

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL MANTENIMENTO
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
SOGGETTE A CONDIZIONI E DELLE MODIFICHE DEL
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO,
PRESENTATI DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI PRODOTTI MEDICINALI CONTENENTI KETOPROFENE PER USO TOPICO (vedere Allegato I)

Il ketoprofene è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) appartenente alla famiglia dei propionici derivati dall'acido arilcarbossilico, con effetti analgesici e antipiretici.

Il ketoprofene è utilizzato per le sue proprietà antipiretiche, analgesiche e antiinfiammatorie che inibiscono gli enzimi ciclossigenasi-1 e -2 (COX-1 e COX-2) in modo reversibile, diminuendo la produzione di precursori delle prostaglandine pro-infiammatorie.

I prodotti medicinali contenenti ketoprofene per uso topico sono molto utilizzati, anche per automedicazione, nel trattamento di patologie minori. Il ketoprofene topico è prescritto generalmente per il trattamento sintomatico di traumi minori (distorsioni, ecchimosi), tendiniti superficiali, osteoartrite delle piccole articolazioni, dolori lombari acuti e flebite post-scleroterapia in caso di intensa reazione infiammatoria.

Il ketoprofene è disponibile nelle seguenti formulazioni per uso topico: gel, spray cutaneo, crema, cerotto, schiuma cutanea e soluzione cutanea. Dopo l'applicazione topica, il ketoprofene è assorbito lentamente dalla pelle e non si accumula in maniera significativa nell'organismo.

I medicinali contenenti ketoprofene per uso topico sono autorizzati in tutti gli Stati membri del SEE, tranne che nei Paesi Bassi, sotto vari marchi e come generici (vedere Allegato I per la lista di medicinali contenenti ketoprofene per uso topico autorizzati nell'UE).

In data 9 dicembre 2009, l'Afssaps (autorità competente francese) ha proceduto a una notifica di allarme rapido per informare gli Stati membri, l'Agenzia europea per i medicinali e la Commissione Europea ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, della sua decisione di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali contenenti ketoprofene per uso topico in Francia viste le conclusioni di una valutazione nazionale del rapporto rischio/beneficio condotta nel periodo dal 2001 al 2009, che mostra un'incidenza stabilizzata delle fotoallergie malgrado tutte le misure di riduzione del rischio attuate a livello nazionale e la comparsa di un nuovo elemento che peggiora il profilo di sicurezza dei gel al ketoprofene (co-sensibilizzazione con octocrilene, un filtro solare chimico appartenente alla famiglia dei cinnamati, presente in molti prodotti cosmetici e di igiene).

Prima dell'esecuzione della nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio in Francia, due studi nazionali di farmacovigilanza sono stati condotti in questo Stato membro.

Il CHMP ha considerato la questione in conformità con l'articolo 107, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, e modifiche, nelle riunioni plenarie del CHMP di dicembre 2009, gennaio, maggio e luglio 2010.

Sicurezza

Il ketoprofene topico è ampiamente utilizzato in tutta Europa. Vi è un rischio identificato di fotoallergia nella letteratura scientifica dal 1983. I primi casi segnalati provenienti dai Paesi mediterranei sono stati successivamente seguiti da casi in aree europee più settentrionali e in altri Paesi extra UE.

Parallelamente al maggiore utilizzo di ketoprofene topico, si accumulano casi di reazioni cutanee avverse (Bagheri et al. 2000). La maggior parte degli effetti avversi del ketoprofene sono stati attribuiti al suo potenziale fotoallergico. La fotosensibilità cutanea implica due tipi di reazioni: fototossicità e fotoallergia. Sebbene la fototossicità non sia collegata alla risposta immunitaria, la fotoallergia lo è. La fotoallergia è considerata non comune, ma è ignota la sua esatta incidenza.

Dal lancio, la sicurezza di medicinali contenenti ketoprofene per uso topico e in particolare il rischio cutaneo associato sono stati tenuti sotto stretto monitoraggio a causa dell'occorrenza di serie reazioni fotoallergiche in vari Stati membri. Il ketoprofene per uso topico è stato oggetto di 2 studi nazionali in Francia:

- studio di farmacovigilanza sugli effetti cutanei che copre il periodo dal 1° marzo 1993 al 31 agosto 1995
- estensione del primo studio che copre il periodo dal 31 agosto 1995 al 3 agosto 1996
- studio di farmacovigilanza condotto sul periodo dal 1° settembre 1996 al 31 agosto 2000.

I due studi nazionali hanno portato all'implementazione a livello nazionale di molte misure di riduzione del rischio quali modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e al foglio illustrativo, comunicazione diretta (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC), finestra d'avviso, e aggiunta di un pittogramma sulla confezione. Tuttavia sono state riportate ancora reazioni di fotosensibilità malgrado le intensive misure di riduzione del rischio - motivo per una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio in Francia. I dati sulla sicurezza presentati dal leader del marchio in Francia per il periodo di valutazione *ex novo* (dal 1° gennaio 2001 al 31 gennaio 2009) riportavano 371 casi (corrispondenti a 467 EA). 229 casi erano considerati gravi. Tra i 467 EA, 386 facevano parte del SOC "Disordini cutanei e sottocutanei" e 257 di essi (67%) erano gravi. La fotoallergia è stata il più frequente EA cutaneo e rappresenta il 44% delle reazioni cutanee gravi. Inoltre, i dati sulla sicurezza hanno dimostrato che la dermatite fotoallergica da contatto da terapia al ketoprofene può comparire anche se è incerto. Tale reazione avversa, anche se rara, è stata grave nella maggior parte dei casi, e ha reso necessarie l'ospedalizzazione e l'interruzione del lavoro. Inoltre, durante questa nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio, è stato identificato un nuovo rischio di co-sensibilizzazione con octocrilene. L'octocrilene è un filtro solare chimico appartenente alla famiglia dei cinnamati presente in vari prodotti cosmetici e per la cura personale quali shampoo, dopobarba, gel doccia e bagno, creme per la pelle, rossetti, creme anti-età, detergenti per trucco, spray per capelli per ritardare la fotodegradazione.

Sulla base dei dati forniti, e come riconosciuto dagli stessi titolari all'immissione in commercio, il CHMP ha concluso che esiste un rischio di reazioni di fotosensibilità con l'utilizzo di formulazioni topiche al ketoprofene, in particolare un pericolo di reazioni fotoallergiche.

Il CHMP evidenzia anche che i casi di fotosensibilità sotto terapia topica al ketoprofene appaiono in seguito alla fotodegradazione del ketoprofene stesso tramite radiazioni UV, anche in caso di sole coperto. Tale reazione avversa è rara e può essere grave in alcuni casi, richiedendo l'ospedalizzazione, l'interruzione del lavoro e una permanente immunizzazione a causa del meccanismo immunologico della fotoallergia.

Alcuni Stati membri hanno implementato misure di riduzione del rischio quali modifiche al RCP e al foglio illustrativo (sezioni 4.3, 4.4, 4.8), pittogramma sulla confezione esterna e sul tubetto, DHPC, comunicati stampa e modifiche allo status di prescrizione obbligatoria. L'efficacia delle misure di riduzione del rischio è stata rivista in alcuni Paesi e le conclusioni sull'efficacia di tali misure variano da uno Stato membro all'altro. Ad esempio, in Francia, l'autorità nazionale competente ha concluso che vi è una persistenza di reazioni di fotosensibilità per anni, malgrado le misure implementate a livello nazionale. Al contrario, altre autorità competenti supportano la posizione dei titolari all'immissione in commercio secondo cui le misure di riduzione del rischio prese sono efficaci. Tuttavia il CHMP ha notato che nella maggior parte degli Stati membri le misure di riduzione del rischio non sono state applicate in maniera coerente e pertanto non erano disponibili dati simili sull'efficacia di tali misure.

Alcuni titolari all'immissione in commercio che forniscono risposte alle liste di domande CHMP o che partecipano alle spiegazioni verbali CHMP erano dell'opinione che le misure di riduzione del rischio prese erano efficaci in tutta Europa e desideravano implementare ulteriori misure.

Sulla base dei dati valutati, il CHMP ha concluso che vi è anche un rischio di reazione associata che si manifesta con l'octocrilene.

I titolari all'immissione in commercio sono dell'opinione che l'incidenza di una tale co-sensibilizzazione sia sconosciuta e si prevede che sia bassa, secondo il numero di rapporti disponibili in ambito pubblico (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009) a oggi; pertanto i titolari all'immissione in commercio non hanno proposto misure per affrontare tale questione. Il comitato non supporta la posizione dei titolari all'immissione in commercio e pertanto è dell'opinione che sia necessario affrontare tale questione attraverso misure di riduzione del rischio in particolare con l'introduzione di un avviso nel RCP.

Sulla base dei dati di cui sopra, il CHMP raccomanda misure di riduzione del rischio e condizioni per le autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti ketoprofene per uso topico per affrontare le problematiche di sicurezza della fotosensibilità incluse reazioni fotoallergiche e il rischio di co-sensibilizzazione con octocrilene.

Pertanto, in questo ambito, il CHMP è dell'opinione che debbano essere prese ulteriori misure volte alla riduzione dei rischi, armonizzate in tutta Europa, come segue:

- Attività di riduzione del rischio di routine: *Modifiche a RCP, etichetta e foglio illustrativo per il paziente*

- a. La sezione Controindicazioni del RCP deve contenere quanto segue:
 - i. storia di qualsiasi reazione di fotosensibilità
 - ii. reazioni note di ipersensibilità, quali sintomi di asma, rinite allergica al ketoprofene, fenofibrato, acido tiaprofenico, acido acetilsalicilico, o altri FANS
 - iii. storia di allergia cutanea al ketoprofene, all'acido tiaprofenico, al fenofibrato o agli UV-bloccanti o profumi
 - iv. esposizione al sole, anche in caso di sole coperto, compresa luce UV da solarium, durante il trattamento e 2 settimane dopo la sua interruzione
- b. La sezione "Avvertenze e precauzioni d'impiego" dell'RCP deve contenere quanto segue:
 - i. Le mani devono essere lavate accuratamente dopo ogni applicazione del prodotto.
 - ii. Il trattamento deve essere interrotto immediatamente in caso di sviluppo di reazioni cutanee comprese reazioni dopo co-applicazione di prodotti contenenti octocrilene
 - iii. Si raccomanda di proteggere le aree trattate indossando indumenti durante l'intero periodo di applicazione del prodotto e due settimane dopo l'interruzione per evitare il rischio di fotosensibilizzazione.
- c. La sezione "Effetti indesiderati" dell'RCP deve contenere quanto segue:
 - i. Reazioni cutanee locali quali eritema, prurito e sensazione di bruciore.
 - ii. Si sono verificati raramente casi di reazioni più gravi quali eczema bolloso o flitennulare che può diffondersi o divenire generalizzato.
 - iii. Reazioni di ipersensibilità.
 - iv. Dermatologico: fotosensibilizzazione
- d. Introduzione di un pittogramma sulla confezione esterna e sul confezionamento primario
- e. Introduzione di un avviso sulla confezione esterna e sul confezionamento primario
 - i. Non esporre le aree trattate alla luce solare (anche debole) inclusi i raggi UV da solarium durante il trattamento e le 2 settimane dopo la sua interruzione
- f. Il foglio illustrativo per il paziente deve essere corretto secondo le modifiche all'RCP di cui sopra (vedere Allegato III).

- Condizioni per le autorizzazioni all'immissione in commercio:

- a. *Status giuridico: L'articolo 71, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, afferma che i medicinali che possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico, devono essere soggetti a prescrizione medica. Il CHMP è dell'opinione che sia necessario limitare il trattamento solo a quei pazienti che necessitano davvero di questa terapia e pertanto permettere di informare i pazienti circa l'utilizzo adeguato di questo medicinale da parte dei professionisti del settore sanitario. Si può ottenere ciò solo tramite lo status di farmaco richiedente prescrizione medica. Pertanto il CHMP raccomanda che i medicinali contenenti ketoprofene per uso topico devono essere soggetti a prescrizione medica, secondo le condizioni per le autorizzazioni all'immissione in commercio.*
- b. **Ulteriori attività di riduzione del rischio:**
 - i. Comunicazioni regolari (da ripetere due volte l'anno); DHPC che riporta il rischio di fotosensibilità incluse reazioni fotoallergiche da inviare a medici compresi dermatologi, medici generici (GP), reumatologi, farmacisti e fisioterapisti;
 - ii. Partecipazione dei farmacisti: materiale informativo da fornire ai pazienti quando vengono dispensate dai farmacisti formulazioni topiche al ketoprofene;
 - iii. Comunicazioni mirate riguardanti i rischi di reazioni di fotosensibilità comprese reazioni fotoallergiche associate a ketoprofene topico (ad es. siti web di organizzazioni di categoria, riviste di organizzazioni professionali delle cure sanitarie);
 - iv. Checklist da utilizzare da parte di chi prescrive per valutare comprensione, competenza, atteggiamenti e/o comportamenti di sicurezza desiderati sui rischi (ad es. esposizione al sole, lavaggio mani ecc.);
 - v. Informazioni rivolte direttamente al paziente (comunicati stampa regolari sui siti web delle autorità nazionali competenti).

I titolari all'immissione in commercio devono implementare il programma educativo per i professionisti del settore sanitario che deve essere conforme alle altre misure di riduzione del rischio. Le bozze di tale programma verranno presentate alle autorità nazionali competenti dai titolari all'immissione in commercio quattro settimane dopo la notifica della decisione della Commissione. Il programma completo verrà concordato con le autorità nazionali competenti.

Il CHMP è dell'opinione che misurazioni dell'efficacia delle attività di riduzione del rischio succitate nonché studi di sicurezza post-autorizzazione devono fare parte delle condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio, come segue:

I titolari all'immissione in commercio devono presentare PSUR con periodicità annuale. Questi PSUR devono includere una panoramica e un'analisi specifiche delle reazioni di fotosensibilità comprese reazioni fotoallergiche. Queste reazioni devono essere presentate in modo cumulativo e per il periodo coperto da PSUR. Un'attenzione particolare deve essere dedicata a indicazioni, dosaggio, tempo di comparsa, esposizione solare e durata del trattamento. Il PSUR annuale deve essere presentato alle autorità nazionali competenti, per valutazione.

Inoltre, ai titolari all'immissione in commercio viene richiesto, entro 3 anni dalla decisione della Commissione, di presentare al CHMP un'analisi cumulativa delle reazioni di fotosensibilità comprese reazioni fotoallergiche insieme ad un rapporto sull'efficacia delle misure di riduzione del rischio da implementare dopo la decisione della Commissione.

I titolari all'immissione in commercio devono svolgere uno *Studio di sorveglianza sulla dermatite da contatto che richiede ospedalizzazione in Europa con una particolare attenzione al ketoprofene topico e ad altri FANS topici* per chiarire l'incidenza di reazioni gravi di fotosensibilità associate a medicazioni topiche che richiedono ospedalizzazione in diverse aree geografiche in Europa, per valutare possibili postumi, e per valutare l'impatto delle strategie di gestione del rischio. La bozza di protocollo deve essere presentata, per una sua valutazione da parte del CHMP entro il 1° dicembre 2010. Le scadenze per lo studio e per la relazione finale devono essere fornite con la bozza di protocollo per accordo da parte del CHMP. Aggiornamenti regolari sul progresso dello studio andrebbero forniti al CHMP su base annuale.

Un DHPC deve essere inviato in seguito all'adozione del parere CHMP per quanto concerne il piano di comunicazione concordato.

Efficacia

Per quanto concerne l'efficacia del ketoprofene, i titolari all'immissione in commercio hanno fatto riferimento ai dati pubblicamente disponibili (Patel RK et al 1996, Esparza et al 2007, Moore et al. 1998, Mason et al. 2004) che valutano l'efficacia relativa del ketoprofene topico rispetto ad altri FANS topici. Dopo aver esaminato queste pubblicazioni scientifiche, il CHMP ha notato che il ketoprofene è l'unico FANS topico approvato per indicazione per dolori acuti alla parte bassa della schiena. Il comitato è dell'opinione che non sono sufficienti i dati diretti disponibili per permettere conclusioni sull'efficacia relativa di FANS individuali in preparati topici.

Benefici/rischi

In considerazione dei dati di cui sopra, il CHMP ha concluso che esiste un rischio di fotosensibilità, in particolare di reazioni fotoallergiche, e pertanto devono essere implementate le misure di riduzione del rischio. L'obiettivo da perseguire con le misure di riduzione del rischio è la garanzia di un utilizzo sicuro del ketoprofene topico in stretto accordo con le informazioni sul prodotto proposte, l'etichettatura e il foglio illustrativo, riducendo la fotosensibilità, in particolare le reazioni fotoallergiche. Le ulteriori restrizioni includono uno status di prescrizione necessaria, la comunicazione, i materiali informativi (attività informative per chi prescrive, per i farmacisti, i fisioterapisti e i pazienti) ed un DHPC. L'efficacia delle misure di riduzione del rischio verrà controllata dal CHMP tra 3 anni.

Il ketoprofene è utilizzato per offrire sollievo ai pazienti che soffrono di dolori per traumatologia minore (distorsioni, ecchimosi) e condizioni reumatiche, tendiniti superficiali, osteoartrite delle piccole articolazioni, dolori lombari acuti, e flebite post-scleroterapia in caso di intensa reazione infiammatoria. Per quanto concerne l'efficacia, i titolari all'immissione in commercio, nelle loro risposte, considerano che esistono effetti clinici analgesici e antiinfiammatori costanti e significativi in pazienti che utilizzano formulazioni topiche al ketoprofene.

Il CHMP ha concluso che il rischio di reazioni di fotosensibilità comprese reazioni fotoallergiche associate al ketoprofene esiste ma che i vantaggi sono maggiori dei rischi e il bilancio generale rischio/beneficio rimane positivo.

In generale, il profilo rischio/beneficio per i medicinali contenenti ketoprofene per uso topico rimane favorevole e le autorizzazioni all'immissione in commercio per i prodotti contenenti ketoprofene per uso topico devono essere mantenuti, soggetti alle modifiche delle informazioni sul prodotto e alle condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL MANTENIMENTO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SOGGETTE A CONDIZIONI E DELLE MODIFICHE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Il comitato ha considerato i dati dei 2 studi francesi di farmacovigilanza, la nuova valutazione francese rischio/beneficio, le risposte dei titolari all'immissione in commercio alle domande del CHMP e le discussioni in seno al comitato.

Considerando quanto segue:

- Il comitato ha esaminato la procedura di cui all'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti ketoprofene per uso topico.
- Il comitato ha considerato tutti i dati disponibili relativi alla sicurezza dei prodotti contenenti ketoprofene.
- Il comitato ha concluso, dopo aver esaminato i dati disponibili, che in condizioni normali di utilizzazione, al ketoprofene topico è associato il rischio di fotosensibilità comprese reazioni fotoallergiche che possono essere gravi.
- Il CHMP ha concluso altresì che esiste una rara incidenza di co-sensibilizzazione all'octocrilene.
- Il comitato conclude che ulteriori misure di riduzione del rischio sono necessarie se si desidera limitare il rischio di reazioni di fotosensibilità comprese reazioni fotoallergiche.
- Il CHMP ha concluso inoltre che le informazioni sul prodotto relative a tutti i prodotti contenenti ketoprofene per uso topico devono includere informazioni sulla sicurezza per affrontare i problemi di cui sopra e pertanto ha raccomandato modifiche alle relative sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), dell'etichettatura e del foglio illustrativo. Inoltre, per questi prodotti è necessario introdurre ulteriori misure di riduzione del rischio.
- Il comitato, alla luce dei riscontri di cui sopra, ha concluso che il bilancio rischio/beneficio di medicinali contenenti ketoprofene rimane favorevole in condizioni normali di utilizzo.

Il CHMP ha raccomandato di mantenere le autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali a cui si fa riferimento nell'Allegato I del parere e di modificare le relative sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo di formulazioni topiche di ketoprofene, come da Allegato III del parere. Condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono identificate nell'Allegato IV del presente parere.