

II priedas
Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Apsvarsčiusi galutinę pataisytą Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2014 m. liepos 10 d. nuomonę dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) sutinka su šia toliau pateikiama rekomendacija:

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Diacereinas yra simptominiam gydymui skirtas lėtai veikiantis vaistas nuo osteoartrito (SGLVVO, angl. *symptomatic slow acting drug in osteoarthritis* (SYSADOA)). Nors šio vaisto veikimo mechanizmas ne visiškai ištirtas, jis skiriasi nuo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), nes neslopina prostaglandino sintezės ir neturi poveikio jo koncentracijai. Diacereinas ir jo aktyvusis metabolitas reinas yra antrakinonų dariniai. Manoma, kad diacereinas blokuoja arba slopina interleukino 1 β – baltymo, kuris dalyvauja sąnario kremzlės irimo ir sinovijos uždegimo procese, – veikimą (Yaron M et al., 1999; Alvarez Soria et al., 2008; Legendre F et al., 2009).

Dažniausiai diacereinas buvo skiriamas geriamųjų vaistų nuo osteoartrito (lėtinės degeneracinės sąnarių ligos, kuria dažnai sergama senstant) forma. Pagrindiniai osteoartrito požymiai – pažeistų sąnarių skausmas ir funkcinė negalia. Tiksli diagnozė nustatoma remiantis ir klinikiniais, ir radiologiniais kriterijais. Apskritai, gydant osteoartritą, taikomos nefarmakologinės terapijos priemonės, pvz., kontroliuojamas pacientų svoris, jiems taikoma fizinė terapija ir platinama pacientams skirta šviečiamoji informacija, ir taikoma farmakologinė intervencija. SGLVVO reikšmė taikant farmakologinį osteoartrito gydymą vertinama nevienodai. Iš esmės terapijoje šis vaistas laikomas analgetikus ir vaistus nuo uždegimo papildančia priemone.

2012 m. Prancūzijos nacionalinės kompetentingos institucijos (pranc. *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, ANSM) iniciatyva pradėta vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, naudos ir rizikos santykio peržiūra, kurios metu atkreiptas dėmesys į labai dažnų virškinimo sutrikimų, hepatito ir sunkių odos reakcijų atvejus diacereiną vartojančių pacientų populiacijoje. Be to (klinikiniai tyrimai ir bibliografiniai duomenys tai patvirtina), taikant simptominį osteoartrito gydymą, šis vaistas yra nelabai veiksmingas ir silpnai slopina skausmą bei funkcinis simptomus, o juo gydomų pacientų populiacijoje nenustatyta, kad NVNU būtų suvartojama mažiau.

Atsižvelgdama į tai, kas paminėta pirmiau, ANSM paprašė, kad PRAC pateiktų rekomendaciją dėl pagal įregistruotas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, naudos ir rizikos santykio ir pateiktų nuomonę, ar nereikėtų panaikinti šių vaistinių preparatų rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar šiuos rinkodaros leidimus reikėtų palikti.

Veiksmingumo klausimai

Po šio kreipimosi PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, veiksmingumą.

Diacereino poveikis sąnarių skausmui ir fizinei funkcijai keliuose tyrimuose buvo vertinamas kaip pirminės vertinamosios baigtys. Taip pat, keliuose tyrimuose buvo vertinamas struktūrinius pokyčius modifikuojantis diacereino poveikis ir jo poveikis poreikiui vartoti NVNU (antrinė vertinamoji baigtis).

Per pastaruosius 20 metų atliktų dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatai buvo nevienodi, tai galima paaiškinti stipriu placebo efektu, kuris paprastai pasireiškia esant tokioms indikacijoms. Apskritai, tyrimai patvirtino, kad diacereinas turi nestiprų, bet statistiškai reikšmingą poveikį skausmui ir fizinei funkcijai. Tačiau, nors klinikiniuose diacereino tyrimuose buvo numatyta

taikyti dvigubai aklią tyrimo metodą, suabejota, kad tyrėjams praktiškai pavyko tai padaryti, kadangi diacereinas turi labai gerai matomą poveikį (šlapimo spalvos pokytis, viduriavimas). Šis klausimas nespręstas nė viename tyrime. Be to, vertinant statistinę analizę, abejonių sukėlė trūkstami duomenys ir tai, kaip jie buvo tvarkomi.

