

Tagállam (EU/EGT)	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett megnevezés	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Spanyolország	LABORATORIOS NORMON S.A. Ronda de Valdecarrizo, 6 28760 Tres Cantos (Madrid) Spain	DIACEREINA NORMON 50 mg cápsulas duras EFG	50 mg	kemény kapszula	orális alkalmazás
Spanyolország	IBERMEDGEN S.A. Ronda de Valdecarrizo, 6 28760 Tres Cantos (Madrid) Spain	DIACEREINA PANLUETOL 50 mg cápsulas duras EFG	50 mg	kemény kapszula	orális alkalmazás
Spanyolország	MG PHARMA 8, Rue Bellini 75116 Paris France	REINART 50 mg cápsulas duras EFG	50 mg	kemény kapszula	orális alkalmazás

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A CMDh megvizsgálta a PRAC alábbi, a diacerein tartalmú gyógyszerekre vonatkozó módosított, 2014. július 10-i végleges ajánlását, és egyetértett az alábbiak szerinti ajánlással:

A diacerein tartalmú gyógyszerek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A diacerein az oszteoarthritisz elhúzódó hatású, tüneti gyógyszerei (*symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis*, SYSADOA) közé tartozik. Bár a hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, eltér a nem szteroid gyulladásgátlóktól (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), mivel nem gátolja a prosztaglandin szintézist, és nem befolyásolja annak szintjeit. A diacerein és aktív metabolitja, a rein antrankinon származékok. Úgy gondolják, hogy a diacerein azáltal hat, hogy gátolja/csökkenti az interleukin-1 β hatásait, amely az ízületi porcdestrukció és a szinoviális gyulladás folyamatában részt vevő fehérje (Yaron M *et al.*, 1999; Alvarez Soria *et al.*, 2008; Legendre F *et al.*, 2009).

A diacerein főként az oszteoarthritisz (OA) száján át történő kezelésére volt javallott. Ez egy krónikus degeneratív ízületi betegség, amely nagyon gyakori az idősödő populációban. Az oszteoarthritisz fő tünetei a fájdalom és az érintett ízületek funkcionális korlátozottsága. A korrekt diagnózisnak klinikai és radiológiai kritériumai vannak. Általánosságban a kezelés részét képezik a nem farmakológiai terápiák, mint amilyen a súlykontroll, a fizioterápia, a testmozgás és a betegek oktatása, valamint a farmakológiai beavatkozások. A SYSADOA szereknek az OA farmakológiai kezelésében betöltött szerepéről nincs egyetértés. Általában a terápiában játszott szerepüket kiegészítőnek tekintik a fájdalomcsillapítók és a gyulladáscsökkentők mellett.

2012-ben a francia nemzeti illetékes hatóság (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) kezdeményezte a diacerein tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljának felülvizsgálatát, kiemelve a nagyon gyakori emésztőrendszeri betegségek, májgyulladás és súlyos bőrreakciók előfordulását a diacereinnel kezelt betegeknél. Továbbá a klinikai vizsgálatok és a szakirodalmi adatok alapján az oszteoarthritisz tüneti kezelésében a hatékonyság gyengének bizonyult, kevésbé befolyásolta a fájdalmat és a funkcionális tüneteket, és nem eredményezte az NSAID szükséglet csökkenését a diacereinnel kezelt betegeknél.

A fentiekre tekintettel az ANSM felkérte a PRAC-ot, hogy adjon ajánlást a diacerein tartalmú gyógyszerek előnyeiről és kockázatairól az engedélyezett javallatokban, valamint arról, hogy ezen gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

Hatékonysági kérdések

A fenti betérjesztési eljárás részeként a PRAC áttekintette az összes rendelkezésre álló adatot a diacerein tartalmú gyógyszerek hatékonyságára vonatkozóan.

A diacerein fájdalomra és az ízületek fizikai funkcionalitására gyakorolt hatását primer végpontként számos vizsgálatban tanulmányozták. A diacerein szerkezetmódosító hatásait, valamint az NSAID megtakarító hatását (másodlagos végpont) szintén értékelték néhány vizsgálatban.

