



EVROPSKÁ  
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	- 8-09- 2014	Ref. SEB
Číslo: 4287	Přílohy:	

V Bruselu dne 4.9.2014  
C(2014) 6383 final

## PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 4.9.2014

**o registracích humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „Diacerein“,  
v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES**

(Text s významem pro EHP)

## PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 4.9.2014

**o registracích humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „Diacerein“, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES**

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků<sup>1</sup>, a zejména na čl. 34 odst. 1 uvedené směrnice,

s ohledem na postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině přijatý dne 19. březen 2014,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Evropské agentuře pro léčivé přípravky byla podle čl. 31 odst. 1 směrnice 2001/83/ES ve zvláštním případě, který se týká zájmů Unie, předložena otázka, zda by dotčené registrace měly být zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny.
- (3) Jelikož postoupení výboru vyplynulo z vyhodnocení údajů týkajících se farmakovigilance, Poradní výbor pro posuzování rizik v rámci farmakovigilance Evropské agentury pro léčivé přípravky vydal doporučení dne 6. březen 2014.
- (4) Vzhledem k tomu, že se působnost postupu nevztahuje na žádnou registraci udělenou centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004<sup>2</sup>, bylo doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv postoupeno koordinační skupině v souladu s čl. 107k odst. 1 směrnice 2001/83/ES.
- (5) V souladu s čl. 107k odst. 2 směrnice 2001/83/ES byl postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině předán Komisi. Závěrem tohoto postoje, který je uveden v příloze II tohoto rozhodnutí, je, že by v zájmu Unie mělo být přijato rozhodnutí o změně registrací dotčených léčivých přípravků.
- (6) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

<sup>1</sup> Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

<sup>2</sup> Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

*Článek 1*

Dotčené členské státy změní na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I.

*Článek 2*

Vnitrostátní registrace uvedené v článku 1 se mění na základě změn souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace uvedených v příloze III a v souladu s čl. 32 odst. 4 písm. c) směrnice 2001/83/ES podléhají podmínkám uvedeným v příloze IV tohoto rozhodnutí.

*Článek 3*

Při posuzování účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících „Diacerein“, které nejsou uvedeny v příloze I, členské státy přihlédnou k vědeckým závěrům uvedeným v příloze II.

*Článek 4*

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 4.9.2014.

*Za Komisi*

*Paola TESTORI COGGI*

*Generální ředitelka*





## **Příloha I**

**Seznam názvů, léková forma, koncentrace léčivých přípravků, způsob podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech**

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslný název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	TRB Chemedica (Austria) GmbH IZ NOE-Sued, StraÙe 7, Obj.58D/1/2.OG 2355 Wiener Neudorf Austria	ARTROLYT 50 mg Kapseln	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Rakousko	TRB Chemedica (Austria) GmbH IZ NOE-Sued, StraÙe 7, Obj.58D/1/2.OG 2355 Wiener Neudorf Austria	VERBORIL 50 mg Kapseln	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Česká republika	TRB Chemedica (Austria) GmbH IZ NOE-Sued, StraÙe 7, Obj.58D/1/2.OG 2355 Wiener Neudorf Austria	ARTRODAR	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	NEGMA 10, rue Paul Dautier 78140 Vélizy Villacoublay France	ART 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	ACTAVIS GROUP (ISLANDE) Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	DIACEREINE ACTAVIS 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Francie	ARROW GENERIQUES 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DIACEREINE ARROW 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	DIACEREINE BIOGARAN 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	CRISTERS 22 quai Gallieni 92150 Suresnes France	DIACEREINE CRISTERS 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	EG-LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	DIACEREINE EG 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	EVOLUPHARM rue Irène Caron Zone Industrielle d'Auneuil 60390 Auneuil France	DIACEREINE EVOLUGEN 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Francie	MAZAL PHARMACEUTIQUE 11, rue Rontgen. BP 1309 29103 Quimper France	DIACEREINE MAZAL 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	MYLAN SAS 117, allée des Parcs. 69800 Saint-Priest France	DIACEREINE MYLAN 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	NEGMA 10, rue Paul Dautier 78140 Vélizy Villacoublay France	DIACEREINE NEGMA 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	LABORATOIRES PHARMA 2000 10 rue Paul Dautier 78140 Vélizy Villacoublay France	DIACEREINE PHARMA 2000 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	DIACEREINE RANBAXY 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání



Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Francie	TEVA SANTE 110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris La Défense Cedex France	DIACEREINE RATIOPHARM 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	DIACEREINE REF 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	DIACEREINE SANDOZ 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT 24, rue Erlanger 75016 Paris FRANCE	DIACEREINE SUBSTIPHARM 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	TEVA SANTE 110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris La Défense Cedex France	DIACEREINE TEVA 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslný název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Francie	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	DIACEREINE ZENTIVA 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	ZYDUS FRANCE 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures - Parc d'Activités des Peupliers 92000 Nanterre France	DIACEREINE ZYDUS 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	MAZAL PHARMACEUTIQUE 11, rue Rontgen BP 1309 29103 Quimper France	MAZART 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Francie	NIVERPHARM 10 rue Paul Dautier 78140 Vélizy Villacoublay France	ZONDAR 50 mg, gélule	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	ANGELINI PHARMA HELLAS Achatas and Troizinias, Nea Kifissia 14564, Athens Greece	VERBORIL	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslný název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Řecko	AURORA PHARMACEUTICALS S.A. Evrou 4 and Messinias 2, Gerakas 15344 Greece	ARTHROREIN	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	VOCATE Pharmaceuticals S.A., Gounari 150, Glyfada 16674, Athens Greece	ARTHROFAR	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	RAFARM AEBE korinthou 12, Neo Psychiko, 15451 Greece	IDEALITE	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	HELP ABEE Valaoritou 10, Metamorfosi, Attikis, 14452 Greece	INFLABION	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	BROS EPE Avgis & Gallinis 15, n. Kifissia, 14564 Greece	REUMANISAL	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	FARMEDIA A.E. Athinas 22 & Apollonos Gerakas, Attikis, 15344 Greece	OSTIREIN	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslný název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Řecko	GENEPHARM A.E. 18th km Marathonos Avenue, Pallini, Attikis, 15351 Greece	MYOBLOC	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	PHARMACEUTICAL INDUSTRY PROEL EPAM. G. KORONIS Dilou 9, Peristeri, Attikis, 12134 Greece	DIACEREIN /PROEL	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	NORMA HELLAS A.E. Menandrou 54, Athens, 10431 Greece	DIACEREIN /NORMA	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	S.M. Pharmaceutical Products Ltd, Agiou Orou 43-45, Piraeus 18545 Greece	DESEREIN	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Řecko	PROTON PHARMA Acharas 4 and Trizinias, Nea Kifissia 14564 Greece	DIACERIL	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Itálie	ABIOTEN PHARMA S.p.A. Via Meucci 36 56121 Ospedaletto - Pisa Italy	FISIODAR	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Portugalsko	Neo-Farmacêutica, S.A. Av. D. João II, Lote 1.02.2.1 D-2º 1990-090 Lisboa Portugal	Artrolyt	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Slovenská republika	TRB Chemedica (Austria) GmbH IZ NOE-Sued, StraÙe 7, Obj.58D/1/2.OG 2355 Wiener Neudorf Austria	ARTRODAR	50 mg	tvrdá tobolka	perorální podání
Španělsko	ROTTAPHARM S.L. Avda. Diagonal, 67-69 08019 Barcelona ESPAÑA	GLIZOLAN 50 mg cápsulas	50 mg	tvrdá tobolka	Perorální použití
Španělsko	NEGMA-LERADS Immeuble Strasbourg Avenue de L'Europe Toussus-le-Noble Magny-les Hameaux Cedex F-78771 France	ARTRIZAN 50 mg cápsulas	50 mg	tvrdá tobolka	Perorální použití
Španělsko	LACER S.A. Sardenya, 350 08025 Barcelona Spain	GALAXDAR 50 mg cápsulas	50 mg	tvrdá tobolka	Perorální použití

Členský stát (EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Španělsko	LABORATORIOS NORMON S.A. Ronda de Valdecarrizo, 6 28760 Tres Cantos (Madrid) Spain	DIACEREINA NORMON 50 mg cápsulas duras EFG	50 mg	tvrdá tobolka	Perorální použití
Španělsko	IBERMEDGEN S.A. Ronda de Valdecarrizo, 6 28760 Tres Cantos (Madrid) Spain	DIACEREINA PANLIJETOL 50 mg cápsulas duras EFG	50 mg	tvrdá tobolka	Perorální použití
Španělsko	MG PHARMA 8, Rue Bellini 75116 Paris France	REINART 50 mg cápsulas duras EFG	50 mg	tvrdá tobolka	Perorální použití

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Po zvážení revidovaného konečného doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 10. července 2014 týkajícího se léčivých přípravků obsahujících diacerein souhlasí skupina CMDh s příslušným doporučením uvedeným dále:

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících diacerein (viz příloha I)**

Diacerein je pomalu působící symptomatický lék používaný při osteoartritidě (SYSADOA). Ačkoli mechanismus jeho působení není zcela znám, liší se od nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID), protože neinhibuje syntézu prostaglandinů ani neovlivňuje jejich hladiny. Diacerein a jeho aktivní metabolit, rhein, jsou deriváty anthrachinonu. Má se za to, že diacerein navozuje blokádu/omezení působení interleukinu-1 $\beta$ , proteinu zapojeného do procesu destrukce kloubní chrupavky a synoviálního zánětu (Yaron M. *a kol.*, 1999; Alvarez Soria *a kol.*, 2008; Legendre F. *a kol.*, 2009).

