

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Po rozważeniu zmienionego ostatecznego zalecenia PRAC z dnia 10 lipca 2014 r. dotyczącego produktów leczniczych zawierających diacereinę CMDh zgadza się z tym zaleceniem, co opisano poniżej:

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających diacereinę (patrz aneks I)

Diacereina jest lekiem objawowym o spowolnionym działaniu, stosowanym w chorobie zwyrodnieniowej stawów (SYSADOA). Mimo że mechanizm jego działania nie jest do końca znany, różni się on od niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) tym, że nie hamuje syntezy prostaglandyn ani nie wpływa na ich stężenie. Diacereina i jej aktywny metabolit, reina, są pochodnymi antrachinonu. Uważa się, że diacereina działa poprzez blokowanie/ograniczanie działania interleukiny-1 β , białka biorącego udział w procesie niszczenia chrząstki stawowej i zapalenia mazi stawowej (Yaron M i wsp., 1999; Alvarez Soria i wsp., 2008; Legendre F i wsp., 2009).

Diacereina była głównie wskazana do stosowania doustnego w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów (ang. osteoarthritis, OA) — przewlekłej choroby uszkadzającej stawy, często występującej w starzejącej się populacji. Ból i niepełnosprawność funkcjonalna dotkniętych chorobą stawów to główne objawy choroby zwyrodnieniowej stawów. Prawidłowe rozpoznanie obejmuje kryteria kliniczne i radiologiczne. Zasadniczo leczenie obejmuje metody nefarmakologiczne, takie jak kontrolowanie wagi, fizjoterapia, ćwiczenia fizyczne i edukacja pacjentów, jak również interwencje farmakologiczne. Nie osiągnięto konsensusu w sprawie udziału SYSADOA w leczeniu farmakologicznym OA. Ich rola w leczeniu jest uważana za uzupełniającą w stosunku do leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych.

W 2012 roku właściwy organ narodowy Francji (fr. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) wszczął procedurę ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających diacereinę, w której podkreślono występowanie bardzo częstych zaburzeń trawiennych, przypadków zapalenia wątroby i ciężkich reakcji skórnych u pacjentów leczonych diacereiną. Dodatkowo i zgodnie z badaniami klinicznymi oraz danymi literaturowymi skuteczność leku w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów okazała się słaba, z niewielkim wpływem na ból i objawy funkcjonalne oraz bez wyraźnego zmniejszenia przyjmowania NLPZ w grupie leczonej diacereiną.

W związku z powyższym ANSM zwrócił się do PRAC z prośbą o wydanie zalecenia dotyczącego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających diacereinę w zatwierdzonych wskazaniach oraz kwestii, czy przyznane pozwolenia na dopuszczenie tych leków do obrotu powinny być utrzymane, zmienione, zawieszane lub wycofane.

Kwestie skuteczności

W ramach tej procedury arbitrażowej PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących skuteczności produktów leczniczych zawierających diacereinę.

Działanie diacereiny na ból i sprawność fizyczną stawów poddano ocenie w szeregu badań jako pierwszorzędowe punkty końcowe. W kilku badaniach dokonano również oceny działania diacereiny modyfikującego strukturę chrząstki oraz jej wpływu na ograniczenie przyjmowania NLPZ (drugorzędowy punkt końcowy).

Badania kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z ostatnich 20 lat wykazały zróżnicowane wyniki, co można wytłumaczyć zwykle silnym efektem placebo w tego typu wskazaniach. Ogólnie badania te wykazały niewielki, ale istotny statystycznie wpływ

diacereiny na ból i sprawność fizyczną. Jednak mimo że metoda podwójnie ślepej próby była założeniem metodologicznym badań klinicznych z użyciem diacereiny, uznano za wątpliwe, by udało się osiągnąć zaślepienie w praktyce, biorąc pod uwagę bardzo wyraźne objawy działania (zabarwienie moczu, biegunka) diacereiny. W żadnym z badań nie odniesiono się do tej kwestii. Ponadto brakujące dane oraz sposób ich opracowania uznano za problematyczne ze statystycznego punktu widzenia.

Dowody uzyskane z różnych metaanaliz badań klinicznych z użyciem diacereiny wykazały niewielkie korzystne działanie diacereiny w leczeniu OA stawu kolanowego i biodrowego z zastosowaniem różnych kryteriów włączenia badań klinicznych do metaanalizy. Niemniej jednak jakość badań była zróżnicowana i nie można wykluczyć stronniczości publikacji, ponieważ do systematycznego przeglądu włączano tylko publikowane i niepublikowane badania sponsorowane przez firmy.

