

II LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD
JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE SÄILITAMISE ALUSED NING
MÜÜGILUBADE TINGIMUSED JA RAVIMI OMADUSTE
KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE
MUUDATUSED**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

KETOPROFEENI SISALDAVATE TOOPILISTE RAVIMITE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Ketoprofeen on mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID), mis kuulub arüülkarboksüülhappest saadud propioonide ravimirühma ning millel on analgeetilised ja antipüreetilised omadused.

Ketoprofeeni kasutatakse palavikuvastaste, valuvaigistavate ja põletikuvastaste omaduste tõttu, mis tulenevad ensüümide tsüklooksügenaas-1 (COX-1) ning tsüklooksügenaas-2 (COX-2) pöörduvast inhibeerimisest, mille tulemusena väheneb proinflammatoorsete prostaglandiinide eellaste tekkimine.

Toopilisi ravimeid, mis sisaldavad ketoprofeeni, on laialdaselt kasutusel kergemate haigusseisundite raviks (ka käsimüügiravimitena). Tavaliselt kasutatakse ketoprofeeni toopilisi ravimvorme kergete traumade (venitused, verevalumid), pindmise tendoniidi, väikeste liigeste osteoartroosi ja ägeda alaseljavalu raviks ning skleroteraapiajärgse flebiidi korral, kui esineb tugev põletikuline reaktsioon.

Ketoprofeeni turustatakse järgmiste toopiliste ravimvormidena: geel, nahapihus, kreem, plaaster, nahavaht ja nahalahus. Toopilise manustamise järel imendub ketoprofeen aeglaselt läbi naha ega akumulueeru organismis nimetamisväärselt.

Ketoprofeeni sisaldavatel toopilistel ravimitel on eri nimetuste all (sealhulgas ka geneeriliste ravimitena) müügiload kõigis Euroopa Majanduspiirkonna (EMP) liikmesriikides peale Madalmaade (vt Euroopa Liidus müügilooma ketoprofeeni sisaldavate toopiliste ravimite loetelu I lisas).

9. detsembril 2009 saatis Prantsusmaa pädev asutus (Afssaps) muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 kohaselt kiirhoiatuse, milles teatas liikmesriikidele, Euroopa Ravimiametile ja Euroopa Komisjonile oma otsusest peatada kõigi ketoprofeeni sisaldavate toopiliste ravimite müügiload Prantsusmaal, sest vaatamata kõigile riiklikele riskivähendamismeetmetele näitas aastatel 2001–2009 toimunud riiklik kasulikkuse ja riski suhte hindamine pidevalt fotoallergia juhtumeid ja uute, ketoprofeeni ohutusprofiili halvendavate andmete ilmnemist (vastastikku sensitiseeriv toime oktokrüleeniga, mis on tsinnamaatide rühma kuuluv keemiline päikesefilter, mida kasutatakse paljudes kosmeetika- ja hügieenitoodetes).

Enne käesolevat kasulikkuse ja riski suhte taashindamist Prantsusmaal viidi selles liikmesriigis läbi kaks riiklikku ravimiohutuse uuringut.

Inimravimite komitee arutas seda küsimust Euroopa Liidu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 lõike 2 kohaselt oma 2009. aasta detsembri, 2010. aasta jaanuari, mai ja juuni plenaaristungitel.

Ohutus

Toopilist ketoprofeeni kasutatakse laialdaselt kogu Euroopas. Tuvastatud fotoallergia riski on teaduskirjanduses täheldatud juba 1983. aastal. Teated esimestest juhtudest pärinesid Vahemeremaadest, hiljem lisandusid teated ka Euroopa põhjapoolsematest ja Euroopa Liidu välistest riikidest. Koos ketoprofeeni toopilise kasutamise suurenemisega on saenenud ka teated nahareaktsioonidest (Bagheri jt 2000). Enamikku ketoprofeeni kõrvalnähtudest on seostatud selle fotoallergilise toimega. Naha fotosensitiivsus hõlmab kahte tüüpi reaktsioone: fototoksilisus ja fotoallergia. Fototoksilisus ei ole seotud immuunvastusega, samas kui fotoallergia on. Fotoallergiat peetakse harvaesinevaks, aga selle täpne esinemissagedus ei ole teada.