Diacerein byl indikován zejména k perorální léčbě osteoartrity, chronického degenerativního onemocnění kloubů s vysokou prevalencí ve stárnoucí populaci. Hlavními projevy osteoartrity jsou bolest a funkční postižení příslušných kloubů. Správná diagnostika zahrnuje jak klinická, tak radiologická kritéria. Léčba obecně zahrnuje nefarmakologické terapie, např. kontrolu hmotnosti, fyzikální terapii, cvičení, poučení pacienta i farmakologickou intervenci. Ohledně úlohy přípravků SYSADOA v rámci farmakologické léčby osteoartrity neexistuje shoda. Jejich úloha v terapii je obecně považována za doplňkovou k analgetikům a protizánětlivým léčivům.

V roce 2012 příslušný francouzský vnitrostátní orgán (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) zahájil přezkoumání poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diacerein. Z tohoto přezkoumání vyplynulo, že u pacientů léčených diacereinem se velmi často vyskytují poruchy zažívání, hepatitida a závažné kožní reakce. Navíc, a to i podle údajů z klinických studií a bibliografických údajů, se účinnost v rámci symptomatické léčby osteoartrity jevila jako nízká s nízkým vlivem na bolest a funkční symptomy a v populaci léčené diacereinem nebyl prokázán pokles spotřeby léků NSAID.

Vzhledem k výše zmíněným skutečnostem požádala agentura ANSM výbor PRAC, aby vydal doporučení ohledně poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diacerein ve schválených indikacích a ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci těchto léčivých přípravků zachována, pozměněna, pozastavena či stažena.

#### *Problematika účinnosti*

V rámci tohoto postupu přezkoumání výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje týkající se účinnosti léčivých přípravků obsahujících diacerein.

Účinky diacereinu na bolest a fyzickou funkci kloubů byly v řadě studií hodnoceny jako primární sledované parametry. V několika studiích byly hodnoceny také účinky diacereinu ve smyslu modifikace struktury i účinek snižující spotřebu léků NSAID (sekundární sledovaný parametr).

Dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie provedené v posledních 20 letech přinesly různorodé výsledky, které mohou být vysvětleny obvykle vysokým účinkem placeba u tohoto typu indikací. Celkově studie ukázaly mírný, ale statisticky významný účinek na bolest a fyzickou funkci. Zamýšleným metodickým rysem klinických studií prováděných s diacereinem sice bylo jejich dvojitě zaslepení, v praxi bylo nicméně dosažení zaslepení považováno za sporné vzhledem k velmi zjevným účinkům (zbarvení moči, průjem) navozeným diacereinem. Tato skutečnost nebyla v žádné ze studií zohledněna. Chybějící údaje a manipulace s nimi navíc byly považovány za problematické ze statistického hlediska.



Údaje získané z různých metaanalýz klinických studií provedených s diacereinem ukázaly malý přínos diacereinu v rámci léčby osteoartritidy kolene a kyčle při různých kritériích pro zařazení klinických studií do metaanalýz. Kvalita studií byla nicméně různorodá a nelze vyloučit zkreslení publikovaných údajů, protože do systematických přehledů byly zařazeny pouze publikované studie a nepublikované studie sponzorované společnostmi.

Hlavní studie hodnotící strukturální progresi nebo vlastnosti modifikující onemocnění u osteoartritidy i) studie Echodiah (Dougados *a kol.*, 2001) s 255 pacienty v rameni užívajícím diacerein a 252 pacienty užívajícími placebo po dobu tří let léčby a ii) studie Pham (2004), která zahrnovala 85 pacientů v rameni užívajícím diacerein a 85 pacientů užívajících placebo po dobu jednoho roku) neposkytly přesvědčivé důkazy o účinnosti diacereinu na bolest ani fyzickou funkci. V obou případech navíc autoři studií neuvedli žádný rozdíl ve spotřebě analgetik mezi jednotlivými skupinami. Účinnost u proměnných vztahujících se k prospěšnému účinku diacereinu na strukturální progresi nebo vlastnosti modifikující onemocnění u osteoartritidy prokázala pouze Dougadosova studie. Ve druhé klinické studii byl diacerein zařazen v jedné z kontrolních skupin ve studii zaměřené na prokázání účinku intraartikulárních injekcí kyseliny hyaluronové na progresi osteoartritidy, který nebyl prokázán. Dostupné údaje tudíž nestačily k vyvození závěrů ohledně účinku diacereinu na modifikaci struktury u osteoartritidy a nebyly dostupné žádné údaje ohledně možného účinku diacereinu na oddálení chirurgického výkonu.

Několik dvojité zaslepených randomizovaných klinických studií také analyzovalo údajný účinek diacereinu snižující spotřebu léků NSAID jakožto sekundární sledovaný parametr. Snižení spotřeby léků NSAID bylo prokázáno pouze v jedné studii, a účinek diacereinu snižující spotřebu léků NSAID tudíž nebylo možné potvrdit. Bylo nicméně konstatováno, že ve čtyřech z osmi klinických studií byl prokázán účinek snižující spotřebu paracetamolu.

