

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Tarkasteltuaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) 10. heinäkuuta 2014 antamaa suositusta diasereiinia sisältävistä lääkevalmisteista tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) yhtyy seuraavaan suositukseen:

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee diasereiinia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Diasereiini on nivelrikon hoitoon tarkoitettu systeeminen ja hitaasti vaikuttava lääke (SYSADOA). Vaikka sen vaikutusmekanismia ei tunneta täysin, se poikkeaa ei-steroidaalisista tulehduskipulääkkeistä (NSAID), sillä se ei estä prostaglandiinin synteesiä tai vaikuta sen pitoisuuksiin. Diasereiini ja sen aktiivinen aineenvaihduntatuote reiini (rhein) ovat antrakininonijohdannaisia. Diasereiinin arvellaan estävän tai vähentävän interleukiini-1 β :n toimintaa. Interleukiini-1 β on proteiini, joka osallistuu nivelruston hajoamisprosessiin ja nivelkalvon tulehdusprosessiin (Yaron M *et al.*, 1999; Alvarez Soria *et al.*, 2008; Legendre F *et al.*, 2009).

Diasereiini oli tarkoitettu lähinnä suun kautta otettavaksi nivelrikkolääkkeeksi. Nivelrikko on krooninen nivelrappeuma, joka on yleinen iäkkäillä potilailla. Nivelrikon pääoireita ovat kipu ja niveliin kohdistuva toiminnallinen haitta. Oikeaan diagnoosiin tarvitaan kliinisiä ja radiologisia kriteereitä. Hoitoon kuuluu yleensä lääkehoidon lisäksi painonhallinta, fysikaalinen hoito, liikunta sekä potilasneuvonta. SYSADOAn merkityksestä nivelrikon lääkehoidossa ei ole yksimielisyyttä. Yleisesti ottaen sitä pidetään kipulääkkeiden ja tulehduskipulääkkeiden lisänä.

Vuonna 2012 Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomainen (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) aloitti diasereiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteen arvioinnin, jossa korostettiin sitä, että ruoansulatushäiriöt, hepatiitti ja vakavat ihoreaktiot olivat hyvin yleisiä diasereiinihoitoa saaneilla potilailla. Lisäksi lääkkeen teho vaikutti kliinisten tutkimusten ja bibliografisten tietojen mukaan heikolta nivelrikon oireenmukaisessa hoidossa. Vaikutus kipuun ja toimintakykyyn liittyviin oireisiin oli pieni, eikä tulehduskipulääkkeiden käytön vähenemistä osoitettu diasereiinihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä.

Edellä mainittujen seikkojen perusteella ANSM pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa antamaan suosituksen diasereiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteesta hyväksytyissä käyttöaiheissa sekä siitä, tulisiko näiden lääkkeiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Tehoon liittyvät huolenaiheet

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea tarkasteli osana tätä lausuntopyyntömenettelyä kaikkia tietoja, jotka olivat saatavissa diasereiinia sisältävien lääkevalmisteiden tehosta.

Diasereiinin vaikutusta kipuun ja nivelten fyysiseen toimintakykyyn on arvioitu ensisijaisina päätetapahtumina useissa tutkimuksissa. Diasereiinin rakennetta muuttavia vaikutuksia on myös arvioitu muutamassa tutkimuksessa samoin kuin sen tulehduskipulääkkeiden tarvetta vähentävää vaikutusta (toissijainen päätetapahtuma).

Kahdenkymmenen viime vuoden aikana tehdyissä kaksoissokkoutetuissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa saatiin epäyhtenäisiä tuloksia, mikä saattaa selittyä sillä, että lumevaikutus on yleensä suuri tällaisissa käyttöaiheissa. Tutkimukset osoittivat, että vaikutus kipuun ja fyysiseen toimintakykyyn oli pieni mutta tilastollisesti merkitsevä. Vaikka diasereiinia koskeissa tutkimuksissa pyrittiin menetelmällisesti kaksoissokkoutukseen, on epävarmaa, onnistuiko sokkoutus käytännössä, sillä diasereiini aiheuttaa varsin ilmeisiä vaikutuksia (virtsan värjäntyminen, ripuli). Tätä kysymystä ei

käsitelty yhdessäkään tutkimuksessa. Lisäksi puuttuvia tietoja ja niiden käsittelyä pidettiin tilastolliselta kannalta ongelmallisina.

