

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MENȚINEREA
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ SUB REZERVA
CONDIȚIILOR ȘI MODIFICĂRILOR REZUMATULUI
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI
PROSPECTULUI PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ
PENTRU MEDICAMENTE**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN KETOPROFEN PENTRU UTILIZARE TOPICĂ (vezi Anexa I)

Ketoprofen este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) care aparține familiei propionicele derivate din acid arilcarboxilic cu efecte analgezice și antipiretice.

Ketoprofenul este utilizat pentru proprietățile sale antipiretice, analgezice și antiinflamatoare prin inhibarea în mod reversibil a enzimelor ciclooxigenază-1 și -2 (COX-1 și COX-2), ceea ce scade producția de precursori ai prostaglandinelor proinflamatoare.

Produsele medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică sunt utilizate pe scară largă, inclusiv sub formă de automedicație, în tratamentul patologiilor minore. Ketoprofenul topic este, în general, prescris, pentru tratamentul simptomatic al traumatismelor minore (entorse, echimoze), tendonitei superficiale, osteoartritei la nivelul articulațiilor mici, durerilor lombare acute și flebitei post-scleroterapeutice în cazul unei reacții inflamatorii intense.

Ketoprofen este disponibil în următoarele formule pentru administrare topică: gel, spray cutanat, cremă, plasture, spumă cutanată și soluție cutanată. În urma aplicării topice, ketoprofenul este absorbit lent prin piele și nu se acumulează semnificativ în organism.

Produsele medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică sunt autorizate în toate statele membre ale SEE, cu excepția Țărilor de Jos, sub diferite denumiri de marcă și sub formă de medicamente generice (vezi Anexa I pentru lista produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică autorizate în UE).

La 9 decembrie 2009, autoritatea franceză competentă (Afssaps) a emis o alertă rapidă informând statele membre, Agenția Europeană pentru Medicamente și Comisia Europeană, în conformitate cu articolul 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, cu privire la decizia sa de a suspenda autorizațiile de punere pe piață ale tuturor produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică în Franța din cauza concluziilor unei evaluări risc/beneficiu la nivel național realizate în perioada 2001 – 2009, care a demonstrat o incidență stabilizată a fotoalergiei în pofida tuturor măsurilor de reducere la minimum a riscului (RMR) aplicate la scară națională și apariția unui nou element ce agravează profilul de siguranță al gelurilor cu ketoprofen (co-sensibilizare cu octocrilenă, un filtru solar chimic care aparține familiei cinamatului inclus în mai multe produse cosmetice și de igienă).

Înainte de efectuarea reevaluării risc/beneficiu în Franța, două studii naționale de farmacovigilență (PV) au fost realizate în acest stat membru.

CHMP a analizat această chestiune în conformitate cu articolul 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, în cadrul reuniunilor plenare ale CHMP din decembrie 2009, ianuarie, mai și iulie 2010.

Siguranța

Ketoprofenul topic este utilizat pe scară largă în întreaga Europă. Există un risc identificat de fotoalergie în cadrul literaturii științifice de specialitate începând din 1983. Primele rapoarte de caz care proveneau din țările mediteraneene au fost urmate ulterior de cazuri în mai multe regiuni europene nordice și în alte țări din afara UE. În paralel cu utilizarea crescută a ketoprofenului topic, există din ce în ce mai multe rapoarte de reacții cutanate adverse (Bagheri et al. 2000). Majoritatea reacțiilor adverse la ketoprofen au fost puse pe seama potențialului său fotoalergic. Fotosensibilitatea cutanată include două tipuri de reacții: fototoxicitate și fotoalergie. Spre deosebire de fototoxicitate, fotoalergia are legătură cu răspunsul imunitar. Fotoalergia este considerată mai puțin frecventă, dar incidența sa nu este cunoscută cu exactitate.

