

BILAG II

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR
OPRETHOLDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER
UNDERLAGT BETINGELSER FOR OG ÆNDRINGER I
PRODUKTRESUMÉET, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGGSSEDLEN
FREMLAGT AF EMA**

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN VIDENSKABELIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE KETOPROFEN TIL TOPISK BRUG (se bilag I)

Ketoprofen er et ikkesteroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) tilhørende propiongruppen, der er udledt af arylcarboxylsyre og har analgesisk og antipyretisk effekt.

Ketoprofen anvendes for sine antipyretiske, analgesiske og antiinflammatoriske egenskaber ved at hæmme enzymene cyclooxygenase-1 og -2 (COX-1 og COX-2) reversibelt, hvilket hæmmer produktionen af proinflammatoriske prostaglandin-prækursorer.

Lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug anvendes i vid udstrækning, herunder som selvmedicinering, til behandling af mindre patologier. Ketoprofen til topisk brug ordineres generelt til symptomatisk behandling af mindre traumer (forstuvninger og suggilation), overfladisk tendonitis, osteoarthritis i små led, akut lumbal smerte og post-skleroterapeutisk flebitis i tilfælde af kraftige inflammatoriske reaktioner.

Ketoprofen findes i følgende formuleringer til topisk brug: gel, kutanspray, creme, gips, kutanskum og kutanopløsning. Efter topisk påføring absorberes ketoprofen langsomt gennem huden, og det akkumuleres ikke signifikant i organismen.

Lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug er godkendt i alle EØS-medlemsstater bortset fra Nederlandene under forskellige navne og som generiske lægemidler (se listen over de i EU godkendte lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug i bilag I).

Den 9. december 2009 udsendte de franske kompetente myndigheder (AFSSAPS) en hurtig varslingsmeddelelse til medlemsstaterne, Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Europa-Kommissionen i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, om deres beslutning om at suspendere markedsføringstilladelseerne for alle lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug i Frankrig som følge af konklusionerne af en national risk-benefit-vurdering, der blev foretaget mellem 2001 og 2009, og som viste en stabiliseret forekomst af fotoallergi på trods af alle de risikominimeringsforanstaltninger, der var truffet på nationalt plan, samt et nyt element, der forværrede sikkerhedsprofilen for ketoprofen-geler (samtidig sensibilisering med octocrylen, der er et kemisk solfilter tilhørende cinnamat-gruppen, som findes i en række kosmetiske produkter og hygiejneprodukter).

Inden risk-benefit-forholdet vurderedes igen i Frankrig, blev der foretaget to nationale lægemiddelovervågningsundersøgelser i medlemsstaten.

CHMP behandlede spørgsmålet i henhold til artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, på CHMP's plenarmøder i december 2009 samt januar, maj og juli 2010.

Sikkerhed

Topisk ketoprofen anvendes i vid udstrækning i hele Europa. Der er identificeret risiko for fotoallergi i faglitteraturen siden 1983. De første case-rapporter stammede fra Middelhavslandene, men blev senere fulgt af tilfælde i mere nordlige europæiske områder og lande uden for EU. Parallelt med den øgede anvendelse af topisk ketoprofen er der sket flere indberetninger af bivirkninger på huden (Bagheri et al. 2000). Størstedelen af de skadelige virkninger ved ketoprofen tilskrives lægemidlets fotoallergiske potentiale. Hudens lysfølsomhed omfatter to typer reaktioner: fototoksicitet og fotoallergi. Fototoksicitet ikke er relateret til immunrespons, men det er fotoallergi. Fotoallergi anses for usædvanligt, men den nøjagtige forekomst heraf kendes ikke.

Siden lanceringen er sikkerheden for lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug, og særlig den relaterede kutane risiko, blevet underlagt nøje overvågning på grund af forekomsten af alvorlige fotoallergiske reaktioner i flere medlemsstater. Der er blevet foretaget to nationale undersøgelser af ketoprofen til topisk brug i Frankrig:

- En lægemiddelovervågningsundersøgelse af kutane effekter i perioden 1. marts 1993 – 31. august 1995
- Forlængelse af den første undersøgelse i perioden 31. august 1995 – 3. august 1996

- En lægemiddelovervågningsundersøgelse foretaget i perioden 1. september 1996 – 31. august 2000.