Ravimi turustamisest peale on ketoprofeeni sisaldavate toopiliste ravimite ohutus, eelkõige seonduv nahareaktsioonide risk olnud raskete fotoallergia juhtude tõttu mitmes liikmesriigis hoolika järelevalve all. Ketoprofeeni sisaldavaid toopilisi ravimeid hinnati Prantsusmaal kahes riiklikus uuringus:

- nahatoimete ravimiohutuse uuring ajavahemikus 1. märts 1993 – 31. august 1995;
- eelpool mainitud uuringu jätku-uuring 31. august 1995 – 3. august 1996;
- ravimiohutuse uuring ajavahemikus 1. september 1996 – 31. august 2000.

Kahe riikliku uuringu tulemusel võeti riiklikul tasandil palju riskivähendamismeetmeid, nagu ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmine, teave tervishoiutöötajatele, mustas raamis hoiatus ja piktogramm pakendil. Vaatamata neile ulatuslikele ohutusmeetmetele jätkusid teated fotosensitiivsusreaktsioonidest, mistõttu hinnati ravimi kasulikkuse ja riski suhet Prantsusmaal uuesti. Prantsusmaa suurima turuosaga tootja esitas ohutusandmed kasulikkuse ja riski suhte taashindamise perioodi 1. jaanuar 2001 – 31. jaanuar 2009 kohta. Nimetatud ajavahemikus registreeriti 371 juhtu (vastas 467 kõrvalnähtu), millest 229 juhtu olid rasked. Kokku 467 kõrvalnähtu 386 kuulusid organsüsteemi klasside liigituse järgi naha ja nahaaluskoe kahjustuste klassi ning neist omakorda 257 (67%) olid rasked kõrvalnähud. Kõige sagedam nahareaktsioon oli fotoallergia (44% kõigist rasketest nahareaktsioonidest). Ohutusandmetest selgus ka, et ketoprofeeni kasutamisel võib tekkida fotoallergiline kontaktdermatiit ka väikese intensiivsusega päikesekiirguse korral. See kõrvalnäht, ehkki harvaesinev, oli enamikul juhtudest raske ning nõudis patsiendi hospitaliseerimist ja haiguspuhkust.

Kasulikkuse ja riski suhte taashindamise ajal ilmnes uus risk, mis on seotud oktokrüleeniga vastastikku sensitiseeriva toimega. Oktokrüleen on keemiline päikesefilter, mis kuulub tsinnamaatide rühma ning mida kasutatakse paljudes kosmeetika- ja hügieenitoodetes, nagu šampoonid, habemeajamisjärgsed geelid, duši- ja vannigeelid, nahakreemid, huulepulgad, naha vananemisvastased kreemid, meigieemaldid ja juuksepihused, et pidurdada toodete lagunemist valguse toimele.

Esitatud andmete põhjal järeltas inimravimite komitee, et ketoprofeeni sisaldavad toopilised ravimid on seotud fotosensitiivsusreaktsioonide, eriti aga fotoallergiliste reaktsioonide tekke riskiga, ja seda tunnistasid ka müügilubade hoidjad.

Inimravimite komitee märkis veel, et ketoprofeeni toopilisel kasutamisel tekivad fotosensitiivsusreaktsioonid ketoprofeeni lagunemise tõttu ultraviolettkiirguse toimele ka väikese intensiivsusega päikesekiirguse korral. See kõrvalnäht esineb harva ning võib mõnel juhul olla raske, nõudes patsiendi hospitaliseerimist, haiguspuhkust ja pidevat immuniseerimist fotoallergia immunoloogilise mehhanismi tõttu.