De la lansare, siguranța produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică și, în special, riscul cutanat asociat au fost plasate sub monitorizare atentă datorită apariției reacțiilor grave de fotoalergie în mai multe state membre. Ketoprofenul pentru administrare topică a făcut obiectul a 2 studii naționale în Franța:

- Studiu de farmacovigilență privind efectele cutanate care acoperă perioada 1 martie 1993 - 31 august 1995.
- Extensie a primului studiu care acoperă perioada 31 august 1995 - 3 august 1996.
- Studiu de farmacovigilență realizat în perioada 1 septembrie 1996 - 31 august 2000.

Cele 2 studii naționale au determinat punerea în aplicare, la nivel național, a numeroase măsuri RMR, cum ar fi modificări ale Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) și prospectului, comunicare directă către cadrele medicale (CDCM), casetă de atenționare și adăugarea unei pictograme pe ambalaj. Cu toate acestea, raportarea reacțiilor de fotosensibilitate a persistat în pofida acestor măsuri RMR ample, ceea ce a condus la o reevaluare a raportului risc/beneficiu în Franța. Datele de siguranță prezentate de liderul de marcă din Franța pentru perioada de reevaluare (respectiv, de la 1 ianuarie 2001 la 31 ianuarie 2009) au raportat 371 de cazuri (corespunzând unui număr de 467 RA). 229 de cazuri au fost considerate grave. Dintre cele 467 RA, 386 aparțin clasei de sisteme și organe (CSO) „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat”, 257 din acestea (67%) fiind grave. Fotoalergia a fost cea mai frecventă RA cutanată și reprezintă 44% din reacțiile cutanate grave. În plus, datele de siguranță au indicat că se poate produce dermatită fotoalergică de contact chiar dacă afară este cețos. Această reacție adversă, chiar dacă rară, a fost gravă în majoritatea cazurilor, conducând la spitalizare și întreruperea lucrului. De asemenea, în timpul acestei reevaluări risc/beneficiu a fost identificat un nou risc de co-sensibilizare cu octocrilena. Octocrilena este un filtru solar chimic care aparține familiei cinamatului inclus în mai multe produse cosmetice și de îngrijire, cum ar fi șampon, loțiune după ras, geluri de duș și de baie, creme de piele, rujuri de buze, creme anti-îmbătrânire, demachiante, sprayuri de păr, pentru întârzierea fotodegradării.

Pe baza datelor prezentate, și așa cum o recunosc deținătorii autorizațiilor de punere pe piață înșiși, CHMP a concluzionat că există un risc de reacții de fotosensibilitate asociat cu utilizarea formulelor topice de ketoprofen, în special un risc de reacții fotoalergice.

CHMP remarcă, de asemenea, că incidentele de fotosensibilitate în cazul terapiei cu ketoprofen topic apar în urma fotodegradării ketoprofenului în sine prin intermediul radiațiilor UV, chiar și în condiții de soare cu ceață. Această reacție adversă este rară și poate fi gravă în unele cazuri, conducând la spitalizare, întreruperea lucrului și imunizare permanentă din cauza mecanismului imunologic al fotoalergiei.

Unele state membre au aplicat măsuri RMR precum modificări ale RCP-ului și prospectului (punctele 4.3, 4.4, 4.8), pictogramă pe ambalajul secundar și pe tub, comunicări CDCM, comunicate de presă și modificări ale statutului de eliberare pe bază de prescripție. Eficacitatea acestor măsuri RMR a fost evaluată în unele țări, iar concluziile privind eficiența măsurilor respective variază de la un stat membru la altul. De exemplu, în Franța, autoritatea națională competentă a concluzionat că se înregistrează o persistență a reacțiilor de fotosensibilitate timp de ani de zile, în pofida măsurilor aplicate la nivel național. Dimpotrivă, alte autorități competente sprijină poziția deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) menționând că măsurile RMR luate au succes. Cu toate acestea, CHMP a remarcat că, în majoritatea statelor membre, măsurile RMR nu au fost aplicate coerent și, prin urmare, nu sunt disponibile date similare privind eficacitatea acestor măsuri.