Az utóbbi 20 évben végzett kettős vak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatok heterogén eredményeket mutattak, amit magyarázhat az ilyen típusú javallatokban megjelenő, általában magas placebo hatás. Összességében a vizsgálatok mérsékelt, de statisztikailag szignifikáns hatást igazoltak a fájdalom és a fizikai funkcionalitás területén. Ugyanakkor annak ellenére, hogy a diacereinnel végzett klinikai vizsgálatok tervezett metodológiai tulajdonsága volt a kettős vakság, kétségesnek tartották, hogy a gyakorlatban is megvalósították a vakságot, figyelembe véve a diacerein által kiváltott igen

feltűnő hatásokat (vizelet elszíneződés, hasmenés). Ezt a problémát egyik vizsgálat sem érintette. Továbbá statisztikai szempontból problémásnak tekintették a hiányzó adatokat és azok kezelését.

A diacereinrel végzett klinikai vizsgálatok különböző metaanalíziseiből nyert bizonyítékok igazolták a diacerein kismértékű előnyös hatását a térd és a csípő oszteoartritiszének kezelésében a klinikai vizsgálatok metaanalíziseibe történő beválasztásának különböző kritériumai mellett. Ugyanakkor a vizsgálatok minősége heterogén volt, és nem lehetett kizárni a publikációs elfogultságot, mivel kizárólag a vállalatok által szponzorált, publikált és nem publikált vizsgálatokat választottak be a szisztematikus áttekintésekbe.

Az OA-ban a szerkezeti progressziót vagy a betegségmódosító tulajdonságokat értékelő fő vizsgálatok (i. Echodiah vizsgálat (Dougados et al. 2001), amelyben 255 beteg kapott diacerein kezelést és 252 beteg placebót 3 évig; és ii. Pham vizsgálat (2004), amelyben 85 beteg kapott diacereint és 85 beteg placebót 1 éven keresztül) nem eredményeztek meggyőző bizonyítékokat a diacerein hatékonysága tekintetében a fájdalomra vagy a fizikai funkcionalitásra vonatkozóan. Továbbá a vizsgálatot végzők egyik esetben sem jelentettek különbséget a csoportok között a fájdalomcsillapító fogyasztás vonatkozásában. Csupán a Dougados vizsgálatban igazolták a hatékonyságot az OA szerkezeti progressziója vagy a betegség módosító tulajdonságok vonatkozásában a diacerein előnyös hatásaival kapcsolatos változókban. A második klinikai vizsgálatban a diacerein az egyik kontroll csoportban szerepelt egy olyan vizsgálatban, amelyben az intraartikuláris (ízületbe adott) hialuronsav injekció hatását szándékozták alátámasztani az OA progressziójában, ami nem sikerült. A rendelkezésre álló adatok ezért nem elégségesek ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni oszteoartritiszben a diacerein szerkezetmódosító hatásait illetően, és nem álltak rendelkezésre adatok a műtét késleltetése tekintetében a diacerein lehetséges hatására vonatkozóan.

Végül számos kettős vak, randomizált klinikai vizsgálat elemezte másodlagos végpontként a diacerein állítólagos NSAID megtakarító hatását. Csupán egyetlen vizsgálatban mutattak ki csökkenést az NSAID szükségletben, ezért a diacerein NSAID megtakarító hatását nem lehetett bizonyítani. Ugyanakkor elismerték, hogy a nyolc klinikai vizsgálatból négyben igazoltak paracetamol megtakarító hatást.

Biztonságossági kérdések

A PRAC áttekintette a klinikai vizsgálatokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó összes rendelkezésre álló adatot a diacerein tartalmú gyógyszerek biztonságosságára vonatkozóan, különösen a májtoxicitással, gasztrointesztinális eltérésekkel és bőrelváltozásokkal kapcsolatosan.