### *Problematika bezpečnosti*

Výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje z klinických studií, publikované literatury a zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh týkající se bezpečnosti přípravků obsahujících diacerein, zejména s ohledem na riziko hepatotoxicity, gastrointestinálních poruch a kožních poruch.

Diacerein má podobně jako další deriváty anthrachinonu hepatotoxický účinek, jehož mechanismus není znám. Ačkoli bylo konstatováno, že údaje z klinických studií neukazují u jaterních poruch významné rozdíly mezi skupinou užívající diacerein a skupinou užívající placebo, jaterní poruchy, pokud se objevily, se ve většině případů vyskytovaly ve skupině užívající diacerein. Byly navíc hlášeny důkazy jaterních reakcí včetně symptomatického akutního poškození jater. Přibližně 10 % z hlášených nežádoucích účinků léčivých přípravků představovaly poruchy jater a u více než 68 % z těchto případů byl jediným podezřelým léčivem diacerein. Dva případy navíc daly podnět k závažným obavám: jeden případ fatální hepatitidy, u kterého nebylo možné nalézt jiné příčiny hepatitidy než diacerein, a jeden případ akutní hepatitidy s podezřelou chronologií a bez jiného vysvětlení.

Z hlediska rizika gastrointestinálních poruch byl častou a očekávanou reakcí na diacerein průjem. Laxativní účinek byl v klinických studiích zaznamenán až u 50 % pacientů léčených diacereinem. Některé studie odhalily, že u 25 % pacientů, kteří trpěli průjmem během léčby diacereinem, se jednalo o chronický průjem (definovaný jako průjem přetrvávající déle než 4 týdny). Vysoká míra odstoupení pacientů ze studie kvůli průjmu v klinických studiích ukazuje, že únosnost léčby byla ve skupině užívající diacerein nižší než ve skupině užívající placebo.

S průjmem souvisela jedna čtvrtina závažných gastrointestinálních případů ze spontánních hlášení. Výbor PRAC také konstatoval, že spontánní hlášení zahrnovala závažné případy průjmu s dehydratací a poruchami elektrolytů. Bylo také hlášeno několik případů hospitalizace kvůli dalšímu vyšetření průjmu. Tato skutečnost znepokojila výbor PRAC, který konstatoval, že v rámci těchto vyšetření byli pacienti vystaveni invazivním vyšetřením (tj. kolonoskopií s biopsií). Léčba průjmu navíc pacienty může vystavit také symptomatické léčbě.

Konečně z hlediska rizika kožních poruch se objevily obavy týkající se bezpečnosti diacereinu po publikování fatálního případu toxické epidermální nekrolýzy, u kterého představoval diacerein nejvíce podezřelé léčivo. Současný přehled ukázal, že nejčastějšími kožními reakcemi hlášenými v klinických studiích jsou vyrážka, svědění a ekzém, ale dostupné údaje z období po uvedení přípravku na trh odhalily i případy multiformního erytému, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Kvůli omezenému množství dostupných informací o těchto případech nemohl výbor PRAC učinit závěr ohledně rizika kožních poruch, nicméně kožní toxicita diacereinu nemohla být vyloučena.

Závěrem lze říci, že v rámci přezkoumání bylo zjištěno, že nejčastějšími hlášenými reakcemi u diacereinu byly dle očekávání gastrointestinální poruchy, zejména průjemy, které byly často závažné a vedly ke komplikacím, např. dehydrataci a poruchám rovnováhy tekutin a elektrolytů. Navíc byly hlášeny případy zvýšení jaterních enzymů i závažné případy, včetně fatální jaterní reakce u pacienta léčeného diacereinem.

#### *Poměr přínosů a rizik*

Po zvážení veškerých předložených údajů poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci, v písemné podobě i během ústního vysvětlení, dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících diacerein není v současných schválených indikacích příznivý.

#### **Postup přezkoumání**

Po přijetí doporučení výboru PRAC během setkání výboru v listopadu 2013 vyjádřili dva držitelé rozhodnutí o registraci svůj nesouhlas s výchozím doporučením pozastavit registraci. Držitelé rozhodnutí o registraci byli toho názoru, že existují dostatečné údaje na podporu účinnosti diacereinu v rámci symptomatické léčby osteoartritidy kyčle a kolene, a navrhli další opatření k minimalizaci rizik pro snížení rizika průjmu a potenciálního rizika jaterních reakcí ve spojitosti s diacereinem.

Výbor PRAC potvrdil, že vzal v úvahu všechny údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci v kontextu výchozího postupu přezkoumání. Bez ohledu na to a vzhledem k novým návrhům držitelů rozhodnutí o registraci ohledně možných opatření k minimalizaci rizik provedl výbor PRAC nové hodnocení dostupných údajů v kontextu opakovaného přezkoumání.