Unii DAPP care au prezentat răspunsuri la listele de întrebări ale CHMP sau care au participat la explicațiile verbale ale CHMP au fost de părere că măsurile RMR luate au fost eficiente în întreaga Europă și că sunt dispuși să aplice măsuri suplimentare.

Pe baza datelor evaluate, CHMP a concluzionat că există, de asemenea, riscul unei reacții asociate care poate apărea în cazul utilizării de octocrilena.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață consideră că incidența unei astfel de co-sensibilizări este necunoscută și se preconizează a fi scăzută pe baza numărului de rapoarte public disponibile (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009) în prezent; prin urmare, DAPP nu au propus nicio măsură care să soluționeze acest motiv de îngrijorare. Comitetul nu sprijină poziția DAPP și, prin urmare, consideră că este necesară soluționarea acestui motiv de îngrijorare prin măsuri RMR, în special prin introducerea unei atenționări în RCP.

Pe baza datelor menționate mai sus, CHMP recomandă măsuri RMR și condiții la autorizațiile de punere pe piață ale produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică care să soluționeze problemele de siguranță legate de fotosensibilitate, incluzând reacțiile fotoalergice și riscul de co-sensibilizare cu octocrilena.

Prin urmare, în acest sens, CHMP este de părere că trebuie puse în aplicare unele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, armonizate pe întreg teritoriul Europei, după cum urmează:

- Activități curente de reducere la minimum a riscului: **Modificarea RCP-ului, etichetării și prospectului**

- a. Secțiunea *Contraindicații* din RCP trebuie să conțină următoarele:
 - i. antecedente de reacții de fotosensibilitate
 - ii. reacții de hipersensibilitate cunoscute, cum ar fi simptome de astm, rinită alergică la ketoprofen, fenofibrat, acid tiaprofenic, acid acetilsalicilic sau la alți AINS
 - iii. antecedente de alergie cutanată la ketoprofen, acid tiaprofenic, fenofibrat sau blocanți UV ori parfumuri
 - iv. expunere la soare, chiar și în cazul unor condiții de ceață, incluzând lumină UV de la solar, în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după întreruperea acestuia
- b. Secțiunea *Atenționări și precauții* din RCP trebuie să conțină următoarele:
 - i. Mâinile trebuie spălate temeinic după fiecare aplicare a produsului.
 - ii. Tratamentul trebuie întrerupt imediat după apariția unei reacții la nivelul pielii, incluzând reacții cutanate după aplicarea concomitentă de produse care conțin octocrilenă
 - iii. Se recomandă protejarea zonelor tratate prin purtarea de îmbrăcăminte pe întreaga durată a aplicării produsului și timp de două săptămâni după întreruperea tratamentului pentru a evita riscul de fotosensibilizare.
- c. Secțiunea *Reacții adverse* din RCP trebuie să conțină următoarele:
 - i. Reacții locale la nivelul pielii, precum eritem, prurit și senzații de arsură.
 - ii. S-au produs rar cazuri de reacții mai severe, precum eczemă buloasă sau flictenulară care se poate răspândi sau deveni generalizată.
 - iii. Reacții de hipersensibilitate.
 - iv. Reacții dermatologice: fotosensibilizare
- d. Introducerea unei pictograme pe cutia exterioară și pe ambalajul primar
- e. Introducerea unei atenționări pe cutia exterioară și pe ambalajul primar
 - i. Nu expuneți zonele tratate la lumina soarelui (nici măcar în condiții de ceață), inclusiv la radiații UV de la solar, în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după întreruperea acestuia
- f. Prospectul trebuie modificat în conformitate cu modificările RCP-ului de mai sus (vezi Anexa III).

