

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

CMDh, ņemot vērā PRAC 2014. gada 10. jūlija pārskatīto ieteikumu attiecībā uz diacereīnu saturošām zālēm, piekrīt turpmāk norādītajam ieteikumam:

Diacereīnu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Diacereīns ir simptomātisks lēnas darbības osteoartrīta ārstēšanas līdzeklis (*SYSADOA; symptomatic slow acting drug in osteoarthritis*). Lai gan šo zāļu darbības mehānisms nav pilnībā zināms, tas ir citādāks nekā nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), jo šīs zāles nenomāc prostaglandīnu sintēzi un neietekmē to līmeni. Diacereīns un tā aktīvais metabolīts reīns ir antrahinona atvasinājumi. Uzskata, ka diacereīns darbojas, bloķējot/mazinot interleikīna-1 β , locītavu skrimšļa destrukcijas un sinoviālā iekaisuma procesā iesaistītas olbaltumvielas, darbību (*Yaron M et al., 1999; Alvarez Soria et al., 2008; Legendre F et al., 2009*).

Diacereīns galvenokārt bija indicēts iekšķīgai lietošanai osteoartrīta (OA) ārstēšanai. Osteoartrīts ir hroniska deģeneratīva locītavu slimība ar lielu izplatību gados vecāku cilvēku populācijā. Osteoartrīta galvenās izpausmes ir skarto locītavu sāpes un funkcionāli traucējumi. Pareizai diagnozes noteikšanai izmanto gan klīniskus, gan radioloģiskus kritērijus. Kopumā ārstēšana ietver nefarmakoloģiskus līdzekļus, piemēram, ķermeņa masas kontroli, fizikālo terapiju, fiziskās aktivitātes, pacienta izglītošanu, kā arī farmakoloģisku iejaukšanos. Nav vienota viedokļa par *SYSADOA* nozīmi osteoartrīta farmakoloģiskā ārstēšanā. Kopumā uzskata, ka šīm zālēm ir papildterapijas nozīme līdztekus pretsāpju un pretiekaisuma līdzekļiem.

Francijas valsts kompetentā iestāde (*ANSM; Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) 2012. gadā uzsāka pārskatīt diacereīnu saturošo zāļu ieguvumus un riskus, uzsverot ļoti biežus gremošanas traucējumus, hepatīta un nopietnu ādas reakciju gadījumus ar diacereīnu ārstētiem pacientiem. Turklāt un saskaņā ar klīnisko pētījumu un bibliogrāfiskiem datiem efektivitāte simptomātiskas osteoartrīta ārstēšanas gadījumā bija vāja un ietekme uz sāpēm un funkcionāliem simptomiem neliela, nemazinot NPL patēriņu ar diacereīnu ārstētā populācijā.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *ANSM* lūdza *PRAC* sniegt ieteikumu par diacereīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību reģistrēto indikāciju gadījumā un par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt uz laiku vai pilnībā.

Efektivitātes aspekti

Šis pārskatīšanas procedūras ietvaros *PRAC* pārskatīja visus par diacereīnu saturošo zāļu efektivitāti pieejamos datus.

Diacereīna ietekme uz locītavu sāpēm un fiziskām funkcijām ir vērtēta kā primārie mērķa kritēriji vairākos pētījumos. Dažos pētījumos ir vērtēta arī diacereīna struktūru modificējošā ietekme, kā arī NPL patēriņu mazinošā ietekme (sekundārais mērķa kritērijs).

Pēdējo 20 gadu laikā veiktie dubultmaskētie placebo kontrolētie klīniskie pētījumi liecināja par heterogēniem rezultātiem, ko var izskaidrot ar parasti lielo placebo efektu šāda veida indikāciju gadījumā. Kopumā pētījumi liecināja par mērenu, bet statistiski nozīmīgu ietekmi uz sāpēm un fiziskām funkcijām. Lai gan dubultā maskēšana bija plānota ar diacereīnu veikto klīnisko pētījumu metodoloģiskā iezīme, apšaubīja, vai, ņemot vērā ļoti izteikto diacereīna ietekmi (urīna iekrāsošanās, caureja), dubultā maskēšana tika īstenota praksē. Šis aspekts netika aplūkots nevienā pētījumā. Turklāt no statistiskā viedokļa par problēmu uzskatīja trūkstošus datus un rīcību iztrūkstošu datu gadījumā.