A diacerein, ahogy más antrakinon származékok is, májkárosító hatással bír, amelynek hatásmechanizmusa ismeretlen. Bár megállapították, hogy a klinikai vizsgálatokból származó adatok nem mutattak szignifikáns különbséget a májelváltozások terén a diacerein és a placebo csoport között, ha kialakult májbetegség, az legtöbbször a diacerein csoportban jelentkezett. Továbbá a hepatikus reakciókra utaló bizonyítékokról számoltak be, ideértve az akut májkárosodást is. A jelentett gyógyszer-mellékhatások hozzávetőleg 10%-ban májelváltozások voltak, és az esetek több mint 68%-ában a diacerein volt az egyetlen gyanús gyógyszer. Ezenfelül két esetben súlyos aggályok merültek fel: egy esetben halálos kimenetű májgyulladás, amelynél a diacereinen kívül nem találtak más okot a hepatitiszre; és egy esetben akut májgyulladás sokatmondó időbeli lefolyással és egyéb magyarázat hiányával.

A gasztrointesztinális elváltozások kockázatát illetően a hasmenés gyakori és várható reakció volt a diacerein kezelésnél. Klinikai vizsgálatokban hashajtó hatást figyeltek meg a diacereinrel kezelt betegek akár 50%-ánál. Egyes vizsgálatokban a diacerein kezelés alatt hasmenést tapasztaló betegek

25%-ánál alakult ki krónikus hasmenés, amely több mint 4 hétig fennálló hasmenést jelentett. A klinikai vizsgálatokban a hasmenés miatti magas kiesési arány azt mutatta, hogy a kezelés elfogadhatósága rosszabb volt a diacerein csoportban, mint a placebo csoportban.

A spontán beszámolókból a súlyos gasztrointesztinális esetek egynegyede hasmenéssel függött össze. A PRAC azt is megállapította, hogy a spontán beszámolókból súlyos hasmenéses esetekről tettek jelentést, amelyek dehidrációval és elektrolit eltérésekkel társultak. Néhány esetben beszámoltak a hasmenés további kivizsgálása céljából történt kórházi beutalásról is. Ez aggasztotta a PRAC-ot, és meg kell jegyezni, hogy ezek a kivizsgálások a betegeket invazív vizsgálatoknak (például vastagbéltükrözés és biopszia) vetették alá. Továbbá a hasmenés kezelése tüneti terápiának is kitehette a betegeket.

Végül a bőrelváltozások kockázatát illetően a diacerein vonatkozásában biztonságossági aggályok merültek fel, miután egy esetben halálos kimenetelű toxikus epidermális nekrolízisről számoltak be, ahol az esemény hátterében a diacerein volt a leginkább gyanúsított gyógyszer. A jelen felülvizsgálat azt mutatta, hogy a klinikai vizsgálatokban a bőrkéreg, a viszketés és az ekcéma volt a leggyakrabban jelentett bőrreakció, de a rendelkezésre álló, forgalomba hozatal utáni adatok eritéma multiforme, Stevens-Johnson szindróma (SJS) és [toxikus epidermális nekrolízis](#) (TEN) eseteire derítettek fényt. A fenti esetekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok korlátozottsága miatt a PRAC nem tudott következtetést levonni ezen kockázatot illetően, azonban a diacerein bőrtotoxicitását nem lehetett kizárni.

Összefoglalva, a felülvizsgálat azt állapította meg, hogy a diacerein esetében leggyakrabban jelentett reakciók a várakozásoknak megfelelően gasztrointesztinális eltérések voltak, különösen hasmenés, amely gyakran súlyos volt, és olyan szövődményekhez vezetett, mint például a dehidráció és a folyadék- és elektrolit-háztartás zavarai. Továbbá beszámoltak a májenzimek emelkedéséről is, valamint súlyos esetekről, ideértve egy halálos kimenetelű hepatikus reakciót egy diacereinrel kezelt betegnél.

Előny-kockázat profil

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott, átfogó adatok vizsgálatát követően a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a diacerein tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvezőtlen a jelenleg engedélyezett javallatokban.

