

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsform, Stärke des Arzneimittels, Art der Anwendung, Inhaber der Zulassung in den Mitgliedsstaaten

Mitgliedsstaat (im EWR)	Inhaber der Zulassung	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Österreich	TRB Chemedica (Austria) GmbH IZ NOE-Sued, Straße 7, Obj.58D/1/2.OG 2355 Wiener Neudorf Austria	ARTROLYT 50 mg Kapseln	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Österreich	TRB Chemedica (Austria) GmbH IZ NOE-Sued, Straße 7, Obj.58D/1/2.OG 2355 Wiener Neudorf Austria	VERBORIL 50 mg Kapseln	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Tschechische Republik	TRB Chemedica (Austria) GmbH IZ NOE-Sued, Straße 7, Obj.58D/1/2.OG 2355 Wiener Neudorf Austria	ARTRODAR	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	NEGMA 10, rue Paul Dautier 78140 Vélizy Villacoublay France	ART 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	ACTAVIS GROUP (ISLANDE) Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjordur Iceland	DIACEREINE ACTAVIS 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme

Mitgliedsstaat (im EWR)	Inhaber der Zulassung	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Frankreich	ARROW GENERIQUES 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DIACEREINE ARROW 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	DIACEREINE BIOGARAN 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	CRISTERS 22 quai Gallieni 92150 Suresnes France	DIACEREINE CRISTERS 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	DIACEREINE EG 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	EVOLUPHARM rue Irène Caron Zone Industrielle d'Auneuil 60390 Auneuil France	DIACEREINE EVOLUGEN 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme

Mitgliedsstaat (im EWR)	Inhaber der Zulassung	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Frankreich	MAZAL PHARMACEUTIQUE 11, rue Rontgen BP 1309 29103 Quimper France	DIACEREINE MAZAL 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	DIACEREINE MYLAN 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	NEGMA 10, rue Paul Dautier 78140 Vélizy Villacoublay France	DIACEREINE NEGMA 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	LABORATOIRES PHARMA 2000 10 rue Paul Dautier 78140 Vélizy Villacoublay France	DIACEREINE PHARMA 2000 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	DIACEREINE RANBAXY 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme

Mitgliedsstaat (im EWR)	Inhaber der Zulassung	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Frankreich	TEVA SANTE 110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris La Défense Cedex France	DIACEREINE RATIOPHARM 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	DIACEREINE REF 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	DIACEREINE SANDOZ 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT 24, rue Erlanger 75016 Paris FRANCE	DIACEREINE SUBSTIPHARM 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	TEVA SANTE 110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris La Défense Cedex France	DIACEREINE TEVA 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme

Mitgliedsstaat (im EWR)	Inhaber der Zulassung	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Frankreich	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	DIACEREINE ZENTIVA 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	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	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	MAZAL PHARMACEUTIQUE 11, rue Rontgen BP 1309 29103 Quimper France	MAZART 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Frankreich	NIVERPHARM 10 rue Paul Dautier 78140 Vélizy Villacoublay France	ZONDAR 50 mg, gélule	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	ANGELINI PHARMA HELLAS Achaias and Troizinias, Nea Kifissia 14564, Athens Greece	VERBORIL	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme

Mitgliedsstaat (im EWR)	Inhaber der Zulassung	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Griechenland	AURORA PHARMACEUTICALS S.A. Evrou 4 and Messinias 2, Gerakas 15344 Greece	ARTHROREIN	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	VOCATE Pharmaceuticals S.A., Gounari 150, Glyfada 16674, Athens Greece	ARTHROFAR	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	RAFARM AEBE korinthou 12, Neo Psychiko, 15451 Greece	IDEALITE	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	HELP ABEE Valaoritou 10, Metamorfofi, Attikis, 14452 Greece	INFLABION	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	BROS EPE Avgis & Gallinis 15, n. Kifissia, 14564 Greece	REUMANISAL	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	FARMEDIA A.E. Athinias 22 & Apollonos Gerakas, Attikis, 15344 Greece	OSTIREIN	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme

Mitgliedsstaat (im EWR)	Inhaber der Zulassung	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Griechenland	GENEPHARM A.E. 18th km Marathonos Avenue, Pallini, Attikis, 15351 Greece	MYOBLOC	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	PHARMACEUTICAL INDUSTRY PROEL EPAM. G. KORONIS Dilou 9, Peristeri, Attikis, 12134 Greece	DIACEREIN /PROEL	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	NORMA HELLAS A.E. Menandrou 54, Athens, 10431 Greece	DIACEREIN /NORMA	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	S.M. Pharmaceutical Products Ltd, Agiou Orous 43-45, Piraeus 18545 Greece	DESEREIN	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Griechenland	PROTON PHARMA Achaias 4 and Trizinias, Nea Kifissia 14564 Greece	DIACERIL	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Italien	ABIOGEN PHARMA S.p.A. Via Meucci 36 56121 Ospedaletto - Pisa Italy	FISIODAR	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme

Mitgliedsstaat (im EWR)	Inhaber der Zulassung	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Portugal	Neo-Farmacêutica, S.A. Av. D. João II, Lote 1.02.2.1 D-2º 1990-090 Lisboa Portugal	Artrolyt	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Slowakische Republik	TRB Chemedica (Austria) GmbH IZ NOE-Sued, Straße 7, Obj.58D/1/2.OG 2355 Wiener Neudorf Austria	ARTRODAR	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Spanien	ROTTAPHARM S.L. Avda. Diagonal, 67-69 08019 Barcelona ESPAÑA	GLIZOLAN 50 mg cápsulas	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Spanien	NEGMA-LERADS Immeuble Strasbourg Avenue de L'Europe Toussus-le-Noble Magny-les Hameaux Cedex F-78771 France	ARTRIZAN 50 mg cápsulas	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Spanien	LACER S.A. Sardenya, 350 08025 Barcelona Spain	GALAXDAR 50 mg cápsulas	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme

Mitgliedsstaat (im EWR)	Inhaber der Zulassung	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Spanien	LABORATORIOS NORMON S.A. Ronda de Valdecarrizo, 6 28760 Tres Cantos (Madrid) Spain	DIACEREINA NORMON 50 mg cápsulas duras EFG	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Spanien	IBERMEDGEN S.A. Ronda de Valdecarrizo, 6 28760 Tres Cantos (Madrid) Spain	DIACEREINA PANLUETOL 50 mg cápsulas duras EFG	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme
Spanien	MG PHARMA 8, Rue Bellini 75116 Paris France	REINART 50 mg cápsulas duras EFG	50 mg	Hartkapsel	Zur oralen Einnahme

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die CMDh stimmt unter Berücksichtigung der überarbeiteten endgültigen Empfehlung des PRAC vom 10. Juli 2014 in Bezug auf Diacerein-haltige Arzneimittel mit der darin wie unten aufgeführten Empfehlung überein:

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Diacerein-haltiger Arzneimittel (siehe Anhang I)

Diacerein ist ein symptomatisch langsam-wirkendes Arzneimittel bei Osteoarthritis (*symptomatic slow acting drug in osteoarthritis, SYSADOA*). Obwohl sein Wirkmechanismus nicht vollständig bekannt ist, unterscheidet es sich von nicht steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAID) dadurch, dass es die Prostaglandin-Synthese weder hemmt noch Auswirkungen auf ihre Konzentration hat. Diacerein und sein aktiver Metabolit, Rhein, sind Anthrachinon-Derivate. Es wird vermutet, dass Diacerein durch das Blockieren/Reduzieren der Wirkungen von Interleukin-1 β , ein Protein, das am Prozess der Zerstörung des Gelenkknorpels und synovialer Entzündungen beteiligt ist, wirkt (Yaron M *et al.*, 1999; Alvarez Soria *et al.*, 2008; Legendre F *et al.*, 2009).

Diacerein war vor allem zur oralen Behandlung der Osteoarthritis (OA), einer chronischen, degenerativen Gelenkerkrankung mit einer hohen Prävalenz in der Population der älteren Menschen, angezeigt. Schmerzen und Funktionsstörungen der betroffenen Gelenke sind die wichtigsten Manifestationen der Osteoarthritis. Die korrekte Diagnose umfasst sowohl klinische als auch radiologische Kriterien. Im Allgemeinen umfasst die Behandlung nicht-pharmakologische Therapien, wie etwa Gewichtskontrolle, Physiotherapie, Bewegung und Patientenaufklärung, sowie eine pharmakologische Intervention. Es gibt keinen Konsens über die Rolle der SYSADOA in der pharmakologischen Behandlung von OA. Im Allgemeinen wird ihr Platz in der Therapie als Ergänzung zu Analgetika und entzündungshemmenden Mitteln erachtet.

Im Jahr 2012 leitete die französische zuständige nationale Behörde (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM*) eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Diacerein-haltiger Arzneimittel ein, die das Auftreten von sehr häufigen Verdauungsstörungen, Fällen von Hepatitis und schwerwiegenden Hautreaktionen bei mit Diacerein behandelten Patienten betonte. Außerdem schien die Wirksamkeit laut den klinischen Prüfungen und bibliografischen Daten bei der symptomatischen Behandlung der Osteoarthritis schwach zu sein und geringe Auswirkungen auf Schmerzen und funktionelle Symptome zu haben und kein Nachweis einer Reduzierung der Einnahme von NSAID in der mit Diacerein behandelten Population vorzuliegen.

Angesichts der obigen Ausführungen bat die ANSM um eine Empfehlung des PRAC in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis Diacerein-haltiger Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten und fragte, ob ihre Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollten.

Wirksamkeitsaspekte

Als Teil dieses Befassungsverfahrens prüfte der PRAC alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit Diacerein-haltiger Arzneimittel.

Die Wirkungen von Diacerein auf Schmerzen und die körperliche Funktionsfähigkeit der Gelenke wurden in einer Reihe von Studien als primäre Endpunkte bewertet. Die strukturverändernden Wirkungen von Diacerein sowie seine NSAID-sparende Wirkung (sekundärer Endpunkt) wurden ebenfalls in einigen Studien beurteilt.

Doppelblinde, placebokontrollierte klinische Prüfungen, die in den letzten 20 Jahren durchgeführt wurden, zeigten heterogene Ergebnisse, die durch den üblichen hohen Placebo-Effekt bei dieser Art von Anwendungsgebieten erklärt

werden können. Insgesamt zeigten die Studien eine geringe, jedoch statistisch signifikante Wirkung auf Schmerzen und die körperliche Funktionsfähigkeit. Doch obwohl eine Doppelverblindung als methodisches Merkmal der klinischen Prüfungen zu Diacerein beabsichtigt war, wurde es als zweifelhaft erachtet, dass in der Praxis eine Verblindung erreicht wurde, berücksichtigt man die sehr auffälligen Auswirkungen von Diacerein (Urinfärbung, Durchfall). Dieser Punkt wurde in keiner der Prüfungen berücksichtigt. Darüber hinaus wurden die fehlenden Daten und der Umgang mit ihnen aus statistischer Sicht als problematisch angesehen.

Die Evidenz aus verschiedenen Meta-Analysen der klinischen Prüfungen zu Diacerein zeigte eine geringe positive Wirkung von Diacerein bei der Behandlung von OA des Knies und der Hüfte, wobei unterschiedliche Kriterien für die Aufnahme klinischer Prüfungen in die Meta-Analysen bestanden. Allerdings war die Qualität der Studien heterogen und Publikations-Bias konnten nicht ausgeschlossen werden, da nur veröffentlichte und nicht veröffentlichte Prüfungen, die von den Unternehmen gesponsert wurden, in die systematischen Übersichten aufgenommen wurden.

Die Hauptstudien, welche die modifizierenden Wirkungen auf das strukturelle Fortschreiten oder die Krankheit bei OA untersuchten ((i) die Echodiah-Studie (Dougados *et al.* 2001) mit 255 Patienten im Diacerein-Arm und 252 Patienten unter Placebo über eine Behandlungsdauer von drei Jahren; und (ii) die Pham-Studie (2004) mit 85 Patienten im Diacerein-Arm und 85 unter Placebo über eine Behandlungsdauer von einem Jahr), enthalten keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit von Diacerein in Bezug auf Schmerzen oder die körperliche Funktionsfähigkeit. Zusätzlich gaben die Autoren der Studie in beiden Fällen an, dass kein Unterschied bezüglich des Analgetikaverbrauchs zwischen den Gruppen bestand. Nur die Dougados-Studie zeigte eine Wirksamkeit bei den Variablen in Bezug auf positive Auswirkungen der modifizierenden Wirkung von Diacerein auf das strukturelle Fortschreiten oder die Krankheit bei OA. In der zweiten klinischen Prüfung wurde Diacerein in einer der Kontrollgruppen einer Prüfung gegeben, welche die Wirkung intraartikulärer Hyaluronsäure-Injektionen auf das Fortschreiten von OA nachweisen sollte, die jedoch nicht nachgewiesen wurde. Die vorliegenden Daten waren daher nicht hinreichend, um Schlussfolgerungen zur strukturverändernden Wirkung von Diacerein bei Osteoarthritis zu ziehen, und es waren keine Daten in Bezug auf eine mögliche Wirkung von Diacerein zur Verzögerung von Operationen verfügbar.

Schließlich wurde in mehreren doppelblinden, randomisierten klinischen Prüfungen die vermeintliche NSAID-sparende Wirkung von Diacerein als sekundärer Endpunkt analysiert. Eine Verringerung der Anwendung von NSAID wurde nur in einer Studie gezeigt. Daher konnte die sparsamere Anwendung von NSAID durch Diacerein nicht bestätigt werden. Allerdings wurde eingeräumt, dass eine sparsamere Anwendung von Paracetamol in vier von acht klinischen Prüfungen nachgewiesen wurde.

Sicherheitsaspekte

Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und der Erfahrung nach der Markteinführung zur Sicherheit Diacerein-haltiger Arzneimittel, insbesondere in Bezug auf das Risiko von Hepatotoxizität, Magen-Darm-Erkrankungen und Hauterkrankungen.

Diacerein hat wie andere Anthrachinon-Derivate eine hepatotoxische Wirkung, deren Wirkmechanismus unbekannt ist. Obwohl angemerkt wurde, dass die Daten aus klinischen Studien keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Lebererkrankungen zwischen den Diacerein- und den Placebo-Gruppen zeigten, wurde festgestellt, dass, wenn Lebererkrankungen auftraten, dann in den meisten Fällen in der Diacerein-Gruppe. Außerdem wurde über Evidenz für Leberreaktionen berichtet, einschließlich akuten symptomatischen Leberschadens. Etwa 10 % der berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Lebererkrankungen und bei über 68 % dieser Fälle war Diacerein das einzige unter Verdacht stehende Arzneimittel. Darüber hinaus ließen zwei Fälle ernste Bedenken aufkommen: ein Fall einer tödlich verlaufenen Hepatitis, in dem keine anderen Ursachen für die

Hepatitis außer Diacerein gefunden werden konnten, und ein Fall von akuter Hepatitis mit verdächtiger zeitlicher Abfolge und keiner anderen Erklärung.

Im Hinblick auf das Risiko für gastrointestinale Erkrankungen war Durchfall eine häufige und zu erwartende Reaktion auf Diacerein. Bei bis zu 50 % der mit Diacerein behandelten Patienten in klinischen Studien wurde eine abführende Wirkung beobachtet. Einige Studien zeigten, dass 25 % der Patienten mit Durchfall während der Behandlung mit Diacerein chronischen Durchfall erlitten, der durch anhaltenden Durchfall über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen definiert wurde. Die hohe Abbruchrate aufgrund von Durchfallerkrankungen in klinischen Prüfungen zeigte, dass die Akzeptanz der Behandlung in der Diacerein-Gruppe schlechter als in der Placebo-Gruppe war.

In spontanen Berichten stand ein Viertel der schweren Magen-Darm-Fälle mit Durchfall in Verbindung. Der PRAC stellte auch fest, dass die spontanen Berichte schwere Fälle von Durchfall mit Dehydratation und Elektrolytstörungen beinhalteten. Es wurden auch einige Fälle von Einweisung in ein Krankenhaus zur weiteren Untersuchung des Durchfalls berichtet. Der PRAC erachtete dies als ein Problem und es ist zu beachten, dass diese Untersuchungen die Patienten einer invasiven Untersuchung (d. h. Koloskopie mit Biopsie) aussetzten. Darüber hinaus könnte das Management von Durchfall Patienten auch symptomatischen Behandlungen aussetzen.

Schließlich wurden nach der Veröffentlichung eines tödlich verlaufenen Falls einer toxischen epidermalen Nekrolyse, bei dem Diacerein das am stärksten unter Verdacht stehende Arzneimittel war, im Hinblick auf das Risiko für Hauterkrankungen Sicherheitsbedenken gegen Diacerein erhoben. Die vorliegende Überprüfung ergab, dass Hautausschlag, Pruritus und Ekzeme die am häufigsten berichteten Hautreaktionen in klinischen Prüfungen waren. Jedoch deckten Daten, die nach der Markteinführung verfügbar wurden, zudem Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) auf. Wegen der begrenzten Informationen zu diesen Fällen konnte der PRAC keine Schlussfolgerungen zu diesem Risiko ziehen. Eine Hauttoxizität von Diacerein konnte allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Schlussfolgerung der Überprüfung war, dass die am häufigsten berichteten Reaktionen im Zusammenhang mit Diacerein wie erwartet Magen-Darm-Erkrankungen waren, insbesondere Durchfälle, die häufig schwer verliefen und zu Komplikationen, wie Dehydratation und Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, führten. Darüber hinaus wurden Fälle von Anstiegen der Leberenzyme sowie schwere Fälle berichtet, einschließlich einer tödlich verlaufenen Leberreaktion bei einem mit Diacerein behandelten Patienten.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Nach Prüfung der Gesamtheit der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörungen vorgelegten Daten gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Diacerein-haltiger Arzneimittel in den derzeit zugelassenen Anwendungsgebieten nicht positiv ist.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme der Empfehlung des PRAC auf seiner Sitzung im November 2013 äußerten zwei Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ihren Widerspruch gegen die erste Empfehlung zur Aussetzung. Sie waren der Auffassung, dass angemessene Daten zur Unterstützung der Wirksamkeit von Diacerein für die symptomatische Behandlung von Osteoarthritis der Hüfte und des Knies vorliegen, und schlugen weitere Maßnahmen zur Risikominimierung vor, um das Risiko von Durchfall und das potenzielle Risiko von Leberreaktionen im Zusammenhang mit Diacerein zu senken.

Der PRAC bestätigte, dass er alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen des ersten Befassungsverfahrens vorgelegten Daten berücksichtigt hatte. Ungeachtet dessen und angesichts der neuen Vorschläge der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung führte der PRAC eine neue Beurteilung der verfügbaren Daten im Rahmen des Überprüfungsverfahrens durch.

Der PRAC räumte ein, dass klinische Prüfungen eine moderate und statistisch signifikante Wirkung für Diacerein bei den Endpunkten Schmerzlinderung und funktionelle Behinderung zeigen, obwohl weder die verfügbaren randomisierten klinischen Prüfungen noch die Meta-Analysen mängelfrei waren. Darüber hinaus bestätigten Meta-Analysen eine geringe, jedoch beständig positive Wirkung von Diacerein auf die OA-Symptome. Diacerein hat zu Anfang einen verzögerten Eintritt der Wirkung und sollte nicht bei Patienten mit rasch fortschreitender Osteoarthritis der Hüfte empfohlen werden, da sie eine schwächere Reaktion auf Diacerein zeigen können. Es wurde bekräftigt, dass die strukturverändernde Wirkung auf Knorpel durch Diacerein bei OA und die Langzeit-Wirksamkeit durch die vorgelegten Studien nicht nachgewiesen wurden. Jedoch wurde in drei Studien ein Carry-over-Effekt bestätigt. Darüber hinaus konnten, wie zuvor erläutert, eine sparsamere Anwendung von Paracetamol (in acht Studien) sowie eine sparsamere Anwendung von NSAID (in einer Studie) nachgewiesen werden. Jedoch wären weitere Untersuchungen zum Nachweis der Evidenz erforderlich.

Im Hinblick auf das Sicherheitsprofil von Diacerein wurde festgestellt, dass die am häufigsten berichteten Ereignisse im Zusammenhang mit Diacerein bei Anwendung gemäß Zulassung (100 mg/Tag) in den klinischen Prüfungen weicher Stuhl und Durchfall, einschließlich schwerer Durchfall, waren. Es wurde auch festgestellt, dass die meisten Fälle Diacerein-induzierten Durchfalls kurz nach Beginn der Behandlung auftraten und nach Absetzen der Behandlung reversibel zu sein schienen. Es wurden Leberreaktionen berichtet, einschließlich akuten symptomatischen Leberschadens und eines tödlichen verlaufenen Falls einer fulminanten Hepatitis. Um diese Risiken zu minimieren, wurden verschiedene Maßnahmen vorgeschlagen. Dazu gehören die Senkung der empfohlenen Dosierung zu Beginn der Behandlung sowie neue Maßnahmen, wie etwa eine Gegenanzeige bei Patienten mit Lebererkrankung, eine deutliche Empfehlung für Patienten, die Behandlung abzubrechen, sobald Durchfall auftritt, sowie eine Anwendungsbeschränkung bei Patienten im Alter ab 65 Jahren. Darüber hinaus überlegte der PRAC angesichts des Magen-Darm-Risikos und des potenziellen Risikos für Leberreaktionen die Beschränkung der Verschreibung auf Fachärzte mit Erfahrung in der Behandlung von Osteoarthritis.

Da einige Patienten nach der Einnahme von zwei Kapseln pro Tag während der ersten Wochen der Behandlung weichen Stuhl oder Durchfall entwickeln, ist es im Hinblick auf die Dosierung ratsam, die Behandlung mit der Hälfte der empfohlenen Tagesdosis zu beginnen, d. h. eine 50-mg-Kapsel Diacerein täglich. Die meisten Fälle von vorübergehendem Durchfall werden in den ersten 2 bis 4 Wochen berichtet und die abführenden Eigenschaften von Diacerein scheinen dosisabhängig zu sein. Es wurde festgestellt, dass positive Ergebnisse für das primäre Kriterium, Beurteilung von Schmerzen bei Bewegung anhand der visuellen Analogskala (VAS), bei Patienten nachgewiesen wurden, die mit 50 mg/Tag behandelt wurden. Darüber hinaus ging aus einer Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier therapeutischer Behandlungsschemata mit Diacerein (übliche Behandlung (50 mg zweimal täglich) über einen Zeitraum von drei Monaten versus progressive Behandlung (50 mg einmal täglich über einen Zeitraum von einem Monat, dann 50 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 2 Monaten)) hervor, dass der Anteil der Patienten mit Durchfall in der Gruppe, der zunächst einmal täglich 50 mg und später zweimal täglich 50 mg gegeben wurde, im Vergleich zur Gruppe ohne Titration um 10 % zurückging.

Der PRAC war der Ansicht, dass es wichtig ist, dass die Patienten ihre Behandlung mit Diacerein abbrechen, sobald Durchfall auftritt, um Komplikationen im Zusammenhang mit dem Durchfall, wie etwa Dehydratation und Hypokaliämie, zu verhindern. Zusätzlich wurden Warnhinweise für Patienten,

die gleichzeitig Diuretika, Herzglykoside oder Abführmittel anwenden, als notwendig erachtet. Es wurde auch geschlussfolgert, dass Diacerein bei Patienten im Alter ab 65 Jahren nicht mehr empfohlen werden sollte, da diese Patientenpopulation für Komplikationen im Zusammenhang mit Durchfall anfälliger ist. Da OA der Hüfte und des Knies bekanntlich häufiger bei älteren Patienten auftritt, ist Diacerein für einige Patienten nach wie vor eine wichtige Option für eine symptomatische Behandlung von OA der Hüfte und des Knies. Es ist jedoch Vorsicht geboten. Patienten müssen die Behandlung abbrechen, falls Durchfall auftreten sollte.

Im Hinblick auf das potenzielle Risiko für Leberreaktionen wurden mehrere hepatische Ereignisse berichtet, einschließlich schwerer Leberreaktionen und eines tödlich verlaufenen Falls von Hepatitis. Der PRAC war der Ansicht, dass Diacerein bei Patienten mit aktueller Lebererkrankung und/oder Lebererkrankung in der Anamnese kontraindiziert sein sollte und Patienten im Hinblick auf die wichtigsten Ursachen einer aktiven Lebererkrankung vor Beginn der Behandlung untersucht werden sollten. Die Produktinformationen sollten die Empfehlung zur Überwachung im Hinblick auf Anzeichen von Leberschädigung widerspiegeln und es sollte Vorsicht geboten sein, wenn Diacerein gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die mit Leberschädigungen verbunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Alkoholkonsum während der Behandlung mit Diacerein zu begrenzen. Darüber hinaus sollte die Behandlung mit Diacerein abgebrochen werden, wenn Anstiege der Leberenzyme oder Verdacht auf Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung festgestellt werden. Um ein hinreichendes Screening der Patienten zu Beginn der Behandlung zu gewährleisten, empfahl der PRAC zudem, dass Diacerein nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Osteoarthritis eingeleitet werden sollte.

Darüber hinaus war der PRAC der Auffassung, dass jährlich regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSUR) eingereicht werden sollten. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im Rahmen eines Risikomanagementplans wurden als nicht erforderlich erachtet.

Allgemeines Nutzen-Risiko-Verhältnis

Auf Grundlage der Gesamtheit der verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Diacerein und unter Berücksichtigung aller während der Beurteilung und des Überprüfungsverfahrens vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Diacerein-haltiger Arzneimittel bei der symptomatischen Behandlung der Osteoarthritis vorbehaltlich der Änderungen an den Produktinformationen und Bedingungen weiterhin positiv ist.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Diacerein-haltige Arzneimittel.
- Der PRAC prüfte alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit Diacerein-haltiger Arzneimittel, insbesondere Daten zum Risiko von Hepatotoxizität, Magen-Darm-Erkrankungen und Hautreaktionen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörungen vorgelegt wurden.
- Der PRAC berücksichtigte die Begründung für die erneute Überprüfung, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörungen vorgelegt wurden.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die verfügbaren Daten, welche die Anwendung von Diacerein unterstützen, eine geringe, aber statistisch signifikante Wirkung bei der Behandlung von Osteoarthritis des Knies und der Hüfte gezeigt haben, wobei eine verzögerte Wirkung

festgestellt wurde. Allerdings wird die Behandlung mit Diacerein nicht bei Patienten mit rasch fortschreitender Osteoarthritis der Hüfte empfohlen, da sie eine schwächere Reaktion auf Diacerein zeigen können.

- Der PRAC war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten aus präklinischen Studien, klinischen Prüfungen, spontanen Fallberichten nach der Markteinführung und der veröffentlichten Literatur gezeigt haben, dass die Anwendung Diacerein-haltiger Arzneimittel mit Sicherheitsbedenken bezüglich etwa häufiger Fälle von schwerem Durchfall und von potenziell schwerwiegender Hepatotoxizität verbunden ist; ein Risiko für Hautreaktionen konnte nicht ausgeschlossen werden.
- Der PRAC gelangte zu der Auffassung, dass mehrere neue Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken eingeführt werden sollten. Dazu gehören eine Empfehlung, die Behandlung mit der Hälfte der normalen Tagesdosis zu beginnen, eine Gegenanzeige bei Patienten mit aktueller Lebererkrankung und/oder Lebererkrankung in der Anamnese und eine deutliche Empfehlung an Patienten, die Behandlung abzubrechen, sobald Durchfall auftritt. Auch wird Diacerein nicht mehr bei Patienten ab 65 Jahren empfohlen. Darüber hinaus war der PRAC angesichts des Magen-Darm-Risikos und des potenziellen Risikos für Leberreaktionen der Auffassung, dass eine Beschränkung der Verschreibung auf Fachärzte mit Erfahrung in der Behandlung von Osteoarthritis erforderlich ist. Schließlich wurden Informationen zum Risiko für Hautreaktionen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für notwendig erachtet.
- Der PRAC schlussfolgerte, dass das Risiko für schweren Durchfall im Zusammenhang mit der Anwendung Diacerein-haltiger Arzneimittel und das Auftreten potenziell schwerwiegender Leberreaktionen durch die oben genannten Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wiedergespiegelt und mit jährlichen PSUR-Einreichungen angemessen überwacht werden sollen, gemindert werden könnten –

kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Diacerein-haltigen Arzneimittel, die in Anhang I aufgeführt sind, vorbehaltlich der Änderungen an den Produktinformationen und Auflagen gemäß Anhang IV weiterhin positiv ist.

Position der CMDh

Nach Überprüfung der endgültigen Empfehlung des PRAC vom 6. März 2014 und der überarbeiteten endgültigen Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung zu. Allerdings war die CMDh der Auffassung, dass einige Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage erforderlich sind, um die Empfehlungen des PRAC besser widerzuspiegeln und geringfügige Abweichungen zu korrigieren. Der PRAC empfahl, Diacerein-haltige Arzneimittel bei Patienten ab 65 Jahren nicht anzuwenden, erachtete dies jedoch nicht als Gegenanzeige. Die CMDh war daher der Auffassung, dass alle vorhandenen Informationen über die empfohlene Dosis in dieser Patientenpopulation in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 3 der Packungsbeilage nicht entfernt werden sollten.

Die CMDh stimmte dem PRAC auch darin zu, dass die PSUR jährlich eingereicht werden sollten. Der neu vereinbarte Datenstichtag für alle Diacerein-haltigen Arzneimittel (31. Dezember 2014) wird in der Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) aufgeführt sein.

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der überarbeiteten endgültigen Empfehlung des PRAC vom 10. Juli 2014 gemäß Artikel 107k Absatz 1 und Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG eine Position zur Änderung der

Genehmigungen für das Inverkehrbringen Diacerein-haltiger Arzneimittel, für welche die entsprechenden Änderungen an den Produktinformationen in Anhang III dargelegt sind und der Bedingung in Anhang

Anhang III

Änderungen an relevanten Abschnitten der Fachinformation und der Packungsbeilage

Hinweis:

Änderungen an der Fachinformation und der Packungsbeilage müssen unter Umständen im Anschluss durch die zuständigen nationalen Behörden, ggf. in Zusammenarbeit mit dem Referenzstaat, aktualisiert werden.

A. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.1 Anwendungsgebiete

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten]

Zur Behandlung von Symptomen bei Patienten mit Arthrose der Hüfte oder Kniegelenke; mit verzögert eintretender Wirkung.

Die Therapie mit Diacerein wird nicht empfohlen bei Patienten mit rasch progredienter Coxarthrose, da diese Patienten unter Umständen schlechter auf Diacerein ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Der unten stehende Wortlaut sollte zu Beginn dieses Abschnitts aufgenommen werden]

Die Therapie sollte durch einen in der Behandlung von Arthrose erfahrenen Facharzt eingeleitet werden.

Dosierung

[Die Dosisempfehlung für Erwachsene sollte wie folgt lauten]

Da es bei einigen Patienten zu weichen Stühlen oder Diarrhoe kommen kann, wird während der ersten 2 bis 4 Behandlungswochen eine Anfangsdosis von 50 mg einmal täglich mit der Abendmahlzeit empfohlen. Danach beträgt die empfohlene tägliche Dosis 50 mg zweimal täglich.

Das Medikament sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, eine Dosis mit dem Frühstück und die andere mit dem Abendessen. Die Kapseln sind im Ganzen mit einem Glas Wasser einzunehmen; sie dürfen nicht geöffnet werden.

[Der folgende Wortlaut sollte ebenfalls in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

Diacerein wird nicht für Patienten über 65 Jahren empfohlen.

[Darüber hinaus sind sämtliche bestehenden Dosisempfehlungen im Fall von Leberfunktionsstörungen aus diesem Abschnitt zu streichen, da Diacerein jetzt bei Patienten mit einer Lebererkrankung kontraindiziert ist.]

4.3. Gegenanzeigen

[Die folgende Kontraindikation ist in diesen Abschnitt aufzunehmen und ersetzt den bestehenden Wortlaut zu Leberinsuffizienz]

- Aktuelle und/oder frühere Lebererkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Der Wortlaut zu Diarrhoe und Hepatotoxizität in diesem Abschnitt ist vorzulegen und sollte wie folgt lauten]

Diarrhoe

Die Einnahme von Diacerein geht häufig mit Diarrhoe einher (siehe Abschnitt 4.8), was in der Folge zu Dehydratation und Hypokaliämie führen kann.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Auftreten von Diarrhoe die Behandlung mit Diacerein abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen, um Behandlungsalternativen zu besprechen.

Bei Patienten, die Diuretika erhalten, ist Vorsicht geboten, da Dehydratation und Hypokaliämie auftreten können. Besondere Vorsicht ist auch im Falle von Hypokaliämie bei Patienten geboten, die mit herzwirksamen Glykosiden (Digitoxin, Digoxin) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme von Laxanzien ist zu vermeiden.

Hepatotoxizität

Erhöhte Leberenzym Spiegel im Serum und akute symptomatische Leberschädigungen wurden unter Diacerein nach der Markteinführung gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Einleitung einer Therapie mit Diacerein sollte der Patient zu möglichen Begleiterkrankungen und bezüglich einer früher oder gleichzeitig bestehenden Lebererkrankung befragt werden und hinsichtlich wichtiger Ursachen für eine aktive Lebererkrankung überprüft werden. Bei Diagnose einer Lebererkrankung ist die Anwendung von Diacerein kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten sind hinsichtlich Zeichen für eine Leberschädigung zu überwachen, und die Anwendung von Diacerein zusammen mit anderen Arzneimitteln, die mit Leberschädigungen assoziiert sind, sollte mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Genuss von Alkohol während einer Diacerein-Therapie einzuschränken.

Die Behandlung mit Diacerein ist abzubrechen, wenn eine Erhöhung der Leberenzyme festgestellt wird oder der Verdacht auf Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung besteht. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von Hepatotoxizität aufgeklärt werden, und sie sind darauf hinzuweisen, dass sie sofort ihren Arzt aufsuchen müssen, wenn Symptome, die auf eine Leberschädigung hindeuten, auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

Die Einnahme von Diacerein kann Diarrhoe und Hypokaliämie verursachen. Bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika (Schleifendiuretika und Thiazide) und/oder herzwirksamen Glykosiden (Digitoxin, Digoxin) ist aufgrund des erhöhten Risikos von Arrhythmien Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

[Folgender Text sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Diarrhoe, Bauchschmerzen.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Häufiger Stuhlgang, Flatulenz.

Diese Wirkungen klingen in der Regel im Verlauf der Behandlung ab. In einigen Fällen war die Diarrhoe so schwerwiegend, dass es zu Komplikationen wie Dehydratation und Beeinträchtigung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kam.

LEBER- UND GALLENERKRANKUNGEN

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$): Erhöhte Leberenzymwerte im Serum.

ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELLGEWEBES

Häufig ($> 1/100$ bis $< 1/10$): Pruritus, Ausschlag, Ekzem.

Aus der Überwachung nach der Markteinführung

[...]

LEBER- UND GALLENERKRANKUNGEN

Fälle einer akuten Leberschädigung einschließlich erhöhter Leberenzyme im Serum und Fälle von Hepatitis wurden nach der Markteinführung von Diacerein gemeldet. Die meisten davon traten während der ersten Behandlungsmonate auf. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

B. Packungsbeilage

1. Was ist [Phantasiename] und wofür wird es angewendet?

[Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten]

[Phantasiename] enthält Diacerein und wird zur Linderung der Symptome einer Arthrose der Hüft- oder Kniegelenke angewendet.

Es dauert eine Weile, bis die Wirkung von [Phantasiename] eintritt. Die Behandlung mit [Phantasiename] wird aus diesem Grund nicht bei einer bestimmten Form der Hüftarthrose, der so genannten rasch fortschreitenden (sich verschlechternden) Hüftarthrose, empfohlen. Patienten mit dieser Form der Erkrankung profitieren möglicherweise weniger von der Behandlung.

2. Was müssen Sie vor der Einnahme von [Phantasiename] beachten?

[Phantasiename] darf nicht eingenommen werden,

[Die folgende Kontraindikation sollte hier aufgenommen werden und den bestehenden Wortlaut zu Leberinsuffizienz ersetzen]

- wenn Sie Leberprobleme haben oder in der Vergangenheit hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie [Phantasiename] einnehmen, wenn Sie irgendwann einmal an einer Lebererkrankung gelitten haben.

Bei manchen Patienten kommt es nach der Einnahme von [Phantasiename] zu weichen Stühlen oder Durchfall. Wenn Sie während der Anwendung des Arzneimittels an Durchfall leiden, brechen Sie die Einnahme von [Phantasiename] bitte ab und suchen einen Arzt auf, um zu besprechen, welche anderen Medikamente für Sie in Frage kommen.

Während Ihrer Behandlung mit [Phantasiename] sollten Sie keine Abführmittel anwenden.

Leberprobleme, wie unter anderem erhöhte Leberenzyme im Blut, und Leberentzündung (Hepatitis) wurden bei einigen Patienten während der Einnahme von Diacerein beobachtet. Ihr Arzt kann Sie bitten, eine Blutuntersuchung durchführen zu lassen, um die Leberfunktion zu kontrollieren.

Einnahme von [Phantasiename] zusammen mit anderen Arzneimitteln

[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Einnahme von [Phantasiename] zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

Der Genuss von Alkohol während der Einnahme von [Phantasiename] kann das Risiko einer Leberschädigung erhöhen. Sie sollten den Genuss von Alkohol einschränken, solange Sie sich einer Behandlung mit [Phantasiename] unterziehen.

3. Wie ist [Phantasiename] einzunehmen?

[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

Es wird empfohlen, die Behandlung mit einer Kapsel am Abend zu beginnen und über die ersten 2–4 Wochen beizubehalten; danach kann die Dosis auf zwei Kapseln täglich gesteigert werden.

[Phantasiename] sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, d. h. eine Kapsel mit dem Frühstück und die andere Kapsel mit der Abendmahlzeit. Die Kapseln sind im Ganzen mit einem Glas Wasser einzunehmen; sie dürfen nicht geöffnet werden.

[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt ebenfalls wiedergegeben werden]

Diacerein wird nicht für Patienten über 65 Jahre empfohlen.

[Darüber hinaus sind sämtliche bestehenden Dosisempfehlungen für Patienten mit Leberfunktionsstörung aus diesem Abschnitt zu streichen, da Diacerein jetzt bei Patienten mit einer Lebererkrankung kontraindiziert ist.]

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Folgender Text sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

Bitte benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt und brechen Sie die Einnahme von [Phantasiename] ab, wenn bei Ihnen ungewöhnlich häufig flüssige oder wässrige Stühle auftreten.

[Folgender Text sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Bauchschmerzen, Gelbsucht (Gelbfärbung der Augen oder der Haut), Bewusstseinsstörungen oder Juckreiz der Haut auftreten. Es könnte sich dabei um Anzeichen einer schweren Erkrankung wie beispielsweise einer Lebererkrankung handeln.

[Die folgenden Nebenwirkungen sollten in diesen Absatz aufgenommen werden]

Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 1 von 10 behandelten Patienten):

- Durchfall,
- Bauchschmerzen

[Die folgenden Nebenwirkungen sollten in diesen Absatz aufgenommen werden]

Häufige Nebenwirkungen (bei bis zu 1 von 10 behandelten Patienten):

- häufiger Stuhlgang,
- Blähungen
- Juckreiz (Pruritus), Ausschlag, Ekzem (juckender, roter Ausschlag).

[Die folgenden Nebenwirkungen sollten in diesen Absatz aufgenommen werden]

Seltene Nebenwirkungen (bei bis zu 1 von 100 Patienten):

- Anstieg der Leberenzym Spiegel in der Blutuntersuchung.

[Der folgende Wortlaut sollte in diesem Abschnitt wiedergegeben werden]

Durchfälle können in einigen Fällen schwerwiegend sein und lebensbedrohliche Komplikationen wie Flüssigkeitsverlust und Störungen im Elektrolythaushalt zur Folge haben.

Anhang IV

Bedingung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Bedingung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die zuständigen nationalen Behörden des/der Mitgliedstaates/en oder des/der Referenzmitgliedstaates/en müssen ggf. sicherstellen, dass folgende Bedingung vom/von den Inhaber/n der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt wird:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig erstellte aktualisierte Sicherheitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.