

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ
ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΡΟΥΣ ΚΑΙ
ΤΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ
ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΚΕΤΟΠΡΟΦΑΙΝΗ ΓΙΑ ΤΟΠΙΚΗ ΧΡΗΣΗ (βλ. Παράρτημα Ι)

Η κετοπροφαίνη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) της προπιονικής ομάδας που προέρχεται από το αρυλκαρβοξυλικό οξύ. Έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες.

Η κετοπροφαίνη, λόγω των αντιπυρετικών, αναλγητικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της, χρησιμοποιείται για την αναστρέψιμη αναστολή των ενζύμων κυκλοοξυγονάσης-1 και -2 (COX-1 και COX-2), γεγονός που μειώνει την παραγωγή προφλεγμονωδών πρόδρομων προσταγλανδινών.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κετοπροφαίνη και προορίζονται για τοπική χρήση χρησιμοποιούνται ευρέως, μεταξύ άλλων, ως αυτοφαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση παθολογιών ήσσονος σημασίας. Η κετοπροφαίνη για τοπική χρήση συνταγογραφείται εν γένει για τη συμπτωματική θεραπεία τραυμάτων ήσσονος σημασίας (εξάρθρώσεις, μελανιάσματα), επιφανειακής τενοντίτιδας, οστεοαρθρίτιδας μικρών αρθρώσεων, οξέος οσφυϊκού πόνου και φλεβίτιδας που προκαλείται μετά από σκληροθεραπεία σε περιπτώσεις έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης.

Η κετοπροφαίνη διατίθεται για τοπική χρήση υπό τη μορφή των ακόλουθων σκευασμάτων: γέλης, εκνεφώματος για το δέρμα, κρέμας, εμπλάστρου, αφρού για το δέρμα και διαλύματος για το δέρμα. Μετά από την τοπική εφαρμογή, η κετοπροφαίνη απορροφάται αργά από το δέρμα και δεν συσσωρεύεται σε μεγάλο βαθμό στον οργανισμό.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε όλα τα κράτη μέλη του ΕΟΧ, εκτός από τις Κάτω Χώρες, υπό διάφορες εμπορικές ονομασίες, καθώς και ως γενόσημα (για τον κατάλογο με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ βλ. Παράρτημα Ι).

Στις 9 Δεκεμβρίου 2009, η αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας (Afssaps) δημοσίευσε ταχεία προειδοποίηση με την οποία ενημέρωνε τα κράτη μέλη, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, βάσει του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για την απόφασή της να προβεί σε αναστολή της άδειας κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση και κυκλοφορούν στη Γαλλία, βασιζόμενη στα πορίσματα της αξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου που διενεργήθηκε στην περίοδο από το 2001 έως το 2009 και η οποία κατέδειξε σταθερή συχνότητα εμφάνισης φωτοαλλεργίας, παρά τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που λήφθηκαν σε εθνικό επίπεδο και την εμφάνιση νέων στοιχείων επιδείνωσης της εικόνας ασφάλειας της γέλης κετοπροφαίνης (συν-ευαισθητοποίηση με οκτοκρινιό, ένα χημικό ηλιακό φίλτρο που ανήκει στην κατηγορία των κινναμωνικών οξέων και περιλαμβάνεται σε αρκετά καλλυντικά και προϊόντα υγιεινής).

Πριν από τη διενέργεια της επαναξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου στη Γαλλία, στο συγκεκριμένο κράτος μέλος διενεργήθηκαν δύο εθνικές μελέτες φαρμακοεπαγρύπνησης. Η CHMP εξέτασε το ζήτημα σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, κατά τη διάρκεια των συνεδριάσεων της ολομέλειας της CHMP τον Δεκέμβριο του 2009, τον Ιανουάριο, τον Μάιο και τον Ιούλιο του 2010.