Pierādījumi, kas iegūti no dažādām ar diacereīnu veikto klīnisko pētījumu metaanalīzēm, liecināja par nelielu diacereīna labvēlīgu ietekmi, ārstējot ceļa un gūžas osteoartrītu. Klīnisko pētījumu iekļaušanai metaanalīzēs izmantoja dažādus kritērijus. Taču šo pētījumu kvalitāte bija heterogēna un nevar izslēgt publikāciju neobjektivitāti, jo sistemātiskos pārskatos bija iekļauti tikai publicētie pētījumi un nepublicētie uzņēmumu sponsorētie pētījumi.

Galvenos pētījumos, kuros vērtēta strukturālā progresēšana vai slimību modificējošās īpašības osteoartrīta gadījumā ((i) *Echodiah* pētījums (*Dougados et al.* 2001) ar 255 pacientiem diacereīna grupā un 252 pacientiem placebo grupā, veicot trīs gadus ilgu ārstēšanu, un (ii) *Pham* pētījums (2004), kurā vienu gadu 85 pacienti bija iekļauti diacereīna grupā un 85 pacienti – placebo grupā), neieguva pārlicinošus pierādījumus par diacereīna efektivitāti sāpju vai fizisko funkciju traucējumu gadījumā. Turklāt abos gadījumos pētījuma autori ziņoja par pretsāpju līdzekļu patēriņa atšķirībām starp grupām. Tikai *Dougados* pētījumā konstatēja efektīvu ietekmi uz mainīgajiem rādītājiem, kas saistīti ar diacereīna labvēlīgu ietekmi uz strukturālo progresēšanu vai slimību modificējošām īpašībām osteoartrīta gadījumā. Otrā klīniskā pētījumā diacereīnu iekļāva vienā no kontroles grupām pētījumā, kura mērķis bija pierādīt hialuronskābes intraartikulāru injekciju ietekmi uz osteoartrīta progresēšanu, kas netika pierādīta. Tādēļ pieejamie dati nebija pietiekami, lai izdarītu secinājumus par diacereīna struktūru modificējošo ietekmi osteoartrīta gadījumā, un nebija pieejami dati par diacereīna iespējamo ietekmi uz operācijas aizkavēšanu.

Vairākos dubultmaskētos nejaušinātos klīniskos pētījumos kā sekundāro mērķa kritēriju analizēja diacereīnam piedēvēto NPL patēriņu mazinošo ietekmi. NPL patēriņa samazināšanos konstatēja tikai vienā pētījumā un tādēļ diacereīna spēju samazināt NPL patēriņu nevar apstiprināt. Taču atzina, ka četros no astoņiem klīniskiem pētījumiem pierādīta spēja samazināt paracetamola patēriņu.

Drošuma aspekti

PRAC pārskatīja visus pieejamos klīnisko pētījumu datus, literatūras publikācijas un pēcreģistrācijas pieredzi par diacereīnu saturošo zāļu drošumu, īpaši attiecībā uz hepatotoksicitātes, kuņģa-zarnu trakta traucējumu un ādas bojājumu risku.

Diacereīnam, tāpat kā citiem antrahinona atvasinājumiem, piemīt hepatotoksiska ietekme, kuras darbības mehānisms nav zināms. Lai gan ņēma vērā, ka klīnisko pētījumu dati neliecināja par nozīmīgām aknu darbības traucējumu atšķirībām starp diacereīna un placebo grupu, ja aknu darbības traucējumi radās, tie vairumā gadījumu bija diacereīna grupā. Ziņots arī par pierādījumiem par aknu reakcijām, tai skaitā simptomātisku akūtu aknu bojājumu. Aptuveni 10 % ziņoto nevēlamo blakusparādību (ADR) bija aknu darbības traucējumi un vairāk nekā 68 % šo gadījumu diacereīns bija vienīgās aizdomās turamās zāles. Turklāt divi gadījumi radīja nopietnas bažas: viens letāla hepatīta gadījums, kad nebija iespējams konstatēt citus hepatīta iemeslus kā vien diacereīna lietošanu; un viens akūta hepatīta gadījums ar atbilstošu hronoloģiju un bez cita izskaidrojuma.

