

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA EL
MANTENIMIENTO DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN SUJETO A LAS CONDICIONES Y
MODIFICACIONES DEL RESUMEN DE LAS
CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL
PROSPECTO PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE
MEDICAMENTOS**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN KETOPROFENO PARA USO TÓPICO (véase Anexo I)

El ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que pertenece a la familia de los propiónicos derivados del ácido arilcarboxílico y que tiene efectos analgésicos y antipiréticos.

El ketoprofeno se utiliza por sus propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias derivadas de la inhibición reversible de las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2), lo que reduce la producción de precursores de prostaglandinas proinflamatorias.

Los medicamentos que contienen ketoprofeno para uso tópico se utilizan de forma generalizada, incluso como automedicación, para el tratamiento de afecciones de poca importancia. El ketoprofeno tópico se prescribe habitualmente para el tratamiento sintomático de los traumatismos leves (esguinces, contusiones), tendinitis superficiales, artrosis de articulaciones pequeñas, dolor lumbar agudo y flebitis posterior a escleroterapia en caso de reacción inflamatoria intensa.

El ketoprofeno se comercializa en las siguientes formulaciones para uso tópico: gel, pulverización cutánea, crema, apósito adhesivo, espuma cutánea y solución cutánea. Después de su aplicación tópica, el ketoprofeno se absorbe lentamente a través de la piel y no se acumula de forma importante en el organismo.

Los medicamentos que contienen ketoprofeno para uso tópico están autorizados en todos los Estados miembros del EEE, excepto en los Países Bajos, con diversos nombres comerciales y como genéricos (véase en el Anexo I la lista de medicamentos que contienen ketoprofeno para uso tópico y que están autorizados en la UE).

El 9 de diciembre de 2009, la autoridad competente francesa (Afssaps) emitió una Alerta Rápida para informar a los Estados miembros, la Agencia Europea de Medicamentos y la Comisión Europea, de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE modificada, de su decisión de suspender las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos que contienen ketoprofeno para uso tópico en Francia, debido a las conclusiones de una evaluación de sus beneficios y riesgos que se realizó en ese país entre 2001 y 2009 y que mostró una incidencia estable de fotoalergias a pesar de todas las medidas de minimización del riesgo (MMR) aplicadas en el país, así como la aparición de un nuevo elemento que empeora el perfil de seguridad de los geles con ketoprofeno (cosensibilización al octocrileno, un filtro solar químico perteneciente a la familia de los cinamatos contenido en varios productos cosméticos y de higiene).

Antes de repetir la evaluación de la relación entre beneficios y riesgos en Francia, se realizaron dos estudios nacionales de farmacovigilancia (FV) en este Estado miembro.

El CHMP estudió el asunto de conformidad con el artículo 107, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE, modificada, durante sus sesiones plenarias de diciembre de 2009 y de enero, mayo y julio de 2010.

Seguridad

El ketoprofeno tópico se utiliza de forma generalizada en toda Europa. Existe riesgo de fotoalergia, identificado en la bibliografía científica desde 1983. A los primeros casos notificados, originados en países mediterráneos, siguieron más tarde otros casos ocurridos en zonas más septentrionales de Europa y en otros países no pertenecientes a la UE. A medida que aumenta el uso del ketoprofeno tópico, se van acumulando informes de reacciones adversas cutáneas (Bagheri y cols. 2000). La mayoría de los efectos adversos del ketoprofeno se han atribuido a su potencial fotoalérgico. La fotosensibilización cutánea abarca dos tipos de reacciones: fototoxicidad y fotoalergia. Si bien la fototoxicidad no está relacionada con la respuesta inmunitaria, la fotoalergia sí lo está. Se piensa que la fotoalergia es poco frecuente, pero se desconoce su incidencia exacta.