Iš duomenų, surinktų atliekant įvairias su diacereinu atliktų klinikinių tyrimų metaanalizes, buvo matyti, kad diacereino nauda gydant kelio ir klubo sąnario osteoartritą yra nedidelė, o klinikiniai tyrimai į metaanalizes įtraukti taikant skirtingus kriterijus. Tačiau šių tyrimų kokybė buvo nevienoda ir negalima neatsižvelgti į tai, kad duomenys galėjo būti nepakankamai objektyvūs, kadangi į sisteminės peržiūras įtraukti tik tie publikuoti nepublikuoti tyrimai, kuriuos finansavo bendrovė.

Pagrindiniuose tyrimuose, kuriuose buvo vertinami osteoartrito sukeliami struktūriniai pokyčiai arba vaistinio preparato poveikis ligos eigai – i) tyrimą *Echodiah* (*Dougados et al*; 2001), kurį atliekant trejus gydymo metus 255 pacientai buvo įtraukti į diacereino, o 252 pacientai – į placebo atšaką, ir ii) *Pham* (2004) tyrimą, kurį atliekant vienus metus 85 pacientai buvo įtraukti į diacereino, o 85 pacientai – į placebo atšaką, – surinkti įtikinamų duomenų, kurie patvirtintų diacereino poveikio skausmui arba fizinei funkcijai veiksmingumą, nepavyko. Be to, abiem atvejais tyrimų autoriai nenustatė jokių analgetikų suvartojimo abiejose pacientų grupėse skirtumų. Tik *Dougados* tyrimo metu buvo įrodytas diacereino veiksmingumas pagal kintamuosius, susijusius su jo poveikiu osteoartrito sukeliams struktūriniais pokyčiams arba jo poveikiu šios ligos eigai. Antrame klininiame tyrime diacereinas buvo naudojamas vienoje iš kontrolinių grupių; šiuo tyrimu buvo siekiama įrodyti hialurono rūgšties injekcijų į sąnarį poveikį siekiant sulėtinti osteoartrito progresavimą, tačiau to nepavyko įrodyti. Todėl turimų duomenų nepakako išvadoms dėl struktūrinius pokyčius modifikuojančio diacereino poveikio padaryti, o duomenų, susijusių su galimu diacereino poveikiu siekiant atitolinti operaciją, nebuvo.

Galiausiai, atlikti keli dvigubai akli, atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo analizuojamas tariamas poreikį vartoti NVNU mažinantis diacereino poveikis (kaip antrinė vertinamoji baigtis). Sumažėjęs NVNU suvartojimas nustatytas tik viename tyrime, todėl poreikį vartoti NVNU mažinančio diacereino poveikio nebuvo galima patvirtinti. Tačiau pripažinta, kad keturi iš aštuonių klinikinių tyrimų patvirtino, jog diacereinas mažina poreikį vartoti paracetamolį.

Saugumo klausimai

PRAC peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir po pateikimo rinkai sukaupus duomenis apie preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino saugumą, visų pirma susijusius su hepatotoksiškumo bei virškinimo trakto ir odos sutrikimų rizika.

Diacereinas, kaip ir kiti antrakvinonų dariniai, turi toksinį poveikį kepenims. Šio poveikio mechanizmas neišaiškintas. Nors pastebėta, kad klinikinių tyrimų duomenys neparodė jokių reikšmingų kepenų sutrikimų skirtumų tarp diacereino ir placebo grupių, kai kepenų sutrikimai pasireiškė, dauguma atvejų jie buvo diacereino grupėje. Be to, užregistruota kepenų reakcijas, įskaitant ūmų simptominių kepenų pažeidimą, patvirtinančių duomenų. Maždaug 10 % užregistruotų nepageidaujamų reakcijų į vaistą buvo kepenų sutrikimai, ir daugiau kaip 68 % šių atvejų diacereinas buvo vienintelis įtariamas vaistas. Be to, didžiulį susirūpinimą sukėlė šie du atvejai: vienas mirtinas kepenų veiklos sutrikimo atvejis, kai be diacereino nepavyko nustatyti jokių kitų hepatito priežasčių, ir vienas ūmaus hepatito atvejis, kai įvykių seka leido susieti diacereiną su kepenų veiklos sutrikimu ir nepavyko rasti jokie kito paaiškinimo.

