

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ PRO PODMÍNEČNÉ
ZACHOVÁNÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A POTŘEBNÝCH
ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA
OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍ PŘEDKLÁDANÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH KETOPROFEN K LOKÁLNÍMU POUŽITÍ (viz příloha I)

Ketoprofen je nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID), který náleží do skupiny propionátů odvozených z kyseliny arylkarboxylové s analgetickými a antipyretickými účinky.

Ketoprofen je používán pro své antipyretické, analgetické a protizánětlivé vlastnosti dané tím, že reverzibilně potlačuje enzymy cyklooxygenázu-1 a -2 (COX-1 a COX-2), což snižuje tvorbu prozánětlivých prekurzorů prostaglandinů.

Léčivé přípravky obsahující ketoprofen k lokálnímu použití jsou široce používány, počítaje v to i samoléčbu, v léčbě méně závažných onemocnění. Lokální ketoprofen je zpravidla předepisován k symptomatické léčbě menších traumat (výrony, podlitiny), povrchových zánětů šlach, osteoartritidy malých kloubů, akutní lumbální bolesti a postskleroterapeutického zánětu žil v případě silné zánětlivé reakce.

Ketoprofen je dostupný v těchto formách k lokálnímu použití: gel, kožní sprej, krém, náplast, kožní pěna a kožní roztok. Po lokální aplikaci je ketoprofen pomalu vstřebáván kůží a v organismu se významně nehromadí.

Léčivé přípravky obsahující ketoprofen k lokálnímu použití jsou registrovány ve všech členských státech EHP kromě Nizozemska pod rozličnými obchodními názvy a jako generika (viz seznam léčivých přípravků obsahujících ketoprofen k lokálnímu použití registrovaných v EU v příloze I).

Dne 9. prosince 2009 vydal příslušný orgán ve Francii (Afssaps) včasné varování, v němž byly členské státy, Evropská agentura pro léčivé přípravky a Evropská komise v souladu s článkem 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, informovány o jeho rozhodnutí pozastavit ve Francii rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků obsahujících ketoprofen pro lokální použití z důvodu, že národní hodnocení poměrů přínosů a rizik prováděné v období od roku 2001 do roku 2009 ukazuje stabilizovaný výskyt fotoalergií navzdory všem opatřením k minimalizaci rizik zavedeným na národní úrovni a zjištění nového faktoru, jenž zhoršuje bezpečnostní profil ketoprofenových gelů (společná senzibilizace s oktokrylenem, chemickým slunečním filtrem patřícím do skupiny cinnamátů, jenž je obsažen v různých kosmetických výrobcích a výrobcích osobní hygieny).

Dříve, než bylo ve Francii provedeno přehodnocení poměru přínosů a rizik, byly v tomto členském státě provedeny dva farmakovigilanční průzkumy.

Výbor CHMP posuzoval tuto záležitost v souladu s čl. 107 odst. 2 směrnice 2010/83/ES, v platném znění, během plenárních zasedání výboru CHMP v prosinci 2009, a v lednu, květnu a červenci 2010.

Bezpečnost

Lokálně podávaný ketoprofen je široce používán v celé Evropě. Prokázané riziko fotoalergie se ve vědecké literatuře objevuje od roku 1983. Po prvních zaznamenaných případech pocházejících ze středomořských států následovaly později případy ze severoevropských oblastí a z dalších zemí mimo EU. Současně se zvýšeným používáním lokálně podávaného ketoprofenu se hromadí hlášení o nežádoucích kožních reakcích (Bagheri a kol. 2000). Většina nežádoucích účinků ketoprofenu byla přisuzována jeho fotoalergickému potenciálu. Kožní fotosenzitivita zahrnuje dva druhy reakcí: fototoxicitu a fotoalergii. Třebaže fototoxicitu nesouvisí s imunitní odpovědí, fotoalergie s ní souvisí. Fotoalergie je považována za méně častou, ale její přesný výskyt není znám.