Diasereiniä koskevien kliinisten tutkimusten eri meta-analyyseistä saadut todisteet osoittivat, että diasereiinista oli vähäistä hyötyä polven ja lonkan nivelrikon hoidossa, kun kliiniset tutkimukset sisällytettiin meta-analyyseiin eri perustein. Tutkimusten laatu oli kuitenkin epäyhtenäinen, eikä julkaisuharhaa voitu sulkea pois, sillä järjestelmällisiin katsauksiin kuului ainoastaan julkaistuja tutkimuksia ja yhtiöiden rahoittamia julkaisemattomia tutkimuksia.

Päättökäytännöt, joissa arvioitiin nivelrikon rakenteellista etenemistä tai tautiprosessiin vaikuttavia ominaisuuksia, olivat (i) Echodiah-tutkimus (Dougados *et al.* 2001), johon osallistui 255 diasereiiniä saavaa potilasta ja 252 lumelääkettä saavaa potilasta kolmen hoitovuoden aikana, ja (ii) Pham-tutkimus (2004), johon osallistui 85 diasereiiniä saavaa potilasta ja 85 lumelääkettä saavaa potilasta yhden vuoden aikana. Näissä tutkimuksissa ei saatu luotettavaa näyttöä diasereiinin tehosta kipuihin tai fyysiseen toimintakykyyn. Lisäksi kummassakaan tapauksessa tutkijat eivät ilmoittaneet ryhmien välillä eroa kipulääkkeiden käytössä. Ainoastaan Dougados-tutkimus osoitti tehon muuttujissa, jotka liittyivät diasereiinin hyödylliseen vaikutukseen nivelrikon rakenteelliseen etenemiseen tai tautiprosessiin vaikuttaviin ominaisuuksiin. Toisessa kliinisessä tutkimuksessa diasereiini sisältyi yhteen kontrolliryhmään. Tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa nivelensisäisten hyaluronihappoinjektoiden vaikutus nivelrikon etenemiseen, mutta siinä ei onnistuttu. Niinpä käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voitu päätellä, onko diasereiinilla rakennetta muokkaavaa vaikutusta nivelrikon hoidossa, eikä saatavissa ollut tietoa diasereiinin mahdollisesta leikkausta lykkäävästä vaikutuksesta.

Useissa kaksoissokkoutetuissa satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa analysoitiin toissijaisena päätetapahtumana diasereiinin esitettyä tulehduskipulääkkeiden tarvetta vähentävää vaikutusta. Tulehduskipulääkkeiden käytön väheneminen osoitettiin ainoastaan yhdessä tutkimuksessa, joten diasereiinin tulehduskipulääkkeiden tarvetta vähentävää vaikutusta ei voitu vahvistaa. Huomioon otetaan kuitenkin, että parasetamolin käytön väheneminen osoitettiin neljässä kliinisessä tutkimuksessa kahdeksasta.

Turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea arvioi kaikki kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta saadut tiedot diasereiiniä sisältävien valmisteiden turvallisuudesta ja kiinnitti erityistä huomiota maksatoksisuuden, maha-suolikanavan sairauksien ja ihosairauksien riskiin.