Desde su lanzamiento, la seguridad de los medicamentos que contienen ketoprofeno para uso tópico y, en particular, el riesgo cutáneo relacionado, fueron objeto de una estricta vigilancia

debido a la aparición de reacciones fotoalérgicas graves en varios Estados miembros. El ketoprofeno para uso tópico se evaluó en dos encuestas nacionales en Francia:

- Encuesta de farmacovigilancia sobre los efectos cutáneos durante el período comprendido entre el 1 de marzo de 1993 y el 31 de agosto de 1995
- Ampliación de la primera encuesta para cubrir el período comprendido entre el 31 de agosto de 1995 y el 3 de agosto de 1996.
- Encuesta de farmacovigilancia realizada en el período comprendido entre el 1 de septiembre de 1996 y el 31 de agosto de 2000.

Las dos encuestas nacionales culminaron en la implantación de numerosas MMR a escala nacional, como modificaciones del resumen de las características del producto (RCP) y de los prospectos (PE), comunicaciones directas a profesionales sanitarios, recuadros de advertencia y la adición de pictogramas en los envases. Sin embargo, los informes de reacciones de fotosensibilidad persistieron a pesar de todas estas MMR, lo que motivó una nueva evaluación de la relación entre riesgos y beneficios en Francia. Los datos de seguridad presentados por la marca líder en Francia durante el período de reevaluación (a saber, del 1 de enero de 2001 al 31 de enero de 2009) hacían referencia a 371 casos (correspondientes a 467 AA). De ellos, 229 casos se consideraron graves. De los 467 AA, 386 pertenecen a la categoría de «Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo» y 257 de ellos (67%) fueron graves. La fotoalergia fue el AA cutáneo más frecuente y representa el 44% de las reacciones cutáneas graves. Además, los datos de seguridad indicaron que pueden aparecer dermatitis fotoalérgicas de contacto provocadas por el ketoprofeno aunque haya neblina. Esta reacción adversa, aunque rara, fue grave en la mayoría de los casos, ocasionando hospitalizaciones y absentismo laboral.

Por otro lado, durante esta reevaluación de los riesgos y beneficios se identificó un nuevo riesgo de cosensibilización a causa del octocrileno. El octocrileno es un filtro solar químico perteneciente a la familia de los cinamatos y que se incluye en varios productos cosméticos e higiénicos, como champús, productos para después del afeitado, geles de ducha y baño, cremas para la piel, barras de labios, cremas rejuvenecedoras, desmaquilladores y lacas para el pelo, con el fin de retrasar la fotodegradación.

Según los datos aportados, y como reconocieron los propios TAC, el CHMP concluyó que existe riesgo de que aparezcan reacciones de fotosensibilidad con el uso de formulaciones tópicas de ketoprofeno, concretamente riesgo de reacciones fotoalérgicas.

El CHMP también señala que los casos de fotosensibilidad surgidos con el ketoprofeno tópico aparecen después de la fotodegradación del propio ketoprofeno por efecto de las radiaciones UV, incluso en los días de sol con neblina. Esta reacción adversa es rara y puede ser grave en algunos casos, ocasionando hospitalizaciones, absentismo laboral e inmunización permanente debido al mecanismo inmunitario de la fotoalergia.

Algunos Estados miembros aplicaron MMR tales como modificaciones del RCP y el prospecto (secciones 4.3, 4.4, 4.8), pictogramas en la caja y el tubo, comunicaciones directas a profesionales sanitarios, comunicados de prensa y cambios en los requisitos de prescripción. La eficacia de estas MMR se examinó en algunos países y las conclusiones sobre la eficacia de tales medidas varían de un Estado miembro a otro. Por ejemplo en Francia, la autoridad nacional competente llegó a la conclusión de que las reacciones de fotosensibilidad persisten durante años a pesar de las medidas aplicadas a escala nacional. Por otro lado, otras autoridades competentes respaldan la postura de los TAC, que afirman que las MMR adoptadas han tenido éxito. Sin embargo, el CHMP señaló que, en la mayoría de los Estados miembros, las MMR no se han aplicado de forma sistemática, por lo que no existían datos comparables sobre la eficacia de tales medidas.

Algunos de los TAC que respondieron a las listas de preguntas del CHMP o que presentaron alegaciones verbales ante el CHMP opinaron que las MMR tomadas habían sido eficaces en toda Europa y se mostraron dispuestos a aplicar más.