Od uvedení na trh byla bezpečnost léčivých přípravků obsahujících ketoprofen k lokálnímu použití a obzvláště související riziko kožních reakcí podrobeny pečlivému sledování v důsledku výskytu

závažných fotoalergických reakcí v několika členských státech. Ketoprofen k lokálnímu použití byl ve Francii předmětem 2 národních průzkumů:

- Farmakovigilanční průzkum kožních reakcí pokrývající období od 1. března 1993 do 31. srpna 1995
- Proloužení prvního průzkumu pokrývající období od 31. srpna 1995 do 3. srpna 1996.
- Farmakovigilanční průzkum prováděný v období od 1. září 1996 do 31. srpna 2000

Dva národní průzkumy vedly k zavedení řady opatření k minimalizaci rizik na národní úrovni, jako jsou úpravy v souhrnu údajů o přípravku a příbalových informacích, přímé sdělení pracovníkům ve zdravotnictví (DHCP), upozornění v rámečku a uvedení piktogramu na obal. Hlášení reakcí fotosenzitivity však i přes tato rozsáhlá opatření k minimalizaci rizik přetrvávala a vedla ve Francii k přehodnocení poměru přínosů a rizik. Údaje o bezpečnosti předložené společností s nejpoužívanějším přípravkem ve Francii pro období přehodnocení (a sice od 1. ledna 2001 do 31. ledna 2009) udávaly 371 případů (odpovídající 467 nežádoucím účinkům). 229 případů bylo vyhodnoceno jako závažné. Ze 467 nežádoucích účinků patří 386 do třídy orgánových systémů (SOC) „onemocnění kůže a podkoží“ a z nich bylo 257 (67 %) závažných. Fotoalergie byla nejčastějším kožním nežádoucím účinkem a představuje 44 % závažných kožních reakcí. Údaje o bezpečnosti navíc ukázaly, že fotoalergická kontaktní dermatitida způsobená léčbou ketoprofenem se může objevit, i když není slunečné počasí. Tato nežádoucí reakce, i když vzácná, byla ve většině případů závažná, vedoucí k hospitalizaci a pracovní neschopnosti.

Navíc bylo během tohoto přehodnocení poměru přínosů a rizik rozpoznáno nové riziko společné senzibilizace s oktokrylenem. Oktokrylen je chemický sluneční filtr patřící do skupiny cinnamátů, který je kvůli oddálení fotodegradace obsažen v různých kosmetických výrobcích a výrobcích pro péči jako je šampon, voda po holení, sprchové a koupelové gely, kožní krémy, rtěnky, krémy proti stárnutí, odličovač, spreje na vlasy.

Na základě poskytnutých údajů, a jak bylo uznáno samotnými držiteli rozhodnutí o registraci, výbor CHMP dospěl k závěru, že při používání lokálních lékových forem ketoprofenu existuje riziko reakcí fotosenzitivity, obzvláště riziko fotoalergických reakcí.

Výbor CHMP rovněž upozorňuje, že se případy fotosenzitivity při léčbě lokálně podávaným ketoprofenem objevují po fotodegradaci samotného ketoprofenu UV zářením, dokonce i v případě zatažené oblohy. Tato nežádoucí reakce je vzácná a může být závažná, v některých případech může vést k hospitalizaci, pracovní neschopnosti a trvalé imunizaci v důsledku imunologického mechanismu fotoalergie.

Některé členské státy zavedly opatření k minimalizaci rizik, jako jsou úpravy souhrnu údajů o přípravku a příbalových informacích (oddíly 4.3, 4.4, 4.8), piktogramy na vnějším obalu a tubě, přímé sdělení pracovníkům ve zdravotnictví (DHCP), tisková prohlášení a změny ve vydávání přípravku ve vztahu k vázanosti na předpis. Účinnost těchto opatření k minimalizaci rizik byla v některých zemích přehodnocena a závěry o účinnosti takovýchto opatření se mezi členskými státy liší. Například ve Francii dospěl příslušný vnitrostátní orgán k závěru, že přetrvávání reakcí fotosenzitivity trvá řadu let navzdory opatřením zavedeným na národní úrovni. Naopak, jiné příslušné orgány podporují stanovisko držitelů rozhodnutí o registraci, když uvádějí, že přijatá opatření k minimalizaci rizik jsou úspěšná. Výbor CHMP však poznamenal, že ve většině členských států nebyla opatření k minimalizaci rizik použita důsledně a že tudíž žádné obdobné údaje o účinnosti takovýchto opatření nejsou k dispozici.