Diasereiinilla on muiden antrakinonijohdannaisien tavoin maksatoksinen vaikutus, jonka toimintamekanismia ei tunneta. Vaikka kliinisten tutkimusten tiedoissa ei ilmennyt merkittäviä eroja diasereiini- ja lumeryhmän välisissä maksasairauksissa, useimmat maksasairaudet esiintyivät diasereiiniryhmässä. Lisäksi ilmoitettiin näyttöä maksareaktioista, kuten oireisesta akuutista maksavauriosta. Noin kymmenen prosenttia ilmoitetuista lääkkeen haittavaikutuksista oli maksasairauksia ja yli 68 prosentissa näistä tapauksista diasereiini oli ainoa epäilyksenalainen lääke. Lisäksi kaksi tapausta herätti vakavia huolenaiheita: yksi kuolemaan johtanut hepatiittitapaus, jossa hepatiitille ei löytynyt muita syitä kuin diasereiini, ja yksi akuutti hepatiittitapaus, joka viittasi ajallisesti diasereiiniin eikä muita selityksiä löytynyt.

Maha-suolikanavan sairauksien riskin osalta ripuli oli yleinen ja odotettavissa oleva reaktio diasereiiniin. Laksatiivinen vaikutus havaittiin jopa 50 prosentilla diasereiinihoitoa saaneista potilailla kliinisissä tutkimuksissa. Jotkin tutkimukset paljastivat, että 25 prosentilla potilaista, jotka saivat

ripulin diasereiinihoidon aikana, oli krooninen ripuli, joka määriteltiin yli neljä viikkoa kestäväksi ripuliksi. Koska suuri määrä potilaita keskeytti kliniset tutkimukset ripulin takia, hoidon hyväksyttävyyttä oli diasereiiniryhmässä heikompi kuin lumeryhmässä.

Spontaaneissa ilmoituksissa neljäsosa vakavista maha-suolikanavan sairauksista liittyi ripuliin. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi myös, että spontaaneissa ilmoituksissa raportoitiin vakavista ripulitapauksista, joihin liittyi kuivumista ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Lisäksi ilmoitettiin joistakin tapauksista, joissa potilas otettiin sairaalahoitoon ripulitapauksen lisätutkimuksia varten. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea piti tätä huolestuttavana, ja on pantava merkille, että potilaat altistuivat näissä tapauksissa invasiivisille tutkimuksille (esim. paksusuolen tähystys, jonka yhteydessä otetaan koepala). Lisäksi ripuli saattoi edellyttää potilaiden oireenmukaista hoitoa.

Lisäksi ripuli saattoi edellyttää potilaiden oireenmukaista hoitoa. Mitä tulee ihosairauksien riskiin, julkaistu kuolemaan johtanut toksinen epidermaalinen nekrolyysi, jossa diasereiini oli todennäköisin aiheuttaja, herätti huolta diasereiinin turvallisuudesta. Nykyisessä arvioinnissa ilmeni, että ihottuma, kutina ja ekseema olivat klinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitetut ihoreaktiot, mutta markkinoille tulon jälkeen saaduissa tiedoissa ilmeni monimuotoista punavihoittumaa, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Koska näistä tapauksista oli vain vähän tietoa, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea ei voinut tehdä johtopäätöksiä riskistä, mutta diasereiinin ihotoksisuutta ei voitu sulkea pois.

Arvioinnissa kävi siis ilmi, että diasereiinin yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat odotetusti maha-suolikanavan sairaudet ja erityisesti ripuli, joka oli usein vakavaa ja aiheutti komplikaatioita, kuten kuivumista ja neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Lisäksi diasereiinihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu maksaentsyymien nousua ja vakavia tapauksia, kuten kuolemaan johtanut maksareaktio.