Attiecībā uz kuņģa-zarnu trakta traucējumu risku, bieži sastopama un paredzama diacereīna izraisīta reakcija bija caureja. Caureju izraisošu ietekmi klīniskos pētījumos novēroja līdz 50 % ar diacereīnu ārstēto pacientu. Dažos pētījumos konstatēja, ka 25 % pacientu ar caureju diacereīna terapijas laikā bija hroniska caureja, kas definēta kā caureja, kas turpinās ilgāk nekā 4 nedēļas. Liels izstāšanās gadījumu skaits no klīniskiem pētījumiem caurejas dēļ liecināja, ka ārstēšanas pieņemamība diacereīna grupā bija sliktāka nekā placebo grupā.

Spontānos ziņojumos viena ceturtdaļa nopietnu kuņģa-zarnu trakta traucējumu gadījumu bija saistīti ar caureju. *PRAC* ņēma arī vērā, ka spontānos ziņojumos minēti nopietni caurejas gadījumi ar dehidratāciju un elektrolītu līdzsvara traucējumiem. Ziņots arī par dažiem hospitalizācijas gadījumiem,

lai sīkāk izmeklētu pacientus ar caureju. Tas PRAC radīja bažas, un jāņem vērā, ka šo izmeklējumu dēļ pacientiem bija jāveic invazīva procedūra (t. i., kolonoskopija ar biopsiju). Turklāt caurejas novēršanai pacientiem var būt jāveic simptomātiska ārstēšana.

Attiecībā uz ādas bojājumu risku bažas par diacereīnu radās pēc publikācijas par letālu toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumu, kad vislielākās aizdomas radīja diacereīns. Šī pārskatīšana apliecināja, ka klīniskos pētījumos visbiežāk ziņotās ādas reakcijas bija izsitumi, nieze un ekzēma, bet pieejamie pēcreģistrācijas dati atklāja *erythema multiforma*, Stīvensa-Džonsona sindroma (SDŽS) un toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN) gadījumus. Tā kā par šiem gadījumiem pieejama ierobežota informācija, PRAC nevarēja izdarīt secinājumus par risku, bet nevar izslēgt diacereīna toksisku ietekmi uz ādu.

Apkopojot, pārskatīšanas laikā konstatēja, ka biežāk ziņotās reakcijas, lietojot diacereīnu, kā paredzams, ir kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, īpaši caureja, kas bieži bija smaga un izraisīja tādas komplikācijas kā dehidratācija un šķidrums un elektrolītu līdzsvara traucējumi. Turklāt ziņots par aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās gadījumiem, kā arī par nopietniem gadījumiem, tostarp letālu aknu reakciju ar diacereīnu ārstētam pacientam.

Ieguvumu un riska attiecība

Ņemot vērā visus iesniegtos datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedzis rakstiski un mutisko skaidrojumu sniegšanas laikā, PRAC secināja, ka diacereīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība pašlaik apstiprināto indikāciju gadījumā nav labvēlīga.

Atkārtotas izvērtēšanas procedūra

Pēc PRAC ieteikuma pieņemšanas PRAC 2013. gada novembra sēdē divi reģistrācijas apliecības īpašnieki izteica neapmierinātību ar sākotnējo ieteikumu apturēt reģistrācijas apliecību. Reģistrācijas apliecības īpašnieki uzskatīja, ka ir iegūti atbilstoši dati, kas apliecina diacereīna efektivitāti, veicot gūžas un ceļa osteoartrīta simptomātisku ārstēšanu, un ierosināja papildu riska mazināšanas pasākumus, lai mazinātu caurejas risku un iespējamo aknu reakciju risku saistībā ar diacereīnu.