Basándose en los datos evaluados, el CHMP llegó a la conclusión de que también existe riesgo de que se produzca una reacción acompañante a causa del octocrileno.

Los TAC son de la opinión de que se desconoce la incidencia de dicha cosensibilización y se espera que sea baja de acuerdo con el número de informes de dominio público disponibles (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009) hasta la fecha; por ello, los TAC no propusieron ninguna medida para abordar este problema. El Comité no apoya la postura de los TAC y, por consiguiente, opina que es necesario abordar dicho problema a través de MMR, concretamente introduciendo una advertencia en el RCP.

Basándose en los datos mencionados, el CHMP recomienda la adopción de MMR y la introducción de condiciones a las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen

ketoprofeno para uso tópico con el fin de abordar los problemas de seguridad debidos a fotosensibilidad, incluidas las reacciones de fotoalergia y el riesgo de cosensibilización al octocrileno.

Por consiguiente, en este sentido, el CHMP considera que deberían aplicarse, de manera armonizada en toda Europa, medidas adicionales de minimización del riesgo de la manera siguiente:

- Actividades rutinarias de minimización del riesgo: ***Modificación del RCP, el etiquetado y el prospecto***

- a. La sección de «Contraindicaciones» del RCP debe contener lo siguiente:
 - i. antecedentes de cualquier reacción de fotosensibilidad
 - ii. reacciones de hipersensibilidad conocidas, como síntomas asmáticos y rinitis alérgica, al ketoprofeno, fenofibrato, ácido tiaprofénico, ácido acetilsalicílico u otros AINE
 - iii. antecedentes de alergia cutánea al ketoprofeno, ácido tiaprofénico, fenofibrato, filtros UV o perfumes
 - iv. exposición solar, incluso con neblina, incluida la luz UV de los solárium, durante el tratamiento y 2 semanas después de haberlo finalizado.
- b. La sección de «Advertencias y precauciones» del RCP debe contener lo siguiente:
 - i. Hay que lavarse bien las manos después de cada aplicación del producto.
 - ii. El tratamiento deberá suspenderse inmediatamente si aparece cualquier reacción cutánea, incluidas reacciones posteriores a la aplicación conjunta de productos que contengan octocrileno
 - iii. Se recomienda proteger las zonas tratadas con prendas de vestir durante todo el período de aplicación del producto y dos semanas después del final del tratamiento para evitar el riesgo de fotosensibilización.
- c. La sección «Reacciones adversas» del RCP debe contener lo siguiente:
 - i. Reacciones cutáneas locales tales como eritema, prurito y sensación de escozor.
 - ii. Se han producido casos excepcionales de reacciones más intensas tales como eccema ampolloso o flictenular, que pueden extenderse o generalizarse.
 - iii. Reacciones de hipersensibilidad.
 - iv. Enfermedades dermatológicas: fotosensibilización
- d. Introducción de un pictograma en la caja y en el acondicionamiento primario
- e. Introducción de una advertencia en la caja y en el acondicionamiento primario
 - i. Evitar la exposición de las zonas tratadas a la luz solar (incluso con neblina) y a la luz UV de los solárium durante el tratamiento y en las 2 semanas posteriores a su finalización
- f. El prospecto debe modificarse en función de los cambios descritos para el RCP (véase el Anexo III).

- Condiciones de las autorizaciones de comercialización:

- a. Situación legal: En el artículo 71, apartado (1) de la Directiva 2001/83/CE se afirma que los productos que puedan presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones normales de uso, si se utilizan sin control médico estarán sujetos a receta médica. El CHMP opina que es necesario limitar el tratamiento sólo a los pacientes que realmente lo necesiten y, por tanto, hacer que los profesionales sanitarios informen a los pacientes sobre el uso correcto de este medicamento. Esto sólo se puede conseguir mediante la dispensación del medicamento con receta médica. Por tanto, el CHMP recomienda que los medicamentos que contienen ketoprofeno para uso tópico se dispensen con receta médica como parte de las condiciones para la autorización de comercialización.
- b. Otras actividades de minimización del riesgo:
 - i. Comunicaciones regulares (repetidas dos veces al año); deberán enviarse comunicaciones directas a los profesionales sanitarios que informen sobre el riesgo de fotosensibilidad, incluidas las reacciones fotoalérgicas, a los médicos, incluidos dermatólogos, médicos generales y reumatólogos, y a los farmacéuticos y fisioterapeutas
 - ii. Implicación del farmacéutico: material educativo para entregar a los pacientes cuando el farmacéutico dispense formulaciones tópicas de ketoprofeno;
 - iii. Comunicaciones monográficas sobre los riesgos de reacciones de fotosensibilidad, incluidas reacciones fotoalérgicas, que se asocian al ketoprofeno tópico (por ejemplo, páginas web de sociedades científicas, revistas para profesionales sanitarios);
 - iv. Lista de comprobación para los médicos con el fin de evaluar la comprensión, los conocimientos, las actitudes y las conductas deseadas en relación con los riesgos (p. ej., exposición solar, lavado de manos, etc.);
 - v. Información dirigida directamente al paciente (notas de prensa periódicas en los sitios web de las autoridades nacionales competentes (ANC))

Los TAC deberán aplicar un programa educativo para los profesionales sanitarios de acuerdo con las demás MMR. Los TAC deberán presentar los borradores preliminares de estos programas a las autoridades nacionales competentes cuatro semanas después de haberse notificado la decisión de la Comisión. El programa completo se acordará con las autoridades nacionales competentes.

El CHMP considera que deben incluirse medidas para valorar la eficacia de las actividades de minimización de riesgo descritas, así como un estudio de seguridad posterior a la autorización, como parte de las condiciones impuestas a las autorizaciones de comercialización de la manera siguiente:

- Los TAC deberán presentar informes periódicos de seguridad (IPS) con periodicidad anual. Estos IPS deberán contener un resumen y un análisis específicos de las reacciones de fotosensibilidad, incluidas las reacciones fotoalérgicas. Estas reacciones se presentarán de forma acumulativa y durante el período abarcado por el IPS. Se prestará especial atención a la indicación, la posología, el tiempo hasta la aparición de la reacción, la exposición solar y la duración del tratamiento. El IPS anual deberá presentarse a las ANC para su evaluación.
- Además, los TAC deberán remitir al CHMP, en el plazo de 3 años a partir de la decisión de la Comisión, un análisis acumulado de las reacciones de fotosensibilidad, incluidas las reacciones fotoalérgicas, junto con un informe de la eficacia de las MMR aplicadas después de la decisión de la Comisión.
- Los TAC deberán realizar un *estudio de vigilancia de las dermatitis de fotocontacto que sean motivo de hospitalización en Europa, prestando especial atención al ketoprofeno tópico y otros AINE tópicos* para determinar la incidencia de las reacciones graves de fotosensibilidad relacionadas con los medicamentos tópicos que sean causa de hospitalización en las distintas zonas geográficas de Europa con el fin de evaluar las posibles secuelas y de valorar el efecto de las estrategias de minimización del riesgo. El borrador del protocolo deberá presentarse al CHMP para su revisión antes del 1 de diciembre de 2010. Junto con el borrador del protocolo deberán facilitarse los plazos para la realización del estudio y el informe final para su aceptación por el CHMP. Deberán presentarse al CHMP informes de actualización sobre el transcurso del estudio con periodicidad anual.
- Deberá enviarse una comunicación directa a los profesionales sanitarios tras la adopción del dictamen del CHMP de conformidad con el plan de comunicación acordado.

Eficacia

Con respecto a la eficacia del ketoprofeno, los TAC hicieron referencia a los datos de dominio público (Patel RK y cols 1996, Esparza y cols 2007, Moore y cols. 1998, Mason y cols. 2004) sobre la evaluación de la eficacia relativa del ketoprofeno tópico frente a otros AINE tópicos. Una vez analizadas estas publicaciones científicas, el CHMP observó que el ketoprofeno es el único AINE tópico aprobado para la indicación de la lumbalgia aguda. El Comité opina que los datos directos disponibles no son suficientes para sacar conclusiones sobre la eficacia relativa de cada AINE en preparados de uso tópico.