Riski-hyötysuhde

Tarkasteltuaan myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti ja suullisessa selonteossa antamia tietoja lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että diasereiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen tällä hetkellä hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Uudelleenarviointimenettely

Kun lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositus oli hyväksytty marraskuussa 2013 pidetyssä komitean kokouksessa, kaksi myyntiluvan haltijaa ilmaisi eriävän mielipiteensä alkuperäisestä suosituksesta peruuttaa myyntiluvat. Myyntiluvan haltijat katsoivat, että riittävä määrä tietoja tukee diasereiinin tehoa lonkan ja polven nivelrikon oireenmukaisessa hoidossa, ja ehdottivat lisää riskiä vähentäviä toimia, joilla diasereiiniin liittyvää ripulin ja mahdollisten maksareaktioiden riskiä voitaisiin pienentää.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) katsoi, että se oli huomionut kaikki myyntiluvan haltijoiden alkuperäisen lausuntomenettelyn puitteissa toimittamat tiedot. Koska myyntiluvan haltijat esittivät kuitenkin uusia riskejä vähentäviä toimia, PRAC tarkasteli käytettävissä olevia tietoja uudelleenarvioinnin yhteydessä.

PRAC totesi, että vaikka satunnaistetuista klinisistä tutkimuksista saaduissa tiedoissa ja meta-analyyseissä oli puutteita, kliniset tutkimukset osoittivat, että diasereiinilla oli pieni mutta tilastollisesti merkitsevä vaikutus kivunlievitystä ja toiminnallista haittaa koskeviin päätetapahtumiin. Lisäksi meta-analyysit vahvistivat, että diasereiinilla oli pieni mutta johdonmukainen myönteinen vaikutus nivelrikon oireisiin. Diasereiinin vaikutus alkaa viivästyneesti, eikä sitä pidä suositella potilaille, joilla on nopeasti

etenevä lonkan nivelrikko, sillä diasereiinin aikaansaama vaste voi tällöin olla heikko.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea toisti, että diasereiinin rustojen rakennetta muuttavia vaikutuksia nivelrikossa ja pitkäaikaista tehoa ei ole osoitettu toimitetuissa tutkimuksissa. Lisäksi aiemmassa arvioinnissa havaittiin parasetamolin tarvetta vähentävää vaikutusta (kahdeksassa tutkimuksessa) ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) tarvetta vähentävää vaikutusta (yhdessä tutkimuksessa), mutta näyttö edellyttäisi lisätutkimuksia.

Mitä tulee diasereiinin turvallisuusprofiiliin, merkille pantiin, että kun diasereiinia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa ohjeiden mukaisesti (100 mg/vrk), yleisimmin ilmoitetut tapahtumat olivat löysä uloste ja ripuli, vakava ripuli mukaan lukien. Todettiin myös, että useimmissa tapauksissa diasereiinin aiheuttama ripuli alkoi pian hoidon aloittamisen jälkeen ja näytti paranevan hoidon lopettamisen jälkeen. Maksareaktioita ilmoitettiin, mukaan lukien oireinen akuutti maksavaurio ja yksi kuolemaan johtanut fulminantti hepatiitti. Näiden riskien minimoimiseksi ehdotettiin useita toimia. Niitä olivat annostussuosituksen pienentäminen hoidon alussa sekä uudet toimet, kuten vasta-aiheisuus maksasairautta sairastavilla potilailla, vahva suositus hoidon lopettamisesta heti, jos ripulia ilmenee, sekä käytön rajoittaminen vähintään 65-vuotiailla potilailla. Lisäksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea harkitsi maha-suolikanavan sairauksien riskin ja mahdollisen maksareaktioiden riskin vuoksi lääkkeen määräämisen rajoittamista nivelrikon hoitoon perehtyneille erikoislääkäreille.