Główne badania oceniające progresję strukturalną lub właściwości modyfikujące przebieg OA ((i) badanie Echodiah (Dougados i wsp., 2001) z udziałem 255 pacjentów w grupie przyjmującej diacereinę i 252 pacjentów w grupie przyjmującej placebo oraz (ii) badanie Pham (2004) z udziałem 85 pacjentów w grupie przyjmującej diacereinę i 85 pacjentów w grupie przyjmującej placebo przez okres jednego roku) nie przedstawiły przekonujących dowodów na wpływ diacereiny na ból lub sprawność fizyczną. Dodatkowo w obu przypadkach autorzy badań zgłosili brak różnic między grupami pod względem zużycia środków przeciwbólowych. Tylko badanie autorstwa Dougados i wsp. wykazało skuteczność względem zmiennych związanych z korzystnym wpływem diacereiny na progresję strukturalną lub właściwościami modyfikującymi przebieg OA. W drugim badaniu klinicznym diacereina została użyta w jednej z grup kontrolnych w celu wykazania działania kwasu hialuronowego w postaci wstrzyknięć dostawowych na progresję OA, co nie zostało osiągnięte. Dostępne dane nie były zatem wystarczające do wyciągnięcia wniosków na temat działania diacereiny związanego z modyfikacją struktury chrząstki w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, a dane dotyczące potencjalnego wpływu diacereiny na opóźnienie zabiegu nie są dostępne.

W końcu w kilku randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby analizowano ograniczenie przyjmowania NLPZ związane z działaniem diacereiny jako drugorzędowy punkt końcowy. Ograniczenie przyjmowania NLPZ wykazano tylko w jednym badaniu, w związku z czym to działanie diacereiny nie zostało potwierdzone. Jednak wzięto pod uwagę wpływ diacereiny na ograniczenie przyjmowania paracetamolu wykazany w czterech z ośmiu badań klinicznych.

Kwestie bezpieczeństwa

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających diacereinę, w szczególności w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności, a także zaburzeń żołądkowo-jelitowych i skórnych.

Diacereina, podobnie jak i inne pochodne antrachinonu, wykazuje działanie hepatotoksyczne, którego mechanizm jest nieznan. Choć zauważono, że dane z badań klinicznych nie wykazały istotnych różnic w odniesieniu do zaburzeń czynności wątroby między grupami przyjmującymi diacereinę i placebo, to w większości przypadków zaburzenia te występowały w grupie przyjmującej diacereinę. Ponadto przedstawiono dowody na występowanie reakcji ze strony wątroby, w tym objawowej ostrej niewydolności wątroby. Około 10% zgłoszonych niepożądanych działań leku (ang. adverse drug reactions, ADR) stanowiły zaburzenia czynności wątroby i w ponad 68% tych przypadków diacereina była jedynym lekiem podejrzanym. Ponadto dwa przypadki budziły poważne wątpliwości: jeden śmiertelny przypadek zapalenia wątroby, w którym nie znaleziono żadnych innych przyczyn zapalenia

wątroby z wyjątkiem diacereiny, i jeden przypadek ostrego zapalenia wątroby z chronologią wskazującą na działanie leku i bez innego wyjaśnienia.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych biegunka była najczęstszą i oczekiwaną reakcją na diacereinę. Działanie przeczyszczające diacereiny zaobserwowano u maksymalnie 50% pacjentów przyjmujących ten lek w badaniach klinicznych. Niektóre badania wskazały, że u 25% pacjentów z biegunką podczas leczenia diacereiną wystąpiła przewlekła biegunka, definiowana jako biegunka utrzymująca się dłużej niż 4 tygodnie. Wysoki odsetek pacjentów przerywających leczenie w badaniach klinicznych z powodu biegunki wykazał, że tolerancja leczenia była mniejsza w grupie przyjmującej diacereinę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Ze spontanicznych doniesień wynika, że jedna czwarta ciężkich przypadków zaburzeń żołądkowo-jelitowych była związana z występowaniem biegunki. PRAC zauważył również, że w spontanicznych powiadomieniach zgłoszono ciężkie przypadki biegunki z odwodnieniem i zaburzeń poziomu elektrolitów. Przedstawiono również niektóre przypadki hospitalizacji w celu dalszego zbadania występowania biegunki. Wywołało to obawy PRAC i należy zauważyć, że przypadki te naraziły pacjentów na badania inwazyjne (tj. kolonoskopię z biopsją). Dodatkowo kontrolowanie biegunki może również narazić pacjentów na leczenie objawowe.