Relación entre beneficio y riesgo

Teniendo en cuenta los datos anteriores, el CHMP concluyó que existe riesgo de fotosensibilidad, en concreto de reacciones fotoalérgicas, y que, en consecuencia, deben aplicarse MMR. El objetivo de las MMR que han de aplicarse es garantizar el uso seguro del ketoprofeno tópico de conformidad estricta con la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto propuestos con el fin de reducir la fotosensibilidad, concretamente las reacciones fotoalérgicas. Otras restricciones comprenden la dispensación sólo con receta, la comunicación, los materiales educativos (actividades informativas para médicos, farmacéuticos, fisioterapeutas y pacientes) y una comunicación directa a los profesionales sanitarios. La eficacia de las MMR será evaluada por el CHMP en el plazo de 3 años.

El ketoprofeno se utiliza para el alivio del dolor de los pacientes con traumatismos leves (esguinces, contusiones), trastornos reumatológicos, tendinitis superficiales, artrosis de articulaciones pequeñas, dolor lumbar agudo y flebitis secundaria a escleroterapia en caso de reacción inflamatoria intensa. En lo que respecta a la eficacia, los TAC señalaron en sus respuestas que los pacientes que usan formulaciones tópicas de ketoprofeno obtienen efectos clínicos analgésicos y antiinflamatorios que son constantes y significativos.

El CHMP llegó a la conclusión de que existe riesgo de que se produzcan reacciones de fotosensibilidad, incluidas reacciones fotoalérgicas, con el uso de ketoprofeno, pero que el beneficio es superior al riesgo y la relación entre riesgo y beneficio sigue siendo positiva.

En general, el perfil de beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen ketoprofeno para uso tópico sigue siendo favorable, y las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen ketoprofeno para uso tópico deben mantenerse sujetos a las modificaciones aplicadas a la información del producto y a las condiciones impuestas a las autorizaciones de comercialización.

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA EL MANTENIMIENTO DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN SUJETO A LAS CONDICIONES Y MODIFICACIONES DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

El Comité ha examinado los datos de los dos estudios franceses de farmacovigilancia, la reevaluación de los riesgos y beneficios llevada a cabo en Francia, las respuestas de los TAC a las preguntas del CHMP y los debates en el seno del Comité.

Considerando que

- El Comité ha examinado el procedimiento de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen ketoprofeno para uso tópico.
- El Comité ha examinado todos los datos disponibles presentados sobre la seguridad de los medicamentos que contienen ketoprofeno.
- El Comité ha concluido tras examinar los datos disponibles que, en condiciones normales de uso, el ketoprofeno tópico se asocia a cierto riesgo de fotosensibilidad, incluidas reacciones fotoalérgicas que pueden ser graves.
- El CHMP también ha concluido que existe una incidencia muy escasa de cosensibilización al octocrileno.
- El Comité ha llegado a la conclusión de que se necesitan más medidas de minimización del riesgo con el fin de limitar el riesgo de reacciones de fotosensibilidad, incluidas reacciones fotoalérgicas.
- El CHMP ha concluido que la información de todos los productos que contienen ketoprofeno para uso tópico debe incluir datos de seguridad en relación con los problemas citados y, en consecuencia, ha recomendado introducir modificaciones en las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto Asimismo, deben aplicarse medidas adicionales de minimización del riesgo de estos productos.
- El Comité, a la luz de los resultados citados, concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen ketoprofeno sigue siendo favorable en condiciones normales de uso.

El CHMP ha recomendado mantener las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos que figuran en el Anexo I del dictamen y modificar las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto de las formulaciones tópicas de ketoprofeno según lo establecido en el Anexo III del dictamen. Las condiciones de las autorizaciones de comercialización se recogen en el Anexo IV del presente dictamen.