

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE
HANDHAVING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN, ONDERWORPEN AAN VOORWAARDEN EN
DE WIJZIGINGEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER,
OPGESTELD DOOR HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN KETOPROFEN BEVATTENDE GENEESMIDDELEN VOOR TOPISCH GEBRUIK (zie bijlage I)

Ketoprofen is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) dat behoort tot de groep van propionzuren afgeleid van arylcarbonzuur met pijnstillende en koortsremmende werkingen.

Ketoprofen wordt gebruikt voor zijn koortsremmende, pijnstillende en ontstekingsremmende eigenschappen door het reversibel remmen van cyclo-oxygenase-1 en -2 (COX-1 en COX-2), waardoor de productie van pro-inflammatoire prostaglandinevoorlopers wordt verminderd.

Geneesmiddelen voor topisch (plaatselijk) gebruik die ketoprofen bevatten worden algemeen gebruikt, onder andere als zelfmedicatie bij de behandeling van minder ernstige aandoeningen. Ketoprofen voor topische toepassing wordt in het algemeen voorgeschreven voor symptomatische behandeling van minder ernstig trauma (verstuikingen, kneuzingen), oppervlakkige tendinitis, osteoartritis in de kleine gewrichten, acute lumbale pijn en post-sclerotherapeutische flebitis in geval van hevige ontstekingsreactie.

Ketoprofen is beschikbaar in de volgende formuleringen voor topisch gebruik: gel, huidspray, crème, pleister, schuim voor cutaan gebruik en oplossing voor cutaan gebruik. Na topisch aanbrengen wordt ketoprofen langzaam door de huid geabsorbeerd en accumuleert het niet significant in het organisme.

Geneesmiddelen voor topisch gebruik die ketoprofen bevatten, zijn in alle lidstaten van de EER behalve Nederland goedgekeurd onder diverse merknamen en als generieke geneesmiddelen (zie bijlage I voor de lijst van ketoprofen bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik die in de EU zijn goedgekeurd).

Op 9 december 2009 deed de Franse bevoegde instantie (Afssaps) een snelle waarschuwing uitgaan waarmee de lidstaten, het Europees Geneesmiddelenbureau en de Europese Commissie overeenkomstig artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, op de hoogte werden gebracht van haar besluit om de handelsvergunningen van alle ketoprofen bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik in Frankrijk te schorsen naar aanleiding van de conclusies van een nationale baten-risicobeoordeling die tussen 2001 en 2009 was uitgevoerd. Deze beoordeling gaf een stabiele incidentie aan van fotoallergie, ondanks alle risicobeperkende maatregelen die nationaal werden genomen, alsook de opkomst van een nieuw element dat het veiligheidsprofiel van ketoprofen-gels verslechtert (cosensibilisatie met octocryleen, een chemisch zonnefilter dat tot de groep van cinnamaten behoort en in diverse cosmetica en hygiëneproducten voorkomt).

Voorafgaand aan de baten-risicobeoordeling in Frankrijk werden twee nationale geneesmiddelenbewakingsonderzoeken in deze lidstaat uitgevoerd. Tijdens de plenaire vergaderingen van het CHMP in december 2009, januari, mei en juli 2010 heeft het CHMP de kwestie bestudeerd overeenkomstig artikel 107, lid 2 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

Veiligheid

Topisch ketoprofen wordt in heel Europa algemeen gebruikt. Er is sinds 1983 een in de wetenschappelijke literatuur bekend risico op fotoallergie. De eerste case-reports kwamen uit mediterrane landen en werden later gevolgd door gevallen in meer noordelijke Europese gebieden en uit landen buiten de EU. Parallel aan het verhoogde gebruik van topisch ketoprofen is er een groeiend aantal meldingen van bijwerkingen aan de huid (Bagheri et al. 2000). De meeste bijwerkingen van ketoprofen worden toegeschreven aan het fotoallergische potentieel ervan. Fotosensibiliteit van de huid omvat twee soorten reacties: fototoxiciteit en fotoallergie. Fototoxiciteit houdt geen verband met de immuunrespons, maar fotoallergie wel. Fotoallergie wordt beschouwd als een soms voorkomende bijwerking, maar de exacte incidentie is onbekend.

Sinds het in de handel brengen van ketoprofen bevattende geneesmiddelen voor topische toepassing wordt de veiligheid ervan en in het bijzonder het ermee samenhangende huidrisico nauwlettend bewaakt vanwege het optreden van ernstige fotoallergische reacties in diverse lidstaten. Ketoprofen voor topische toepassing was het onderwerp van twee nationale onderzoeken in Frankrijk:

- Geneesmiddelenbewakingsonderzoek naar huideffecten over de periode van 1 maart 1993 tot en met 31 augustus 1995;
- Verlenging van het eerste onderzoek over de periode van 31 augustus 1995 tot en met 3 augustus 1996;
- Geneesmiddelenbewakingsonderzoek over de periode van 1 september 1996 tot en met 31 augustus 2000.

De twee nationale onderzoeken leidden tot de tenuitvoerlegging van veel risicobeperkende maatregelen op nationaal niveau, zoals wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter, 'Direct Healthcare Professional Communication' (DHPC – rechtstreekse mededeling aan de medisch beroepsbeoefenaar), een waarschuwingskader en de toevoeging van een pictogram op de verpakking. Ondanks deze uitgebreide risicobeperkende maatregelen bleven de meldingen van fotosensibiliteitsreacties echter aanhouden, waarna de baten-risicoverhouding in Frankrijk opnieuw werd beoordeeld. In de door de Franse merkleider ingediende veiligheidsgegevens voor de herbeoordelingsperiode (te weten 1 januari 2001 tot en met 31 januari 2009) werden 371 gevallen gemeld (overeenkomend met 467 ongewenste voorvallen). Hiervan werden 229 gevallen als ernstig beschouwd. Van de 467 ongewenste voorvallen behoorden er 386 tot de systeem/orgaanklasse "Huid- en onderhuidaandoeningen" en waren er 257 (67%) ernstig. Fotoallergie was het vaakst voorkomende ongewenste voorval aan de huid en maakte 44% van de ernstige huidreacties uit. Daarnaast gaven de veiligheidsgegevens aan dat fotoallergische contactdermatitis door behandeling met ketoprofen zelfs kan optreden als het nevelig is. Deze zeldzame bijwerking was in de meeste gevallen ernstig en leidde tot ziekenhuisopname en werkonderbreking.

Bovendien werd tijdens deze baten-risicoherbeoordeling een nieuw risico op cosensibilisatie met octocryleen opgemerkt. Octocryleen is een chemisch zonnefilter dat tot de groep van cinnamaten behoort en is een bestanddeel van verschillende cosmetische en verzorgingsproducten zoals shampoo, aftershave, douche- en badgels, huidcrème, lippenstift, anti-aging crème, make-up remover en haarspray en dient om de afbraak door licht af te remmen.

Het CHMP concludeerde op basis van de ingediende gegevens en na erkenning door de vergunninghouders zelf, dat er een risico op fotosensibiliteitsreacties is verbonden aan het gebruik van topische ketoprofenformuleringen, in het bijzonder een risico op fotoallergische reacties.

Het CHMP merkt ook op dat de fotosensibiliteit tijdens topische ketoprofentherapie verschijnt na afbraak van ketoprofen zelf door UV-licht, zelfs wanneer het nevelig weer is. Deze bijwerking is zeldzaam en kan in sommige gevallen ernstig zijn en leiden tot ziekenhuisopname, werkonderbreking en permanente immunisatie door het immunologisch mechanisme van fotoallergie.

Sommige lidstaten hebben risicobeperkende maatregelen getroffen zoals wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter (rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8), pictogram op de buitenverpakking en tube, DHPC's, persberichten en wijzigingen in de receptstatus. De doeltreffendheid van deze risicobeperkende maatregelen werd in sommige landen beoordeeld en de conclusies over de efficiëntie van dergelijke maatregelen variëren tussen de lidstaten. De Franse nationale bevoegde instantie concludeerde bijvoorbeeld dat er al jaren een persistentie van fotosensibiliteitsreacties is, ondanks de maatregelen die op nationaal niveau worden getroffen. Daarentegen bevestigen andere bevoegde instanties het standpunt van de vergunninghouders dat de genomen risicobeperkende maatregelen succes hebben. Het CHMP merkte echter op dat de meeste lidstaten niet consequent zijn geweest in het treffen van risicobeperkende maatregelen en dat er daarom geen soortgelijke gegevens over de doeltreffendheid van dergelijke maatregelen beschikbaar waren.

Sommige vergunninghouders die de vragenlijst van het CHMP hadden beantwoord of die de mondelinge toelichtingen van het CHMP hadden bijgewoond, waren van mening dat de genomen risicobeperkende maatregelen in heel Europa effectief waren en zouden bereid zijn om meer van dergelijke maatregelen te nemen.

Op basis van de beoordeelde gegevens concludeerde het CHMP dat er ook een risico op geassocieerde reactie met octocryleen kan optreden.

De vergunninghouders zijn van mening dat de incidentie van een dergelijke cosensibilisatie onbekend is en verwachten dat deze laag is, op basis van het aantal tot op heden beschikbare berichten daarover

in het publieke domein (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009). Daarom stelden de vergunninghouders geen maatregelen voor om deze kwestie aan te pakken. Het Comité is het niet eens met het standpunt van de vergunninghouders en is van mening dat het nodig is om deze kwestie aan te pakken door middel van risicobeperkende maatregelen, in het bijzonder door het opnemen van een waarschuwing in de samenvatting van de productkenmerken.

Op basis van de bovengenoemde gegevens adviseert het CHMP risicobeperkende maatregelen en voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van ketoprofen bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik om de veiligheidskwesties van fotosensibiliteit, waaronder fotoallergische reacties en het risico op cosensibilisatie met octocryleen, aan te pakken.

Daarom is het CHMP in dat opzicht van mening dat er nog meer, in heel Europa geharmoniseerde, risicobeperkende maatregelen als volgt zouden moeten worden ingevoerd:

- Standaard risicobeperkende activiteiten: *Wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter*

- a. De rubriek van de samenvatting van de productkenmerken over contra-indicaties dient het volgende te bevatten:
 - i. voorgeschiedenis van fotosensibiliteitsreactie
 - ii. bekende overgevoeligheidsreacties, zoals astmasymptomen, allergische rinitis als reactie op ketoprofen, fenofibraat, tiaprofeenzuur, acetylsalicylzuur of andere NSAID's
 - iii. voorgeschiedenis van huidallergie op ketoprofen, tiaprofeenzuur, fenofibraat of UV-blokkers of parfums
 - iv. blootstelling aan de zon, zelfs in het geval van nevelig weer, waaronder UV-licht van een solarium, tijdens de behandeling en twee weken na beëindiging daarvan
- b. De rubriek van de samenvatting van de productkenmerken over waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen dient het volgende te bevatten:
 - i. De handen moeten na elk gebruik van het middel grondig gewassen worden.
 - ii. De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt bij het optreden van huidreacties, waaronder huidreacties na gebruik samen met octocryleen bevattende producten.
 - iii. Het wordt aanbevolen om tijdens gebruik van het middel en twee weken na beëindiging van de behandeling de behandelde gebieden te beschermen door het dragen van kleding om het risico op fotosensibilisatie te vermijden.
- c. De rubriek van de samenvatting van de productkenmerken over bijwerkingen dient het volgende te bevatten:
 - i. Plaatselijke huidreacties zoals erytheem, pruritus en brandend gevoel.
 - ii. Gevallen van ernstigere reacties zoals bulleus of flyctenulair eczeem (eczeem dat gepaard gaat met blaar- en blaasvorming) dat zich mogelijk verspreidt, komen zelden voor.
 - iii. Overgevoeligheidsreacties.
 - iv. Dermatologisch: fotosensibilisatie.
- d. Invoeren van een pictogram op de buitenverpakking en op de primaire verpakking.
- e. Invoeren van een waarschuwing op de buitenverpakking en op de primaire verpakking.
 - i. De behandelde gebieden niet blootstellen aan zonlicht (zelfs bij nevelig weer), waaronder UV-licht van een solarium, tijdens de behandeling en twee weken na beëindiging daarvan.
- f. De bijsluiter dient te worden aangepast overeenkomstig de bovenstaande wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken (zie bijlage III).

- Voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen:

- a. **Wettelijke status:** Artikel 71, lid 1 van Richtlijn 2001/83/EG stelt dat geneesmiddelen die ook bij normaal gebruik, direct of indirect gevaar kunnen opleveren wanneer ze zonder toezicht van een arts worden gebruikt, aan medisch recept worden onderworpen. Het CHMP is van mening dat het nodig is om de behandeling te beperken tot alleen de patiënten die deze therapie echt nodig hebben en daarom de patiënten te informeren over het juiste gebruik van dit geneesmiddel door medische beroepsbeoefenaren. Dit kan alleen worden bereikt door het geneesmiddel uitsluitend op recept verkrijgbaar te maken. Daarom adviseert het CHMP dat ketoprofen bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik worden onderworpen aan medisch recept als onderdeel van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunning.
- b. **Aanvullende risicobeperkende activiteiten:**
 - i. Regelmatige, halfjaarlijks herhaalde berichtgeving; DHPC met daarin een verslag over het risico op fotosensibiliteit, waaronder fotoallergische reacties, dient te worden verstuurd aan artsen, waaronder dermatologen, huisartsen, reumatologen, apothekers en fysiotherapeuten;

- ii. Betrokkenheid van apothekers: voorlichtingsmateriaal dat door de apotheker samen met topische ketoprofenformuleringen aan de patiënten wordt verstrekt;
- iii. Gerichtte communicatie over de risico's op fotosensibiliteitsreacties waaronder fotoallergische reacties die door topisch ketoprofen worden veroorzaakt (bv. websites van wetenschappelijke genootschappen, tijdschriften voor de medische beroepsgroep);
- iv. Checklist voor de voorschrijvend artsen ter beoordeling van het begrip, de kennis, houding en/of gewenst veiligheidsgedrag m.b.t. de risico's (bv. blootstelling aan de zon, wassen van de handen enz.);
- v. Informatie die direct op de patiënt is gericht (regelmatige persberichten op de websites van nationale bevoegde instanties).

De vergunninghouders dienen het voorlichtingsprogramma voor de medische beroepsgroep te implementeren en dit dient in overeenstemming met andere risicobeperkende maatregelen te zijn. De ontwerpen voor een dergelijk programma worden vier weken na kennisgeving van het besluit van de Commissie door de vergunninghouders aan de nationale bevoegde instanties voorgelegd. Het volledige programma wordt met de nationale bevoegde instanties overeengekomen.

Het CHMP is van mening dat de meting van de doeltreffendheid van de hierboven genoemde risicobeperkende activiteiten, alsmede een veiligheidsonderzoek na goedkeuring, onderdeel zou moeten zijn van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen en wel als volgt:

- De vergunninghouders dienen jaarlijks periodieke veiligheidsupdates in te dienen. Deze periodieke veiligheidsupdates dienen een specifiek overzicht en een analyse van de fotosensibiliteitsreacties, waaronder fotoallergische reacties, te bevatten. Deze reacties dienen cumulatief en voor de periode van de periodieke veiligheidsupdate te worden gepresenteerd. De indicatie, dosering, tijd tot intreden, blootstelling aan de zon en duur van de behandeling dienen bijzondere aandacht te krijgen. De jaarlijkse periodieke veiligheidsupdate dient ter beoordeling aan de nationale bevoegde instanties te worden overgelegd.
- Daarnaast dienen de vergunninghouders binnen drie jaar na het besluit van de Commissie aan het CHMP een cumulatieve analyse van fotosensibiliteitsreacties, waaronder fotoallergische reacties over te leggen, samen met een verslag van de doeltreffendheid van de risicobeperkende maatregelen die na het besluit van de Commissie worden getroffen.
- De vergunninghouders dienen een *Surveillanceonderzoek naar fotocontactdermatitis met ziekenhuisopname tot gevolg in Europa met bijzondere aandacht voor topisch ketoprofen en andere topische NSAID's* uit te voeren om duidelijkheid te krijgen over de incidentie van ernstige, door topische geneesmiddelen veroorzaakte fotosensibiliteitsreacties die leiden tot ziekenhuisopname in verschillende geografische gebieden in Europa, om mogelijke sequelen te evalueren en om de invloed van risicobeperkende maatregelen te beoordelen. Het ontwerpprotocol dient voor 1 december 2010 bij het CHMP ter beoordeling te worden ingediend. Het tijdspad voor de uitvoering van het onderzoek en het eindverslag dient samen met het ontwerpprotocol bij het CHMP ter goedkeuring te worden ingediend. Jaarlijks dienen updates over de voortgang van het onderzoek bij het CHMP te worden ingediend.
- Er dient volgens het overeengekomen communicatieplan een DHPC te worden verzonden na vaststelling van het advies van het CHMP.

Werkzaamheid

Met betrekking tot de werkzaamheid van ketoprofen verwezen de vergunninghouders naar openbare gegevens (Patel RK et al. 1996, Esparza et al. 2007, Moore et al. 1998, Mason et al. 2004) waarin de relatieve werkzaamheid van topisch ketoprofen wordt vergeleken met andere topische NSAID's. Na het bekijken van deze wetenschappelijke publicaties merkte het CHMP op dat ketoprofen het enige topische NSAID is dat voor de indicatie acute lage rugpijn is goedgekeurd. Het Comité is van mening dat er onvoldoende directe gegevens zijn aan de hand waarvan conclusies kunnen worden getrokken over de relatieve werkzaamheid van afzonderlijke NSAID's in topische preparaten.

Baten/risico

Gezien de bovenstaande gegevens concludeerde het CHMP dat er een risico is op fotosensibiliteit, in het bijzonder fotoallergische reacties en dat er daarom risicobeperkende maatregelen dienen te worden genomen. Het doel van de uit te voeren risicobeperkende maatregelen is het verzekeren van veilig gebruik van topisch ketoprofen in overeenstemming met de voorgestelde productinformatie, etikettering en bijsluiter door fotosensibiliteit, in het bijzonder fotoallergische reacties, te verminderen. De aanvullende beperkingen behelzen een status waarin het geneesmiddel uitsluitend op recept

verkrijgbaar is, de communicatie, het voorlichtingsmateriaal (informatieactiviteiten voor voorschrijvend artsen, apothekers, fysiotherapeuten en patiënten) en een DHPC. De doeltreffendheid van de risicobeperkende maatregelen zal over drie jaar door het CHMP worden beoordeeld.

Ketoprofen wordt gebruikt om de pijn te verlichten bij minder ernstig trauma (verstuikingen, kneuzingen), oppervlakkige tendinitis, osteoartritis in de kleine gewrichten, acute lumbale pijn en post-sclerotherapeutische flebitis in geval van hevige ontstekingsreactie. Wat betreft de werkzaamheid stellen de vergunninghouders in hun antwoorden dat er consequente, significante pijnstillende en ontstekingsremmende klinische effecten zijn bij patiënten die topische ketoprofenformuleringen gebruiken.

Het CHMP concludeerde dat er bij het gebruik van ketoprofen een risico is op fotosensibiliteitsreacties, waaronder fotoallergische reacties, maar dat de voordelen groter zijn dan de risico's ervan en dat de algehele baten-risicoverhouding nog altijd positief is.

Over het geheel genomen blijft de baten-risicoverhouding van ketoprofen bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik gunstig en dienen de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor topisch gebruik die ketoprofen bevatten gehandhaafd te worden, zij het onderworpen aan de wijzigingen in de productinformatie en de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen.

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE HANDHAVING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN, ONDERWORPEN AAN VOORWAARDEN EN DE WIJZIGINGEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Het Comité heeft de gegevens van de twee Franse geneesmiddelenbewakingsonderzoeken, de Franse baten-risicobeoordeling, de antwoorden van de vergunninghouders op de vragen van het CHMP en de discussies binnen het Comité in overweging genomen.

Overwegende dat:

- het Comité de procedure krachtens artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor ketoprofen bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik in acht heeft genomen;
- het Comité alle overgelegde beschikbare gegevens over de veiligheid van de ketoprofen bevattende geneesmiddelen heeft beoordeeld;
- het Comité na het bestuderen van de beschikbare gegevens heeft geconcludeerd dat topisch ketoprofen onder normale omstandigheden van gebruik leidt tot een risico op mogelijk ernstige fotosensibiliteit, waaronder fotoallergische reacties;
- het CHMP ook heeft geconcludeerd dat er een zeldzame incidentie van cosensibilisatie met octocryleen is;
- het Comité heeft geconcludeerd dat er aanvullende risicobeperkende maatregelen nodig zijn voor het beperken van het risico op fotosensibiliteitsreacties, waaronder fotoallergische reacties;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat de productinformatie van alle ketoprofen bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik veiligheidsinformatie dienen te bevatten om bovengenoemde kwesties aan de orde te stellen en daarom wijzigingen van de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter heeft geadviseerd; er daarnaast aanvullende risicobeperkende maatregelen voor deze geneesmiddelen genomen dienen te worden;
- het Comité aan de hand van de bovenstaande bevindingen heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van ketoprofen bevattende geneesmiddelen nog altijd gunstig is bij normale omstandigheden van gebruik;

heeft het CHMP de aanbeveling gedaan de handelsvergunningen voor alle geneesmiddelen waarnaar wordt verwezen in bijlage I van het advies te handhaven en de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor topische formuleringen van ketoprofen te wijzigen, als weergegeven in bijlage III van het advies. De voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen worden in bijlage IV van dit advies genoemd.