PRAC apstiprināja, ka tā ir ņēmusi vērā visus datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieki iesnieguši sākotnējās pārskatīšanas procedūras kontekstā. Tomēr, neraugoties uz to un ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieku jaunos ierosinājumus par iespējamiem riska mazināšanas pasākumiem, PRAC veica pieejamo datu jaunu novērtējumu atkārtotas izvērtēšanas procedūras kontekstā.

PRAC atzina, ka lai gan ne pieejamie nejaušinātie klīniskie pētījumi, ne meta-analīzes nebija bez trūkumiem, klīniskie pētījumi liecina par mērenu un statistiski nozīmīgu diacereīna ietekmi uz tādiem mērķa kritērijiem kā sāpju mazināšana un funkciju traucējumi. Turklāt meta-analīzes apstiprināja nelielu, bet konsekventu diacereīna labvēlīgu ietekmi uz osteoartrīta simptomiem. Sākotnēji diacereīna iedarbība ir aizkavēta un to nevajadzētu ieteikt pacientiem ar strauji progresējošu gūžas osteoartrītu, jo viņiem var būt vajāka atbildes reakcija uz diacereīnu. Atkārtoti tika norādīts, ka diacereīna skrimšļa struktūru modificējošā ietekme osteoartrīta gadījumā un ilgtermiņa efektivitāte ar iesniegtajiem pētījumiem nav pierādīta; tomēr pārejošu ietekmi apstiprināja trīs pētījumi. Turklāt, kā novērtēts iepriekš, konstatējama paracetamola (astoņos pētījumos) un NPL (vienā pētījumā) patēriņu mazinājoša ietekme, bet šī fakta pierādīšanai būtu nepieciešami turpmāki pētījumi.

Attiecībā uz diacereīna drošuma profilu ņēma vērā, ka biežāk ziņotās blakusparādības, klīniskos pētījumos lietojot diacereīnu saskaņā ar marķējumu (100 mg dienā), bija mīksti izkārnījumi un caureja, tai skaitā smaga caureja. Tāpat ņēma vērā, ka vairumā gadījumu diacereīna izraisīta caureja sākās neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un šķiet izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ziņots par aknu reakcijām, tai skaitā simptomātisku akūtu aknu bojājumu un vienu letālu zibensveida hepatīta

gadījumus. Lai mazinātu šo risku, ierosināja vairākus pasākumus. To vidū bija ieteiktās devas samazināšana ārstēšanas sākumā un tādi jauni pasākumi kā kontrindikācijas noteikšana pacientiem ar aknu slimību, stingrs ieteikums pacientiem pārtraukt ārstēšanu, tiklīdz rodas caureja, un lietošanas ierobežojums 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Turklāt, ņemot vērā kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu un iespējamo aknu reakciju risku, *PRAC* apsvēra ierobežojumu, ka šīs zāles drīkst parakstīt vienīgi osteoartrīta ārstēšanā pieredzējuši ārsti.

Attiecībā uz devu – tā kā dažiem pacientiem, lietojot divas kapsulas dienā, dažās pirmajās terapijas nedēļās var būt mīksti izkārnījumi vai caureja, ārstēšanu ieteicams sākt ar pusi ieteiktās dienas devas, t.i., ar vienu diacereīna 50 mg kapsulu dienā. Vairums īslaicīgas caurejas gadījumu ir ziņoti pirmajās 2 – 4 nedēļās, un šķiet, ka diacereīna laksatīvās īpašības ir atkarīgas no devas. Ņēma vērā, ka pacientiem, kas ārstēti ar 50 mg dienā, pierādīti labvēlīgi rezultāti attiecībā uz primāro kritēriju – sāpju kustību laikā novērtējums vizuālās analogijas skalā (VAS). Turklāt abu diacereīna terapijas kursu salīdzinošā efektivitātes un panesamības pētījumā [parastais trīs mēnešu ārstēšanas kurss (50 mg divreiz dienā) salīdzinājumā ar progresīvo ārstēšanas kursu (50 mg vienreiz dienā vienu mēnesi, pēc tam 50 mg divreiz dienā divus mēnešus)] to pacientu īpatsvars, kuriem radās caureja, samazinājās par aptuveni 10 % grupā, kurā lietoja 50 mg devu vienreiz dienā un pēc tam pārgāja uz 50 mg devu divreiz dienā, salīdzinot ar grupu, kurā deva netika piemeklēta.