Felülvizsgálati eljárás

Miután a PRAC 2013. novemberben tartott ülésén elfogadták a PRAC ajánlását, a forgalomba hozatali engedélyek két jogosultja egyet nem értését fejezte ki a felfüggesztésre vonatkozó eredeti ajánlással kapcsolatosan. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai úgy vélték, hogy megfelelő adatok állnak rendelkezésre, amelyek alátámasztják a diacerein hatékonyságát a csípő és a térd oszteoarthritisének tüneti kezelésében, és további kockázatminimalizáló intézkedéseket javasoltak a diacereinrel kapcsolatos hasmenés kockázatának és a hepatikus reakciók potenciális veszélyének csökkentésére.

A PRAC megerősítette, hogy megvizsgálta a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott adatok összességét az eredeti betérjesztési eljárás összefüggésében. Ennek dacára, valamint a lehetséges kockázatminimalizáló intézkedések vonatkozásában a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által tett új javaslatok fényében a PRAC elvégezte a rendelkezésre álló adatok újabb értékelését a felülvizsgálat összefüggésében.

A PRAC elismerte, hogy bár sem a rendelkezésre álló, randomizált klinikai vizsgálatok, sem pedig a metaanalízisek nem voltak hibátlanok, a fájdalomcsillapítás és a funkciókorlátozottság végpontjaiban a

klinikai vizsgálatok mérsékelt és statisztikailag szignifikáns hatást igazoltak a diacerein esetében. Továbbá a metaanalízisek megerősítették a diacerein kismértékű, de konzisztensen előnyös hatását az OA tüneteire. A diacerein késleltetett hatású, és nem javasolható gyorsan progrediáló csípő oszteoarthritisben szenvedő betegeknél, mivel náluk gyengébb lehet a válasz a diacereinre. Megismételték, hogy a bemutatott vizsgálatokban nem igazolták OA-ban a diacerein szerkezetmódosító hatását a porcra, illetve a hosszú távú hatékonyságot, ugyanakkor három vizsgálatban áthúzódó hatást mutattak ki. Továbbá a korábbi értékelésnek megfelelően paracetamol megtakarító hatást (nyolc vizsgálatban) és NSAID megtakarító hatást (egy vizsgálatban) észleltek, azonban a bizonyítékok alátámasztására további kutatásra lenne szükség.

A diacerein biztonságossági profilját illetően megállapították, hogy a klinikai vizsgálatokban a diacerein előírás szerinti (100 mg/nap) alkalmazása esetében a leggyakrabban jelentett szövődmény a laza széklet és a hasmenés volt, ideértve a súlyos hasmenést is. Azt is megállapították, hogy az esetek többségében a diacerein által kiváltott hasmenés röviddel a kezelés megkezdését követően jelentkezett, és a kezelés felfüggesztését követően reverzibilisnek tűnt. Beszámoltak hepatikus reakciókról, beleértve a tüneteket okozó akut májkárosodást és egy esetben halálos kimenetelű fulmináns májgyulladás. Ezen kockázatok minimalizálása érdekében számos intézkedést javasoltak. Ezek közé tartozott a kezelés megkezdésekor az adagolási javaslat csökkentése, valamint újabb intézkedések, például ellenjavallat májbetegségben szenvedő betegek esetében, hasmenés jelentkezésekor a kezelés felfüggesztésére vonatkozó erős javaslat, és korlátozás a 65 éves vagy idősebb betegeknél történő alkalmazás esetén. Továbbá a gasztrointesztinális kockázat és a hepatikus reakciók potenciális veszélye miatt a PRAC mérlegelte a felírási jogosultság korlátozását az oszteoarthritis kezelésében tapasztalattal rendelkező szakorvosokra.