Ασφάλεια

Η κετοπροφαίνη για τοπική χρήση είναι ευρέως διαδεδομένη σε ολόκληρη την Ευρώπη. Ο διαπιστωμένος κίνδυνος φωτοαλλεργίας αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία από το 1983. Τα πρώτα περιστατικά παρατηρήθηκαν σε χώρες της Μεσογείου, ενώ αργότερα προστέθηκαν περιστατικά από βορειότερες περιοχές της Ευρώπης, καθώς και από χώρες που δεν ανήκουν στην ΕΕ. Παράλληλα με την αύξηση της χρήσης της κετοπροφαίνης για τοπική χρήση, παρατηρούνται συσσωρευμένες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών στο δέρμα (Bagheri et al. 2000). Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της κετοπροφαίνης αποδίδονται στον δυνητικό κίνδυνο φωτοαλλεργίας. Η φωτοευαισθησία

του δέρματος εκδηλώνεται με δύο τύπους αντιδράσεων: φωτοτοξικότητα και φωτοαλλεργία. Παρά το γεγονός ότι η φωτοτοξικότητα δεν σχετίζεται με την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, η φωτοαλλεργία σχετίζεται αλλά θεωρείται όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστή η ακριβής συχνότητα εμφάνισής της.

Από την έναρξη της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση, η ασφάλειά τους και, ειδικότερα, ο σχετικός κίνδυνος για το δέρμα, τέθηκε υπό στενή παρακολούθηση λόγω της εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων φωτοαλλεργίας σε αρκετά κράτη μέλη. Η κετοπροφαίνη για τοπική χρήση αποτέλεσε το αντικείμενο 2 εθνικών μελετών που διενεργήθηκαν στη Γαλλία:

- Μια μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σχετικά με τις δερματικές επιδράσεις για το χρονικό διάστημα από 1 Μαρτίου 1993 έως 31 Αυγούστου 1995
- Επέκταση της πρώτης μελέτης για το χρονικό διάστημα από 31 Αυγούστου 1995 έως 3 Αυγούστου 1996.
- Μια μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης που διενεργήθηκε για το χρονικό διάστημα από 1 Σεπτεμβρίου 1996 έως 31 Αυγούστου 2000.

Οι 2 εθνικές μελέτες είχαν ως αποτέλεσμα την εφαρμογή πολλών μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου σε εθνικό επίπεδο, όπως τροποποιήσεις στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, άμεση κοινοποίηση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας (DHPC), προειδοποιητικό πλαίσιο και προσθήκη εικονογράμματος στη συσκευασία. Ωστόσο, η αναφορά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας συνεχιζόταν παρά τα εν λόγω εκτεταμένα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, γεγονός που οδήγησε στην επαναξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου από τη Γαλλία. Τα δεδομένα ασφαλείας που υποβλήθηκαν σχετικά με το κορυφαίο σκεύασμα στη Γαλλία για την περίοδο επαναξιολόγησης (συγκεκριμένα από την 1η Ιανουαρίου 2001 έως την 31η Ιανουαρίου 2009) ανέφεραν 371 περιστατικά (που αντιστοιχούν σε 467 ανεπιθύμητες ενέργειες). Από αυτά, 229 περιστατικά κρίθηκαν σοβαρά. Από τις 467 ανεπιθύμητες ενέργειες, 386 συγκαταλέγονται στις «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» και 257 εξ αυτών (67%) ήταν σοβαρές. Η φωτοαλλεργία ήταν η συχνότερη δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια και αντιπροσωπεύει το 44% των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Επιπλέον, τα δεδομένα ασφαλείας κατέδειξαν ότι η φωτοαλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής λόγω θεραπείας με κετοπροφαίνη μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε ομιχλώδη ατμόσφαιρα. Η εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια, αν και σπάνια, ήταν σοβαρή στις περισσότερες περιπτώσεις, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα τη νοσηλεία και τη διακοπή της εργασίας.

Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της παρούσας επαναξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου, προσδιορίστηκε ένας νέος κίνδυνος συν-ευαισθητοποίησης με οκτοκριλένιο. Το οκτοκριλένιο είναι ένα χημικό ηλιακό φίλτρο που ανήκει στην κατηγορία των κινναμωνικών οξέων και περιλαμβάνεται σε αρκετά καλλυντικά και προϊόντα περιποίησης όπως σαμπουάν, προϊόντα για μετά το ξύρισμα, ζελέ για το ντους και αφρόλουτρα, κρέμες για το δέρμα, κραγιόν, αντιγηραντικές κρέμες, προϊόντα αφαίρεσης μακιγιάζ, σπρέι για τα μαλλιά για την καθυστέρηση της φωτοδιάσπασης.

Σύμφωνα με τα υποβληθέντα δεδομένα, η CHMP απεφάνθη ότι η τοπική χρήση σκευασμάτων κετοπροφαίνης ενέχει κίνδυνο φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονται σε φωτοευαισθησία, γεγονός για το οποίο συμφωνούν και οι ίδιοι οι ΚΑΚ.

Η CHMP επισημαίνει επίσης ότι τα περιστατικά φωτοευαισθησίας στο πλαίσιο της τοπικής θεραπείας με κετοπροφαίνη παρατηρούνται μετά από τη φωτοδιάσπαση της κετοπροφαίνης από υπεριώδεις ακτινοβολίες, ακόμα και σε ομιχλώδη ατμόσφαιρα. Η εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σπάνια και σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να είναι σοβαρή με αποτέλεσμα τη νοσηλεία, τη διακοπή της εργασίας και τη μόνιμη ανοσοποίηση λόγω του ανοσολογικού μηχανισμού της φωτοαλλεργίας.

Ορισμένα κράτη μέλη εφάρμοσαν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως τροποποιήσεις στην ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης (παράγραφοι 4.3, 4.4, 4.8), εικονόγραμμα στην εξωτερική συσκευασία και στο σωληνάριο, άμεση κοινοποίηση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας (DHPC), δελτία τύπου και αλλαγές στο καθεστώς συνταγογράφησης. Η αποτελεσματικότητα των εν λόγω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου εξετάστηκε σε ορισμένες χώρες αλλά τα πορίσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα τέτοιων μέτρων ποικίλουν μεταξύ των κρατών μελών. Για παράδειγμα, στη Γαλλία, η αρμόδια εθνική αρχή απεφάνθη ότι παρατηρείται διατήρηση των αντιδράσεων φωτοευαισθησίας με την πάροδο των ετών, παρά τη λήψη μέτρων σε εθνικό επίπεδο. Αντιθέτως, άλλες αρμόδιες αρχές υποστηρίζουν τη θέση των ΚΑΚ δηλώνοντας ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που λαμβάνονται είναι αποτελεσματικά. Ωστόσο, η CHMP επεσήμανε ότι η πλειονότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που λαμβάνονται από τα κράτη μέλη δεν εφαρμόζονται με συνέπεια και, ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν παρόμοια δεδομένα για την αποτελεσματικότητα τέτοιων μέτρων.

Στις απαντήσεις τους στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP ή κατά τις προφορικές τους εξηγήσεις στην CHMP, ορισμένοι ΚΑΚ διατύπωσαν τη γνώμη ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που λαμβάνονται είναι αποτελεσματικά σε ολόκληρη την Ευρώπη και είναι πρόθυμοι να εφαρμόσουν πρόσθετα μέτρα.

Σύμφωνα με τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν, η CHMP απεφάνθη ότι υπάρχει επίσης κίνδυνος αντιδράσεων που σχετίζονται με το οκτοκρινένιο.

