

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZACHOVANIA POVOLENÍ
NA UVEDENIE NA TRH PODLIEHAJÚCICH PODMIENKAM,
ZMENÁM A DOPLNENIAM V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH
VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU
AGENTÚROU PRE LIEKY**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH KETOPROFÉN NA LOKÁLNE POUŽITIE (pozri prílohu I)

Ketoprofén je nesteroidný protizápalový liek (NSAID), ktorý patrí do skupiny propioník odvodených od kyseliny arylkarboxylovej s analgetickými a antipyretickými účinkami.

Ketoprofén sa používa pre antipyretické, analgetické a protizápalové vlastnosti; reverzibilne inhibuje enzýmy cyklooxygenázu-1 a -2 (COX-1 a COX-2), čím sa znižuje tvorba prozápalových prekurzorov prostaglandínu.

Lieky obsahujúce ketoprofén na lokálne použitie sa bežne používajú pri liečbe menej závažných patologických stavov vrátane samoliečby. Ketoprofén na lokálne použitie sa zvyčajne predpisuje na symptomatickú liečbu menej závažnej traumy (vyvrtnutie, krvný výron), povrchovej tendonitídy, osteoartritídy malých kĺbov, akútnej bolesti v krížoch a postskleroterapeutickej flebitídy v prípade intenzívnej zápalovej reakcie.

Ketoprofén na lokálne použitie je dostupný v nasledujúcich formách: gél, dermálna aerodisperzia, krém, náplasť, dermálna pena a dermálny roztok. Ketoprofén sa po lokálnej aplikácii pomaly absorbuje cez kožu a v tele sa výrazne neukladá.

Lieky obsahujúce ketoprofén na lokálne použitie sú povolené vo všetkých členských štátoch EHP okrem Holandska pod rôznymi obchodnými názvami a ako generiká (pozri prílohu I k zoznamu liekov obsahujúcich ketoprofén na lokálne použitie povolených v EÚ).

Príslušný úrad vo Francúzsku (Afssaps) vydal 9. decembra 2009 v súlade s postupom odporúčaným v článku 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení rýchlu výzvu informujúcu členské štáty, Európsku agentúru pre lieky a Európsku komisiu o svojom rozhodnutí dočasne zrušiť vo Francúzsku povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce ketoprofén na lokálne použitie vzhľadom na závery vnútroštátneho hodnotenia prínosu a rizika, ktoré sa uskutočnilo v období od roku 2001 do roku 2009 a preukázalo stabilizovaný výskyt fotoalergie napriek vnútroštátne zavedeným opatreniam na minimalizáciu rizika a výskyt nového prvku zhoršujúceho profil bezpečnosti ketoprofénových gélov (kosenzibilizácia oktokrylénom, chemickým slnečným filtrom zo skupiny cinamátov, ktoré sa používajú v niektorých kozmetických a hygienických produktoch).

Pred prehodnotením prínosu a rizika vo Francúzsku sa v tomto členskom štáte uskutočnili dva vnútroštátne prieskumy dohľadu nad liekmi. Výbor CHMP posudzoval túto záležitosť počas plenárnych schôdzí výboru CHMP v decembri 2009, v januári, máji a júli 2010 v súlade s postupom odporúčaným v článku 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Bezpečnosť

Lokálny ketoprofén sa bežne používa v celej Európe. Zistilo sa riziko fotoalergie, ktoré sa uvádza v odbornej literatúre od roku 1983. Prvé prípadové hlásenia pochádzali zo stredomorských krajín a po nich nasledovali prípady vo viacerých severoeurópskych oblastiach a v ďalších krajinách mimo Európskej únie. Paralelne so zvyšujúcim sa používaním lokálneho ketoprofénu sa množia hlásenia o nežiaducich kožných reakciách (Bagheri et al. 2000). Väčšina nežiaducich účinkov ketoprofénu sa pripisovala jeho fotoalergickému potenciálu. Fotosenzitivita kože zahŕňa dva typy reakcií: fototoxicitu a fotoalergiu. Fototoxicita sa nespája s imunitnou reakciou, ale fotoalergia je s ňou spojená. Fotoalergia sa považuje za menej častú, no jej presný výskyt nie je známy.