De to nationale undersøgelser førte til, at der på nationalt plan blev truffet en række risikominimeringsforanstaltninger, herunder ændringer i produktresuméet og indlægssedlen, direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC), advarselsboks og tilføjelse af et piktogram på emballagen. Indberetningen af lysfølsomhedsreaktioner fortsatte imidlertid trods de omfattende risikominimeringsforanstaltninger, hvilket førte til en vurdering af risk-benefit-forholdet i Frankrig. De sikkerhedsdata, der blev indsendt for det førende mærke i Frankrig for vurderingsperioden (dvs. 1. januar 2001 – 31. januar 2009) rapporterede om 371 tilfælde (svarende til 467 utilsigtede hændelser). 229 tilfælde betragtedes som alvorlige. Blandt de 467 utilsigtede hændelser hørte 386 under "hud- og subkutane vævsforstyrrelser", og 257 heraf (67 %) var alvorlige. Fotoallergi var den hyppigste kutane utilsigtede hændelse og udgjorde 44 % af de alvorlige kutane reaktioner. Sikkerhedsdataene viste endvidere, at der kan forekomme fotoallergisk kontaktdermatitis hidrørende fra ketoprofenbehandling, selv ved diset sollys. Selv om denne bivirkning var sjælden, var den i de fleste tilfælde alvorlig og medførte hospitalsindlæggelse og arbejdsafbrydelse. Under risk-benefit-vurderingen blev der desuden identificeret en ny risiko for samtidig sensibilisering med octocrylen. Octocrylen er et kemisk solfilter, der tilhører cinnamat-gruppen, og som findes i en række kosmetiske produkter og hygiejneprodukter, såsom shampoo, aftershave, bruse- og badegel, kropscreme, læbestift, antirynkecreme, makeupfjerner og hårspray, for at forsinke fotonedbrydningen.

På baggrund af de indsendte data, og som anerkendt af indehaverne af markedsføringstilladelserne selv, konkluderede CHMP, at der ved anvendelsen af topiske ketoprofenformuleringer er risiko for lysfølsomhedsreaktioner, herunder særlig risiko for fotoallergiske reaktioner.

CHMP bemærker endvidere, at tilfældene af lysfølsomhed i forbindelse med behandling med ketoprofen til topisk brug fremkommer efter fotonedbrydningen af ketoprofen gennem UV-stråling, selv i diset sollys. Dette er en sjælden bivirkning, som kan være alvorlig og i nogle tilfælde medføre hospitalsindlæggelse, arbejdsafbrydelse og permanent immunisering som følge af den immunologiske mekanisme i forbindelse med fotoallergi.

Nogle medlemsstater traf risikominimeringsforanstaltninger, såsom ændringer i produktresuméet og indlægssedlen (afsnit 4.3, 4.4 og 4.8), piktogram på den ydre emballage og tube, DHPC'er, pressemeddelelser og ændringer i udleveringsbestemmelserne. Effektiviteten af disse risikominimeringsforanstaltninger blev vurderet i visse lande, og konklusionerne med hensyn til foranstaltningernes effektivitet varierer fra medlemsstat til medlemsstat. For eksempel konkluderede de nationale kompetente myndigheder i Frankrig, at lysfølsomhedsreaktionerne forekommer i årevis på trods af de nationale foranstaltninger. På den anden side er der andre kompetente myndigheder, der støtter indehaverne af markedsføringstilladelsens holdning om, at risikominimeringsforanstaltningerne er vellykkede. CHMP bemærkede imidlertid, at risikominimeringsforanstaltningerne i størstedelen af medlemsstaterne ikke var blevet anvendt konsekvent, og at der derfor ikke fandtes nogen tilgængelige sammenlignelige data om effektiviteten af foranstaltningerne.

Nogle af de indehavere af markedsføringstilladelse, der besvarede CHMP's liste med spørgsmål, eller deltog i CHMP's mundtlige redegørelser, var af den opfattelse, at risikominimeringsforanstaltningerne var effektive i hele Europa, og var villige til at træffe yderligere foranstaltninger.

På baggrund af de vurderede data konkluderede CHMP, at der også er risiko for relaterede reaktioner i forbindelse med octocrylen.