Někteří držitelé rozhodnutí o registraci, kteří poskytli odpovědi na seznam otázek výboru CHMP nebo se účastnili ústních vysvětlení, zastávali názor, že opatření k minimalizaci rizik jsou účinná v celé Evropě a vyjádřili ochotu zavést další.

Na základě hodnocených údajů dospěl výbor CHMP k závěru, že existuje rovněž riziko sdružené reakce s oktokrylenem.

Držitelé rozhodnutí o registraci jsou toho názoru, že rozsah výskytu takovéto společné senzibilizace není znám a že se očekává, že je, podle počtu dosud veřejně dostupných hlášení, nízký (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009); držitelé rozhodnutí o registraci tedy nenavrhli žádná opatření k vyřešení této otázky. Výbor nezastává stanovisko držitelů rozhodnutí o registraci, a tudíž je toho názoru, že je nezbytné vyřešit tuto záležitost pomocí opatření k minimalizaci rizik zejména zavedením upozornění v souhrnu údajů o přípravku.

Na základě výše uvedených údajů doporučuje výbor CHMP k vyřešení otázek bezpečnosti týkající se fotosenzitivity, včetně fotoalergických reakcí a rizika společné senzibilizace s oktokrylenem, opatření k minimalizaci rizik a podmínky registrace pro léčivé přípravky obsahující ketoprofen pro lokální použití.

Proto je tedy výbor CHMP toho názoru, že je třeba zavést některá další opatření k minimalizaci rizik, sjednocená v celé Evropě, následujícím způsobem:

- Běžné činnosti k minimalizaci rizik: ***Změna souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací***

- a. Oddíl Kontraindikace souhrnu údajů o přípravku by měl obsahovat následující:
 - i. reakce fotosenzitivity v anamnéze
 - ii. známé reakce přecitlivělosti, jako jsou příznaky astmatu, alergické rýmy na ketoprofen, fenofibrát, kyselinu tiaprofenovou, kyselinu acetylsalicylovou nebo jiné NSAID
 - iii. kožní alergie na ketoprofen, kyselinu tiaprofenovou, fenofibrát nebo UV blokátor nebo parfém v anamnéze
 - iv. expozice slunci, dokonce i v případě zatažené oblohy, včetně UV záření v soláriu, během léčby a 2 týdny po jejím vysazení
- b. Oddíl Upozornění a opatření pro použití souhrnu údajů o přípravku by měl obsahovat následující:
 - i. Po každé aplikaci přípravku je třeba si důkladně umýt ruce.
 - ii. Pokud se během léčby objeví jakákoli kožní reakce včetně kožních reakcí po souběžné aplikaci přípravků obsahujících oktokrylen, je nutné léčbu okamžitě přerušit.
 - iii. Doporučuje se chránit léčenou plochu oděvem po celou dobu používání přípravku a dva týdny po jeho ukončení, aby se zabránilo riziku fotosenzibilizace.
- c. Oddíl Nežádoucí účinky souhrnu údajů o přípravku by měl obsahovat následující:
 - i. Lokální kožní reakce jako je erytém, svědění a pocity pálení.
 - ii. Případy závažnějších reakcí, jako je bulózní nebo flyktenulární ekzém, který se může šířit nebo generalizovat, se vyskytují vzácně.
 - iii. Hypersenzitivní reakce.
 - iv. Kožní: fotosenzibilizace
- d. Uvedení piktogramu na vnější krabičku a na vnitřním obalu
- e. Uvedení upozornění na vnější krabičku a na vnitřním obalu
 - i. Nevystavujte léčené oblasti slunečnímu svitu (i v případě zatažené oblohy), včetně UV záření v soláriích, během léčby a 2 týdny po jejím ukončení.
- f. Příbalové informace by měly být doplněny v souladu s výše uvedenými změnami souhrnu údajů o přípravku (viz příloha III).