Mõni liikmesriik on võtnud riskivähendamismeetmeid, nagu muudatused ravimi omaduste kokkuvõttes ja pakendi infolehes (lõikudes 4.3, 4.4 ja 4.8), piktogramm väliskarbil ja tuubil, ohutusteave tervishoiutöötajatele, pressiteated ning ravimi määramisstaatus muutmine. Mõnes liikmesriigis oli riskivähendamismeetmete efektiivsust ka hinnatud, kusjuures eri riigid olid jõudnud erinevatele järeldustele. Nii näiteks leidis Prantsusmaa pädev asutus, et vaatamata riigi võetud meetmetele püsib fotosensitiivsusreaktsioonide esinemissagedus samal tasemel, samas kui teised pädevad asutused kinnitasid müügiloo hoidjate väidet riskivähendamismeetmete efektiivsuse kohta. Inimravimite komitee peab siiski vajalikuks märkida, et enamik liikmesriike ei ole olnud riskivähendamismeetmete võtmisel järjekindlad, mistõttu puuduvad ka sarnased andmed nende meetmete efektiivsuse kohta.

Mõni müügiloo hoidja teatas inimravimite komitee kirjalikele küsimustele vastamisel või inimravimite komitee istungil suuliste selgituste andmisel, et kogu Euroopas võetud riskivähendamismeetmed on efektiivsed ja nad on valmis võtma ka täiendavaid meetmeid.

Läbivaadatud andmetele tuginedes järeltas inimravimite komitee, et esineb veel täiendav risk nahareaktsioonide tekkeks seoses oktokrüleeniga.

Müügiloo hoidjad olid arvamisel, et taolise vastastikuse sensitiseerimise esinemissagedus on teadmata, aga suure tõenäosusega on see avaliku teabe (Foti C., 2008; Bennassar, A. 2009) alusel väike, seetõttu ei pakkunud müügiloo hoidjad selle probleemi kohta ühtegi meedet. Inimravimite komitee ei jaga müügiloo hoidjate arvamust ja leiab, et kõrvalnähude ohutusprobleemi suhtes tuleb võtta riskivähendamismeetmed, eelkõige lisada vastav hoiatus ravimi omaduste kokkuvõttesse.

Üldalmainitud andmeid arvesse võttes soovib inimravimite komitee võtta ketoprofeeni sisaldavate toopiliste ravimite suhtes riskivähendamismeetmeid ning seada müügilubadele tingimused, et vähendada fotosensitiivsusest, sealhulgas fotoallergilistest reaktsioonidest ja vastastikusest sensitiseerimisest oktokrüleeniga tulenevaid ohutusprobleeme.

Seetõttu on inimravimite komitee arvamisel, et kogu Euroopas tuleb võtta järgmised ühtsed täiendavad riskivähendamismeetmed.

- Korrapärane riskide minimeerimine: muudatused ravimi omaduste kokkuvõttes, infolehes ja pakendi märgistuses

- a. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik „Vastunäidustused“ peab sisaldama alljärgnevat teavet:
 - i. fotosensitiivsusreaktsioon anamneesis;