Kalbant apie virškinimo trakto sutrikimų riziką, viduriavimas buvo dažna ir numatyta diacereino sukeliama reakcija. Klinikiniuose tyrimuose vidurius laisvinantis diacereino poveikis pasireiškė iki 50 % šiuo vaistu gydomų pacientų. Kai kuriuose tyrimuose 25 % pacientų, kurie gydymo diacereinu

laikotarpiu viduriavo, pasireiškė ilgalaikis viduriavimas, t. y. jie viduriavo daugiau kaip 4 savaites. Didelis iš klinikinių tyrimų dėl viduriavimo pasitraukusių pacientų skaičius parodė, kad diacereino grupėje taikomas gydymas buvo mažiau priimtinas, nei taikomas placebo grupėje.

Ketvirtadalis sunkių virškinimo trakto sutrikimo atvejų, apie kuriuos pateikti spontaniniai pranešimai, susiję su viduriavimu. Be to, PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad spontaniniuose pranešimuose buvo aprašyti sunkūs viduriavimo atvejai, kai pacientams nustatyta dehidratacija ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimai. Taip pat pranešta apie keletą atvejų, kai pacientai buvo hospitalizuoti prasidėjusiam viduriavimui išsamiau ištirti. Tai privertė PRAC sunerimti. Reikia atkreipti dėmesį ir į tai, kad tiriant šiuos viduriavimo atvejus, pacientams buvo atliekami invaziniai tyrimai (t. y. kolonoskopija su biopsija). Be to, gydant viduriavimą, pacientams taip pat galėjo būti taikomas simptominis gydymas.

Galiausiai, kalbant apie odos sutrikimų riziką, dėl diacereino saugumo susirūpinta publikavus mirtiną toksinės epidermio nekrolizės atvejį, kadangi tuo atveju diacereinas buvo labiausiai tikėtina tokio reiškinių priežastis. Ši peržiūra parodė, kad klinikiniuose tyrimuose dažniausios nustatytos odos reakcijos buvo išbėrimas, niežėjimas ir egzema, tačiau iš turimų poregistraciniu laikotarpiu surinktų duomenų matyti, kad diacereiną vartojusiems pacientams nustatyta ir daugiaformės raudonės, Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejų. Dėl negausios turimos informacijos apie šiuos atvejus PRAC negalėjo padaryti išvados dėl šios rizikos, tačiau atmesti toksinio diacereino poveikio odai galimybės nebuvo galima.

Taigi, peržiūrėjus duomenis, nustatyta, kad dažniausios reakcijos, apie kurias pranešta vartojant diacereiną, buvo (kaip ir tikėtasi) virškinimo trakto sutrikimai, ypač viduriavimas, kuris neretai pasireiškė sunkia forma ir sukėlė komplikacijų, kaip antai dehidrataciją bei skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. Be to, užregistruota kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo atvejų ir sunkių kepenų reakcijų, įskaitant vieno diacereinu gydyto paciento mirtį.

Naudos ir rizikos santykis

Apsvarstęs visus rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodžiu pateiktus duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Pakartotinis nagrinėjimas

2013 m. lapkričio mėn. įvykusiame PRAC posėdyje patvirtinus PRAC rekomendaciją, du rinkodaros leidimo turėtojai pareiškė nepritariantys pirminei rekomendacijai sustabdyti minėtų preparatų rinkodaros leidimų galiojimą. Rinkodaros leidimo turėtojai laikėsi nuomonės, kad duomenų, patvirtinančių diacereino veiksmingumą taikant simptominių klubo ir kelio sąnario osteoartrito gydymą, pakanka, ir pasiūlė papildomas rizikos mažinimo priemones su diacereinu susijusiai viduriavimo ir galimai kepenų reakcijų rizikai sumažinti.