Výbor PRAC vzal na vědomí, že ačkoli žádná z dostupných randomizovaných klinických studií ani metaanalýz nebyla bezchybná, klinické studie prokazují u sledovaných parametrů úlevy od bolesti a funkčního poškození mírný a statisticky významný účinek diacereinu. Metaanalýzy navíc potvrdily malý, ale konzistentní prospěšný účinek diacereinu na symptomy osteoartritidy. Diacerein má opožděný počáteční nástup účinku a neměl by být doporučován u pacientů s rychlou progresivní osteoartridou kyčle, protože u nich může být odpověď na diacerein nižší. Bylo znovu zopakováno, že v předložených studiích nebyly u diacereinu prokázány účinky na modifikaci struktury chrupavky u osteoartritidy ani dlouhodobá účinnost. Ve třech studiích byl nicméně potvrzen přenesený efekt. Navíc lze ve shodě s dřívějším hodnocením detekovat účinek snižující spotřebu paracetamolu (v osmi studiích) a účinek snižující spotřebu léků NSAID (v jedné studii), pro prokázání je ale nutný další výzkum.

S ohledem na bezpečnostní profil diacereinu bylo konstatováno, že nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky diacereinu při použití podle označení (100 mg/den) v klinických studiích byly řídké stolice a průjem včetně závažného průjmu. Bylo také konstatováno, že ve většině případů průjem navozený diacereinem začíná záhy po zahájení léčby a po ukončení léčby zřejmě ustává. Byly hlášeny jaterní reakce, včetně symptomatického akutního poškození jater a jednoho fatálního případu fulminantní hepatitidy. K minimalizaci těchto rizik bylo navrženo několik opatření. Tato opatření zahrnovala doporučení snížit dávkování na začátku léčby a nová opatření, jako je kontraindikace u pacientů

s onemocněním jater, důrazné doporučení, aby pacienti ukončili léčbu, jakmile se objeví průjem, a omezení použití u pacientů ve věku 65 a více let. Vzhledem ke gastrointestinálnímu riziku a potenciálnímu riziku jaterních reakcí výbor PRAC dále zvážil opatření, aby lék předepisovali pouze specialisté se zkušenostmi s léčbou osteoartritidy.

Z hlediska dávkování se kvůli tomu, že u některých pacientů se při užívání dvou tobolek denně během prvních několika týdnů léčby mohou objevit řídké stolice nebo průjem, doporučuje zahajovat léčbu poloviční doporučenou denní dávkou, tj. jednou tabletou diacereinu 50 mg denně. Většina přechodných průjmů byla hlášena během prvních 2 až 4 týdnů a zdá se, že laxativní vlastnosti diacereinu jsou závislé na dávce. Bylo konstatováno, že u pacientů léčených dávkou 50 mg/den byly prokázány příznivé výsledky u primárního kritéria, hodnocení bolesti při pohybu dle analogové vizuální škály. Navíc ve studii, která porovnávala účinnost a snášenlivost u dvou režimů léčby diacereinem (tj. obvyklé léčby (50 mg dvakrát denně po dobu 3 měsíců) a léčby s titrací dávky (50 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce a poté 50 mg dvakrát denně po dobu dvou měsíců)), se podíl pacientů, u kterých se vyskytl průjem, snížil o přibližně 10 % ve skupině léčené dávkou 50 mg jednou denně a poté 50 mg dvakrát denně v porovnání se skupinou bez titrace dávky.

Výbor PRAC byl toho názoru, že je důležité, aby pacienti léčbu diacereinem ukončili, jakmile se objeví průjem, aby se předešlo komplikacím spojeným s průjemem, např. dehydrataci a hypokalémií. Za nutné bylo navíc považováno i upozornění pro pacienty, kteří souběžně dostávají diuretika, srdeční glykosidy nebo laxativa. Výbor dále dospěl k závěru, že diacerein by se již neměl doporučovat u pacientů ve věku 65 a více let, protože tato populace pacientů je náchylnější ke komplikacím spojeným s průjemem. Je známo, že osteoartrida kyčle a kolene se častěji vyskytuje u starších osob. Diacerein je proto stále u některých pacientů vhodnou možností symptomatické léčby osteoartritidy kyčle a kolene. Doporučuje se však opatrnost a v případě výskytu průjmu musí pacienti léčbu ukončit.

Z hlediska možného rizika jaterních reakcí byly hlášeny závažné jaterní příhody, včetně závažných jaterních reakcí a jednoho fatálního případu hepatitidy. Výbor PRAC byl toho názoru, že u pacientů se současným onemocněním jater a/nebo anamnézou onemocnění jater by měl být diacerein kontraindikován a že pacienti by před zahájením léčby měli projít screeningem na významné příčiny aktivního onemocnění jater. Informace o přípravku by měly zohledňovat doporučení monitorovat příznaky poškození jater, přičemž v případě použití diacereinu souběžně s dalšími léčivými přípravky spojenými s poškozením jater je zapotřebí opatrnosti. Pacienti by měli být instruováni, aby během léčby diacereinem omezili příjem alkoholu. Léčba diacereinem by měla být navíc ukončena v případě zvýšení jaterních enzymů nebo zjištění podezřelých příznaků nebo symptomů poškození jater. Pro zajištění náležitého screeningu pacientů na začátku léčby výbor PRAC také doporučil, aby léčbu diacereinem zahajovali pouze specialisté se zkušenostmi s léčbou osteoartritidy.