- Condiții la autorizațiile de punere pe piață:

- a. Statut juridic: Articolul 71 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE prevede ca produsele care pot prezenta un pericol în mod direct sau indirect, chiar și atunci când sunt utilizate corect, dacă se utilizează fără supraveghere medicală, să se elibereze pe bază de prescripție medicală. CHMP este de părere că este necesar să se limiteze tratamentul doar la acei pacienți care au cu adevărat nevoie de această terapie și, prin urmare, să se permită informarea pacienților în legătură cu utilizarea adecvată a acestui medicament de către cadrele medicale. Acest lucru se poate realiza doar prin eliberarea pe bază de prescripție medicală. Prin urmare, CHMP recomandă ca produsele medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică să se elibereze pe bază de prescripție medicală ca parte a condițiilor la APP.
- b. Activități suplimentare de reducere la minimum a riscului:
 - i. Comunicări periodice (care se vor repeta de două ori pe an); comunicare CDCM care raportează riscul de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice, ce va fi trimisă medicilor, inclusiv dermatologilor, medicilor generaliști (MG), reumatologilor, farmaciștilor și fizioterapeuților;
 - ii. Implicarea farmaciștilor: materiale educaționale care vor fi furnizate pacienților atunci când formulele topice de ketoprofen sunt eliberate de farmacist;
 - iii. Comunicări țintă privind riscurile de reacții de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice, asociate cu ketoprofenul topic (de exemplu, site-urile web ale asociațiilor științifice, reviste ale medicilor);
 - iv. Listă de verificare de utilizat de către medicii care prescriu medicamentul pentru evaluarea nivelului de înțelegere, a cunoașterii, a atitudinilor și/sau a comportamentelor sigure dorite în legătură cu riscurile (de exemplu, expunere la soare, spălarea mâinilor etc.);
 - v. Informații adresate direct pacientului (comunicat de presă periodic pe site-urile web ale autorităților naționale competente (ANC)).

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să aplice programul educațional pentru cadrele medicale care trebuie să fie în conformitate cu celelalte măsuri RMR. Versiunile preliminare ale acestui program vor fi trimise autorităților naționale competente de către DAPP la patru săptămâni după notificarea deciziei Comisiei. Programul complet va fi stabilit împreună cu autoritățile naționale competente.

CHMP consideră că din condițiile la autorizațiile de punere pe piață trebuie să facă parte măsurători ale eficacității activităților de reducere la minimum a riscului menționate mai sus, precum și un studiu de siguranță post-autorizare, după cum urmează:

- Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte RPAS-uri cu periodicitate anuală. Aceste RPAS-uri trebuie să includă o prezentare generală și o analiză specifică a reacțiilor de fotosensibilitate, incluzând reacțiile fotoalergice. Aceste reacții trebuie prezentate cumulativ și pe perioada de timp vizată de RPAS. O atenție deosebită trebuie acordată indicației, dozajului, timpului până la declanșare, expunerii la soare și duratei tratamentului. RPAS-ul anual trebuie prezentat ANC pentru evaluare.
- În plus, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață sunt obligați, în decurs de 3 ani de la decizia Comisiei, să prezinte CHMP o analiză cumulativă a reacțiilor de fotosensibilitate, incluzând reacțiile fotoalergice, împreună cu un raport privind eficacitatea măsurilor RMR care vor fi aplicate în urma deciziei Comisiei.
- DAPP trebuie să efectueze un *studiu de supraveghere privind dermatita de fotocontact care conduce la spitalizare în Europa, cu un accent special pe ketoprofenul topic și alte produse AINS topice*, pentru a clarifica incidența reacțiilor severe de fotosensibilitate asociate cu medicațiile topice ce conduc la spitalizare în diferite zone geografice ale Europei, pentru a evalua posibilele sechele și pentru a analiza impactul strategiilor de reducere la minimum a riscului. Proiectul de protocol trebuie prezentat CHMP spre analiză până la 1 decembrie 2010. Termenele pentru realizarea studiului și raportul final trebuie prezentate împreună cu proiectul de protocol pentru a obține acordul CHMP. Actualizări periodice ale desfășurării studiului trebuie prezentate anual CHMP.
- O comunicare CDCM trebuie trimisă în urma adoptării avizului CHMP în conformitate cu planul de comunicare stabilit.