W końcu, w odniesieniu do ryzyka występowania schorzeń skórnych, zwrócono uwagę na problemy dotyczące bezpieczeństwa stosowania diacereiny po opublikowaniu śmiertelnego przypadku toksycznej nekrolizy naskórka, w którym diacereina była lekiem najbardziej podejrzanym. Bieżąca ocena wykazała, że najczęściej występującymi reakcjami skórnymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były wysypka, świąd i egzema, ale dostępne dane uzyskane po wprowadzeniu produktów do obrotu ujawniły przypadki występowania rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych informacji na temat tych przypadków PRAC nie był w stanie ocenić ryzyka, ale nie można wykluczyć toksyczności skórnej diacereiny.

Podsumowując, stwierdzono, że najczęściej zgłaszanymi reakcjami związanymi ze stosowaniem diacereiny, zgodnie z oczekiwaniami, były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza biegunka, które często miały ciężkie nasilenie i prowadziły do powstania powikłań takich jak odwodnienie oraz zaburzenia równowagi płynów i elektrolitów. Ponadto zgłoszono przypadki zwiększonego stężenia enzymów wątrobowych oraz ciężkie przypadki obejmujące śmiertelną reakcję ze strony wątroby u pacjenta leczonego diacereiną.

Stosunek korzyści do ryzyka

Po uwzględnieniu ogółu danych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne na piśmie oraz w formie wyjaśnień ustnych PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających diacereinę jest niekorzystny w zatwierdzonych obecnie wskazaniach.

Procedura ponownej oceny

Po posiedzeniu CHMP w listopadzie 2013 r. i wydaniu zalecenia przez PRAC dwa podmioty odpowiedzialne nie zgodziły się z początkowym zaleceniem dotyczącym zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podmioty te uznały, że istnieją wystarczające dane potwierdzające skuteczność diacereiny w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego i kolanowego oraz zaproponowały kolejne środki służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia biegunki i potencjalnego ryzyka wystąpienia reakcji ze strony wątroby w związku ze stosowaniem diacereiny.

PRAC potwierdził, że rozważono całość danych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne w kontekście pierwszej procedury arbitrażowej. Mimo to, biorąc pod uwagę nowe propozycje podmiotów odpowiedzialnych dotyczące możliwych środków służących zminimalizowaniu ryzyka, w ramach ponownej oceny PRAC od nowa przeprowadził ocenę dostępnych danych.

PRAC przyznał, że mimo wad dostępnych randomizowanych badań klinicznych i metaanaliz, badania kliniczne wykazały niewielkie i statystycznie istotne działanie diacereiny w punktach końcowych obejmujących łagodzenie bólu i niepełnosprawności funkcjonalnej. Dodatkowo metaanalizy potwierdziły niewielkie, ale stałe korzystne działanie diacereiny na objawy OA. Diacereina wykazuje opóźniony początek działania i nie powinna być zalecana u pacjentów z szybko postępującą chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego, ponieważ może u nich wystąpić słabsza odpowiedź na leczenie. Ponownie stwierdzono, że w prezentowanych badaniach nie wykazano działania diacereiny modyfikującego strukturę chrząstki w przebiegu OA ani długoterminowej skuteczności leku, jednak w trzech badaniach potwierdzono wystąpienie efektu przeniesienia. Ponadto, jak oceniono wcześniej, wykazano wpływ leku na ograniczenie przyjmowania paracetamolu (w ośmiu badaniach) i NLPZ (w jednym badaniu), ale konieczne byłyby dalsze badania w celu potwierdzenia tych wyników.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa diacereiny zauważono, że najczęściej zgłaszane zdarzenia związane ze stosowaniem diacereiny zgodnie z zaleceniami (100 mg/dzień) w badaniach klinicznych to luźne stolce i biegunka, w tym ciężka jej postać. Zwrócono również uwagę na fakt, że w większości przypadków początek biegunki wywołanej stosowaniem diacereiny miał miejsce wkrótce po rozpoczęciu leczenia i biegunka ta wydawała się odwracalna po przerwaniu leczenia. Zgłoszono reakcje ze strony wątroby, w tym objawową ostrą niewydolność wątroby i jeden śmiertelny przypadek piorunującego zapalenia wątroby. W celu zminimalizowania tego ryzyka zaproponowano szereg środków. Należą do nich zmniejszenie zalecanego dawkowania na początku leczenia i nowe środki, takie jak przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z chorobą wątroby, wyraźne zalecenie dla pacjentów, aby przerwać leczenie w momencie pojawienia się biegunki, oraz ograniczenie stosowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Ponadto ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych i potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji ze strony wątroby PRAC rozważył ograniczenie przepisywania leku do specjalistów z doświadczeniem w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów.