Výbor PRAC byl dále toho názoru, že by každoročně měly být předkládány pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti. Další opatření k minimalizaci rizik v rámci plánu řízení rizik nebyla považována za nutná.

### **Celkový poměr přínosů a rizik**

Na základě všech dostupných údajů týkajících se bezpečnosti a účinnosti diacereinu a vzhledem k veškerým opatřením k minimalizaci rizik navrženým během hodnocení a postupu opakovaného přezkoumání dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diacerein zůstává u symptomatické léčby osteoartritidy příznivý, pokud budou provedeny změny v informacích o přípravku a dodrženy stanovené podmínky.

## Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující diacerein,
- výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících diacerein, zejména údaje týkající se rizika hepatotoxicity, gastrointestinálních poruch a kožních reakcí, které předložil držitel rozhodnutí o registraci písemně a během ústního vysvětlení,
- výbor PRAC zvážil odůvodnění opakovaného přezkoumání, které poskytli držitelé rozhodnutí o registraci písemně i během ústního vysvětlení,
- výbor PRAC byl toho názoru, že dostupné údaje podporující použití diacereinu prokázaly mírný, ale statisticky významný účinek v léčbě osteoartritidy kolene a kyčle s opožděným účinkem. Léčba diacereinem se nicméně nedoporučuje u pacientů s rychlou progresivní osteoartritidou kyčle, protože u nich může být odpověď na diacerein nižší,
- výbor PRAC byl toho názoru, že dostupné údaje z preklinických studií, klinických studií, spontánních hlášení z období po uvedení přípravku na trh a publikované literatury ukazují, že použití přípravků obsahujících diacerein je spojeno s bezpečnostními riziky, např. častými případy závažného průjmu a případy potenciálně závažně hepatotoxicity; nelze vyloučit riziko kožních reakcí,
- výbor PRAC byl toho názoru, že by mělo být zavedeno několik nových opatření k minimalizaci těchto rizik. Tato opatření zahrnují doporučení zahájit léčbu s polovinou obvyklé denní dávky, kontraindikaci použití u pacientů s anamnézou onemocnění jater a/nebo se současným onemocněním jater a důrazné doporučení, aby pacienti ukončili léčbu, jakmile se objeví průjem. Diacerein se již také nedoporučuje u pacientů ve věku 65 a více let. Vzhledem ke gastrointestinálnímu riziku a potenciálnímu riziku jaterních reakcí výbor PRAC považoval také za nutné, aby diacerein předepisovali pouze specialisté se zkušenostmi s léčbou osteoartritidy. Za nezbytné jsou nakonec považovány také informace o kožních rizicích v souhrnu údajů o přípravku,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že výše uvedená opatření k minimalizaci rizik, která mají být uvedena v souhrnu údajů o přípravku a náležitě monitorována v rámci každoročně předkládaných pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, mohou riziko závažného průjmu spojené s použitím léčivých přípravků obsahujících diacerein a výskyt potenciálně závažných jaterních reakcí snížit,

výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diacerein uvedených v příloze I zůstává příznivý, pokud budou provedeny změny v informacích o přípravku a dodrženy podmínky uvedené v příloze IV.

## Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání konečného doporučení výboru PRAC ze dne 6. března 2014 a revidovaného konečného doporučení výboru PRAC souhlasila skupina CMDh s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. Skupina CMDh nicméně byla toho názoru, že jsou nezbytné některé změny v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci pro lepší zohlednění doporučení výboru PRAC a pro opravu menších nesrovnalostí. Výbor PRAC doporučil nepoužívat léčivé přípravky obsahující diacerein

u pacientů starších 65 let, tento věk ale nepovažuje za kontraindikaci. Skupina CMDh proto byla toho názoru, že z bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku a bodu 3 příbalové informace by neměly být odstraněny žádné existující informace o doporučené dávce v této populaci pacientů.

Skupina CMDh také souhlasila s výborem PRAC, že by každoročně měly být předkládány pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti. Odsouhlasené nové datum uzávěrky sběru údajů pro všechny léčivé přípravky obsahující diacerein, 31. prosinec 2014, bude zohledněno v seznamu referenčních dat Unie (seznamu EURD).

Skupina CMDh po zvážení revidovaného konečného doporučení výboru PRAC ze dne 10. července 2014 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES vydala stanovisko týkající se změny registrací pro léčivé přípravky obsahující diacerein, přičemž potřebné úpravy informací o přípravku jsou uvedeny v příloze III a podmínka, kterou je třeba dodržet, je uvedena v příloze IV.