Koska osalla potilaista saattaa ilmetä ulosteiden löysyyttä tai ripulia muutaman ensimmäisen hoitoviikon jälkeen, kun annostus on kaksi kapselia päivässä, on suositeltavaa aloittaa hoito puolitetulla päiväannoksella eli yhdellä 50 mg:n diasereiinikapselilla päivässä. Useimmat ohimenevät ripulit ilmoitetaan ensimmäisten 2–4 viikon aikana, ja diasereiinin laksatiiviset ominaisuudet vaikuttavat olevan annossidonnaisia. Merkille pantiin, että myönteisiä tuloksia ensisijaisessa kriteerissä eli liikkumisen aiheuttaman kivun arvioinnissa käytetyssä VAS-mittarissa osoitettiin potilailla, jotka saivat 50 mg vuorokaudessa. Lisäksi, diasereiinin tehoa ja siedettävyyttä koskevassa kahden hoito-ohjeen vertailevassa tutkimuksessa (tavanomainen kolmen kuukauden hoito, 50 mg kahdesti päivässä vs. progressiivinen hoito, 50 mg kerran päivässä ja sen jälkeen 50 mg kahdesti päivässä kahden kuukauden ajan) ripulia saaneiden potilaiden osuus pieneni noin 10 prosenttia ryhmässä, jossa potilaat saivat ensin 50 mg kerran päivässä ja sen jälkeen 50 mg kahdesti päivässä verrattuna ryhmään, jonka annosta ei titrattu.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea piti tärkeänä sitä, että potilaat lopettavat diasereiinihoidon heti ripulin alettua, jotta ripulin komplikaatiot, kuten kuivuminen ja hypokalemia, voidaan estää. Lisäksi pidettiin tarpeellisena lisätä varoitukset potilaille, jotka saavat samanaikaisesti diureetteja, sydänglykosideja tai laksatiiveja. Katsottiin myös, että diasereiinia ei pidä enää suositella 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, sillä tämä potilasryhmä saa erityisen helposti ripulin komplikaatioita. Lonkan ja polven nivelrikko on tunnetusti tavallisempaa iäkkäämpien potilaiden keskuudessa. Näin ollen diasereiini on yhä varteenotettava vaihtoehto lonkan ja polven nivelrikon oireiden hoidossa joillakin potilailla, kunhan varovaisuutta noudatetaan ja hoito lopetetaan, jos potilas saa ripulin.

Mitä tulee mahdolliseen maksareaktioiden riskiin, useita maksatapahtumia on ilmoitettu, mukaan lukien vakavat maksareaktiot ja yksi kuolemaan johtanut hepatiittitapaus. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että diasereiinin on oltava vasta-aiheinen potilailla, joilla on tai on ollut maksasairaus, ja että potilaat on seulottava aktiivisen maksasairauden pääasiallisten aiheuttajien varalta ennen hoidon aloittamista. Valmistetiedoista on ilmevä suositus maksavaurion oireiden tarkkailemisesta, ja varovaisuutta on noudatettava, kun diasereiinia käytetään samanaikaisesti muiden maksavaurioon liittyvien lääkevalmisteiden kanssa. Potilaita on neuvottava vähentämään alkoholin käyttöä diasereiinihoidon ajaksi. Lisäksi diasereiinihoito on lopettava, jos maksaentsyymit nousevat tai mahdollisia maksavaurion oireita havaitaan. Jotta potilaiden riittävä seulonta ennen hoidon aloittamista voidaan varmistaa, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suosittelee myös, että diasereiinihoidon saa aloittaa vain nivelrikon hoitoon perehtynyt erikoislääkäri.

Lisäksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että määräaikaisten turvallisuuskatsaukset (PSUR) on toimitettava vuosittain. Riskien vähentämisen lisätoimenpiteitä osana riskinhallintasuunnitelmaa ei pidetty tarpeellisina.