- Podmínky registrace:

- a. Právní status: Čl. 71 odst. 1 směrnice 2001/83/ES uvádí, že přípravky, které mohou i při správném používání představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí, jsou-li používány bez lékařského dohledu, podléhají omezení výdeje na lékařský předpis. Výbor CHMP je toho názoru, že je nezbytné omezit léčbu pouze na ty pacienty, kteří skutečně tuto léčbu potřebují, a tedy umožnit, aby zdravotnický personál informoval pacienty o správném používání tohoto přípravku. Toho je možné dosáhnout pouze výdejem přípravku na lékařský předpis. Výbor CHMP tedy doporučuje, jako součást podmínek registrace, aby výdej léčivých přípravků obsahujících ketoprofen pro lokální použití byl vázán na lékařský předpis.
- b. Další činnosti k minimalizaci rizik:
- Pravidelné sdělování informací (opakovat dvakrát ročně); přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům uvádějící riziko fotosenzitivity včetně fotoalergických reakcí odesílané lékařům včetně dermatologů, praktických lékařů, revmatologů, lékárníků a fyzioterapeutů
 - Zapojení lékárníků: vzdělávací materiál poskytovaný pacientům v případech, kdy lékárník vydává lékové formy ketoprofenu k lokálnímu použití;
 - Cílená komunikace ohledně rizik reakcí fotosenzitivity včetně fotoalergických reakcí spojených s lokálním ketoprofenem (např. internetové stránky vzdělávacích společností, časopisy pro zdravotnický personál);
 - Kontrolní seznam pro lékaře předepisující léky k vyhodnocení porozumění, znalosti, postojů a/nebo požadovaného bezpečného chování ohledně rizik (např. expozice slunci, mytí rukou atd.);
 - Informace přímo zaměřené na pacienta (pravidelná tisková prohlášení na internetových stránkách příslušných vnitrostátních orgánů)

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli zavést vzdělávací program pro zdravotnické pracovníky, který by měl být v souladu s dalšími opatřeními k minimalizaci rizik. Návrh hlavních rysů takového programu bude držiteli rozhodnutí o registraci předložen příslušným vnitrostátním orgánům do čtyř týdnů po oznámení rozhodnutí Komise. Kompletní program bude schválen příslušnými vnitrostátními orgány.

Výbor CHMP je toho názoru, že měření účinnosti výše uvedených činností k minimalizaci rizik, právě tak jako poregistrační studie bezpečnosti, by měly být součástí podmínek registrace následujícím způsobem:

- Držitelé rozhodnutí o registraci by měli předkládat pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) jednou za rok. Tyto zprávy PSUR by měly zahrnovat zvláštní přehled a analýzu reakcí fotosenzitivity včetně fotoalergických reakcí. Tyto reakce by měly být předloženy souhrnně a za období, jímž se zpráva PSUR zabývá. Zvláštní pozornost je třeba věnovat indikaci, dávkování, době do nástupu účinku, vystavení slunci a trvání léčby. Roční zprávy PSUR je třeba předložit příslušným vnitrostátním orgánům k posouzení.
- Držitelé rozhodnutí o registraci jsou povinni během 3 let od rozhodnutí Komise předložit výboru CHMP kumulativní analýzu reakcí fotosenzitivity zahrnující fotoalergické reakce spolu se zprávou o účinnosti opatření k minimalizaci rizik, která budou po rozhodnutí Komise zavedena.
- Držitelé rozhodnutí o registraci by měli provést *Přehledovou studii fotokontaktní dermatitidy vedoucí k hospitalizaci v Evropě se zvláštním zaměřením na lokálně podávaný ketoprofen a jiné lokálně podávané NSAID* k objasnění výskytu závažných fotosenzitivních reakcí spojených s lokálně podávanými léčivými přípravky vedoucí k hospitalizaci v různých geografických oblastech Evropy, k vyhodnocení možných následků a k posouzení vlivu postupů k minimalizaci rizika. Návrh protokolu je třeba předložit k posouzení výboru CHMP do 1. prosince 2010. Časový plán provedení studie a konečnou zprávu je třeba předložit s návrhem protokolu ke schválení výborem CHMP. Aktualizace o průběhu studie budou předkládány výboru CHMP každoročně.
- Přímé sdělení pracovníkům ve zdravotnictví bude odesláno po přijetí stanoviska výboru CHMP podle schváleného plánu komunikace.