PRAC patvirtino, kad jo nariai apsvarstė visus duomenis, kuriuos rinkodaros leidimo turėtojai pateikė pagal pirminę kreipimosi procedūrą. Tačiau, atsižvelgdamas į naujas rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlytas galimas minėtos rizikos mažinimo priemones, PRAC nusprendė iš naujo įvertinti turimus duomenis.

PRAC pripažino, kad nors pateikti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai ir metaanalizės turi tam tikrų trūkumų, klinikiniai tyrimai – atsižvelgiant į vertinamąsias baigtis skausmo sumažėjimą ir funkcinę negalią – patvirtina nedidelį, bet statistiškai reikšmingą diacereino poveikį. Be to, metaanalizės patvirtino nedidelį, bet nuosekliai naudingą diacereino poveikį osteoartrito simptomams. Diacereinas pradeda veikti ne iš karto, todėl yra nerekomenduotinas pacientams, kuriems diagnozuotas sparčiai

progresuojantis klubo sąnario osteoartritas, nes jiems diacereinas gali būti ne toks veiksmingas. PRAC dar kartą pakartojo, kad pateikti tyrimai nepatvirtina diacereino poveikio osteoartrito sukeliams struktūriniais kremzlės pokyčiams ir jo ilgalaikio veiksmingumo, tačiau trys tyrimai patvirtino šio vaisto liekamąjį poveikį. Be to, kaip nustatyta anksčiau, nustatyta, kad diacereinas mažina poreikį vartoti paracetamolį (tai rodo aštuoni tyrimai) ir NVNU (tai patvirtina vienas tyrimas), tačiau šiam poveikiui įrodyti reikia papildomų tyrimų.

Dėl diacereino saugumo charakteristikų: atkreiptas dėmesys į tai, kad dažniausi reiškiniai, apie kuriuos pranešta diacereiną vartojant pagal nurodymus informaciniuose dokumentuose (po 100 mg per parą) klinikiniuose tyrimuose, buvo suskystėjusios išmatos ir viduriavimas, įskaitant stiprų viduriavimą. Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad dauguma atvejų diacereino sukeltas viduriavimas prasidėjo vos pradėjus gydymą, o gydymą nutraukus, baigėsi. Nustatyta kepenų reakcijų, įskaitant ūminį simptominių kepenų pažeidimą ir vieną mirtiną fulminantinio hepatito atvejį. Siekiant sumažinti šią riziką, pasiūlytos kelios priemonės, įskaitant vaisto dozės, kurią rekomenduojama vartoti gydymo pradžioje, sumažinimą, taip pat naujos priemonės, įskaitant draudimą vartoti diacereiną pacientams, sergantiems kepenų liga, primygtinę rekomendaciją nutraukti gydymą šiuo vaistu prasidėjus viduriavimui ir jo vartojimo apribojimą 65 metų ir vyresnių pacientų populiacijoje. Be to, atsižvelgdamas į virškinimo trakto sutrikimų riziką ir galimą kepenų reakcijų riziką, PRAC laikėsi nuomonės, kad išrašyti šio vaisto receptą reikėtų leisti tik osteoartrito gydymo patirties turintiems specialistams.

Dėl vaisto dozavimo: kadangi per pirmas kelias gydymo savaites vartojant po dvi kapsules per parą, kai kurių pacientų išmatos gali suskystėti arba jie gali pradėti viduriuoti, patariama gydymą pradėti nuo pusės rekomenduojamos paros dozės, t. y. vienos 50 mg diacereino kapsulės per parą. Dauguma trumpalaikio viduriavimo atvejų nustatoma per pirmas 2–4 savaites ir atrodo, kad vidurius laisvinantis diacereino poveikis priklauso nuo jo dozės. Atsižvelgta į tai, kad pacientų, kurie vartojo diacereiną po 50 mg per parą, vertinimo pagal pirminį kriterijų – judant juntamo skausmo vizualinės analogijos skalę (VAS) – rezultatai buvo palankūs. Be to, dviejų diacereino gydymo režimų veiksmingumo ir toleravimo lyginamajame tyrime (3 mėnesių įprastinis gydymo režimas (50 mg dukart per parą) buvo lyginamas su progresiniu gydymu (vieną mėnesį – 50 mg kartą per parą, po to – du mėnesius po 50 mg dukart per parą) dalis pacientų, kuriems pasireiškė viduriavimas, 50 mg kartą per parą ir po to po 50 mg dukart per parą gydymų pacientų grupėje buvo maždaug 10 proc. mažesnė nei grupėje, kurioje dozė nebuvo titruojama.

