



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DIACEREINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos.

**Código ATC:** M01AX21.

### 3.1. Farmacodinamia

La diacereína inhibe la producción de interleuquina-1 y 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). Los estudios clínicos mostraron que diacereína es eficaz en mejorar los signos y síntomas de la osteoartritis y artrosis (dolor y función articular). Así mismo, los estudios evidenciaron 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.

### 3.2. Farmacocinética

#### 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<sub>máx</sub>) del orden de los 8 - 10 µg/mL de reína libre.

Los valores de T<sub>máx</sub> fueron de 1,8 - 2,0 horas después de la administración a voluntarios sanos en ayunas.

La ingestión simultánea de una comida estándar induce un retraso en el proceso de absorción y prolonga el T<sub>máx</sub>, 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Distribución**

Casi la totalidad de la reína no conjugada (más del 99%) se halla unida a las proteínas plasmáticas, 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**

Diacereína se metaboliza muy rápidamente (sobre todo pre-sistemicamente) a reína, y ésta se conjuga con diferencias cuantitativas en cada especie.

### **Eliminación**

La vida media 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 (glucuronidos 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  $C_{máx}$  y AUC de reína libre y total fueron proporcionales a la dosis administrada.

## **Farmacocinética en grupos especiales de pacientes**

### **Insuficiencia hepática:**

En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve y moderada, no se encontraron desviaciones estadísticamente significativas de ninguno de los parámetros farmacocinéticos de la reína, obtenidos a partir de las determinaciones de la concentración plasmática o urinaria, en comparación con el grupo de referencia de sujetos sanos de edad similar. En consecuencia, no es necesario efectuar ajustes de la dosis de diacereína en estos pacientes.

### **Insuficiencia renal:**

Por otra parte, la comparación entre sujetos sanos y pacientes renales demostró que existía un incremento altamente significativo del AUC y de la vida media 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%.

Finalmente, 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 vida media 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, la dosis para personas de mayor edad es la misma que para los adultos más jóvenes.





### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios de toxicidad aguda con administración oral del fármaco a roedores, pusieron de manifiesto una DL50 superior a los 2.000 mg/kg. El síntoma clínico principal fue la diarrea. La diacereína no influyó en modo alguno sobre la reproducción, ni resultó teratogénica 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.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de la osteoartritis.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

**Adultos:** 50 mg cada 12 horas.

El tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2 - 4 semanas de tratamiento, incrementándose posteriormente a 100 mg/día.

### 5.2. Dosis máxima

Adultos: 100 mg/día

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

En los sujetos con insuficiencia renal moderada la dosis diaria deberá reducirse en un 50% de la recomendada para los adultos. Sin embargo, en aquellos con un grave deterioro de la función renal, el empleo de la diacereína está contraindicado.

#### Insuficiencia hepática

No debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática.

#### Edad avanzada (mayores de 65 años)

No se recomienda su uso a partir de los 65 años.

#### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

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.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

La dosis habitual recomendada es de 1 cápsula de 50 mg dos veces al día, tomada por vía oral por la mañana y por la noche durante o después de las comidas.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

No obstante, para favorecer la tolerancia del preparado por la posible aparición de heces blandas, en algunos casos puede ser recomendable iniciar el tratamiento durante la primera semana con la mitad de la dosis diaria recomendada (1 cápsula una vez al día), para después, a partir de la segunda semana, alcanzar la dosis recomendada de dos cápsulas de diacereína al día).

Diacereína 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 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.

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

#### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Diarrea, deposiciones blandas y dolor abdominal.

Frecuentes: Pigmentación de la mucosa recto-cólica (melanosis cólica).

#### **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes: Oscurecimiento del color de la orina relacionado con la estructura del fármaco que carece de relevancia clínica

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Prurito, eccema y erupción cutánea.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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 mínimo de 2 horas entre la toma de cualquiera de estos preparados y diacereína. 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.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Diacereína presenta un inicio lento de la acción, pero sus efectos perduran por lo menos durante 2 meses después de que se haya suprimido el tratamiento. Debe tomarse ininterrumpidamente durante como mínimo un mes para empezar a observar sus efectos beneficiosos.

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 cada paciente, realizándose periódicamente pruebas del funcionalismo renal.

Debido al riesgo de diarrea severa y las complicaciones que pueden presentarse:

- No se recomienda el uso de diacereína a partir de los 65 años.
- El tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2 - 4 semanas de tratamiento, valorando la tolerancia del tratamiento por el paciente. Posteriormente, se debe incrementar a la dosis recomendada de mantenimiento de 100 mg/día.
- El tratamiento debe suspenderse en el momento en que el paciente presente diarrea.

La diacereína no debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática, y debe vigilarse la aparición de signos y síntomas de alteración hepática a lo largo del tratamiento.

La diacereína únicamente debe indicarse para el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla y cadera y por médicos con experiencia en el manejo de esta patología

### 8.2. Embarazo

Las investigaciones realizadas en ratas, ratones y conejos no han revelado signos de teratogenicidad ni de genotoxicidad.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Además, la diacereína tampoco ha demostrado efecto alguno sobre el parto o el desarrollo posnatal de las crías. 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 durante el embarazo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### 8.3. Lactancia

Diacereína y 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 durante el periodo de lactancia.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a diacereína o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

Obstrucción o pseudoobstrucción intestinal.

Insuficiencia hepática y renal graves.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

En caso de sobredosis puede producirse diarrea masiva, con el consecuente desbalance hidroelectrolítico.

### 10.2. Tratamiento

Hospitalizar al paciente

Como medida inmediata puede recomendarse la reposición hidroelectrolítica.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: ORAL

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia medica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

**CONTRAINDICACIONES:**

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2018



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