Účinnost

S ohledem na účinnost ketoprofenu držitelé rozhodnutí o registraci odkázali na veřejně dostupné údaje (Patel RK a kol. 1996, Esparza a kol. 2007, Moore a kol. 1998, Mason a kol. 2004) hodnotící relativní účinnost lokálně podávaného ketoprofenu ve srovnání s lokálně podávanými NSAID. Na základě přehledu těchto vědeckých publikací výbor CHMP poznamenal, že ketoprofen je jediným lokálně podávaným NSAID schváleným v indikaci akutní bolesti dolní části zad. Výbor je toho názoru, že přímé údaje umožňující vyvození závěrů o relativní účinnosti jednotlivých NSAID v lokálně podávaných přípravcích jsou nedostatečné.

Poměr přínosů a rizik

Na základě výše uvedených skutečností došel výbor CHMP k závěru, že existuje riziko fotosenzitivity, zejména fotoalergických reakcí, a opatření k minimalizaci rizik je tedy nutné zavést. Cílem opatření k minimalizaci rizik, která mají být zavedena, je zajištění bezpečného použití ketoprofenu k lokálnímu použití v úzké shodě s navrženými údaji o přípravku, označením na obalu a příbalovou informací, prostřednictvím snížení fotosenzitivity, zejména fotoalergických reakcí. Dodatečná omezení zahrnují výdej léku pouze na předpis, komunikaci, vzdělávací materiály (informační působení na lékaře předepisující léky, lékárníky, fyzioterapeuty a pacienty) a přímá sdělení pracovníkům ve zdravotnictví. Účinnost opatření k minimalizaci rizik bude posouzena výborem CHMP za 3 roky.

Ketoprofen je používán k úlevě pacientů od bolesti u menších traumat (výrony, podlitiny) a revmatologických onemocnění, povrchových zánětů šlach, osteoartritidy malých kloubů, akutní lumbální bolesti a postskleroterapeutického zánětu žil v případě silné zánětlivé reakce. Pokud jde o účinnost, držitelé rozhodnutí o registraci mají ve svých odpovědích za to, že odpovídající významné analgetické a protizánětlivé klinické účinky jsou přítomny u pacientů používajících ketoprofen v lokálních formách.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že riziko fotosenzitivních reakcí zahrnující fotoalergické reakce související s ketoprofenem existuje, ale přínos převažuje nad rizikem a celkový poměr přínosů a rizik zůstává příznivý.

Celkově poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ketoprofen k lokálnímu použití zůstává příznivý a registrace přípravků obsahujících ketoprofen k lokálnímu použití by měly být zachovány pod podmínkou úprav informací o přípravku a podmínek registrace.

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ PODMÍNEČNÉHO ZACHOVÁNÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Výbor vzal v úvahu údaje ze 2 francouzských farmakovigilančních průzkumů, francouzského přehodnocení poměru přínosů a rizik, odpovědi držitele rozhodnutí o registraci na otázky výboru CHMP a vědecké diskuse v rámci výboru.

Vzhledem k tomu, že

- výbor v případě léčivých přípravků obsahujících ketoprofen k lokálnímu použití zohlednil postup podle článku 107 směrnice 2001/83/ES v platném znění;
- výbor posoudil všechny dostupné předložené údaje o bezpečnosti přípravků, které obsahují ketoprofen;
- po zhodnocení všech dostupných údajů dospěl výbor CHMP k závěru, že za normálních podmínek použití je lokální ketoprofen spojen s rizikem fotosenzitivity zahrnující fotoalergické reakce, které mohou být závažné;
- výbor CHMP rovněž dospěl k závěru, že se vzácně vyskytuje společná senzibilizace s oktokrylenem;
- výbor soudí, že je zapotřebí dalších opatření k minimalizaci rizik zaměřených na omezení rizika fotosenzitivních reakcí včetně fotoalergických reakcí;
- výbor CHMP dospěl k závěru, že údaje o přípravku by u všech přípravků, které obsahují ketoprofen k lokálnímu použití, měly zahrnovat údaje o bezpečnosti zaměřené na výše uvedené otázky, a doporučil proto změny příslušných oddílů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací. Dále by také měla být zavedena další opatření k minimalizaci rizik u těchto přípravků;
- výbor na základě výše uvedených zjištění dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ketoprofen zůstává za běžných podmínek použití příznivý.

výbor CHMP doporučil zachovat rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska a změnit příslušné oddíly souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace pro lokální formy ketoprofenu, jak jsou uvedeny v příloze III stanoviska. Podmínky registrace jsou uvedeny v příloze IV tohoto stanoviska.