PRAC laikėsi nuomonės, jog svarbu, kad siekdami išvengti viduriavimo komplikacijų, kaip antai dehidratacijos ir hipokalemijos, pacientai nutrauktų gydymą vos prasidėjus viduriavimui. Be to, nuspręsta, kad būtina įspėti pacientus dėl tuo pat metu vartojamų diuretikų, širdį veikiančių glikozidų ar vidurius laisvinančių vaistų. Taip pat prieita prie išvados, kad diacereinas nebeturėtų būti rekomenduojamas 65 metų ir vyresniems pacientams, nes ši pacientų populiacija jautresnė viduriavimo komplikacijoms. Pripažįstama, kad kelio ir klubo sąnario osteoartritas dažniau pasireiškia vyresniems žmonėms. Todėl diacereinas vis dar yra svarbi kelio ir klubo sąnario osteoartrito simptominio gydymo alternatyva kai kuriems pacientams, tačiau jis turi būti vartojamas atsargiai ir, pasireiškus viduriavimui, gydymas turi būti nutraukiamas.

Dėl galimos kepenų reakcijų rizikos: užregistruoti keli kepenų reiškiniai, įskaitant sunkias kepenų reakcijas ir vieną mirtiną hepatito atvejį. PRAC laikėsi nuomonės, kad diacereiną reikėtų uždrausti vartoti pacientams, kuriems šiuo metu ir (arba) praeityje diagnozuota kepenų liga, ir kad prieš pradėdant gydymą, reikia atlikti pagrindinių aktyvios kepenų ligos priežasčių tyrimus. Preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti pateikta informacija, jog rekomenduojama stebėti, ar diacereinu gydomam pacientui nepasireiškia kepenų pažeidimo požymiai, ir kad diacereiną vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie siejami su kepenų pažeidimu, reikėtų imtis atsargumo priemonių. Pacientams reikia rekomenduoti gydymo diacereinu laikotarpiu apriboti alkoholio vartojimą. Be to, nustačius padidėjusią kepenų fermentų koncentraciją arba įtariamus kepenų pažeidimo

požymius ar simptomus, gydymą diacereinu reikia nutraukti. Siekdamas užtikrinti tinkamą pacientų stebėjimą gydymo pradžioje, PRAC taip pat rekomenduoja gydymą diacereinu leisti skirti tik osteoartrito gydymo patirties turintiems specialistams.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, kad periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PSUR) turėtų būti pateikiami kasmet. Nemanoma, kad rizikos valdymo plane reikia numatyti papildomas rizikos mažinimo priemones.

Bendras naudos ir rizikos santykis

Remdamasis visais turimais duomenimis apie diacereino saugumą ir veiksmingumą ir atsižvelgdamas į visas vertinimo ir pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, PRAC priėjo prie išvados, kad pagal simptominio osteoartrito gydymo indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, naudos ir rizikos santykis tebebus teigiamas, jeigu bus pakeisti jų preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos jų rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos.