Az adagolást illetően, mivel néhány betegnél laza széklet vagy hasmenés jelentkezhet a kezelés első néhány hetében a napi két kapszula bevitelét követően, tanácsos a kezelést a javasolt napi dózis felével, vagyis napi egy kapszula (50 mg) diacereinnel megkezdeni. Az átmeneti hasmenést többségében az első 2-4 hétben jelentették, és úgy tűnik, a diacerein hashajtó tulajdonságai dózisfüggőek. Megállapították, hogy a napi 50 mg adaggal kezelt betegeknél a primer kritérium, a mozgásra jelentkező fájdalom analóg vizuális skálán (VAS) való értékelése során kedvező hatásokat mutattak ki. Ráadásul egy, a diacerein kétféle terápiás alkalmazási rendjének (szokásos kezelés, azaz napi kétszer 50 mg három hónapon át, szemben a progresszív kezeléssel, azaz napi egyszer 50 mg egy hónapon át, majd napi kétszer 50 mg két hónapon át) hatásosságát és tolerálhatóságát összehasonlító vizsgálat szerint a hasmenést tapasztaló betegek aránya kb. 10%-kal csökkent a napi egyszer 50 mg-mal, majd napi kétszer 50 mg-mal kezelt csoportban a titrálás nélküli csoporttal összehasonlítva.

A PRAC úgy vélte, fontos, hogy a betegek abba hagyják a diacerein kezelést, amint hasmenés jelentkezik, hogy megelőzzék a hasmenés szövődményeit, például a dehidrációt és a hipokalémiát. Továbbá szükségesnek tartották az azon betegeknek szánt figyelmeztetést, akik egyidejűleg diuretikumot, szívglikozidot vagy hashajtót szednek. Azt is megállapították, hogy a diacerein a továbbiakban ne legyen javasolt 65 éves vagy idősebb betegek számára, mivel ez a betegcsoport sebezhetőbb a hasmenés szövődményei vonatkozásában. Megállapítást nyert, hogy a csípő és a térd oszteoarthritisze gyakrabban fordul elő az idősebb populációnál. Ezért a diacerein továbbra is reális alternatíva egyes betegek esetében a csípő és a térd oszteoarthritisének tüneti kezelésében, de óvatosságra van szükség, és hasmenés jelentkezése esetén a betegeknek a kezelést abba kell hagyniuk.

A lehetséges hepatikus reakciókat illetően számos hepatikus szövődményről számoltak be, ideértve a súlyos hepatikus reakciókat, és egy esetben halálos kimenetelű májgyulladást jelentettek. A PRAC azon a véleményen volt, hogy a diacereint ellenjavalltá kell nyilvánítani fennálló és/vagy korábbi májbetegség esetén, valamint a kezelés megkezdése előtt el kell végezni a betegek szűrővizsgálatát az aktív májbetegség főbb okai szempontjából. A terméktájékoztatónak tükröznie kell a májkárosodás

jeleinek ellenőrzésére vonatkozó ajánlást, és óvatossággal kell eljárni, ha a diacereint egyidejűleg más, májkárosodással társuló gyógyszerekkel alkalmazzák. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy a diacerein kezelés ideje alatt korlátozzák az alkoholfogyasztást. Továbbá fel kell függeszteni a diacerein kezelést, ha májenzim emelkedést vagy májkárosodásra utaló jeleket vagy tüneteket észlelnek. A kezelés megkezdésekor a betegek megfelelő szűrésének biztosítása érdekében a PRAC azt is javasolta, hogy a diacerein kezelést csak az oszteoarthritisz kezelésében tapasztalattal rendelkező szakorvos kezdhesse meg.

Továbbá a PRAC úgy vélte, hogy minden évben frissített időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtására lenne szükség. További kockázatminimalizáló intézkedések megtételét kockázatkezelési terv keretében nem tartották szükségesnek.

Általános előny-kockázat profil

A diacerein biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összessége alapján, valamint az értékelés és a felülvizsgálati eljárás során javasolt kockázatminimalizáló intézkedések mérlegelését követően a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a diacerein tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad az oszteoarthritisz tüneti kezelésében a terméktájékoztató módosítása és a vonatkozó feltételek betartása mellett.