Yleinen hyöty-riskisuhde

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi kaikkien diasereiinin turvallisuudesta ja tehosta käytettävissä olevien tietojen sekä arvioinnin ja uudelleenarviointimenettelyn aikana ehdotettujen riskiä vähentävien toimien perusteella, että diasereiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa nivelrikon oireenmukaisessa hoidossa edellyttäen, että valmistetietoihin ja myyntiluvan ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski diasereiinia sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC tarkasteli kaikkia tietoja, jotka myyntiluvan haltijat toimittivat kirjallisesti ja suullisessa selonteossa diasereiinia sisältävien lääkevalmisteiden tehosta ja turvallisuudesta, ja erityisesti maksatoksisuuden, maha-suolikanavan sairauksien ja ihoreaktioiden riskiä.
- PRAC tarkasteli myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti ja suullisessa selonteossa esittämiä perusteita uudelleenarvioinnille.
- PRAC katsoi, että diasereiinin käyttöä tukevat tiedot ovat osoittaneet viivästyneesti alkavan pienen mutta tilastollisesti merkitsevän vaikutuksen polven ja lonkan nivelrikon hoidossa. Diasereiinihoitoa ei kuitenkaan suositella potilaille, joilla on nopeasti etenevä lonkan nivelrikko, sillä diasereiinin aikaansaama vaste voi tällöin olla heikko.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista ilmoituksista ja julkaistusta kirjallisuudesta saadut tiedot ovat osoittaneet, että diasereiinia sisältäviin valmisteisiin liittyy turvallisuutta koskevia huolenaiheita, kuten yleisiä vakavia ripulitapauksia ja mahdollisesti vakavaa maksatoksisuutta, eikä ihoreaktioiden riskiä voida sulkea pois.
- PRAC katsoi, että näiden riskien minimointi edellyttää useiden uusien toimien käyttöönottoa. Tällaisia toimia ovat suositus siitä, että hoito aloitetaan puolet normaalia annosta pienemmällä annoksella, valmisteen vasta-aiheisuus potilaille, joilla on tai on ollut maksasairaus, sekä selkeä suositus potilaille hoidon lopettamisesta heti, jos ripulia ilmenee. Diasereiinia ei myöskään enää suositella 65 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille potilaille. Lisäksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea piti maha-suolikanavan sairauksien riskin ja mahdollisen maksareaktioiden riskin vuoksi tarpeellisena, että lääkkeen määrääminen rajoitetaan nivelrikon hoitoon perehtyneille erikoislääkäreille. Pidettiin myös tarpeellisena, että valmisteyhteenvetoon lisätään tietoa ihoriskistä.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että diasereiinia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyvää vakavan ripulin sekä mahdollisten vakavien maksareaktioiden riskiä voidaan

pienentää edellä mainituilla riskiä vähentävillä toimilla, joista on tiedotettava valmisteyhteenvedossa ja joita on valvottava riittävästi vuosittain toimitettavilla määräaikaissä turvallisuuksatksauksilla.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että liitteessä I lueteltujen diasereiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja liitteessä IV esitettyä ehtoa noudatetaan.

CMDh:n kanta

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean lopullisen 6. maaliskuuta 2014 päivätyn suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. CMDh piti kuitenkin joitakin valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muutoksia tarpeellisena, jotta lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukset käyvät selvästi ilmi ja pienet epäyhtenäisyydet voidaan korjata. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suositteli, että diasereiinia sisältäviä lääkevalmisteita ei käytetä 65 vuotta täyttäneillä potilailla, mutta ei pitänyt tätä vasta-aiheena. Siksi CMDh katsoi, että tätä potilasryhmää koskevaa annossuositusta ei pidä poistaa valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2 ja pakkausselosteen kohdasta 3.

CMDh yhtyi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen siitä, että määräaikaissä turvallisuuksatksaukset on toimitettava vuosittain. Kaikkia diasereiinia sisältäviä lääkevalmisteita koskevien tietojen toimittamisen uudeksi määrärajaksi sovittiin 31. joulukuuta 2014, mikä käy myös ilmi myös unionin viitepäivämääräluettelosta (EURD-luettelo).

Tarkasteltuaan muutettua lopullista suositusta, jonka PRAC antoi 10. heinäkuuta 2014 direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, CMDh teki päätöksen diasereiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien muuttamisesta. Tuotetietoihin tehtävät muutokset on annettu liitteessä III ja asetettu ehto liitteessä IV.