W odniesieniu do dawkowania, ponieważ u niektórych pacjentów mogą wystąpić luźne stolce lub biegunka po przyjmowaniu dwóch kapsułek na dobę w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia, zaleca się rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem połowy zalecanej dobowej dawki, t.j. jednej kapsułki zawierającej 50 mg diacereiny na dobę. Większość przejściowych biegunek jest zgłaszana w pierwszych 2–4 tygodniach, a przeczyszczające właściwości diacereiny wydają się zależne od dawki. Zauważono, że korzystne wyniki w przypadku pierwszorzędowego kryterium, wizualnej skali analogowej (VAS) oceny bólu podczas ruchu, zostały wykazane u pacjentów leczonych dawką 50 mg/dobę. Dodatkowo w badaniu porównawczym dotyczącym skuteczności i tolerancji dwóch sposobów leczenia diacereiną [zwykłe leczenie (50 mg dwa razy na dobę) przez 3 miesiące oraz leczenie progresywne (50 mg raz na dobę przez miesiąc, następnie 50 mg dwa razy na dobę przez dwa miesiące)] odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka, zmniejszył się o około 10% w grupie leczonej 50 mg diacereiny raz na dobę, a następnie 50 mg dwa razy na dobę, w porównaniu z grupą bez miareczkowania.

PRAC podkreślił konieczność przerwania przez pacjentów leczenia diacereiną w momencie pojawienia się biegunki w celu uniknięcia jej powikłań, takich jak odwodnienie i hipokaliemia. Dodatkowo za niezbędne uznano ostrzeżenia dla pacjentów otrzymujących równocześnie leki moczopędne, glikozydy nasercowe lub środki przeczyszczające. Stwierdzono również, że diacereina nie powinna być już zalecana u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, ponieważ ta grupa pacjentów jest bardziej narażona na powikłania biegunki. Należy przyznać, że OA stawu biodrowego i kolanowego obserwuje się częściej w populacji osób starszych. Dlatego diacereina nadal jest odpowiednią opcją leczenia dla niektórych

pacjentów w leczeniu objawowym OA stawu biodrowego i kolanowego. Zaleca się jednak ostrożność, a pacjenci muszą przerwać leczenie, jeśli wystąpi u nich biegunka.

W związku z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji ze strony wątroby zgłoszono kilka przypadków wątrobowych zdarzeń niepożądanych i jeden śmiertelny przypadek zapalenia wątroby. PRAC był zdania, że stosowanie diacereiny powinno być przeciwwskazane u pacjentów z występującą obecnie i/lub w przeszłości chorobą wątroby oraz że przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien zostać poddany badaniom przesiewowym pod kątem głównych przyczyn czynnej choroby wątroby. Informacja o produkcie powinna odzwierciedlać zalecenia dotyczące kontrolowania objawów niewydolności wątroby, należy też zachować ostrożność podczas stosowania diacereiny równocześnie z innymi produktami leczniczymi związanymi z niewydolnością wątroby. W trakcie leczenia diacereiną pacjentom należy zalecić ograniczenie spożycia alkoholu. Dodatkowo leczenie diacereiną należy przerwać w przypadku wykrycia zwiększonego stężenia enzymów wątrobowych lub podejrzenia wystąpienia oznak i objawów niewydolności wątroby. Aby dopilnować przeprowadzenia odpowiednich badań przesiewowych pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia, PRAC zalecił również rozpoczęcie podawania diacereiny wyłącznie pod nadzorem specjalistów z doświadczeniem w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów.