PRAC rekomendacijos pagrindimas

Kadangi

- PRAC apsvaustė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis apie vaistų, kurių sudėtyje yra diacereino, veiksmingumą ir saugumą, visų pirma duomenis, susijusius su hepatotoksiškumo, virškinimo trakto sutrikimų ir odos reakcijų rizika, kuriuos rinkodaros leidimo turėtojai pateikė raštu ir žodžiu;
- PRAC apsvaustė rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodžiu pateiktas priežastis, dėl kurių buvo prašoma pakartotinai išnagrinėti turimus duomenis;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad turimi diacereino vartojimą pagrindžiantys duomenys patvirtina nedidelį, bet statistiškai reikšmingą šio vaisto poveikį gydant kelio ir klubo sąnario osteoartritą, kuris pasireiškia ne iš karto. Tačiau diacereinas nerekomenduojamas pacientams, kuriems diagnozuotas sparčiai progresuojantis klubo sąnario osteoartritas, nes jiems diacereinas gali būti ne toks veiksmingas;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad turimi ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų, poregistraciniu laikotarpiu gautų spontanių pranešimų apie pavienius atvejus ir literatūroje publikuoti duomenys patvirtina, jog preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, vartojimas susijęs su nerimą keliančiais saugumo klausimais, kaip antai dažniais stipraus viduriavimo atvejais ir galimo sunkaus toksinio poveikio kepenims atvejais; be to, negalima atmesti odos reakcijų galimybes;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog siekiant sumažinti šią riziką, reikia įgyvendinti kelias naujas priemones, įskaitant rekomendaciją gydymą pradėti nuo pusės įprastos vaisto paros dozės, draudimą šį vaistą vartoti pacientams, kuriems buvo ir (arba) šiuo metu yra diagnozuota kepenų liga, ir aiškia rekomendaciją pacientams nutraukti gydymą vos tik prasidėjus viduriavimui. Taip pat diacereino neberekomenduojama vartoti pacientams nuo 65 metų. Be to, atsižvelgdamas į virškinimo trakto sutrikimų riziką ir galimą kepenų reakcijų riziką, PRAC laikėsi nuomonės, jog išrašyti šio vaisto receptą turi būti leista tik osteoartrito gydymo patirties turintiems specialistams. Galiausiai, laikytasi nuomonės, kad į preparato charakteristikų santrauką būtina įtraukti informaciją apie odos sutrikimų riziką;

- PRAC padarė išvadą, kad su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, vartojimu susijusią stipraus viduriavimo riziką ir galimų sunkių kepenų reakcijų atvejų skaičių galima sumažinti pirmiau minėtomis rizikos mažinimo priemonėmis, kurios turi būti nurodytos preparato charakteristikų santraukoje, ir tinkamai stebėti rengiant kasmet pateikiamus periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus.

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, naudos ir rizikos santykis tebebus teigiamas, jeigu bus padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įvykdytos IV priede nurodytos sąlygos.

CMD(h) nuomonė

Peržiūrėjusi galutinę 2014 m. kovo 6 d. PRAC rekomendaciją ir pataisytą galutinę PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritarė bendroms mokslinėms išvadoms ir priežastims, kuriomis pagrįsta rekomendacija. Tačiau CMD(h) laikėsi nuomonės, kad būtina šiek tiek pakeisti preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį. Juose turi būti pateikta daugiau informacijos apie PRAC rekomendacijas ir ištaisyti keli nedideli netikslumai. PRAC rekomendavo vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra diacereino, neskirti vyresniems kaip 65 metų pacientams, bet laikėsi nuomonės, kad tai neturėtų būti nurodyta kaip kontraindikacija. Todėl CMD(h) nusprendė, kad preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje ir pakuotės lapelio 3 skyriuje esančios informacijos apie šiai pacientų populiacijai rekomenduojamą dozę išbraukti nereikia.

CMD(h) taip pat sutiko su PRAC, kad periodiškai atnaujinami saugumo protokolai turėtų būti pateikiami kasmet. Sutartas naujas visiems vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra diacereino, taikytinas galutinio duomenų įrašymo terminas – 2014 m. gruodžio 31 d. – bus įtrauktas į Sąjungos referencinių datų (EURD) sąrašą.

Apsvarsčiusi 2014 m. liepos 10 d. pataisytą galutinę PRAC rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) sutarė dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diacereino, rinkodaros leidimų sąlygų keitimo; jų informacinių dokumentų pakeitimai pateikiami III priede, o rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos – IV priede.