**Příloha III**  
**Úpravy odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace**

*Poznámka:*

*Úpravy v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci mohou být dále aktualizovány příslušnými vnitrostátními orgány, v případě potřeby ve spolupráci s referenčním členským státem*

## **A. Souhrn údajů o přípravku**

### **4.1 Terapeutické indikace**

*[Znění tohoto bodu je následující]*

K léčbě příznaků u pacientů s osteoartrózou kyčle nebo kolene; se zpožděným účinkem.

Léčba diacereinem se nedoporučuje u pacientů s rychle progredující osteoartrózou kyčle, neboť mohou na léčbu diacereinem reagovat v menší míře.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

*[Níže uvedené znění bude přidáno na začátek tohoto bodu]*

Léčbu diacereinem mají zahajovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou osteoartrózy.

*Dávkování*

*[Doporučené dávkování pro dospělé je následující]*

Jelikož se u některých pacientů může objevit řídká stolice nebo průjem, doporučená zahajovací dávka je 50 mg jedenkrát denně s večerním jídlem po dobu prvních 2 až 4 týdnů léčby. Poté je doporučená denní dávka 50 mg dvakrát denně.

Léčivý přípravek se užívá s jídlem, jedna tobolka se snídaní a druhá s večeří. Tobolka se musí spolknout celá, neotevřená a zapije se sklenicí vody.

*[Následující text se má v tomto bodě také objevit]*

Diacerein se nedoporučuje u pacientů nad 65 let.

*[Dále, veškeré stávající doporučené dávkování v případě poruchy funkce jater má být z tohoto bodu vymazáno, neboť diacerein je nyní u pacientů s onemocněním jater kontraindikován.]*

### **4.3. Kontraindikace**

*[Následující kontraindikace mají být vloženy do tohoto bodu a nahrazují stávající znění týkající se poruchy funkce jater]*

- Současné a/nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

*[Znění textu týkajícího se průjmu a hepatotoxicity v tomto bodě má mít následující podobu]*

Průjem

Užívání diacereinu vede často k průjmu (viz bod 4.8), který může následně vést k dehydrataci a hypokalémii.

Pacienty je třeba poučit o tom, aby v případě výskytu průjmu léčbu diacereinem ukončili, navštívili svého lékaře a promluvili si o jiných možnostech léčby.

Obezřetnost je na místě u pacientů léčených diuretiky, jelikož může dojít k dehydrataci a hypokalémii. Zvláštní pozornost je třeba věnovat v případě hypokalémie pacientům, kteří jsou léčeni srdečními glykosidy (digitoxin, digoxin) (viz bod 4.5).

Současně s diacereinem se nemají užívat laxativa.

#### Hepatotoxicita

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zvýšené sérové hladiny jaterních enzymů a symptomatického akutního poškození jater (viz bod 4.8).

Před zahájením terapie diacereinem má být pacient dotázán na potenciální přidružená onemocnění, a také na prodělané nebo současné onemocnění jater, a vyšetřen, pokud jde o hlavní příčiny aktivního jaterního onemocnění. Diagnostikované onemocnění jater je kontraindikací pro užívání diacereinu (viz bod 4.3).

Je třeba sledovat známky jaterního poškození a je třeba opatrnosti při současném užívání diacereinu a jiných léčivých přípravků spojovaných s jaterním poškozením. Pacienti mají být poučeni, aby v průběhu léčby diacereinem omezili příjem alkoholu.

Terapii diacereinem je potřeba ukončit v případě výskytu zvýšené hladiny jaterních enzymů nebo jsou-li zjištěny suspektní znaky či příznaky poškození jater. Pacienti mají být poučeni o projevech a příznacích hepatotoxicity a musí jim být doporučeno, aby ihned navštívili svého lékaře, objeví-li se příznaky ukazující na poškození jater.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

*[Následující text se má objevit v tomto bodě]*

Užívání diacereinu může vést k průjmu a hypokalémii. Je třeba opatrnosti při současném podávání diuretik (klíčkových diuretik a thiazidů) a/nebo srdečních glykosidů (digitoxin, digoxin), neboť se zvyšuje riziko arytmií (viz bod 4.4).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

*[Následující text se má objevit v tomto bodě]*

##### **GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY**

*Velmi časté (> 1/10):* průjem, bolest břicha.

*Časté (> 1/100 a < 1/10):* častá stolice, plynatost.

Tyto účinky se zpravidla s postupující léčbou zmírňují. V některých případech se vyskytl těžký průjem s komplikacemi jako např. dehydratace a poruchy rovnováhy vody a elektrolytů.

##### **PORUCHY JATER A ŽLUČOVÝCH CEST**

*Méně časté ( $\geq 1/1000$  a < 1/100):* Případy zvýšených hladin jaterních enzymů v séru.

##### **PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁNĚ**

*Časté (> 1/100 a < 1/10):* pruritus, vyrážka, ekzém.



## Po uvedení přípravku na trh

[...]