Indehaverne af markedsføringstilladelse er af den opfattelse, at forekomsten af en sådan samtidig sensibilisering er ukendt og forventes at være lav, jf. antallet af offentligt tilgængelige indberetninger (Foti C., 2008, og Bennassar A., 2009) til dato. Indehaverne af markedsføringstilladelse foreslog således ingen foranstaltninger for at afhjælpe denne betænkelighed. Udvalget støtter ikke indehaverne af markedsføringstilladelsens holdning og er således af den opfattelse, at det er nødvendigt at afhjælpe denne betænkelighed gennem risikominimeringsforanstaltninger, navnlig ved at indføre en advarsel i produktresuméet.

På baggrund af ovennævnte data anbefaler CHMP, at der træffes risikominimeringsforanstaltninger og indføres betingelser for markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug for at afhjælpe sikkerhedsproblemerne med hensyn til lysfølsomhed, herunder fotoallergiske reaktioner, og risikoen for samtidig sensibilisering med octocrylen.

I den forbindelse er CHMP således af den opfattelse, at der bør træffes følgende yderligere risikominimeringsforanstaltninger, som skal harmoniseres inden for EU:

- Rutine-risikominimeringsaktiviteter: Ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

- a. Produktresuméets afsnit om kontraindikationer skal indeholde følgende:
 - i. anamnese med lysfølsomhedsreaktion
 - ii. kendte overfølsomhedsreaktioner, såsom symptomer på astma eller allergisk rhinitis over for ketoprofen, fenofibrat, tiaprofensyre, acetylsalicylsyre eller andre NSAID'er
 - iii. anamnese med hudallergi over for ketoprofen, tiaprofensyre, fenofibrat, UV-blokker eller parfume
 - iv. eksponering for sollys, herunder også diset sollys, og UV-lys fra solarium under behandlingen og to uger efter, at behandlingen afbrydes.
- b. Produktresuméets afsnit om advarsler og forsigtighedsregler skal indeholde følgende:
 - i. Brugeren skal vaske hænder grundigt efter hver påføring af lægemidlet.
 - ii. Behandling afbrydes straks, hvis der udvikles hudreaktioner, herunder kutane reaktioner, efter samtidig påføring af lægemidler, der indeholder octocrylen.
 - iii. Det anbefales, at behandlede områder beskyttes ved at bære tøj over området gennem hele den periode, lægemidlet anvendes, og to uger efter, at behandlingen afbrydes, for at undgå risiko for fotosensibilisering.
- c. Produktresuméets afsnit om bivirkninger skal indeholde følgende:
 - i. Lokale hudreaktioner, som erytem, pruritus og brændende fornemmelse.
 - ii. Der er set sjældne tilfælde af sværere reaktioner, såsom bulløs eller flyktænulær eksem, som kan sprede sig eller blive generaliseret.
 - iii. Overfølsomhedsreaktioner.
 - iv. Dermatologiske bivirkninger: fotosensibilisering.
- d. Tilføjelse af et piktogram på den ydre æske og på den indre emballage.
- e. Tilføjelse af en advarsel på den ydre æske og på den indre emballage
 - i. Udsæt ikke behandlede områder for sollys (heller ikke diset sollys), herunder UV-lys fra solarium, under behandlingen og to uger efter, at behandlingen afbrydes.
- f. Indlægssedlen skal ændres i overensstemmelse med ovenfor anførte ændringer i produktresuméet (se bilag III).

- Betingelser for markedsføringstilladelse:

- a. **Retlig status:** Af artikel 71, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF fremgår det, at der kræves recept for lægemidler, når de direkte eller indirekte kan frembyde en fare, selv ved normal brug, hvis de anvendes uden lægeligt tilsyn. CHMP er af den opfattelse, at det er nødvendigt at begrænse behandling til kun at omfatte de patienter, der virkelig har brug for denne behandling, og således give patienterne mulighed for at modtage information om den korrekte anvendelse af dette lægemiddel af sundhedspersonale. Dette er kun muligt, hvis lægemidlet er receptpligtigt. CHMP anbefaler derfor, at lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug gøres receptpligtige som en del af betingelserne for markedsføringstilladelsen.
- b. **Yderligere risikominimeringsaktiviteter:**
 - i. Regelmæssige meddelelser (foretages to gange årligt). DHPC'er om rapportering om risikoen for lysfølsomhed, herunder fotoallergiske reaktioner, sendes til læger, herunder dermatologer, alment praktiserende læger, reumatologer, apotekere og fysioterapeuter.
 - ii. Inddragelse af apoteket: Patienten forsynes med informationsmateriale, når topiske ketoprofenformuleringer udleveres på apoteket.
 - iii. Kommunikation til målgruppen om risikoen for lysfølsomhedsreaktioner, herunder fotoallergiske reaktioner, forbundet med topisk ketoprofen (for eksempel videnskabelige foreningers websteder og sundhedsfaglige tidsskrifter).
 - iv. Tjekliste for ordinerende læger til vurdering af forståelse, viden, holdninger og/eller ønsket sikkerhedsadfærd i forhold til risiciene (for eksempel eksponering for sollys, vask af hænder osv.).
 - v. Information direkte rettet mod patienten (regelmæssige pressemeddelelser på de nationale kompetente myndigheders websteder).

Indehaverne af markedsføringstilladelse skal implementere uddannelsesprogrammet for sundhedspersonale, som skal være i overensstemmelse med de andre risikominimeringsforanstaltninger. Indehaverne af markedsføringstilladelse fremsender et udkast til et sådant program til de nationale kompetente myndigheder inden for fire uger efter meddelelse om Kommissionens beslutning. Det endelige program fastlægges i samarbejde med de nationale kompetente myndigheder.

CHMP er af den opfattelse, at måling af effektiviteten af ovennævnte risikominimeringsaktiviteter samt en sikkerhedsundersøgelse efter godkendelse skal omfattes af betingelserne for markedsføringstilladelse som følger:

- Indehaverne af markedsføringstilladelse skal indsende årlige periodiske sikkerhedsopdateringer. De periodiske sikkerhedsopdateringer skal indeholde et specifikt overblik og en specifik analyse af lysfølsomhedsreaktionerne, herunder fotoallergiske reaktioner. Reaktionerne skal fremsættes kumulativt og for den periode, der er omfattet af den periodiske sikkerhedsopdatering. Der bør gøres særlig opmærksom på indikation, dosering, symptomdebut, eksponering for sollys og behandlingsvarighed. De årlige periodiske sikkerhedsopdateringer indsendes til de nationale kompetente myndigheder til vurdering.
- Indehaverne af markedsføringstilladelse skal desuden inden for tre år fra Kommissionens beslutning fremsende CHMP en kumulativ analyse af lysfølsomhedsreaktioner, herunder fotoallergiske reaktioner, sammen med en rapport om effektiviteten af de risikominimeringsforanstaltninger, der skal implementeres i henhold til Kommissionens beslutning.
- Indehaverne af markedsføringstilladelse skal foretage en *overvågningsundersøgelse af fotokontaktdermatitis, som medfører hospitalsindlæggelse i Europa, med særligt fokus på topisk ketoprofen og andre topiske NSAID'er* for at klarlægge forekomsten af svære lysfølsomhedsreaktioner i forbindelse med topiske lægemidler, der medfører hospitalsindlæggelse i forskellige geografiske områder i Europa, for at evaluere eventuelle følgetilstande og for at vurdere indvirkningen af risikominimeringsstrategierne. Protokoludkastet skal indsendes til CHMP til vurdering inden den 1. december 2010. Tidsplanen for gennemførelsen af undersøgelsen og udarbejdelsen af den endelige rapport sendes sammen med protokoludkastet til CHMP til godkendelse. Regelmæssige opdateringer vedrørende undersøgelsens forløb sendes årligt til CHMP.
- Efter vedtagelse af CHMP's udtalelse sendes der en DHPC i henhold til den vedtagne kommunikationsplan.

Virkning

Hvad angår virkningen af ketoprofen, henviste indehaverne af markedsføringstilladelse til offentligt tilgængelige data (Patel RK et al. 1996, Esparza et al. 2007, Moore et al. 1998 og Mason et al. 2004) om vurdering af den relative virkning af topisk ketoprofen i forhold til andre topiske NSAID'er. Efter en gennemgang af disse videnskabelige udgivelser bemærkede CHMP, at ketoprofen er det eneste topiske NSAID, der er godkendt til indikationen akutte nedre rygsmarter. Udvalget er af den opfattelse, at der ikke foreligger tilstrækkelige direkte data til at drage konklusioner om den relative virkning af enkelte NSAID'er i topiske lægemidler.