Ponadto PRAC uznał, że corocznie należy przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Reports, PSUR). Nie uznano za konieczne zastosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka w ramach planu zarządzania ryzykiem.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka

Na podstawie wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności diacereiny oraz biorąc pod uwagę wszystkie środki służące zminimalizowaniu ryzyka zaproponowane podczas procedur pierwotnej i ponownej oceny PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających diacereinę jest w dalszym ciągu korzystny w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie i spełnienia określonych warunków.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających diacereinę w oparciu o dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków zawierających diacereinę, a w szczególności danych dotyczących ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i reakcji skórnych, dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne na piśmie oraz w formie wyjaśnień ustnych;
- PRAC uwzględnił podstawy do ponownej oceny dostarczone przez podmioty odpowiedzialne na piśmie oraz w formie wyjaśnień ustnych;
- PRAC uznał, że dostępne dane uzasadniające stosowanie diacereiny wykazały jej niewielkie, ale istotne statystycznie działanie z opóźnionym początkiem w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego i biodrowego. Niemniej jednak leczenie diacereiną nie jest zalecane w przypadku pacjentów z szybko postępującą chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego, ponieważ może u nich wystąpić słabsza odpowiedź na lek;

- PRAC uznał, że dostępne dane z badań przedklinicznych, badań klinicznych, spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu i opublikowanego piśmiennictwa wykazały, że stosowanie produktów zawierających diacereinę jest związane z obawami dotyczącymi bezpieczeństwa, takimi jak częste przypadki ciężkiej biegunki i przypadki potencjalnie ciężkiej hepatotoksyczności. Nie można też wykluczyć ryzyka wystąpienia reakcji skórnych;
- PRAC uznał, że należy wprowadzić szereg nowych środków mających na celu zminimalizowanie tego ryzyka. Wśród nich znalazło się zalecenie, aby rozpoczynać leczenie z użyciem połowy standardowej dawki dobowej, przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z występującą w przeszłości i/lub obecnie chorobą wątroby oraz wyraźne zalecenie przerwania leczenia w momencie wystąpienia biegunki. Ponadto stosowanie diacereiny nie jest już zalecane u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Dodatkowo ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych i potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji ze strony wątroby PRAC uznał za konieczne ograniczenie w przepisywaniu leku do specjalistów z doświadczeniem w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów. Ostatnim wymogiem jest wprowadzenie do charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) informacji dotyczących ryzyka wystąpienia reakcji skórnych;
- PRAC stwierdził, że ryzyko wystąpienia ciężkiej biegunki związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających diacereinę oraz występowanie potencjalnie ciężkich reakcji ze strony wątroby mogą być zminimalizowane dzięki wyżej opisanym środkom służącym zminimalizowaniu ryzyka, które powinny zostać zawarte w ChPL oraz właściwie kontrolowane poprzez coroczne przedkładanie raportów PSUR,

w rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających diacereinę określonych w aneksie I pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie i warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawionych w aneksie IV.

Opinia CMDh

Po dokonaniu przeglądu ostatecznego zalecenia PRAC z dnia 6 marca 2014 r. i zmienionego ostatecznego zalecenia PRAC CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia. Jednak CMDh uznała, że niezbędne są pewne zmiany w ChPL i ulotce dla pacjenta w celu lepszego odzwierciedlenia zaleceń PRAC oraz skorygowania drobnych nieścisłości. PRAC nie zalecił stosowania produktów leczniczych zawierających diacereinę u pacjentów starszych niż 65 lat, ale nie uznał tego za przeciwwskazanie. W związku z tym CMDh uznała, że nie należy usuwać informacji dotyczących zalecanej dawki w tej grupie pacjentów z punktu 4.2 ChPL i punktu 3 ulotki dla pacjenta.

CMDh zgodziła się również z PRAC w kwestii raportów PSUR, które mają być przedkładane corocznie. Uzgodniona nowa data zamknięcia zbierania danych (DLP) — 31 grudnia 2014 r. dla wszystkich produktów leczniczych zawierających diacereinę — znajdzie się w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list).

Po rozważeniu zmienionego ostatecznego zalecenia PRAC z dnia 10 lipca 2014 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjęła decyzję o zmianie warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających diacereinę, w przypadku których zmiany w informacji o produkcie przedstawiono w aneksie III, pod warunkiem przedstawionym w aneksie IV.