Od uvedenia liekov obsahujúcich ketoprofén na lokálne použitie na trh sa bezpečnosť a najmä súvisiace kožné riziko dôkladne sledovalo v dôsledku výskytu závažných fotoalergických reakcií v niekoľkých

členských štátoch. Ketoprofén na lokálne použitie bol predmetom dvoch vnútroštátnych prieskumov vo Francúzsku:

- prieskum dohľadu nad liekmi, ktorý sa týkal kožných účinkov, v období od 1. marca 1993 do 31. augusta 1995,
- rozšírenie prvého prieskum zahŕňajúce obdobie od 31. augusta 1995 do 3. augusta 1996,
- prieskum dohľadu nad liekmi uskutočnený v období od 1. septembra 1996 do 31. augusta 2000.

Tieto dva vnútroštátne prieskumy viedli k zavedeniu mnohých opatrení na minimalizáciu rizík na vnútroštátnej úrovni, napríklad k zmenám v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov, priameho oznámenia zdravotníckym odborníkom (DHPC), rámčeku s upozornením a pridaniu piktogramu na obale. Hlásenia o fotosenzitívnych reakciách však napriek týmto rozsiahlym opatreniam na minimalizáciu rizík pretrvávali, čo viedlo vo Francúzsku k prehodnoteniu pomeru prínosu a rizika. Údaje o bezpečnosti, ktoré sa predložili v súvislosti so značkovým liekom vo Francúzsku počas obdobia prehodnocovania (od 1. januára 2001 do 31. januára 2009), zahŕňali 371 prípadov (čo zodpovedá 467 nežiaducim udalostiam). Dvestodvadsaťdeväť prípadov sa považovalo za závažné prípady. Zo 467 nežiaducich udalostí patrí 386 k SOC (poruchám kože a podkožného tkaniva) a 257 z nich (67 %) bolo závažných. Najčastejšou kožnou nežiaducou udalosťou bola fotoalergia, ktorá predstavuje 44 % závažných kožných reakcií. Z údajov o bezpečnosti tiež vyplynulo, že fotoalergická kontaktná dermatitída v dôsledku ketoprofénovej liečby sa môže vyskytnúť aj pri zamračenom počasí. Hoci bola táto nežiaduca reakcia zriedkavá, vo väčšine prípadov mala závažný charakter a viedla k hospitalizácii a práceneschopnosti. Počas tohto prehodnocovania prínosu a rizika sa tiež zistilo nové riziko kosenzibilizácie oktokrylénom. Oktokrylén je chemický slnečný filter zo skupiny cinamátov, ktoré sa na oddialenie fotodegradácie pridávajú do niektorých kozmetických a ošetrovacích produktov, ako sú napríklad šampóny, vody po holení, sprchovacie a kúpeľové gély, kožné krémy, rúže, krémy proti vráskam, prípravky na odstránenie mejkapu a vlasové spreje.

Výbor CHMP na základe predložených údajov dospel k záveru, že pri aplikácii ketoprofénových zmesí na lokálne použitie vzniká riziko fotosenzitívnych reakcií, najmä riziko fotoalergických reakcií, čo uznali aj držitelia povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP tiež poznamenal, že prípady fotosenzitivity pri lokálnej ketoprofénovej liečbe sa vyskytujú po fotodegradácii ketoprofénu samotného prostredníctvom UV žiarenia aj v prípade zamračeného počasia. Táto nežiaduca reakcia je zriedkavá a v niektorých prípadoch môže byť závažná a viesť k hospitalizácii, práceneschopnosti a trvalej imunizácii v dôsledku imunologického mechanizmu fotoalergie.

Niektoré členské štáty zaviedli opatrenia na minimalizáciu rizík, napríklad úpravy v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov (časť 4.3, 4.4, 4.8), piktogram na vonkajšom obale a tube, DHPC, tlačovú správu a zmeny v predpisovaní lieku. V niektorých krajinách sa skúmala účinnosť týchto opatrení na minimalizáciu rizík a závery o ich účinnosti sú v členských štátoch rôzne. Napríklad príslušný vnútroštátny úrad vo Francúzsku dospel k záveru, že fotosenzitívne reakcie pretrvávajú roky napriek opatreniam zavedeným na vnútroštátnej úrovni. Iné príslušné úrady však podporujú postoj držiteľov povolenia na uvedenie na trh a uvádzajú, že uskutočnené opatrenia na minimalizáciu rizika sú úspešné. Výbor CHMP však poznamenal, že opatrenia na minimalizáciu rizík sa vo väčšine členských štátov neuplatňovali zhodne, preto nie sú dostupné podobné údaje o účinnosti takýchto opatrení.