Risk-benefit-forhold

På baggrund af ovenstående data konkluderede CHMP, at der er risiko for lysfølsomhedsreaktioner, herunder særlig fotoallergiske reaktioner, og at der derfor skal implementeres risikominimeringsforanstaltninger. Formålet med håndhævelsen af risikominimeringsforanstaltningerne er at sikre en sikker anvendelse af topisk ketoprofen i streng overensstemmelse med den fremførte produktinformation, etikettering og indlægsseddel ved at reducere lysfølsomheden, og i særdeleshed de fotoallergiske reaktioner. De yderligere restriktioner omfatter status som receptpligtigt lægemiddel, meddelelse, uddannelsesmateriale (informationsaktiviteter for ordinerende læger, apotekere, fysioterapeuter og patienter) og en DHPC. Effektiviteten af risikominimeringsforanstaltningerne vil blive gennemgået af CHMP om cirka tre år.

Ketoprofen anvendes til at lindre smerter i forbindelse med mindre traumer (forstuvninger og suggilation) og reumatologiske lidelser, overfladisk tendonitis, osteoarthritis i små led, akut lumbal smerte og post-skleroterapeutisk flebitis i tilfælde af kraftige inflammatoriske reaktioner. Med hensyn til virkning giver indehaverne af markedsføringstilladelse i deres svar udtryk for, at der er konsekvente signifikante analgesiske og antiinflammatoriske kliniske effekter hos patienter, der behandles med topiske ketoprofenformuleringer.

CHMP konkluderede, at der eksisterer en risiko for lysfølsomhedsreaktioner, herunder fotoallergiske reaktioner, forbundet med ketoprofen, men at fordelene opvejer risiciene, og at det samlede risk-benefit-forhold fortsat er positivt.

Overordnet set er risk-benefit-profilen for lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug fortsat positiv, og markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug skal opretholdes, men skal underlægges ændringer i produktinformationen og betingelser for markedsføringstilladelseerne.

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR
OPRETHOLDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER UNDERLAGT
BETINGELSER FOR OG ÆNDRINGER I PRODUKTRESUMÉET,
ETIKETTERINGEN OG INDLÆGSSEDLEN**

Udvalget overvejede dataene fra de to franske lægemiddelovervågningsundersøgelser, den franske risk-benefit-vurdering, svarene på CHMP's spørgsmål fra indehaverne af markedsføringstilladelse og drøftelserne i udvalget.

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget fulgte proceduren i artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug.
- CHMP vurderede alle de tilgængelige indsendte data om sikkerheden af lægemidler indeholdende ketoprofen.
- Efter at have gennemgået de tilgængelige data konkluderede udvalget, at ketoprofen til topisk brug under normale anvendelsesbetingelser er forbundet med en risiko for lysfølsomhedsreaktioner, herunder fotoallergiske reaktioner, som kan være alvorlige.
- CHMP konkluderede endvidere, at der er sjældne forekomster af samtidig sensibilisering med octocrylen.
- Udvalget konkluderer, at der er behov for yderligere risikominimeringsforanstaltninger, som har til formål at begrænse risikoen for lysfølsomhedsreaktioner, herunder fotoallergiske reaktioner.
- CHMP konkluderede, at produktinformationen for alle lægemidler indeholdende ketoprofen til topisk brug skal omfatte sikkerhedsoplysninger for at afhjælpe ovennævnte betænkeligheder, og derfor anbefalede CHMP ændringer af de relevante afsnit i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen. Desuden skal der implementeres yderligere risikominimeringsforanstaltninger for disse lægemidler.
- I lyset af ovenstående betragtninger konkluderede udvalget, at risk-benefit-forholdet ved lægemidler indeholdende ketoprofen fortsat er positivt under normale anvendelsesbetingelser.

har CHMP anbefalet at opretholde markedsføringstilladelse for alle lægemidler omfattet af bilag I til udtalelsen og ændre de relevante afsnit i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen for topiske ketoprofenformuleringer som anført i bilag III til udtalelsen. Betingelserne for markedsføringstilladelse findes i bilag IV til denne udtalelse.