Eficacitatea

În ceea ce privește eficacitatea ketoprofenului, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au făcut trimitere la datele disponibile public (Patel RK et al 1996, Esparza et al 2007, Moore et al. 1998, Mason et al. 2004) care evaluau eficacitatea relativă a ketoprofenului topic față de alte produse AINS topice. La analizarea acestor publicații științifice, CHMP a remarcat că ketoprofenul este singurul AINS topic aprobat în indicația de dureri lombare acute. Comitetul consideră că nu există date directe suficiente care să permită emiterea de concluzii privind eficacitatea relativă a produselor AINS individuale în preparatele topice.

Raportul risc/beneficiu

Având în vedere datele de mai sus, CHMP a concluzionat că există un risc de fotosensibilitate, în special de reacții fotoalergice, și, prin urmare, trebuie aplicate măsuri RMR. Scopul măsurilor RMR care trebuie aplicate este de a garanta utilizarea în siguranță a ketoprofenului topic în strictă conformitate cu informațiile despre produs, etichetarea și prospectul propuse prin reducerea fotosensibilității, în special a reacțiilor fotoalergice. Restricțiile suplimentare includ un statut de eliberare exclusiv pe bază de prescripție medicală, comunicarea, materiale educaționale (activități de informare pentru medicii care prescriu medicamentul, farmaciști, fizioterapeuți și pacienți) și o comunicare CDCM. Eficacitatea măsurilor RMR va fi evaluată de CHMP peste 3 ani.

Ketoprofen este utilizat pentru ameliorarea durerii pacienților cauzate de afecțiuni traumatologice (entorse, echimoze) și reumatologice minore, tendonită superficială, osteoartrită la nivelul articulațiilor mici, dureri lombare acute și flebită post-scleroterapeutică în cazul unei reacții inflamatorii intense. În ceea ce privește eficacitatea, în răspunsurile lor, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață consideră că există efecte clinice analgezice și antiinflamatoare semnificative și constante la pacienții care utilizează formulele topice de ketoprofen.

CHMP a concluzionat că există riscul reacțiilor de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice, asociate ketoprofenului, dar că beneficiul este mai mare decât riscul și că raportul general risc/beneficiu rămâne pozitiv.

În general, profilul risc/beneficiu al produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru utilizare topică rămâne favorabil, iar autorizațiile de punere pe piață ale produselor care conțin ketoprofen pentru administrare topică trebuie menținute sub rezerva modificărilor aduse informațiilor despre produs și a condițiilor la autorizațiile de punere pe piață.

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MENȚINEREA
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ SUB REZERVA CONDIȚIILOR ȘI
MODIFICĂRILOR REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI**

Comitetul a analizat datele din 2 studii franceze de farmacovigilență, reevaluarea risc/beneficiu a autorităților franceze, răspunsurile DAPP la întrebările CHMP și dezbaterile din cadrul comitetului,

Întrucât,

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică.
- Comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate referitoare la siguranța produselor care conțin ketoprofen.
- Comitetul a concluzionat, după evaluarea datelor disponibile, că, în condiții normale de utilizare, ketoprofenul topic este asociat cu un risc de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice care pot fi grave.
- De asemenea, CHMP a concluzionat că există o incidență rară a co-sensibilizării cu octocrilenă.
- Comitetul concluzionează că sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru a limita riscul de reacții de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice.
- CHMP a concluzionat că informațiile despre produs ale tuturor produselor topice ce conțin ketoprofen pentru administrare topică trebuie să includă informații privind siguranța care să abordeze motivele de îngrijorare de mai sus și, prin urmare, a recomandat modificări la punctele relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului. De asemenea, trebuie aplicate măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru aceste produse.
- Având în vedere constatările de mai sus, comitetul a concluzionat că raportul risc/beneficiu al produselor medicamentoase care conțin ketoprofen rămâne favorabil în condiții normale de utilizare.

CHMP a recomandat menținerea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate produsele medicamentoase menționate în Anexa I la aviz și modificarea punctelor relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului pentru formulele topice de ketoprofen, după cum se prevede în Anexa III la aviz. Condițiile emiterii autorizațiilor de punere pe piață sunt identificate în Anexa IV la prezentul aviz.