Niektorí držitelia povolení na uvedenie na trh, ktorí predložili odpovede na zoznam otázok výboru CHMP alebo poskytli výboru CHMP ústne vysvetlenie, zastávali názor, že uskutočnené opatrenia na minimalizáciu rizík sú účinné v celej Európe a prejavili ochotu zaviesť ďalšie opatrenia.

Výbor CHMP na základe vyhodnotených údajov dospel k záveru, že existuje aj riziko reakcie spojenej s oktokrylénom.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh zastávajú názor, že výskyt takejto kosenzibilizácie nie je známy a predpokladá sa, že podľa počtu hlásení, ktoré sú dosiaľ dostupné na verejnej doméne, bude nízky (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009); držitelia povolenia na uvedenie na trh preto nenavrhlí nijaké opatrenie na vyriešenie tejto výhrady. Výbor nepodporuje stanovisko držiteľov povolenia na uvedenie na trh, a preto zastáva názor, že táto výhrada sa musí vyriešiť prostredníctvom opatrení na minimalizáciu rizík, najmä uvedením upozornenia v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Výbor CHMP na základe uvedených údajov odporúča opatrenia na minimalizáciu rizík a podmienky v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ketoprofén na lokálne použitie, aby sa vyriešili otázky bezpečnosti fotosenzitivity vrátane fotoalergických reakcií a rizika kosenzibilizácie oktokrylénom.

Výbor CHMP preto zastáva názor, že sa majú zaviesť niektoré ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika harmonizované v celej Európe, a to:

- **Bežné činnosti na minimalizáciu rizika: Zmena v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov**

- a. Časť Kontraindikácie v súhrne charakteristických vlastností lieku má obsahovať:
 - i. anamnézu fotocitlivých reakcií,
 - ii. známe reakcie z precitlivenosti, napríklad príznaky astmy, alergickú rinitídu v dôsledku ketoprofenu, fenofibrátu, kyseliny tiaprofénovej, kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID,
 - iii. anamnézu kožnej alergie na ketoprofén, kyselinu tiaprofénovú, fenofibrát, UV blokátor alebo parfumy,
 - iv. expozíciu slnku aj v prípade zamračeného počasia vrátane UV svetla v soláriu počas liečby a dva týždne po jej ukončení,
- b. Časť Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní v súhrne charakteristických vlastností lieku má obsahovať:
 - i. Po každej aplikácii produktu je potrebné dôkladne si umyť ruky.
 - ii. Keď vznikne akákoľvek kožná reakcia vrátane kožných reakcií po súbežnej aplikácii produktov obsahujúcich oktokrylén, liečba sa musí ihneď ukončiť.
 - iii. Odporúča sa chrániť oštetrené oblasti nosením odevu počas celého obdobia aplikácie produktu a dva týždne po jej ukončení, aby sa zabránilo riziku fotosenzibilizácie.
- c. Časť Nežiaduce účinky v súhrne charakteristických vlastností lieku má obsahovať:
 - i. Miestne kožné reakcie, napríklad erytém, pruritus a pocit pálenia.
 - ii. Zriedkavo sa vyskytli prípady závažnejších reakcií, napríklad bulózne alebo flyktenózne ekzém, ktorý sa môže šíriť alebo sa vyskytuje na celom tele.
 - iii. Reakcie z precitlivenosti.
 - iv. Dermatologické: fotosenzibilizácia.
- d. Uvedenie piktogramu na vonkajšom obale a na obale, v ktorom sa liek bezprostredne nachádza.
- e. Uvedenie upozornenia na vonkajšom obale a na obale, v ktorom sa liek bezprostredne nachádza.
 - i. Oštetrené oblasti počas liečby a dva týždne po jej ukončení nevystavujte slnečnému svetlu (ani pri zamračenom počasi) vrátane UV svetla v soláriu.
- f. Písomná informácia pre používateľov sa má zmeniť a doplniť podľa uvedených zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku (pozri prílohu III).