- ii. teadaolev ülitundlikkusreaktsioon, nagu astma või allergiline riniit ketoprofeeni, fenofibraadi, tiaprofeenhappe, atsetüülsalitsüülhappe või teiste NSAID-ravimite manustamise järel;
 - iii. anamneesis naha allergiline reaktsioon ketoprofeeni, tiaprofeenhappe, fenofibraadi või ultraviolettkiirgust blokeerivate toodete või parfüümide kasutamise järel;
 - iv. kokkupuude päikesekiirguse (ka väikese intensiivsusega päikesekiirgusega) ning solaariumi ultraviolettkiirgusega ravi ajal ja kahe nädala vältel pärast ravi lõpetamist.
- b. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ peab sisaldama alljärgnevat teavet:
- i. pärast ravimi iga kasutamiskorda tuleb käed hoolikalt puhtaks pesta;
 - ii. mis tahes nahareaktsiooni tekkimisel, sealhulgas pärast oktokrüleenide sisaldavate toodete samaaegset kasutamist tuleb ravi kohe katkestada;
 - iii. ravitud nahapinda on ravi ajal ja kahe nädala vältel pärast ravi lõpetamist soovitatav kaitsta riietega, et vältida fotosensitiivsuse ohtu.
- c. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik „Kõrvaltoimed“ peab sisaldama alljärgnevat teavet:
- i. paiksed nahareaktsioonid, nagu erüteem, kihelus ja põletustunne;
 - ii. harvadel juhtudel on täheldatud raskemaid nahareaktsioone, nagu bulloosne või flüktenuloosne ekseem, mis võib levida muudesse nahapiirkondadesse või generaliseeruda;
 - iii. ülitundlikkusreaktsioonid;
 - iv. dermatoloogilised kõrvaltoimed: fotosensitiivsus.
- d. Väliskarbile ja vahetule sisepakendile tuleb lisada vastav piktogramm.
- e. Väliskarbile ja vahetule sisepakendile tuleb lisada järgmine hoiatus.
- i. Ravi ajal ja kahe nädala vältel pärast ravi lõpetamist vältige ravitud nahapiirkonna kokkupuutumist päikesekiirguse (ka väikese intensiivsusega päikesekiirgusega) ja solaariumi ultraviolettkiirgusega.
- f. Ravimi omaduste kokkuvõtte eespool nimetatud muudatused tuleb lisada ka pakendi infolehele (vt III lisa).

- Müügilubade tingimused:

- a. Õiguslik seisund: direktiivi 2001/83/EÜ artikli 71 lõikes 1 on sätestatud, et kõiki ravimeid, mis võivad kujutada otsest või kaudset ohtu isegi õige kasutamise korral, kui seda tehakse ilma meditsiinilise järelevalveta, väljastatakse ainult arstiretsepti alusel. Seetõttu leiab inimravimite komitee, et kõnealuste ravimitega tuleb ravida üksnes patsiente, kes tõepoolest seda vajavad; teiselt poolt peavad tervishoiutöötajad teatama kõigile patsientidele ravimi õige kasutamise viisi. Seda on võimalik saavutada üksnes retseptiravimi korral. Seetõttu soovib inimravimite komitee kehtestada müügilubadele tingimuse, et kõik ketoprofeeni sisaldavad tootjad toovad ravimid oleksid retseptiravimid.
- b. Täiendavad riskivähendamismeetmed:
- i. regulaarne teabevahetus (kaks korda aastas); ohutuskiri dermatoloogidele, üldarstidele, reumatoloogidele, apteekritele ja füsioterapeutidele fotosensitiivsuse, sealhulgas fotoallergiliste reaktsioonide riski kohta;
 - ii. apteekrite kaasamine: koos ketoprofeeni tootjate tootmisega tuleb patsiendile apteegist kaasa anda ka teabematerjal;
 - iii. teave tervishoiutöötajatele ketoprofeeni sisaldavate tootjate tootmisega kaasnevate fotosensitiivsuse reaktsioonide, sealhulgas ka fotoallergiliste reaktsioonide kohta (näiteks teadusorganisatsioonide veebilehed, tervishoiutöötajate ajakirjad);
 - iv. kontroll-loetelu tervishoiutöötajatele, et hinnata riskist arusaamist, teadmisi ja sellesse suhtumist ja/või soovitatavat riski- ning ohukäitumist (näiteks kokkupuude päikesevalgusega, käte pesemine jne);
 - v. otseselt patsientidele suunatud teave (näiteks regulaarsed pressiteated riikide pädevate asutuste veebilehtedel).

Müügiloa hoidjad peavad rakendama tervishoiutöötajate teavituse programmi, mis peab olema vastavuses muude riskivähendamismeetmetega. Programmi kava peavad müügiloa hoidjad esitama riikide pädevatele asutustele neli nädalat pärast Euroopa Komisjoni otsusest teavitamist. Programmi konkreetse sisu suhtes tuleb kokku leppida riikide pädevate asutustega.

