobei 20% davon unverändert und 80% in sulfatierter und glukuronidierter Form ausgeschieden werden.

Eine wiederholte Applikation von Diacerein führt zu einer geringfügigen Kumulation. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ist die AUC und die Eliminationshalbwertszeit in etwa verdoppelt und die Elimination in den Urin verringert sich um etwa die Hälfte. Bei diesen Patienten ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei manchen Tieren (z.B. Kaninchen) entsteht ein nephrotoxischer Metabolit; dieser ist bisher beim Menschen nicht beobachtet worden.

In tierexperimentellen Studien führte Diacerein bei hohen (maternaltoxischen) Dosen (50-100mg/kg/Tag) zu einer Verzögerung der embryonalen Knochenbildung.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (214,3 mg), Croscarmellose-Natrium, Povidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Gelatine, Chinolingelb (E104), Indigocarmin (E132), Titandioxid (E171), gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blisterstreifen

Packungsgrößen: 20, 30, 50 und 60 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

TRB Chemedica (Austria) GmbH,
A- 2355 Wr. Neudorf, Strasse 7, Objekt 58 D/1/2.OG
Tel: 0043/2236/660600, Fax: 0043/2236/660600/10,
e-mail: office@trbchemedica.at

8 ZULASSUNGSNUMMER

1-24325

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.01.2002/02.07.2006

10 STAND DER INFORMATION

11/2014

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig