

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A
MANUTENÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO SUJEITAS A CONDIÇÕES E PARA AS ALTERAÇÕES
DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA
ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS
PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM CETOPROFENO PARA USO TÓPICO (ver Anexo I)

O cetoprofeno é um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE) que pertence à família dos derivados propiónicos dos ácidos arilcarboxílicos e tem efeitos analgésicos e antipiréticos.

O cetoprofeno é utilizado devido às suas propriedades antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias, ao inibir de forma reversível as enzimas ciclooxigenase-1 e -2 (COX-1 e COX-2), reduzindo assim a produção de precursores pró-inflamatórios das prostaglandinas.

Os medicamentos que contêm cetoprofeno para uso tópico são amplamente utilizados, incluindo em auto-medicação, no tratamento de patologias menores. O cetoprofeno tópico é em geral prescrito para o tratamento sintomático de traumatismos ligeiros (entorses, hematomas), tendinites superficiais, osteoartrite das pequenas articulações, dor lombar aguda, e flebite pós-escleroterapia no caso de reacção inflamatória intensa.

O cetoprofeno encontra-se disponível nas seguintes formulações para uso tópico: gel, solução para pulverização cutânea, creme, emplastro, espuma cutânea e solução cutânea. Após a aplicação tópica, o cetoprofeno é absorvido lentamente através da pele e não se acumula de forma significativa no organismo.

Os medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico encontram-se autorizados em todos os Estados-Membros do EEE, com excepção dos Países Baixos, sob vários nomes comerciais e como genéricos (ver Anexo I para uma lista de medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico autorizados na UE).

Em 9 de Dezembro de 2009, as Autoridades Competentes de França (Afssaps) emitiram um Alerta Rápido informando os Estados-Membros, a Agência Europeia de Medicamentos e a Comissão Europeia, em conformidade com o artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, da sua decisão de suspender as Autorizações de Introdução no Mercado de todos os medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico em França, em resultado das conclusões de uma avaliação nacional de benefício/risco conduzida no período de 2001 a 2009, que demonstrou uma incidência estabilizada de fotoalergia apesar das Medidas de Minimização do Risco (MMR) implementadas a nível nacional e o aparecimento de um novo elemento que piorava o perfil de segurança do cetoprofeno em gel (co-sensibilização com octocrileno, um filtro solar químico pertencente à família dos cinamatos incluído em vários produtos cosméticos e de higiene).

Antes da reavaliação de benefício/risco em França, tinham sido conduzidos dois inquéritos nacionais de farmacovigilância neste Estado-Membro.

O CHMP analisou a questão de acordo com o estabelecido no n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, no âmbito das reuniões plenárias do CHMP de Dezembro de 2009, Janeiro, Maio e Julho de 2010.

Segurança

O cetoprofeno tópico é amplamente utilizado em toda a Europa. Existe um risco identificado de fotoalergia na literatura científica desde 1983. As primeiras notificações de casos tiveram origem em países mediterrânicos, tendo sido seguidas por notificações de casos em zonas mais a norte da Europa e noutros países que não pertencem à UE. Em paralelo com o aumento da utilização de cetoprofeno tópico, têm vindo a aumentar as notificações de reacções cutâneas adversas (Bagheri *et al.* 2000). A maioria dos efeitos adversos do cetoprofeno foi atribuída ao seu potencial fotoalergénico. A fotossensibilidade cutânea abrange dois tipos de reacção: fototoxicidade e fotoalergia. Apesar de a fototoxicidade não estar relacionada com a resposta imune, a fotoalergia está. A fotoalergia é considerada pouco frequente, mas a sua incidência exacta é desconhecida.

Devido à ocorrência de reacções fotoalérgicas graves em vários Estados-Membros, a segurança dos medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico e, em particular, os riscos cutâneos com eles

relacionados, foram cuidadosamente monitorizados desde a sua introdução no mercado. O cetoprofeno para uso tópico foi objecto de 2 inquéritos nacionais em França:

- Um inquérito de farmacovigilância sobre os efeitos cutâneos, que abrangeu o período entre 1 de Março de 1993 e 31 de Agosto de 1995
- Uma extensão do primeiro inquérito que abrangeu o período entre 31 de Agosto de 1995 e 3 de Agosto de 1996.
- Um inquérito de farmacovigilância conduzido no período entre 1 de Setembro de 1996 e 31 de Agosto de 2000

Os dois inquéritos nacionais conduziram à implementação, a nível nacional, de muitas MMR, tais como alterações ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI), Comunicação Directa aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC), caixa de advertência, e inclusão de um pictograma na embalagem. No entanto, apesar destas MMR exaustivas, a notificação de reacções de fotossensibilidade persistiu, tendo conduzido a uma reavaliação do perfil de benefício/risco na França. Os dados de segurança submetidos pelo líder de marca em França em relação ao período de reavaliação (nomeadamente entre 1 de Janeiro de 2001 e 31 de Janeiro de 2009) notificam 371 casos (correspondendo a 467 EA). 229 casos foram considerados graves. Entre os 467 EA, 386 pertencem à CSO "Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos", tendo 257 destes eventos adversos (67 %) sido considerados graves. A fotoalergia foi o EA cutâneo mais frequente, representando 44 % das reacções cutâneas graves. Além disso, os dados de segurança demonstraram que é possível o desenvolvimento de dermatite fotoalérgica de contacto com a terapêutica de cetoprofeno, apesar de indistinta. Esta reacção adversa, apesar de rara, foi grave na maioria dos casos, tendo conduzido à hospitalização e à interrupção da actividade laboral.

Além do mais, durante esta reavaliação do perfil de benefício-risco, foi identificado um novo risco de co-sensibilização com octocrileno. O octocrileno é um filtro solar químico que pertence à família dos cinamatos e está incluído em vários produtos cosméticos e de higiene pessoal tais como champôs, aftershaves, geles de duche e banho, cremes para a pele, batons, cremes anti-envelhecimento, desmaquilhantes, nebulizadores para o cabelo, tendo como finalidade o atraso da fotodegradação.

Com base nos dados fornecidos, e conforme reconhecido pelos próprios titulares das AIM, o CHMP concluiu que existe um risco de reacções de fotossensibilidade relacionado com a utilização de formulações tópicas de cetoprofeno, em particular o risco de reacções fotoalérgicas.

O CHMP notou também que os casos de fotossensibilidade durante a terapêutica com cetoprofeno tópico surgem na sequência da fotodegradação do próprio cetoprofeno pela radiação UV, mesmo no caso de céu encoberto. Esta reacção adversa é rara e pode ser grave em alguns casos, conduzindo à hospitalização, interrupção da actividade laboral e imunização permanente devido ao mecanismo imunológico da fotoalergia.

Alguns Estados-Membros implementaram MMR tais como alterações ao RCM e FI (secções 4.3, 4.4, 4.8), pictograma na embalagem exterior e bisnaga, DHPC, comunicados de imprensa e alterações à classificação do medicamento quanto à dispensa ao público. A eficácia destas MMR foi revista em alguns países, tendo as conclusões relativas a essa revisão variado de um Estado-Membro para outro. Por exemplo, na França, a Autoridade Nacional Competente concluiu que as reacções de fotossensibilidade têm persistido durante anos, apesar das medidas implementadas a nível nacional. Pelo contrário, outras Autoridades Competentes apoiam a posição dos titulares das AIM, referindo que as MMR implementadas foram bem sucedidas. No entanto, o CHMP notou que, na maioria dos Estados-Membros, as MMR não foram aplicadas de forma consistente e que, por conseguinte, não estão disponíveis dados similares sobre a eficácia destas medidas.

Alguns titulares das AIM que forneceram respostas às Listas de Perguntas do CHMP ou participaram nas explicações orais ao CHMP manifestaram a opinião de que as MMR implementadas foram eficazes em toda a Europa, encontrando-se disponíveis para implementar medidas adicionais.

Com base nos dados avaliados, o CHMP concluiu que existe também um risco de surgir uma reacção associada com o octocrileno.

Os titulares das AIM consideram que a incidência deste tipo de co-sensibilização é desconhecida, prevendo-se que seja baixa, em conformidade com o número de notificações disponíveis até à data no domínio público (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009); por conseguinte, os titulares das AIM não propuseram qualquer medida para abordar esta preocupação. O Comité não apoia a posição dos titulares das AIM e, por conseguinte, considera necessário abordar esta preocupação através de MMR, em particular através da introdução de uma advertência no RCM.

Com base nos dados acima referidos, o CHMP recomenda MMR e condições das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos para uso tópico contendo cetoprofeno que abordem as questões de segurança relacionadas com fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, bem como o risco de co-sensibilização com octocrileno.

Por conseguinte, a esse respeito, o CHMP é de parecer que deverão ser implementadas mais medidas de minimização do risco harmonizadas em toda a Europa, como se especifica a seguir:

- Actividades de minimização do risco de rotina: **Alteração do RCM, da rotulagem e do FI**

- a. A secção de contra-indicações do RCM deverá conter a seguinte informação:
 - i. história de qualquer reacção de fotossensibilidade.
 - ii. reacções de hipersensibilidade conhecidas, tais como sintomas de asma, rinite alérgica ao cetoprofeno, fenofibrato, ácido tiaprofénico, ácido acetilsalicílico ou outros AINE.
 - iii. história de alergia cutânea ao cetoprofeno, ácido tiaprofénico, fenofibrato ou bloqueador UV ou perfumes.
 - iv. exposição solar, mesmo em caso de céu nublado, incluindo luz UV de solários, durante o tratamento e nas 2 semanas seguintes à interrupção do tratamento.
- b. A secção de advertências e precauções especiais de utilização do RCM deverá conter a seguinte informação:
 - i. Lavar cuidadosamente as mãos depois de cada aplicação do medicamento.
 - ii. O tratamento deve ser interrompido imediatamente caso ocorra qualquer reacção cutânea, incluindo reacções cutâneas depois da co-aplicação de produtos contendo octocrileno.
 - iii. Recomenda-se que as zonas tratadas sejam protegidas, cobrindo-as com vestuário, durante o período de aplicação do medicamento e nas duas semanas seguintes à sua interrupção, de modo a evitar o risco de fotossensibilização.
- c. A secção de efeitos indesejáveis do RCM deverá conter a seguinte informação:
 - i. Reacções cutâneas locais tais como eritema, prurido e sensações de queimadura.
 - ii. Ocorreram raramente casos de reacções mais graves, tais como eczema flictenular ou bolhoso, que pode propagar-se ou generalizar-se.
 - iii. Reacções de hipersensibilidade.
 - iv. Dermatológicas: fotossensibilização.
- d. Introdução de um pictograma na embalagem exterior e no acondicionamento primário.
- e. Introdução de uma advertência na embalagem exterior e no acondicionamento primário.
 - i. Não expor as áreas tratadas à luz solar (mesmo que com céu encoberto), incluindo a UV de solários, durante o tratamento e nas duas semanas seguintes à interrupção do tratamento.
- f. O FI deve ser alterado em conformidade com as alterações ao RCM acima definidas (ver Anexo III).

- Condições das Autorizações de Introdução no Mercado:

- a. Estatuto legal: o n.º 1 do artigo 71.º da Directiva 2001/83/CE estabelece que estão sujeitos a receita médica os medicamentos que possam constituir, directa ou indirectamente um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, se não forem utilizados sob vigilância médica. O CHMP é de parecer que é necessário limitar o tratamento apenas aos doentes que realmente necessitem desta terapêutica e que, por conseguinte, é necessário que os doentes sejam informados sobre a utilização correcta deste medicamento por profissionais de saúde. Isto apenas pode ser conseguido através da classificação do medicamento quanto à dispensa ao público. Por conseguinte, o CHMP recomenda que os medicamentos para uso tópico contendo cetoprofeno sejam sujeitos a receita médica como parte das condições para as AIM.
- b. Actividades de minimização do risco adicionais:
 - i. Envio de comunicações regulares (a repetir duas vezes por ano); DHPC notificando o risco de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, a médicos, incluindo dermatologistas, médicos de clínica geral, reumatologistas, farmacêuticos e fisioterapeutas;
 - ii. Envolvimento dos farmacêuticos: fornecimento de material educacional aos doentes na altura da dispensa de formulações de cetoprofeno tópico aos doentes pelo farmacêutico;
 - iii. Comunicações especificamente direccionadas relacionadas com os riscos de reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, associadas ao cetoprofeno tópico (p. ex. websites de associações científicas, revistas de profissionais de saúde);

- iv. Lista de verificação a ser utilizada pelos prescritores para avaliar a compreensão, os conhecimentos, as atitudes e/ou os comportamentos de segurança desejáveis em relação aos riscos (p. ex. exposição solar, lavagem das mãos, etc.);
- v. Informação directa direccionada para os doentes (comunicados de imprensa regulares nos websites das Autoridades Nacionais Competentes (ANC)).

Os titulares das AIM deverão implementar o programa educacional para profissionais de saúde, o qual deverá estar em conformidade com as outras MMR. As linhas gerais das propostas desse programa serão submetidas às Autoridades Nacionais Competentes pelos titulares das AIM quatro semanas após a notificação da Decisão da Comissão. O programa completo será acordado com as Autoridades Nacionais Competentes.

O CHMP é de parecer que as avaliações da eficácia das actividades de minimização do risco acima referidas, bem como um estudo de segurança pós-comercialização, deverão fazer parte das condições das Autorizações de Introdução no Mercado, da seguinte forma:

- Os titulares das AIM devem submeter PSUR com a periodicidade de um ano. Estes PSUR deverão incluir um resumo específico e uma análise das reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas. Estas reacções devem ser apresentadas cumulativamente e em relação ao período abrangido pelo PSUR. Deverá ser dada atenção particular à indicação, dosagem, tempo até à manifestação, exposição solar e duração do tratamento. O PSUR anual deverá ser submetido às ANC, para avaliação.
- Além disso, os titulares das AIM deverão submeter ao CHMP uma análise cumulativa das reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, em conjunto com um relatório sobre a eficácia das MMR a implementar na sequência da Decisão da Comissão, no prazo de três anos a partir da mesma.
- Os titulares das AIM devem efectuar um *estudo de vigilância de dermatite de fotocontacto que conduza à hospitalização na Europa, com especial incidência no cetoprofeno tópico e outros AINE tópicos*, de modo a clarificar a incidência de reacções graves de fotossensibilidade associadas a medicamentos tópicos, resultando em hospitalização em diferentes áreas geográficas da Europa, de forma a avaliar possíveis sequelas e o impacto das estratégias de minimização do risco. O projecto de protocolo deverá ser submetido, para revisão pelo CHMP, até ao dia 1 de Dezembro de 2010. Os cronogramas de execução do estudo e relatório final devem ser fornecidos em conjunto com o projecto de protocolo, para aprovação pelo CHMP. Actualizações regulares sobre o progresso do estudo devem ser fornecidas, numa base anual, ao CHMP.
- Deverá ser enviada uma DHPC na sequência da adopção do parecer do CHMP, de acordo com o plano de comunicação acordado.

Eficácia

No que se refere à eficácia do cetoprofeno, os titulares das AIM referiram dados disponíveis publicamente (Patel RK *et al* 1996, Esparza *et al* 2007, Moore *et al.* 1998, Mason *et al.* 2004) que avaliaram a eficácia relativa de cetoprofeno tópico *versus* outros AINE tópicos. Na sequência da revisão destas publicações científicas, o CHMP notou que o cetoprofeno é o único AINE tópico aprovado para a indicação lombalgia aguda. O Comité é de parecer que os dados directos existentes são insuficientes para permitir conclusões sobre a eficácia relativa de AINE individuais em preparações tópicos.

Benefício/risco

Tendo em conta os dados acima apresentados, o CHMP concluiu que existe um risco de fotossensibilidade, em particular de reacções fotoalérgicas, devendo por conseguinte implementar-se MMR. O objectivo das MMR a implementar é assegurar a utilização segura de cetoprofeno tópico em estrita conformidade com a Informação sobre o Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos, reduzindo a fotossensibilidade, em particular as reacções fotoalérgicas. As restrições adicionais incluem a classificação do medicamento como sujeito a receita médica, a comunicação, materiais educacionais (actividades de informação a prescritores, farmacêuticos, fisioterapeutas e doentes) e um DHPC. A eficácia das MMR será revista pelo CHMP no prazo de 3 anos.

O cetoprofeno é utilizado para o alívio da dor no caso de traumatismos ligeiros (entorses, hematomas) e patologias reumatológicas, tendinites superficiais, osteoartrite das pequenas articulações, dor lombar aguda, e flebite pós-escleroterapia no caso de reacção inflamatória intensa. No que se refere à eficácia, os titulares das AIM, nas suas respostas, consideram que existem efeitos clínicos analgésicos e

anti-inflamatórios consistentes e significativos em doentes que utilizam formulações tópicas de cetoprofeno.

O CHMP concluiu que existe o risco de reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, associado ao cetoprofeno, mas que o seu benefício é superior ao seu risco e que o perfil geral de benefício/risco permanece positivo.

Em geral, o perfil de benefício-risco de medicamentos para uso tópico contendo cetoprofeno permanece favorável, devendo manter-se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico, sujeitas às alterações a nível da Informação sobre o Medicamento e condições das Autorizações de Introdução no Mercado.

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A MANUTENÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO SUJEITAS A CONDIÇÕES E PARA AS ALTERAÇÕES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

O Comité, tendo avaliado os dados dos dois inquéritos de farmacovigilância e a reavaliação do perfil de benefício-risco realizados pela França, bem como as respostas dos titulares das AIM às perguntas do CHMP, e o debate em sede do Comité,

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente aos medicamentos para uso tópico contendo cetoprofeno.
- O Comité considerou todos os dados disponíveis submetidos relativos à segurança dos medicamentos que contêm cetoprofeno.
- O Comité concluiu, depois da revisão dos dados disponíveis, que em condições normais de utilização, o cetoprofeno tópico está associado ao risco de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas que podem ser graves.
- O CHMP concluiu também que existe uma incidência rara de co-sensibilização com octocrileno.
- O Comité concluiu que são necessárias medidas de minimização do risco suplementares, com o objectivo de limitar o risco de reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas.
- O CHMP concluiu que a Informação sobre o Medicamento de todos os medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico deve incluir informações de segurança, de modo a abordar as preocupações acima referidas, tendo por conseguinte recomendado alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo. Além disso, deverão ser também implementadas medidas de minimização do risco adicionais relativas a estes medicamentos.
- Tendo em consideração as informações acima referidas, o Comité concluiu que o perfil de benefício/risco dos medicamentos contendo cetoprofeno permanece favorável nas condições normais de utilização.

O CHMP recomendou que as Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I do parecer sejam mantidas e que as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo de formulações tópicas de cetoprofeno sejam alteradas, conforme estabelecido no Anexo III do parecer. As condições das Autorizações de Introdução no Mercado estão identificadas no Anexo IV do presente parecer.