Inimravimite komitee on arvamisel, et müügiloa tingimusteks peavad olema veel ülalmainitud riskivähendamismeetmete efektiivsuse hindamine ja turustamisjärgne ohutusuuring.

- Müügiloa hoidjad peavad igal aastal esitama perioodilise ohutusuande. Ohutusuanded peavad sisaldama eraldi ülevaadet ja analüüsi fotosensitiivsuse reaktsioonidest, sealhulgas ka fotoallergilistest reaktsioonidest. Andmed nende reaktsioonide kohta tuleb esitada kumulatiivselt ja ohutusuandes käsitletud ajavahemiku kohta. Erilist tähelepanu tuleb pöörata sellistele

küsimustele nagu kasutamise näidustus, annus, reaktsiooni ilmnemise aeg, kokkupuude päikesekiirgusega ja ravi kestus. Iga-aastased ohutusaruanded tuleb esitada hindamiseks riikide pädevatele asutustele.

- Lisaks sellele peavad müügiloo hoidjad kolme aasta vältel pärast Euroopa Komisjoni otsust esitama inimravimite komiteele fotosensitiivsusreaktsioonide, sealhulgas fotoallergiliste reaktsioonide kumulatiivse analüüsi koos aruandega Euroopa Komisjoni otsuse järel võetud riskivähendamismeetmete efektiivsuse kohta.
- Müügiloo hoidjad peavad Euroopas läbi viima *hospitaliseerimist nõudva fotokontaktdermatiidi ohutusuuringu, mis keskendub eelkõige toopilisele ketoprofeenile ja teistele toopilistele mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele (NSAID-ravimid)*, et selgitada välja toopiliste NSAID-ravimitega seotud hospitaliseerimist nõudvate raskete fotosensitiivsusreaktsioonide esinemissagedus Euroopa eri geograafiliste piirkondades ning hinnata nende reaktsioonide võimalikke tagajärgi ja riskivähendamismeetmete mõju. Uuringu protokoll kava tuleb esitada inimravimite komiteele ülevaatamiseks 1. detsembriks 2010. Koos protokoll kava tuleb inimravimite komiteele kooskõlastamiseks esitada ka uuringu läbiviimise ajakava ja lõpparuande esitamise aeg. Igal aastal tuleb inimravimite komiteele esitada regulaarne ülevaade uuringu uutest tulemustest.
- Inimravimite komitee arvamuse vastuvõtmise järel tuleb kokkulepitud teabevahetusplaani kohaselt saata tervishoiutöötajatele ohutusteatis.

Efektiivsus

Ketoprofeeni efektiivsuse osas viitasid müügiloo hoidjad kirjanduses avaldatud andmetele (Patel, R. K. jt 1996, Esparza jt 2007, Moore jt 1998, Mason jt 2004), milles on hinnatud toopilisel kasutatava ketoprofeeni suhtelist efektiivsust võrreldes teiste toopiliste NSAID-ravimitega. Nende teaduspublikatsioonid ülevaatamise järel peab inimravimite komitee vajalikuks märkida, et ketoprofeen on ainus toopiline NSAID-ravim, mis on heaks kiidetud ägeda alaseljavalu raviks. Samuti leiab inimravimite komitee, et otseste võrdlevate uuringute andmed toopiliste NSAID-ravimite suhtelise efektiivsuse võrdlemiseks on ebapiisavad.

Kasulikkuse ja riski suhe

Ülal esitatud andmete põhjal otsustas inimravimite komitee, et ketoprofeeni toopiliste ravimvormide kasutamisel on oht fotosensitiivsuse, eriti aga fotoallergiliste reaktsioonide tekkeks, mistõttu tuleb võtta riskivähendamismeetmeid. Võetavate riskivähendamismeetmete eesmärk on tagada ketoprofeeni sisaldavate toopiliste ravimite ohutu kasutamine ranges vastavuses soovitatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehega, et vähendada fotosensitiivsust, eriti aga fotoallergilisi reaktsioone. Täiendavateks piiranguteks on ravimi müük üksnes retsepti alusel, teabe levitamine, teabematerjal (tervishoiutöötajatele, apteekritele, füsioterapeutidele, patsientidele) ja tervishoiutöötajatele saadetav ohutusteatis. Kolme aasta pärast hindab inimravimite komitee võetud riskivähendamismeetmete efektiivsust.