A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a diacerein tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC áttekintette a diacerein tartalmú gyógyszerek hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó összes rendelkezésre álló adatot, különösen a hepatotoxicitás, a gasztrointesztinális elváltozások és a bőrreakciók kockázatával kapcsolatosan a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott adatokat.
- A PRAC megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott, a felülvizsgálatra vonatkozó indokokat.
- A PRAC úgy vélte, hogy a diacerein alkalmazását alátámasztó, rendelkezésre álló adatok mérsékelt, de statisztikailag szignifikáns hatást igazoltak a térd és a csípő oszteoarthritiszének kezelésében, késleltetett hatással. Ugyanakkor a diacerein kezelés nem javasolt gyorsan progrediáló csípő oszteoarthritiszben szenvedő betegeknél, mivel náluk gyengébb lehet a válasz a diacereinre.
- A PRAC úgy vélte, hogy a preklinikai vizsgálatokból, klinikai vizsgálatokból, forgalomba hozatal utáni spontán esetbeszámolókból, illetve a publikált szakirodalomból származó, rendelkezésre álló adatok azt igazolták, hogy a diacerein tartalmú gyógyszerek alkalmazása biztonságossági aggályokkal, például gyakori súlyos hasmenéssel és potenciálisan súlyos hepatotoxicitással társul. A bőrreakciók kockázatát nem lehetett kizárni.
- A PRAC úgy vélte, hogy számos újabb intézkedést kell bevezetni ezen kockázatok minimalizálására. Ezek közé tartozott a kezelésnek a normál napi adag felével való megkezdésére vonatkozó javaslat, ellenjavallat korábbi és/vagy fennálló májbetegség esetében, valamint hasmenés jelentkezésekor a kezelés felfüggesztésére vonatkozó világos javaslat. Ezenfelül a diacerein a továbbiakban nem javasolt 65 év feletti betegek részére. Továbbá a gasztrointesztinális kockázat és a hepatikus reakciók potenciális veszélye miatt a

PRAC szükségesnek tartotta, hogy a felírási jogosultságot az oszteoarthritisz kezelésében tapasztalattal rendelkező szakorvosokra korlátozzák. Végezetül szükségesnek tartották a bőrreakciók veszélyére vonatkozó információ feltüntetését az alkalmazási előírásban.

- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a diacerein tartalmú gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatos súlyos hasmenés kockázata és a potenciálisan súlyos hepatikus reakciók előfordulása csökkenthető a fent említett kockázatminimalizáló intézkedésekkel, amelyeket bele kell foglalni az alkalmazási előírásba, és megfelelően ellenőrizni kell az éves időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásával.

Következésképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az I. mellékletben felsorolt, diacerein tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató módosításai és a IV. mellékletben szereplő feltételek mellett.

CMDh álláspont

A 2014. március 6-i végleges PRAC-ajánlás, továbbá a módosított végleges PRAC-ajánlás áttekintése után a CMDh egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával. Ugyanakkor a CMDh úgy vélte, hogy néhány változtatás szükséges az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban, hogy jobban tükrözzék a PRAC ajánlásokat, illetve kisebb eltérések javítása céljából. A PRAC javasolta a diacerein tartalmú gyógyszerek alkalmazásának mellőzését a 65 évesnél idősebb betegeknél, de nem tekintette ezt ellenjavallatnak. A CMDh ezért úgy vélte, hogy ennél a betegcsoportnál a javasolt adagra vonatkozóan meglévő információkat nem szabad törölni az alkalmazási előírás 4.2 pontjából és a betegtájékoztató 3. pontjából.

A CMDh egyetértett a PRAC-kal abban is, hogy az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket évente nyújtsák be. Az adatok zárásának új, megállapodás szerinti időpontja (DLP) 2014. december 31., amely valamennyi diacerein tartalmú gyógyszer vonatkozásában szerepelni fog az uniós referencia-időpontok listájában (EURD lista).

A CMDh a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján megvizsgálta a PRAC 2014. július 10-i módosított végleges ajánlását, és kialakította álláspontját a diacerein tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek módosításáról, amelyhez a terméktájékoztató módosításait a III. melléklet tartalmazza, a IV. mellékletben szereplő feltételek mellett.