Οι ΚΑΚ διατύπωσαν τη γνώμη ότι η συχνότητα εμφάνισης τέτοιας συν-ευαισθητοποίησης δεν είναι γνωστή και, σύμφωνα με τον έως σήμερα αριθμό των διαθέσιμων αναφορών από το ευρύ κοινό (Foti C., 2008, Bennassar A., 2009) η συχνότητα εμφάνισης αναμένεται να είναι μικρή. Ως εκ τούτου, οι ΚΑΚ δεν πρότειναν κανένα μέτρο για τη διευθέτηση της εν λόγω ανησυχίας. Η επιτροπή δεν υποστηρίζει τη θέση των ΚΑΚ και, κατά συνέπεια, διατύπωσε τη γνώμη ότι είναι απαραίτητη η διευθέτηση της εν λόγω ανησυχίας με μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, ειδικότερα με την προσθήκη προειδοποίησης στην ΠΧΠ.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα δεδομένα, η CHMP εισηγείται μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου και όρους για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση με σκοπό τη διευθέτηση των ζητημάτων ασφάλειας σχετικά με τις φωτοαλλεργικές αντιδράσεις που οφείλονται σε φωτοευαισθησία και του κινδύνου συν-ευαισθητοποίησης με το οκτοκρινένιο.

Συνεπώς, από αυτήν την άποψη, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι πρέπει να ληφθούν τα ακόλουθα εναρμονισμένα σε ολόκληρη την Ευρώπη πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου:

- Συνήθειες δραστηριότητας ελαχιστοποίησης κινδύνου: *Αλλαγή της ΠΧΠ, της επισήμανσης και της διαδικαστικής επεξηγηματικής επιστολής*

- α. Η παράγραφος «Αντενδείξεις» της ΠΧΠ πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:
- ιστορικό αντιδράσεων φωτοευαισθησίας
 - γνωστές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως συμπτώματα άσθματος, αλλεργική ρινίτιδα λόγω κετοπροφαίνης, φενοφιβράτης, τιαπροφαινικού οξέος, ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων ΜΣΑΦ
 - ιστορικό δερματικών αντιδράσεων στην κετοπροφαίνη, στο τιαπροφαινικό οξύ, στη φενοφιβράτη ή σε αναστολείς υπεριώδους ακτινοβολίας ή σε αρώματα
 - έκθεση στον ήλιο, ακόμα και στην περίπτωση ομιχλώδους ατμόσφαιρας, συμπεριλαμβανομένης της υπεριώδους ακτινοβολίας του τεχνητού μαυρίσματος, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και 2 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της.
- β. Η ενότητα «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» της ΠΧΠ πρέπει να αναφέρει τα ακόλουθα:
- Μετά από κάθε εφαρμογή του προϊόντος πρέπει να πλένετε σχολαστικά τα χέρια σας
 - Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα σε περίπτωση που εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις, μεταξύ άλλων, δερματικές αντιδράσεις μετά από την ταυτόχρονη εφαρμογή φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οκτοκρινένιο
 - Συνιστάται να προστατεύετε τις υπό θεραπεία περιοχές φορώντας ενδύματα καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου εφαρμογής του προϊόντος, καθώς και δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή της για την αποφυγή του κινδύνου φωτοευαισθησίας.
- γ. Η παράγραφος «Ανεπιθύμητες ενέργειες» της ΠΧΠ πρέπει να αναφέρει τα ακόλουθα:
- Τοπικές δερματικές αντιδράσεις όπως ερυθρήμα, κνησμός και αίσθημα καύσου
 - Σπάνια έχουν παρατηρηθεί περιστατικά πιο σοβαρών αντιδράσεων όπως πομφολυγώδες ή φλυκτενώδες έκζεμα το οποίο μπορεί να εξαπλωθεί ή να γενικευθεί
 - Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
 - Δερματολογικές αντιδράσεις: φωτοευαισθησία.
- δ. Προσθήκη εικονογράμματος στην εξωτερική συσκευασία και στη στοιχειώδη συσκευασία
- ε. Προσθήκη προειδοποίησης στην εξωτερική συσκευασία και στη στοιχειώδη συσκευασία:
- Μην εκτίθετε τις υπό θεραπεία περιοχές στην ηλιακή ακτινοβολία (ακόμη και υπό ομιχλώδη ατμόσφαιρα), συμπεριλαμβανομένης της υπεριώδους ακτινοβολίας του τεχνητού μαυρίσματος, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της
- στ. Η διαδικαστική επεξηγηματική επιστολή πρέπει να τροποποιηθεί σύμφωνα με τις ανωτέρω αλλαγές της ΠΧΠ (βλ. παράρτημα ΙΙΙ).