- **Podmienky povolení na uvedenie na trh:**

- a. **Právny stav:** Článok 71 ods. 1 smernice 2001/83/ES uvádza, že produkty, ktoré môžu predstavovať priamo alebo nepriamo nebezpečenstvo, sú viazané na lekárske predpis aj keď sa používajú správne, ak sa užívajú bez lekárskeho dozoru. Výbor CHMP zastáva názor, že liečba sa má obmedziť len na tých pacientov, ktorí túto terapiu skutočne potrebujú, a preto treba umožniť, aby zdravotnícki odborníci informovali pacientov o náležitom používaní tohto lieku. To sa môže dosiahnuť len predpisovaním lieku. Výbor CHMP preto odporúča, aby bol výdaj liekov obsahujúcich ketoprofén na lokálne použitie viazaný na lekárske predpis ako súčasť podmienok pre povolenia na uvedenie na trh.
- b. **- Ďalšie činnosti na minimalizáciu rizika:**
 - i. Pravidelná komunikácia (má sa opakovať dvakrát ročne); hlásenia DHPC o riziku fotosenzibilizácie vrátane fotoalergických reakcií sa majú zasielať lekárom vrátane dermatológov, všeobecných lekárov, reumatológov, lekárnikov a fyzioterapeutov.
 - ii. Úloha lekárnikov: keď lekárnik vydá lieky obsahujúce ketoprofén na lokálne použitie, poskytne pacientom vzdelávací materiál;
 - iii. Cieľová komunikácia týkajúca sa rizika fotosenzitívnych reakcií vrátane fotoalergických reakcií spojených s lokálnym ketoprofénom (napr. webové stránky vedeckých spoločností, časopisy pre zdravotníckych odborníkov);
 - iv. Kontrolné zoznamy, ktoré majú používať lekári predpisujúci liek na posúdenie vplyvu, poznatkov, postojov a/alebo žiaduceho správania týkajúceho sa bezpečnosti vzhľadom na riziká (napr. expozícia slnku, umývanie rúk atď.);
 - v. Informácie priamo určené pacientovi (pravidelné komuniké pre tlač na webových stránkach príslušných vnútroštátnych úradov).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh majú zaviesť vzdelávací program pre zdravotníckych odborníkov, ktorý má byť v súlade s inými opatreniami na minimalizáciu rizika. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložia návrhy takéhoto programu príslušným vnútroštátnym úradom štyri týždne po oznámení o rozhodnutí Komisie. Úplný program schvália príslušné vnútroštátne úrady.

Výbor CHMP zastáva názor, že súčasťou podmienok povolení na uvedenie na trh by mali byť nasledujúce opatrenia účinnosti uvedených činností na minimalizáciu rizika a tiež štúdiá skúmajúca bezpečnosť po povolení lieku:

- Držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú každý rok predložiť periodicky aktualizovaný rozbor bezpečnosti lieku. Tieto periodicky aktualizované rozbor bezpečnosti lieku majú obsahovať špecifický prehľad a analýzu fotosenzitívnych reakcií vrátane fotoalergických reakcií. Tieto reakcie sa majú prezentovať súhrnne a za obdobie, ktoré zahŕňa periodicky aktualizovaný rozbor bezpečnosti lieku. Mimoriadna pozornosť sa má venovať indikácii, dávkovaniu, času do nástupu reakcií, expozícii slnku a dĺžke liečby. Každoročný periodicky aktualizovaný rozbor o bezpečnosti lieku sa má predložiť na posúdenie príslušným vnútroštátnym úradom.
- Od držiteľov povolenia na uvedenie na trh sa tiež vyžaduje, aby do troch rokov po rozhodnutí Komisie predložili výboru CHMP súhrnnú analýzu fotosenzitívnych reakcií vrátane fotoalergických reakcií spolu so správou o účinnosti opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré sa majú zaviesť po rozhodnutí Komisie.
- Držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú uskutočniť *štúdiu zameranú na sledovanie fotokontaktnej dermatitídy vedúcej k hospitalizácii v Európe so špeciálnym zameraním na lokálny ketoprofén a iné lokálne NSAID* na objasnenie výskytu závažných fotosenzitívnych reakcií spojených s lokálnou liečbou vedúcou k hospitalizácii v rôznych geografických oblastiach Európy, aby sa určili možné dôsledky a aby sa stanovil vplyv stratégií na minimalizáciu rizík. Návrh protokolu sa má predložiť výboru CHMP na preskúmanie do 1. decembra 2010. Časový harmonogram uskutočnenia štúdie a vyhotovenia záverečnej správy sa má predložiť spolu s návrhom protokolu na schválenie výborom CHMP. Výboru CHMP sa majú každý rok predložiť pravidelné aktualizácie postupu štúdie.
- Po prijatí stanoviska výboru CHMP sa má poslať DHPC podľa schváleného komunikačného plánu.