Ketoprofeeni kasutatakse kergetest traumadest (venitused, verevalumid) põhjustatud valu leevendamiseks ning reumaatiliste seisundite, pindmise tendoniidi, väikeste liigeste osteoartriidi ja ägeda alaseljavalu raviks, samuti skleroteraapiajärgse flebiidi korral, kui esineb tugev põletikureaktsioon. Ravimi efektiivsuse suhtes leidsid müügiloo hoidjad oma vastustes, et ketoprofeeni toopilisi ravimvorme kasutaval patsientidel täheldatakse väljendunud valuvaigistavat ja põletikuvastast kliinilist toimet.

Inimravimite komitee leidis, et ehkki ketoprofeeni kasutamisel esineb fotosensitiivsusreaktsioonide, sealhulgas fotoallergiliste reaktsioonide tekke risk, ületab ravimi kasulikkus siiski riski, mistõttu ravimi üldine kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne.

Kokkuvõttes on ketoprofeeni sisaldavate toopiliste ravimite kasulikkuse ja riski suhe endiselt soodne, mistõttu ravimite müügiload võib ravimiinfosse tehtavate muudatuste ja müügiloo tingimuste rakendamisel säilitada.

**EUROOPA RAVIMIAMETI TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE
SÄILITAMISE ALUSED NING MÜÜGILUBADE TINGIMUSED JA RAVIMI
OMADUSTE KOKKUVÖTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE
MUUDATUSED**

Inimravimite komitee võttis arvesse kahe Prantsusmaal tehtud ravimiohutuse uuringu andmeid, kasulikkuse ja riski suhte taashindamist Prantsusmaal, müügiloa hoidjate vastuseid inimravimite komitee küsimustele ja arutelusid inimravimite komitees.

Arvestades, et

- inimravimite komitee hindas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 107 sätestatud menetluse alusel ketoprofeeni sisaldavaid toopilisi ravimeid;
- komitee hindas kõiki esitatud olemasolevaid andmeid ketoprofeeni sisaldavate ravimite ohutuse kohta;
- komitee järeldas pärast olemasolevate andmetega tutvumist, et ketoprofeeni toopiliste ravimvormide kasutamine tavatingimustel on seotud fotosensitiivsuse, sealhulgas fotoallergiliste reaktsioonide tekke riskiga ja reaktsioonid võivad olla rasked;
- komitee järeldas ka, et harvadel juhtudel võib esineda oktokrüleeniga vastastikune sensitiseerimine;
- inimravimite komitee järeldas, et tuleb võtta täiendavaid riskivähendamismeetmeid, mille eesmärgiks on vähendada fotosensitiivsusreaktsioonide, sealhulgas fotoallergiliste reaktsioonide tekkeriski;
- inimravimite komitee järeldas, et kõigi ketoprofeeni sisaldavate toopiliste ravimite tooteinfot tuleb täiendada nimetatud riski käsitleva ohutusteabega, mistõttu komitee soovib muuta ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe vastavaid lõike. Samuti tuleb nende ravimite korral võtta täiendavad riskivähendamismeetmed;
- inimravimite komitee otsustas neid tulemusi arvesse võttes, et ketoprofeeni sisaldavate toopiliste ravimite kasulikkuse ja riski suhe on tavatingimustel kasutamisel endiselt soodne.

Inimravimite komitee soovitas säilitada kõigi käesoleva arvamuse I lisas nimetatud ravimite müügiload ning muuta ketoprofeeni sisaldavate toopiliste ravimite ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe asjakohaseid lõike vastavalt arvamuse III lisas sätestatule. Müügilubade tingimused on esitatud käesoleva arvamuse IV lisas.