- Όροι για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας:

- α. Νομικό καθεστώς: Το άρθρο 71 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ αναφέρει ότι τα προϊόντα που ενδέχεται να θέσουν, αμέσως ή εμμέσως, την υγεία σε κίνδυνο ακόμη και όταν γίνεται κανονική χρήση αυτών, εάν χρησιμοποιούνται χωρίς ιατρική παρακολούθηση πρέπει να χορηγούνται με ιατρική συνταγή. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι είναι απαραίτητο η θεραπεία να περιορίζεται μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που χρειάζονται πραγματικά την εν λόγω θεραπεία και, ως εκ τούτου, να διευκολύνεται η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με την ορθή

χρήση του εν λόγω φαρμάκου από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο εάν το προϊόν τεθεί υπό καθεστώς συνταγογράφησης. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε να τεθεί όρος για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στους ΚΑΚ, σύμφωνα με τον οποίο τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση πρέπει να μετατραπούν σε συνταγογραφούμενα.

β. Πρόσθετες δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου:

- i. Τακτική επικοινωνία (δύο φορές τον χρόνο), επιστολές άμεσης κοινοποίησης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τον κίνδυνο φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονται σε φωτοευαισθησία, οι οποίες αποστέλλονται στους γιατρούς (δερματολόγους, γενικούς γιατρούς, ρευματολόγους, φαρμακοποιούς και φυσιοθεραπευτές)
- ii. Συμμετοχή φαρμακοποιών: εκπαιδευτικό υλικό για διανομή στους ασθενείς σε περιπτώσεις που τα τοπικά σκευάσματα κετοπροφαίνης διανέμονται στο φαρμακείο
- iii. Στοχευμένες κοινοποιήσεις σχετικά με τους κινδύνους φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονται σε φωτοευαισθησία, οι οποίοι σχετίζονται με την τοπική χρήση κετοπροφαίνης (π.χ. δικτυακοί τόποι επιστημονικών οργανώσεων, περιοδικά των επαγγελματιών του τομέα της υγείας)
- iv. Κατάλογοι ελέγχων για χρήση από τους συνταγογραφούντες για την αξιολόγηση της κατανόησης, της γνώσης, της στάσης και/ή της επιθυμητής συμπεριφοράς ασφαλείας σχετικά με τους κινδύνους (π.χ. έκθεση στον ήλιο, πλύσιμο των χεριών, κ.λπ.)
- v. Πληροφορίες που στοχεύουν άμεσα στους ασθενείς (τακτικά δελτία τύπου στους δικτυακούς τόπους των εθνικών αρμόδιων αρχών).

Οι ΚΑΚ πρέπει να εφαρμόσουν εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας το οποίο να συνάδει με τα άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Τα σχέδια τέτοιων προγραμμάτων θα υποβληθούν στις εθνικές αρμόδιες αρχές από τους ΚΑΚ τέσσερις εβδομάδες μετά από την κοινοποίηση της απόφασης της Επιτροπής. Το πλήρες πρόγραμμα θα συμφωνηθεί σε συνεργασία με τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι μετρήσεις αποτελεσματικότητας των προαναφερθεισών δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου καθώς και η μελέτη ασφάλειας από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας πρέπει να αποτελούν μέρος των όρων χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τα ακόλουθα:

- Σε ετήσια βάση, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλουν έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ). Οι εν λόγω ΕΠΠΑ πρέπει να περιλαμβάνουν μια ειδική επισκόπηση και ανάλυση φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονται σε φωτοευαισθησία. Οι εν λόγω αντιδράσεις πρέπει να παρουσιάζονται συγκεντρωτικά για την περίοδο που καλύπτεται από την ΕΠΠΑ. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην ένδειξη, στο χρόνο επέλευσης της ανακούφισης, στην έκθεση στον ήλιο και στη διάρκεια της θεραπείας. Η ετήσια ΕΠΠΑ πρέπει να υποβάλλεται προς αξιολόγηση στις εθνικές αρμόδιες αρχές.
- Επιπλέον, οι ΚΑΚ υποχρεούνται εντός 3 ετών από την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής να υποβάλλουν στην CHMP συγκεντρωτική ανάλυση φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονται σε φωτοευαισθησία, σε συνδυασμό με μια έκθεση σχετικά με την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που πρέπει να εφαρμοσθούν μετά από την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής.
- Οι ΚΑΚ πρέπει να διενεργήσουν *Μελέτη επιτήρησης της φωτοδερματίτιδας εξ επαφής στην Ευρώπη που έχει ως αποτέλεσμα τη νοσηλεία, με επίκεντρο την κετοπροφαίνη που προορίζεται για τοπική χρήση και άλλα ΜΣΑΦ τοπικής χρήσης* για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων φωτοευαισθησίας που σχετίζονται με φαρμακευτικές αγωγές τοπικής χρήσης και έχουν ως αποτέλεσμα τη νοσηλεία των ασθενών σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές της Ευρώπης, για την αξιολόγηση των πιθανών επιπτώσεων και για την αξιολόγηση της επίδρασης των στρατηγικών ελαχιστοποίησης κινδύνου. Το προσχέδιο του πρωτοκόλλου πρέπει να υποβληθεί προς εξέταση στην CHMP έως την 1η Δεκεμβρίου 2010. Τα χρονοδιαγράμματα για τη διεξαγωγή της μελέτης και την τελική έκθεση πρέπει να υποβάλλονται στην CHMP προς έγκριση μαζί με το προσχέδιο του πρωτοκόλλου. Οι τακτικές ενημερώσεις σχετικά με την πρόοδο της μελέτης πρέπει να υποβάλλονται στην CHMP σε ετήσια βάση.
- Η επιστολή άμεσης κοινοποίησης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας πρέπει να αποστέλλεται μετά την έκδοση γνώμης της CHMP βάσει του συμφωνηθέντος σχεδίου επικοινωνίας.

Αποτελεσματικότητα

Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα της κετοπροφαίνης, οι ΚΑΚ παρέπεμψαν σε δεδομένα διαθέσιμα στο ευρύ κοινό (Patel RK et al 1996, Esparza et al 2007, Moore et al. 1998, Mason et al. 2004) για την

αξιολόγηση της σχετικής αποτελεσματικότητας της κετοπροφαίνης για τοπική χρήση έναντι άλλων ΜΣΑΦ τοπικής χρήσης. Κατά την εξέταση των εν λόγω επιστημονικών δημοσιεύσεων, η CHMP επεσήμανε ότι η κετοπροφαίνη είναι το μοναδικό ΜΣΑΦ για τοπική χρήση το οποίο είναι εγκεκριμένο για την ένδειξη του οξέος άλγους στην οσφυϊκή μοίρα. Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα άμεσα δεδομένα είναι ανεπαρκή για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τη σχετική αποτελεσματικότητα των μεμονωμένων ΜΣΑΦ σε παρασκευάσματα τοπικής χρήσης.