### PORUCHY JATER A ŽLUČOVÝCH CEST

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy akutního poškození jater, včetně zvýšených sérových jaterních enzymů, a případy hepatitidy. Většina těchto účinků se objevila v prvních měsících léčby. U pacientů mají být monitorovány znaky a příznaky poškození jater (viz bod 4.4).

## B. Příbalová informace

### 1. Co je přípravek [smyšlený název] a k čemu se používá

*[Znění tohoto bodu je následující]*

Přípravek [Smyšlený název] obsahuje léčivou látku diacerein a používá se k úlevě od příznaků osteoartrózy kyčle nebo kolene.

Léčebné účinky přípravku [Smyšlený název] se projeví až po nějaké době. Léčba přípravkem [Smyšlený název] se proto nedoporučuje u specifické formy osteoartrózy kyčle nazývané rychle progredující (zhoršující se) osteoartróza kyčle. Pro pacienty s touto formou onemocnění může být léčba méně prospěšná.

### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [Smyšlený název] užívat

#### Neužívejte přípravek [Smyšlený název]:

*[Následující kontraindikace mají být vloženy do tohoto bodu a nahrazují stávající znění týkající se poruchy funkce jater]*

- pokud máte potíže s játry nebo jste v minulosti prodělal/a jaterní onemocnění.

#### Upozornění a opatření

*[Následující text se má objevit v tomto bodě]*

Dříve než začnete užívat přípravek [Smyšlený název], poradte se se svým lékařem, pokud jste někdy trpěl/a onemocněním jater.

U některých pacientů se může po podání přípravku [Smyšlený název] objevit řídká stolice nebo průjem. Trpíte-li při užívání tohoto léku průjmem, přestaňte přípravek [Smyšlený název] užívat, obraťte se na svého lékaře a poradte se o jiných možnostech léčby.

Během léčby přípravkem [Smyšlený název] neužívejte projímadla.

U některých pacientů léčených diacereinem byly zaznamenány potíže s játry, včetně zvýšení hladin jaterních enzymů v krvi a hepatitidy (zánětu jater). Váš lékař Vás může požádat, abyste podstoupil/a vyšetření krve z důvodu kontroly funkce jater.

### **Další léčivé přípravky a přípravek [Smyslený název]**

*[Následující text se má objevit v tomto bodě]*

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval/a nebo které možná budete užívat.

### **Užívání přípravku [Smyslený název] s jídlem, pitím a alkoholem**

*[Následující text se má objevit v tomto bodě]*

Pití alkoholu během užívání přípravku [Smyslený název] může zvýšit riziko poškození jater. V průběhu léčby přípravkem [Smyslený název] byste měl/a omezit konzumaci alkoholu.

### **3. Jak se přípravek [Smyslený název] užívá**

*[Následující text se má objevit v tomto bodě]*

Doporučuje se léčbu zahájit užíváním jedné tobolky večer po dobu prvních 2 až 4 týdnů; poté může být dávka zvýšena na dvě tobolky za den.

Přípravek [Smyslený název] se užívá s jídlem, jedna tobolka se snídaní a druhá s večeří. Tobolka se musí spolknout neporušená, neotevřená a zapije se sklenicí vody.

*[Následující text se má v tomto bodě také objevit]*

Diacerein se nedoporučuje u pacientů nad 65 let.

*[Dále má být z tohoto bodu vymazáno veškeré stávající doporučené dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater, neboť diacerein je nyní u pacientů s onemocněním jater kontraindikován.]*

### **4. Možné nežádoucí účinky**

*[Následující text se má objevit v tomto bodě]*

Ihned oznamte svému lékaři a přestaňte užívat přípravek [Smyslený název], jestliže se u Vás objeví nezvykle tekutá nebo vodnatá stolice.

*[Následující text se má objevit v tomto bodě]*

Ihned informujte svého lékaře, máte-li bolesti břicha, žloutenku (žluté zabarvení očí nebo pokožky), poruchu vědomí nebo svědění kůže, protože se může jednat o ukazatele vážných onemocnění, např. onemocnění jater.

*[Do tohoto odstavce se vloží následující nežádoucí účinky]*

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- průjem,
- bolest břicha

*[Do tohoto odstavce se vloží následující nežádoucí účinky]*

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- častá stolice,
- plynatost
- pruritus (svědění), vyrážka, ekzém (svědivá červená vyrážka).

*[Do tohoto odstavce se vloží následující nežádoucí účinky]*

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- zvýšení hladin jaterních enzymů v krevních testech.

*[Následující text se má objevit v tomto bodě]*

V některých případech se může vyskytnout těžký průjem doprovázený život ohrožujícími komplikacemi jako např. ztrátou tělních tekutin a poruchami elektrolytové rovnováhy.

**Příloha IV**  
**Podmínka registrací**

## **Podmínka registrací**

Příslušné orgány členského státu (členských států) nebo případně referenčního členského státu (referenčních členských států) zajistí, aby držitel(é) rozhodnutí o registraci splnil(i) tyto podmínky:

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznamu EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