PRAC uzskatīja, ka ir svarīgi, lai pacienti pārtrauktu ārstēšanu ar diacereīnu, tiklīdz rodas caureja, lai novērstu tādas caurejas komplikācijas kā dehidratācija un hipokaliēmija. Turklāt uzskatīja, ka jāiekļauj brīdinājumi pacientiem, kuri vienlaikus lieto diurētiskos līdzekļus, sirds glikozīdus vai caurejas līdzekļus. Tāpat secināja, ka diacereīnu vairs nevajadzētu ieteikt 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, jo šī pacientu populācija ir jutīgāka pret caurejas komplikācijām. Ir atzīts, ka gūžas un ceļa osteoartrīts ir biežāk novērots gados veciem pacientiem. Tāpēc diacereīns joprojām ir vērā ņemama iespēja dažiem pacientiem gūžas un ceļa osteoartrīta simptomu ārstēšanai, taču jāievēro piesardzība, un pacientiem jāpārstāj ārstēšana, ja rodas caureja.

Attiecībā uz iespējamo aknu reakciju risku ziņots par vairākiem aknu reakciju gadījumiem, tai skaitā par nopietnām aknu reakcijām un vienu letālu hepatīta gadījumu. *PRAC* uzskatīja, ka diacereīnam jābūt kontrindicētam pacientiem, kuriem pašlaik un/vai anamnēzē ir aknu slimība, un ka pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic skrīnings attiecībā uz galvenajiem aktīvas aknu slimības cēloņiem. Zāļu aprakstā jāatspoguļo ieteikums kontrolēt aknu bojājuma pazīmes un ievērot piesardzību, lietojot diacereīnu vienlaikus ar citām zālēm, kuras ir saistītas ar aknu bojājumu. Pacientiem jāiesaka ierobežot alkohola lietošanu ārstēšanas laikā ar diacereīnu. Turklāt ārstēšana ar diacereīnu jāpārtrauc, ja tiek konstatēta aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās vai iespējamās aknu bojājuma pazīmes vai simptomi. Lai nodrošinātu atbilstošu pacientu skrīningu ārstēšanas sākumā, *PRAC* arī ieteica diacereīna lietošanu uzsākt vienīgi osteoartrīta ārstēšanā pieredzējušiem speciālistiem.

Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PADZ) jāiesniedz vienreiz gadā. Papildus riska mazināšanas pasākumi riska pārvaldības plānā netika uzskatīti par nepieciešamiem.