Σχέση οφέλους/κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω δεδομένα, η CHMP απεφάνθη ότι υπάρχει κίνδυνος φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονται σε φωτοευαισθησία και, συνεπώς, πρέπει να εφαρμοσθούν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Σκοπός των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που πρέπει να εφαρμοσθούν είναι η διασφάλιση της ασφαλούς χρήσης της κετοπροφαίνης για τοπική χρήση με αυστηρή τήρηση των προτεινόμενων πληροφοριών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης, μέσω της μείωσης φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονται σε φωτοευαισθησία. Στους πρόσθετους περιορισμούς περιλαμβάνονται το καθεστώς συνταγογραφούμενου φαρμάκου, η επικοινωνία, το εκπαιδευτικό υλικό (δραστηριότητες ενημέρωσης για τους συνταγογράφους, τους φαρμακοποιούς, τους φυσιοθεραπευτές και τους ασθενείς) και άμεση κοινοποίηση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας. Η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου θα αξιολογηθεί από την CHMP σε 3 χρόνια.

Η κετοπροφαίνη χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο στην τραυματολογία ήσσονος σημασίας (εξάρθρώσεις, μελανιάσματα) και σε ρευματολογικές παθήσεις, στην επιφανειακή τενοντίτιδα, στην οστεοαρθρίτιδα μικρών αρθρώσεων, στον οξύ οσφυϊκό πόνο και στη φλεβίτιδα που προκαλείται μετά από σκληροθεραπεία σε περιπτώσεις έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης. Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα, οι ΚΑΚ στις απαντήσεις τους κρίνουν ότι με τη χρήση σκευασμάτων κετοπροφαίνης για τοπική χρήση παρατηρούνται σταθερά σημαντικές αναλγητικές και αντιφλεγμονώδεις κλινικές επιδράσεις στους ασθενείς.

Η CHMP απεφάνθη ότι ο κίνδυνος φωτοαλλεργικών αντιδράσεων με κετοπροφαίνη που οφείλονται σε φωτοευαισθησία υφίσταται, τα οφέλη όμως του φαρμάκου υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και ότι η συνολική σχέση οφέλους/κινδύνου παραμένει θετική.

Συνολικά, η εικόνα οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση παραμένει θετική και οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση πρέπει να χορηγούνται βάσει των τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος και στους όρους των αδειών κυκλοφορίας.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΡΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα των 2 μελετών φαρμακοεπαγρύπνησης που διενεργήθηκαν στη Γαλλία, την επαναξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου που διενεργήθηκε στη Γαλλία, τις απαντήσεις των ΚΑΚ στις ερωτήσεις της CHMP και τις συζητήσεις που πραγματοποιήθηκαν στους κόλπους της επιτροπής,

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση.
- Η επιτροπή έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κετοπροφαίνη.
- Η επιτροπή απεφάνθη, μετά την επανεξέταση των διαθέσιμων δεδομένων, ότι υπό κανονικές συνθήκες χρήσης η κετοπροφαίνη για τοπική χρήση σχετίζεται με τον κίνδυνο φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονται σε φωτοευαισθησία οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές.
- Η CHMP απεφάνθη επίσης ότι η συχνότητα εμφάνισης συν-ευαισθητοποίησης με οκτοκριλένιο είναι σπάνια.
- Η επιτροπή απεφάνθη ότι απαιτούνται περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου με στόχο τον περιορισμό του κινδύνου φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που οφείλονται σε φωτοευαισθησία.
- Η CHMP απεφάνθη ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κετοπροφαίνη για τοπική χρήση πρέπει να περιλαμβάνουν πληροφορίες ασφάλειας για τη διευθέτηση των προαναφερθεισών ανησυχιών και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε τροποποιήσεις στις σχετικές ενότητες της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης. Επιπλέον, πρέπει να εφαρμοστούν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα, η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κετοπροφαίνη παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I της γνώμης και την τροποποίηση των σχετικών παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης σκευασμάτων κετοπροφαίνης για τοπική χρήση, όπως ορίζεται στο παράρτημα III της γνώμης. Οι όροι για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας ορίζονται στο παράρτημα IV της εν λόγω γνώμης.