

**FACHINFORMATION**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

**1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VERBORIL 50 mg Kapseln

**2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Kapsel enthält 50 mg Diacerein.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. „Liste der sonstigen Bestandteile“

**3 DARREICHUNGSFORM**

Kapseln

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

**4 KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von degenerativen Gelenkserkrankungen (Osteoarthrose) .

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Erwachsene

Die übliche empfohlene Dosis ist eine 50 mg Kapsel VERBORIL, 2-mal täglich zum Einnehmen, je eine morgens und abends nach den Mahlzeiten.

Die Kapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Es existiert kein Hinweis dafür, dass bei fehlender klinischer Besserung eine Erhöhung der Dosis eine Besserung der therapeutischen Wirkung erzielen kann. Daher ist eine solche Dosiserhöhung auch nicht indiziert.

Die Behandlung der Osteoarthrose mit Diacerein ist eine Langzeitbehandlung. Da die maximale Wirkung von Diacerein im Laufe von 60 Tagen einsetzt, sollte VERBORIL mindestens 3-4 Monate lang verabreicht werden, um erste positive Effekte feststellen zu können.

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 (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen in dieser Altersgruppe (siehe Abschnitt 4.3. „Gegenanzeigen“).

## Ältere Menschen

Untersuchungen an älteren Patienten ergaben keine signifikanten Veränderungen pharmakokinetischer Parameter (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Eine Änderung der empfohlenen Dosierung ist deshalb nicht erforderlich.

## Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Änderung der üblichen empfohlenen Dosis nicht notwendig. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) sollte die tägliche Dosis jedoch auf 50% der empfohlenen Dosis (entspricht 50 mg pro Tag) reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

## Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei zirrhotischen Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz wurden bei keinem pharmakokinetischen Parameter signifikante Abweichungen beobachtet. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten deshalb nicht erforderlich. Die Anwendung von Diacerein bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist jedoch kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Substanzen mit ähnlicher Struktur (Anthrachinonderivate).
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Kinder und Jugendliche
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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 Farbreaktionen beruhen (Streifen-tests im Harn z.B. auf Glukose) verfälschen.

Da die Verfärbung des Urins eine Mikrohämaturie maskieren kann, sollte vorsichtshalber einmal jährlich die Nierenfunktion (inkl. Harnsediment) geprüft werden.

Diacerein kann Durchfälle auslösen, dabei kann es zu einer ausgeprägten Hypokaliämie kommen, besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika (Schleifendiuretika, Thiazide) und/oder herzwirksamer Glykoside (Digitoxin, Digoxin) geboten, da die Gefahr von Arrhythmien erhöht wird.

Patienten mit der seltenen, hereditären Galaktoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glukose-Galaktosemalabsorption sollten VERBORIL nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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,

Fenbrufen, Fluriprofen, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulindac, Tenoxicam, Natriumvalproat, Phenytoin, Tolbutamid, Glibenclamid oder Chlorpropramid festgestellt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Diacerein und des H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten Cimetidin führt zu keiner signifikanten Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Rhein im Plasma und Urin.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Das Verwenden von VERBORIL in der Schwangerschaft ist aufgrund fehlender Daten kontraindiziert (siehe Abschnitt. 4.3 „Gegenanzeigen“ und 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

##### Stillzeit

Diacerein, kann, wie andere Arzneistoffe der gleichen Gruppe (Antrachinone), in die Muttermilch übergehen, wenn auch in geringen Mengen. 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**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Diacerein beobachtet.

Die Nebenwirkungen 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 ( $< 1/10.000$ ).

##### *Erkrankung des Gastrointestinaltrakts:*

Sehr häufig: Diarrhö (27,9%), Bauchschmerzen (12,2%)

Häufig: Weiche Stühle, häufiger Stuhlgang (6,0%)

Gelegentlich: Flatulenz (1,9%)

Diese Effekte klingen normalerweise nach 2 -3 Wochen wieder ab.

Selten wurden während Colonoskopien Fälle von Pigmentierung der Rektum- und Colonschleimhaut (*Pseudomelanosis coli*) beobachtet.

Im Gegensatz zu nicht steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln zeigte Diacerein kein ulzerogenes Potential im Magen-Darmtrakt.

##### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege:*

Sehr häufig: Verfärbung des Urins (10.0%)

(siehe auch 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

##### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

Pruritus

##### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*

Kopfschmerzen

## 4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung kann schwerer Durchfall auftreten. Als Sofortmaßnahme kann Elektrolytkontrolle und –substitution empfohlen werden.

## 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- $\alpha$ ), 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) an insgesamt 507 Patienten auch für die klinische Anwendung 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  $\mu\text{g/ml}$ . 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% als sulfatierte und glukuronidierte Form ausgeschieden wird.

Eine wiederholte Applikation von Diacerein führt zu einer geringfügigen Kumulation. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance < 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 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

### **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 tierexperimentelle 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 Lagerungshinweise**

Trocken und nicht über Raumtemperatur (bis 25°C) lagern.

Lichtschutz erforderlich. Arzneimittel daher in der Außenverpackung aufbewahren .

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/PVC Blisterstreifen.

Packungsgrößen: 20, 30, 50 und 60 Kapseln.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

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

## **7 INHABER DER ZULASSUNG**

Zulassungsinhaber: TRB Chemedica (Austria) GmbH, A-1090 Wien, Porzellangasse 56/2/4,  
Tel: 0043/1/319 25 80/11, Fax: 0043/1/319 25 80/10,  
e-mail: [office@trbchemedica.at](mailto:office@trbchemedica.at)

Hersteller: MADAUS GmbH, D-51101 Köln, Deutschland  
Tel: 0049 (0)2 218998/0, Fax: 0049 (0)2 218998/701  
e-mail: [info@madaus.de](mailto:info@madaus.de)

MADAUS S.A., E- 08038 Barcelona, Spanien  
Tel: 0034 93 298 8200, Fax: 0034 93 332 1652  
e-mail: [info@madaus.es](mailto:info@madaus.es)

## **8 ZULASSUNGSNUMMER**

1-24325

## **9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

09.01.2002

## **10 STAND DER INFORMATION**

September 2006

### **ABGABE**

Rp, apothekenpflichtig