sp.zn. sukls79838/2010

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ARTRODAR
50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje diacereinum 50 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka
Popis: tvrdá tobolka s vrchní částí tmavě zelenou, spodní světle zelenou, obsahující žlutý prášek téměř bez zápachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K léčbě příznaků u pacientů s osteoartrózou kyčle nebo kolene; se zpožděným účinkem. Léčba diacereinem se nedoporučuje u pacientů s rychle progredující osteoartrózou kyčle, neboť mohou na léčbu diacereinem reagovat v menší míře.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu diacereinem mají zahajovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou osteoartrózy.

Dávkování
Dospělí
Jelikož se u některých pacientů může objevit řídká stolice nebo průjem, doporučená zahajovací dávka je 50 mg jedenkrát denně s večerním jídlem po dobu prvních 2 až 4 týdnů léčby. Poté je doporučená denní dávka 50 mg dvakrát denně.

Léčebné účinky Artrodaru bylo možno zaznamenat po 2-4 týdnech léčby, k výraznému zlepšení klinického stavu došlo za 4-6 týdnů (viz také bod 5.1).
Vzhledem k velmi dobré gastroduodenální snášenlivosti, se může diacerein užívat během prvních dvou až čtyř týdnů léčby zároveň s nesteroidními antirevmatiky nebo analgetiky.

Způsob podání
Léčivý přípravek se užívá s jídlem, jedna tobolka se snídaní a druhá s večeří. Tobolka se musí spolknout celá, neotevřená a zapije se sklenicí vody.

Renální insuficience
U pacientů s mírnou renální insuficiencí (clearance kreatininu 30-49ml/min) není třeba upravovat dávkování. U pacientů se závážnou renální insuficiencí (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) zůstává počáteční i udržovací dávka 50 mg diacereinu, tj, 1 tobolka denně. Tato dávka musí být dodržena po celou dobu léčby.

Starší pacienti
Diacerein se nedoporučuje u pacientů nad 65 let.

Pediatrická populace
Děti a dospívající
Podávání přípravku dětem a dospívajícím se vzhledem k chybějícím údajům nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na antrachinonové deriváty
- zánětlivé onemocnění střev (ulcerózní colitida, Crohnova nemoc)
- střevní obstrukce nebo pseudoobstrukce
- bolesti břicha nejasného původu
- současné a/nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tak jako při každé dlouhodobé léčbě by měly být každých 6 měsíců prováděny kompletní krevní testy, včetně stanovení jaterních enzymů a laboratorní vyšetření moče.

Průjem
Užívání diacereinu vede často k průjmu (viz bod 4.8), který může následně vést k dehydrataci a hypokalémii.
Pacienty je třeba poučit o tom, aby v případě výskytu průjmu léčbu diacereinem ukončili, navštívili svého lékaře a promluvili si o jiných možnostech léčby.
Obezřetnost je na místě u pacientů léčených diuretiky, jelikož může dojít k dehydrataci a hypokalémii. Zvláštní pozornost je třeba věnovat v případě hypokalémie pacientům, kteří jsou léčeni srdečními glykosidy (digitoxin, digoxin) (viz bod 4.5). Současně s diacereinem se nemají užívat laxativa.

Hepatotoxicita
V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zvýšené sérové hladiny jaterních enzymů a symptomatického akutního poškození jater (viz bod 4.8).
Před zahájením terapie diacereinem má být pacient dotázán na potenciální přidružená onemocnění, a také na prodělané nebo současné onemocnění jater, a vyšetřen, pokud jde o hlavní příčiny aktivního jaterního onemocnění. Diagnostikované onemocnění jater je kontraindikací pro užívání diacereinu (viz bod 4.3).
Je třeba sledovat známky jaterního poškození a je třeba opatrnosti při současném užívání diacereinu a jiných léčivých přípravků spojovaných s jaterním poškozením. Pacienti mají být poučeni, aby v průběhu léčby diacereinem omezili příjem alkoholu.
Terapii diacereinem je potřeba ukončit v případě výskytu zvýšené hladiny jaterních enzymů nebo jsou-li zjištěny suspektní znaky či příznaky poškození jater. Pacienti mají být poučeni o projevech a příznacích hepatotoxicity a musí jim být doporučeno, aby ihned navštívili svého lékaře, objeví-li se příznaky ukazující na poškození jater.

Při současném užívání antibiotik, při kterém může být narušena střevní mikroflóra a kinetika střev by mělo být zváženo dočasné přerušení léčby. Poměr rizika ku prospěchu léčby je třeba zvážit u pacientů s enterokolitidou v anamnéze (především u pacientů s dráždivým tračníkem). Při současném užívání přípravku zároveň s potravou se zvyšuje biologická dostupnost diacereinu (asi o 24%), naopak při výrazném deficitu příjmu potravy dochází ke snížení biologické dostupnosti. Incidence nežádoucích účinků jako je např. zrychlení střevní pasáže je přímo úměrná množství nevstřebaného diacereinu, užití přípravku na lačno nebo jen s velmi malým množstvím potravy tuto incidenci zvyšuje.

Pozornost je třeba věnovat pacientům s postižením ledvin (viz bod 4.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku u pediatrické populace nebyla stanovena. Podávání přípravku dětem a dospívajícím se vzhledem k chybějícím údajům nedoporučuje.

Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Užívání diacereinu může vést k průjmu a hypokalémii. Je třeba opatrnosti při současném podávání diuretik (kličkových diuretik a thiazidů) a/nebo srdečních glykosidů (digitoxin, digoxin), neboť se zvyšuje riziko arytmie (viz bod 4.4).

Diacerein se nesmí užívat zároveň s léčivy, která ovlivňují rychlost střevní pasáže ani s přípravky ovlivňujícími kvalitu střevního obsahu (např. větší množství vlákniny).
Antacida s obsahem aluminia, magnesia a kalcia mohou snížit absorpci diacereinu ze zažívacího traktu. Proto se doporučuje dodržet mezi užitím diacereinu a těmito antacidy minimálně dvouhodinový interval.
U pacientů léčených antibiotiky nebo chemoterapeutiky, která mohou ovlivňovat střevní mikroflóru, může vést současná léčba diacereinem k častějším střevním obtížím.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání diacereinu během těhotenství.

Kojení
Malé množství derivátů diacereinu přechází do mateřského mléka. Vliv na kojené dítě nebyl stanoven. Artrodar by neměly užívat těhotné ani kojící ženy.

Fertilita
Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Žádný sedativní účinek, který by mohl ovlivnit pozornost při řízení motorových vozidel či obsluze strojů, nebyl zaznamenán.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků byl hodnocen na základě výsledků 21 klinických studií.
3190 pacientů bylo léčeno diacereinem (n=2327) nebo placebem (n = 863). Výskyt nežádoucích účinků je uveden níže podle orgánových systémů a četnosti dle MedDRA konvence. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti

GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY
Velmi časté (> 1/10): průjem, bolest břicha.
Časté (> 1/100 a < 1/10): častá stolice, plynatost.

Tyto účinky se zpravidla s postupující léčbou zmírňují. V některých případech se vyskytl těžký průjem s komplikacemi jako např. dehydratace a poruchy rovnováhy vody a elektrolytů.

PORUCHY JATER A ŽLUČOVÝCH CEST
Méně časté (≥ 1/1000 a < 1/100): Případy zvýšených hladin jaterních enzymů v séru.

PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁNĚ
Časté (> 1/100 a < 1/10): pruritus, vyrážka, ekzém.

PORUCHY LEDVIN A MOČOVÝCH CEST
Velmi časté (> 1/10): chromaturie (zbarvení moče bez klinického významu)

VYŠETŘENÍ
U několika pacientů podstupujících kolonoskopii byly zaznamenány pigmentace sliznice rekta a colon (Pseudomelanosis coli). Toto zabarvení je po ukončení terapie reversibilní.

Po uvedení přípravku na trh

PORUCHY JATER A ŽLUČOVÝCH CEST
V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy akutního poškození jater, včetně zvýšených sérových jaterních enzymů, a případy hepatitidy. Většina těchto účinků se objevila v prvních měsících léčby. U pacientů mají být monitorovány znaky a příznaky poškození jater (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Náhodné nebo úmyslné užití vysokých dávek diacereinu může způsobit průjem.
Neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba je symptomatická a je zaměřena především na nastolení vodní a elektrolytové rovnováhy. Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva
ATC kód: M01AX21
In vitro studie ukazují, že diacerein a jeho aktivní metabolit rhein inhibuje produkci a aktivitu prozánětlivých, pro-katabolických cytokinů jako je interleukin 1 beta (IL-1β). Interleukin 1 beta (IL-1β) hraje důležitou roli při vzniku zánětu a rozpadu kloubní chrupavky jako spouštěč produkce mnoha pro-zánětlivých faktorů včetně cytokinů, cyklooxygenázy, prostaglandinů, kysličníku dusného a matrix metaloproteinázy, které se všechny účastní při degradaci chrupavky, vzniku synoviálního zánětu a subchondrální remodelace kosti.

Současně bylo prokázáno in vitro, že diacerein podporuje produkci chrupavku stimulujících faktorů jako je transformující faktor beta (TGF-β) dokonce i v přítomnosti IL-1β. In vitro studie prokazují, že diacerein stimuluje syntézu komponent chrupavčité matrix jako proteoglykanů, glykosaminoglykanů a kyseliny hyaluronové.
Studie na různých zvířecích osteoartrotických modelech prokázaly, že diacerein konzistentně redukuje úbytek chrupavky ve srovnání a neléčenými případy osteoatrózy.
Randomizované kontrolované klinické studie trvající 2 - 8 měsíců prokazují, že diacerein zlepšuje příznaky osteoartrózy jako je bolest a omezená funkce kloubu. Tyto studie prokazují, že nástup účinku je pomalý (2-4 týdny), plně se rozvíjí po 4-6 týdnech léčby, ale účinky Artrodaru přetrvávají ještě přibližně 2 měsíce po ukončení léčby (tzv. ”carry-over efekt”). V klinických studiích byl přípravek bezpečně podáván až po dobu dvou let.
Protože diacerein neinhibuje syntézu prostaglandinů, nezpůsobuje gastrointestinální toxicitu, lze jej proto užívat i v kombinaci s nesteroidními antirevmatiky. Rychle působící léky jako nesteroidní antirevmatika se mohou předepisovat současně během prvních 2-4 týdnů léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je diacerein před vstupem do systémové cirkulace deacetylován a je absorbován, metabolizován a exkretován jako rhein a jeho konjugáty. Všechna následující farmakokinetická data se týkají tohoto produktu.

5.2.1 Absorpce

Po perorálním podání byl pozorován efekt prvního průchodu játry a totální deacetylace diacereinu na rhein. Po užití jednotlivé dávky 100 mg, byla maximální hladina C_{max} 8-10 µg/ml volného rheinu. U zdravých dobrovolníků byly hodnoty T_{max} 1.8-2.0 hodiny po podání nalačno.

5.2.2 Distribuce

Téměř všechen nekonjugovaný rhein (více než 99%) je vázán na plasmatické proteiny, hlavně albumin a není vytěsňován běžnými léky v jejich terapeutických koncentracích. Distribuční volum za ustáleného stavu (Vss/F) byl přibližně 17,1 litru.

5.2.3 Biotransformace

Diacerein je velmi rychle metabolizován (hlavně presystémově) na rhein a tento je konjugován v různém rozsahu u různých druhů.

5.2.4 Eliminace

Exkrece je hlavně renální ve formě rheinu a konjugovaných metabolitů (glukuronidů a sulfátů), které způsobují různě intenzivní zbarvení moče. Po podání 50-100mg diacereinu se asi 50% celkové dávky objeví v moči jako rhein a hlavně (více než 90%) jako konjugáty s kyselinou glukuronovou a sírovou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích akutní toxicity u hlodavců byla po perorálním podání LD50 vyšší než 2000 mg/kg. Hlavní klinický příznak byl průjem. Laxativní účinek přímo úměrný dávce byl nejčastější nežádoucí účinek u potkanů a psů. Výsledky studií neprokazují u potkanů žádný vliv na fertilitu a reprodukční funkci. Studie provedené u potkanů, myší a králíků neprokazují žádné známky teratogenity nebo genotoxicity. Diacerein neovlivnil ani počet vrhů nebo postnatální vývoj potomstva.
Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, povidon 40, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium stearát
složení tobolky: indigokarmín (E 132), chinolinová žluť (E 104), oxid titaničitý (E 171), želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al / bezbarvý průhledný PVC), krabička
Velikost balení: 30, 50 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

TRB Chemedica (Austria) GmbH, IZ NOE Sued, Strasse 7, Objekt 58D/1/2.OG, 2355 Wiener Neudorf, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

29/485/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.9.2000
Datum posledního prodloužení registrace: 11.3.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.3.2015