Vispārējā ieguvumu un riska attiecība

Pamatojoties uz visiem par diacereīna drošumu un efektivitāti pieejamiem datiem un ņemot vērā visus riska mazināšanas pasākumus, kas ierosināti novērtēšanas un atkārtotas izvērtēšanas laikā, *PRAC* secināja, ka diacereīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība osteoartrīta simptomātiskai ārstēšanai aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā un reģistrācijas apliecības nosacījumos.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par diacereīnu saturošām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja visus par diacereīnu saturošām zālēm pieejamos efektivitātes un drošuma datus, īpaši datus par hepatotoksicitātes, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu un ādas reakciju risku, ko reģistrācijas apliecības īpašnieki snieguši rakstiski un mutiskas skaidrojumu sniegšanas laikā;
- *PRAC* ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstveidā un mutiskas skaidrojumu sniegšanas laikā sniegto atkārtotas izvērtēšanas pamatojumu;
- *PRAC* uzskatīja, ka pieejamie dati, kas atbalsta diacereīna lietošanu, liecina par mērenu, bet statistiski nozīmīgu aizkavētu ietekmi, ārstējot ceļa un gūžas osteoartrītu. Tomēr ārstēšana ar diacereīnu nav ieteicama pacientiem ar strauji progresējošu gūžas osteoartrītu, jo viņiem var būt vājāka atbildes reakcija uz diacereīnu;
- *PRAC* uzskatīja, ka dati, kas pieejami no preklīniskiem pētījumiem, klīniskiem pētījumiem, pēcreģistrācijas spontāniem gadījumiem un publikācijām literatūrā, liecina, ka diacereīnu saturošu zāļu lietošana ir saistīta ar tādu drošuma apdraudējumu kā bieži smagas caurejas gadījumi un potenciāli nopietnas hepatotoksicitātes gadījumi; nevar izslēgt ādas reakciju risku;
- *PRAC* uzskatīja, ka jāīsteno vairāki jauni pasākumi, lai mazinātu šo risku. Tie ietvēra ieteikumu uzsākt ārstēšanu ar pusi parastās dienas devas, noteikt kontrindikāciju pacientiem, kuriem anamnēzē un/vai pašlaik ir aknu slimība, un sniegt skaidru ieteikumu pacientiem pārtraukt ārstēšanu, tiklīdz rodas caureja. Tāpat diacereīns vairs nav ieteicams 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Turklāt, ņemot vērā kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu un iespējamo aknu reakciju risku, *PRAC* uzskatīja, ka šīs zāles drīkst parakstīt vienīgi osteoartrīta ārstēšanā pieredzējuši speciālisti. Uzskatīja, ka zāļu aprakstā jāiekļauj informācija par ādas bojājumu risku;
- *PRAC* secināja, ka ar diacereīnu saturošu zāļu lietošanu saistītas smagas caurejas un potenciāli smagu aknu reakciju risku varētu mazināt ar iepriekš minētajiem riska mazināšanas pasākumiem, kas jāatspoguļo zāļu aprakstā un atbilstoši jāuzrauga, vienreiz gadā iesniedzot PSUR;

tādēļ *PRAC* secināja, ka I pielikumā minēto diacereīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir labvēlīga, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā un reģistrācijas apliecības nosacījumos, kā norādīts IV pielikumā.

CMDh nostāja

Pārskatot *PRAC* 2014. gada 6. marta galīgo ieteikumu un *PRAC* pārskatīto galīgo ieteikumu, *CMDh* piekrita vispārējiem zinātniskiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam. Taču *CMDh* uzskatīja, ka, lai labāk atspoguļotu *PRAC* ieteikumus un novērstu nelielas atšķirības, zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā (LI) jāveic dažas izmaiņas. *PRAC* ieteica nelietot diacereīnu saturošas zāles par 65 gadiem vecākiem pacientiem, bet neuzskatīja to par kontrindikāciju. Tādēļ *CMDh* uzskatīja, ka pašreizējo informāciju par ieteicamo devu šai pacientu populācijai nevajadzētu dzēst no zāļu apraksta 4.2. apakšpunkta un lietošanas instrukcijas 3. punkta.

CMDh piekrita *PRAC*, ka Periodiski atjaunojamais ziņojums par zāļu drošumu jāiesniedz vienreiz gadā. Apstiprinātais jaunais datu apkopošanas brīdis (*DLP; data lock point*), 2014. gada 31. decembris, visām diacereīnu saturošām zālēm tiks atspoguļots Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā).

Izvērtējot *PRAC* 2014. gada 10. jūlija pārskatīto galīgo ieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1 un 2 punktu, *CMDh* vienojās, ka ir jāveic izmaiņas diacereīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecībās. Atbilstošie grozījumi zāļu aprakstā ir izklāstīti III pielikumā, un piemērojamais nosacījums ir iekļauts IV pielikumā.

III pielikums

Zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju attiecīgo apakšpunktu grozījumi

Piezīme:

Zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju attiecīgo apakšpunktu grozījumus vēlāk, ja nepieciešams, var atjaunināt attiecīgās valsts kompetentās iestādes sadarbībā ar dalībvalsti, kura izdevusi zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju