

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ЗАПАЗВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА ПРИ УСЛОВИЯТА И
ИЗМЕНЕНИЯТА В КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА
ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ
ПО ЛЕКАРСТВАТА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ЗА ЛОКАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ, , СЪДЪРЖАЩИ КЕТОПРОФЕН (вж. Приложение I)

Кетопрофен (*ketoprofen*) е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), принадлежащо към семейството на пропиониците, производни на арилкарбоксилната киселина, с аналгетични и антипиретични ефекти.

Кетопрофен се използва поради своите антипиретични, аналгетични и противовъзпалителни свойства, дължащи се на обратимото инхибиране на циклооксигеназа 1 и 2 (COX-1 и COX-2), което намалява производството на проинфламаторни простагландинови прекурсори.

Лекарствени продукти, съдържащи кетопрофен, се използват широко, включително като самолечение, за лечение на леки заболявания. Кетопрофен за локално приложение се предписва най-често за симптоматично лечение на леки травми (изкълчвания, охлузвания), повърхностни сухожилни възпаления, остеоартрит на малките стави, остра болка в лумбалната област и възпаление на вените след склеротерапия в случай на силна възпалителна реакция.

Кетопрофен се предлага под следните форми за локално приложение: гел, спрей за прилагане върху кожата, крем, лепенка, дермална пяна и дермален разтвор. След локално приложение кетопрофен се абсорбира бавно през кожата и не се натрупва в значителна степен в организма.

Лекарствените продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен, са разрешени във всички държави-членки в ЕИП, с изключение на Нидерландия, под различни имена и като генерични продукти (вж. Приложение I за списъка на лекарствените продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен, разрешени в ЕС).

На 9 декември 2009 г. френските компетентни органи (Afssaps) изпращат бързо предупреждение, с което уведомяват държавите-членки, Европейската агенция по лекарствата и Европейската комисия съгласно член 107 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за решението си да прекратят разрешенията за употреба за всички лекарствени продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен, във Франция, поради заключенията на национално проучване за съотношението полза-риск, проведено в периода от 2001 до 2009 г., което показва стабилизирана честота на фотоалергия въпреки всички мерки за минимизиране на риска (RMM), въведени на национално ниво, и поява на нов елемент, влошаващ показателите за безопасност на гелове, съдържащи кетопрофен (косенсибилизация с октокрилен, химичен филтър на слънчевата светлина, принадлежащ към цинаматното семейство, включен в няколко козметични и хигиенни продукта).

Преди да бъде проведена оценката на съотношението полза-риск, във Франция са проведени две национални проучвания за проследяване на лекарствената безопасност.

CHMP разглежда въпроса съгласно член 107, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, по време на пленарните заседания на CHMP през декември 2009 г., януари, май и юли 2010 г.

Безопасност

Кетопрофен за локално приложение се използва широко в Европа. От 1983 г. в научната литература се говори за установен риск от развитие на фотоалергия. Първите доклади по проблема са от средиземноморските страни и по-късно са последвани от случаи в по-северни области в Европа и от други страни извън ЕС. Успоредно на увеличената употреба на кетопрофен за локално приложение се натрупват доклади за нежелани реакции по кожата (Bagheri et al. 2000). Повечето от нежеланите реакции на кетопрофен са отдадени на фотоалергичния му потенциал. Кожната фоточувствителност включва два типа реакции: фототоксичност и фотоалергия. Фототоксичността не е свързана с имунен отговор – за разлика от фотоалергията. Фотоалергията се смята за нечеста, но точната ѝ честота не е известна.

От началото на употребата на лекарствени продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен, безопасността им, и по-специално рискът за кожата, е подложена на строго наблюдение поради развитието на тежки фотоалергични реакции в редица държави-членки. Кетопрофен за локално приложение е предмет на 2 национални проучвания във Франция:

- Проучване за проследяване на лекарствената безопасност за кожни ефекти, покриващо периода от 1 март 1993 г. до 31 август 1995 г.
- Разширяване на първото проучване за периода от 31 август 1995 г. до 3 август 1996 г.
- Проучване за проследяване на лекарствената безопасност, проведено през периода от 1 септември 1996 г. до 31 август 2000 г.

Двете национални проучвания водят до въвеждането на национално ниво на много мерки за минимизиране на риска, например изменения в Кратката характеристика на продукта (КХП) и листовката, пряко съобщение до здравните специалисти, сигнално каре и добавяне на пиктограма на опаковката. Въпреки сериозните мерки за минимизиране на риска продължават да се получават доклади за реакции на фоточувствителност, което довежда до преоценка на съотношението полза-риск във Франция. В данните за безопасността, подадени от водещата компания на пазара във Франция, за периода на преоценка (по-точно от 1 януари 2001 г. до 31 януари 2009 г.) са докладвани 371 случая (съответстващи на 467 нежелани събития). 229 случая се приемат за тежки. От 467-те нежелани събития 386 принадлежат на системо-органен клас „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ и 257 от тях (67%) са тежки. Фотоалергията е най-честото кожно нежелано събитие и представлява 44% от тежките кожни реакции. Освен това данните за безопасността показват, че фотоалергичният контактен дерматит вследствие на лечение с кетопрофен може да се развие дори когато е мъгливо. Нежеланите реакции, макар и редки, са в повечето случаи тежки и водят до хоспитализация и прекъсване на работа. Още повече, по време на преоценката на съотношението полза-риск е установен нов риск за косенсибилизация с октокрилен. Октокрилен е химичен филтър на слънчевите лъчи, принадлежащ към цинаматното семейство, използван в някои козметични и хигиенни продукти като шампоани, афършейв, душ гелове и гелове за баня, кожни кремове, червила, кремове против стареене, продукти за сваляне на грим, спрейове за коса с цел забавяне на фотодеградацията.

Въз основа на предоставените данни и както е прието от самите ПРУ, СМНР заключава, че има риск от реакции на фоточувствителност при употребата на форми на кетопрофен за локално приложение, и по-специално риск от реакции на фотоалергия.

СМНР отбелязва също, че случаите на фоточувствителност при лечение с кетопрофен за локално приложение вероятно се развиват след фотодеградация на самия кетопрофен от UV излъчвания дори при замъглена слънчева светлина. Тази нежелана реакция е рядка, но в някои случаи може да бъде тежка и да доведе до хоспитализация, прекъсване на работа и постоянна имунизация поради имунологичния механизъм на фотоалергията.

Някои държави-членки са въвели мерки за минимизиране на риска, например изменения в КХП и листовката (точки 4.3, 4.4, 4.8), пиктограма на външната опаковка и туба, пряко съобщение до здравните специалисти, съобщения в пресата и промени в начина на предписване. Ефективността на тези мерки е оценена в някои страни, а заключенията варират между отделните държавите-членки. Например във Франция националните компетентни органи заключават, че има персистиране на реакциите на фоточувствителност в продължение на години въпреки мерките, въведени на национално ниво. Обратно, други компетентни органи подкрепят позицията на ПРУ, че взетите мерки за минимизиране на риска са успешни. В същото време, СМНР отбелязва, че в повечето държави-членки мерките за минимизиране на риска не се прилагат постоянно и поради това данните за ефективността им не са сходни.

Някои ПРУ, които предоставят отговори на списъка с въпроси на СМНР или присъстват на устните обяснения на СМНР, считат, че взетите мерки за минимизиране на риска са ефективни в Европа и изразяват готовност да въведат допълнителни мерки.

Въз основа на оценените данни СМНР заключава, че има също риск от свързана реакция, проявяваща се в комбинация с октокрилен.

ПРУ считат, че честотата на такава косенсибилизация е неизвестна и очакват да бъде ниска според броя на наличните до момента доклади в публичната сфера (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009); поради това ПРУ не предлагат мерки за справяне с проблема. Комитетът не подкрепя позицията на ПРУ и счита, че е необходимо проблемът да се разреши чрез мерки за минимизиране на риска, и по-специално чрез въвеждане на предупреждение в КХП.

Въз основа на горепосочените данни CHMP препоръчва мерки за минимизиране на риска и условия на разрешенията за употреба за лекарствените продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен, с цел разрешаване на проблемите с безопасността, свързани с фоточувствителност, включително фотоалергични реакции, и риск от косенсибилизация с октокрилен.

В това отношение CHMP счита, че трябва да се въведат слените допълнителни мерки за минимизиране на риска, съгласувани в Европа:

- **Рутинни дейности за минимизиране на риска: Изменения в КХП, означенията върху опаковката и листовката с информация за пациента**

- a. Точка „Противопоказания“ в КХП трябва да съдържа следното:
- данни за реакции на фоточувствителност
 - известни реакции на свръхчувствителност, напр. симптоми на астма, алергичен ринит към кетопрофен, фенофибрат, тиапрофенова киселина, ацетилсалицилова киселина или към други НСПВС
 - данни за кожна алергия към кетопрофен, тиапрофенова киселина, фенофибрат или UV филтри или парфюми
 - излагане на слънце, дори при замъглена слънчева светлина, включително UV лъчение от солариум, по време на лечението и 2 седмици след прекратяването му
- b. Точка „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ в КХП трябва да съдържа следното:
- Ръцете трябва да се измиват добре след всяко приложение на продукта.
 - Лечението трябва да бъде прекъснато незабавно в случай на развитие на кожна реакция, включително кожни реакции след едновременно приложение с продукти, съдържащи октокрилен
 - Препоръчва се третиранията области да се защитават, като се носят дрехи след всяко приложение на продукта и две седмици след прекратяване на лечението, с цел да се избегне рискът от фотосенсибилизация.
- c. Точка „Нежелани лекарствени реакции“ в КХП трябва да съдържа следното:
- Локални кожни реакции като зачервяване, сърбеж и чувство за парене.
 - Случаи на по-тежки реакции като булозна или пустулна екзема, която може да се разпространи или да стане генерализирана, са настъпвали рядко.
 - Реакции на свръхчувствителност.
 - Кожни: фотосенсибилизация
- d. Поставяне на пиктограма върху кутията и първичната опаковка
- e. Поставяне на предупреждение върху кутията и първичната опаковка
- Не излагайте третиранията области на слънчева светлина (дори замъглена), включително UV лъчения от солариум, по време на лечението и две седмици след преустановяването му
- f. Листовката с информация за пациента трябва да бъде изменена в съответствие с по-горните промени на КХП (вж. Приложение III).

- **Условия на разрешенията за употреба:**

- a) **Правен статут:** Съгласно член 71, параграф 1 на Директива 2001/83/ЕО лекарствените продукти, които могат да представляват опасност директно или индиректно, дори при правилна употреба, ако се прилагат без лекарско наблюдение, трябва да бъдат отпускани по лекарско предписание. CHMP счита, че е необходимо лечението да се ограничи само до пациенти, които действително се нуждаят от него и съответно пациентите да бъдат информирани за правилната употреба на лекарството от лекарите и здравните специалисти. Това може да се постигне само чрез промени в начина на предписване. Поради това CHMP препоръчва лекарствените продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен, да се отпускат по лекарско предписание, като част от условията на разрешенията за употреба.
- b) **Допълнителни дейности за минимизиране на риска:**
- Редовни съобщения (да се повтарят двукратно всяка година); преки съобщения до здравните специалисти, докладващи за риска от развитие на фоточувствителност, включително фотоалергични реакции, които се изпращат до лекарите, включително дерматолози, общопрактикуващи лекари (GP), ревматолози, фармацевти и физиотерапевти
 - Участие на фармацевтите: в случаите, когато лекарствени форми, съдържащи кетопрофен, се изписват от фармацевт, на пациентите да се предоставят образователни материали;

- iii. Целеви съобщения относно риска от фоточувствителни реакции, включително фотоалергични реакции, свързани с кетопрофен за локално приложение (напр. в уебстраници на академични общности или специализирани медицински списания);
- iv. Списъци за ползване от предписващите лекари за оценка на степента на разбиране, знанието, съотношението и/или желаното безопасно поведение, свързано с рисковете (напр. излагане на слънчева светлина, измиване на ръцете и др.);
- v. Информация, насочена пряко към пациента (редовни публикации на уебстраниците на националните компетентни органи)

ПРУ трябва да въведат образователна програма за здравните специалисти, която да е в съответствие с други мерки за минимизиране на риска. ПРУ трябва да представят на националните компетентни органи проектопланове за такива програми четири седмици след уведомяване за решението на Комисията. Пълните програми се приемат от националните компетентни органи.

СНМР счита, че мерките за ефективността на горепосочените мерки за минимизиране на риска, както и проучването на безопасността след разрешаване, трябва да са част от условията на разрешението за употреба, както следва:

- Всяка година ПРУ представят периодични доклади за безопасност (ПДБ). ПДБ съдържат подробен преглед и анализ на реакциите на фоточувствителност, включително на фотоалергичните реакции. Тези реакции се представят кумулативно и за периода, обхванат от ПДБ. Особено внимание се отделя на показанието, дозата, времето до развитието, излагането на слънчева светлина и продължителността на лечение. Годишният ПДБ се предава на националните компетентни органи за оценка.
- Освен това от ПРУ се изисква в срок от 3 години от решението на Комисията да предадат на СНМР кумулативен анализ на реакциите на фоточувствителност, включително на фотоалергичните реакции, заедно с доклад за ефективността на мерките за минимизиране на риска, които се очаква да бъдат въведени след решението на Комисията.
- ПРУ провеждат *Наблюдение на фотоконтактния дерматит, водещ до хоспитализация в Европа, със специално внимание по отношение на кетопрофен за локално приложение и други локални НСПВС*, за да се изясни честотата на тежките реакции на фоточувствителност, свързани с локални лечения, водещи до хоспитализация в различните географски области в Европа, и да се оценят възможните последствия и влиянието на мерките за минимизиране на риска. Предварителният протокол трябва да бъде предаден за оценка от СНМР до 1 декември 2010 г. Графиците за провеждане на проучването и окончателните доклади се предоставят с предварителния протокол за одобрение от СНМР. Всяка година СНМР предоставя редовно актуализирана информация за напредъка на проучването.
- След приемане на становището на СНМР се изпраща пряко съобщение до здравните специалисти съгласно приетия план за съобщения.

Ефикасност

По отношение на ефикасността на кетопрофен ПРУ посочват наличната публикувана информация (Patel RK et al 1996, Esparza et al 2007, Moore et al 1998, Mason et al. 2004), оценяваща относителната ефикасност на кетопрофен спрямо други НСПВС за локално приложение. При прегледа на тези научни публикации СНМР отбелязва, че кетопрофен е единственото НСПВС, одобрено за показанието остра болка в долната част на гърба. Комитетът счита, че има недостатъчно директни данни, навеждащи на заключения за относителната ефикасност на отделните форми на НСПВС за локално приложение.

Съотношение полза-риск

В контекста на горепосочените данни СНМР заключава, че има риск от развитие на фоточувствителност, и по-специално фотоалергични реакции, и поради това следва да се въведат мерки за минимизиране на риска. Целта на мерките за минимизиране на риска, които ще бъдат въведени, е да се осигури безопасна употреба на кетопрофен за локално приложение в строго съответствие с предложената информация за продукта, означения върху опаковката и листовка чрез намаляване на фоточувствителността, и по-специално фотоалергичните реакции. Допълнителните ограничения включват отпускане по лекарско предписание, съобщението, образователни материали (дейностите за информиране на лекарите, фармацевтите, физиотерапевтите и пациентите) и пряко съобщение до здравните специалисти. Ефективността на мерките за минимизиране на риска ще бъде оценена от СНМР след 3 години.

Кетопрофен се използва за облекчаване на болка при леки травми (изкълчвания, охлузвания) и ревматологични състояния, повърхностни сухожилни възпаления, остеоартрит на малките стави, остра болка в лумбалната област и възпаление на вените след склеротерапия в случаите на силна възпалителна реакция. По отношение на ефикасността ПРУ изтъкват в своите отговори, че има стабилни значителни аналгетични и противовъзпалителни клинични ефекти при пациенти, използващи лекарствени форми за локално приложение, съдържащи кетопрофен.

СНМР заключава, че има риск от развитие на реакции на фоточувствителност, включително фотоалергични реакции, свързани с кетопрофен, но ползите превишават рисковете и цялостното съотношение полза-риск остава положително.

Като цяло, съотношението полза-риск за лекарствените продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен, остава положително и разрешенията за употреба за продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен, се запазват, при условие че се въведат изменения в информацията за продукта и условията на разрешенията за употреба.

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ЗАПАЗВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА ПРИ УСЛОВИЯТА И ИЗМЕНЕНИЯТА В
КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ
ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

Комитетът взема предвид данните от двете френски проучвания за проследяване на лекарствената безопасност, извършената от Франция преоценка на съотношението полза-риск, отговорите на ПРУ на въпросите на CHMP и обсъжданията в рамките на Комитета,

Като се има предвид, че:

- Комитетът е разгледал процедурата по член 107 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствените продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен.
- Комитетът взема под внимание цялата предоставена налична информация за безопасността на продуктите, съдържащи кетопрофен.
- след преглед на наличната информация Комитетът заключава, че при обичайните условия на употреба кетопрофен за локалното приложение е свързан с риск от развитие на фоточувствителност, включително фотоалергични реакции, които могат да бъдат тежки.
- CHMP заключава също, че има редки случаи на косенсибилизация с октокрилен.
- Комитетът заключава, че са необходими допълнителни мерки за минимизиране на риска, целящи ограничаване на риска от реакции на фоточувствителност, включително фотоалергични реакции.
- CHMP заключава, че продуктовата информация за всички лекарствени продукти за локално приложение, съдържащи кетопрофен, трябва да включва информация за разрешаване на горепосочените проблеми, и поради това препоръчва изменение на съответните точки от Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката. В допълнение следва да се въведат допълнителни мерки за минимизиране на риска за тези продукти.
- В контекста на горепосочените данни Комитетът заключава, че съотношението полза-риск за лекарствените продукти, съдържащи кетопрофен, остава положително при обичайните условия на употреба.

CHMP препоръчва запазване на разрешенията за употреба за всички лекарствени продукти, изброени в Приложение I на становището, и изменение на съответните точки от Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката за локални форми на кетопрофен, както е указано в Приложение III на становището. Условията на разрешенията за употреба са указани в Приложение IV на това становище.