Účinnosť

Pokiaľ ide o účinnosť ketoprofénu, držiteľia povolenia na uvedenie na trh sa odvolali na verejne dostupné údaje (Patel RK a kol. 1996, Esparza a kol. 2007, Moore a kol. 1998, Mason a kol. 2004) hodnotiace relatívnu účinnosť lokálneho ketoprofénu v porovnaní s inými lokálnymi NSAID. Po preskúmaní týchto vedeckých publikácií výbor CHMP poznamenal, že ketoprofén je jediný lokálny NSAID povolený pre indikáciu akútna bolesti v dolnej časti chrbta. Výbor zastáva názor, že priame údaje umožňujúce vyvodiť závery o relatívnej účinnosti jednotlivých NSAID v lokálnych prípravkoch nie sú dostatočné.

Prínos/riziko

Výbor CHMP vzhľadom na uvedené údaje dospel k záveru, že existuje riziko fotosenzitivity pri určitých fotoalergických reakciách, a preto sa majú zaviesť opatrenia na minimalizáciu rizík. Cieľom zavedenia opatrení na minimalizáciu rizík je zaistiť bezpečné používanie lokálneho ketoprofénu v prísnom súlade s navrhnutou informáciou o produkte, označením na obale a písomnou informáciou pre používateľov znížením fotosenzitivity pri určitých fotoalergických reakciách. K ďalším obmedzeniam patrí výdaj lieku len na lekársky predpis, komunikácia, vzdelávacie materiály (informačné činnosti pre lekárov predpisujúcich liek, pre lekárnikov, fyzioterapeutov a pacientov) a DHPC. Výbor CHMP bude kontrolovať účinnosť na minimalizáciu rizík počas troch rokov.

Ketoprofén sa u pacientov používa na zmiernenie bolesti pri menej závažných traumách (vyvrtnutie, krvný výron) a pri reumatologických stavoch, pri povrchovej tendinitíde, osteoartritíde malých kĺbov, akútnej bolesti v krížoch a postskleroterapeutickej flebitíde v prípade intenzívnej zápalovej reakcie. Pokiaľ ide o účinnosť, držiteľia povolenia na uvedenie na trh vo svojej odpovedi usudzujú, že v prípade pacientov používajúcich lokálne ketoprofény zmesi majú tieto lieky ucelený výrazný analgetický a protizápalový klinický účinok.

Výbor CHMP dospel k záveru, že existuje riziko fotosenzitívnych reakcií vrátane fotoalergických reakcií spojených s ketoprofénom, ale prínos prevyšuje riziko a celkový pomer prínosu a rizika ostáva pozitívny.

Celkový profil prínosu a rizika liekov obsahujúcich ketoprofén na lokálne použitie ostáva priaznivý a povolenia na uvedenie na trh pre produkty obsahujúce ketoprofén na lokálne použitie sa majú

zachovať a dodržať zmeny a doplnenia v informácii o produkte a v podmienkach pre povolenia na uvedenie na trh.

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZACHOVANIA POVOLENÍ NA UVEDENIE
NA TRH PODLIEHAJÚCICH PODMIENKAM, ZMENÁM A DOPLNENIAM
V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA
OBALE A PÍSUMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV**

Výbor vzal do úvahy údaje z dvoch prieskumov dohľadu nad liekmi uskutočnených vo Francúzsku, prehodnotenie prínosu a rizika uskutočnené vo Francúzsku, odpovede držiteľov povolenia na uvedenie na trh na otázky výboru CHMP a diskusie v rámci výboru.

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky obsahujúce ketoprofén na lokálne použitie,
- výbor vzal do úvahy všetky predložené dostupné údaje o bezpečnosti produktov obsahujúcich ketoprofén,
- výbor po preskúmaní dostupných údajov dospel k záveru, že lokálny ketoprofén je za normálnych podmienok použitia spojený s rizikom fotosenzitivity vrátane fotoalergických reakcií, ktoré môžu byť závažné,
- výbor CHMP dospel tiež k záveru, že výskyt kosenzibilizácie oktokrylénom je zriedkavý,
- výbor dospel k záveru, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík s cieľom obmedziť riziko fotocitlivých reakcií vrátane fotoalergických reakcií,
- výbor CHMP dospel k záveru, že informácia o produkte pre všetky lokálne produkty obsahujúce ketoprofén na lokálne použitie by mala obsahovať informácie o bezpečnosti, aby sa vyriešili uvedené výhrady, a preto odporučil zmeny a doplnenia v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov; okrem toho je potrebné zaviesť ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika týkajúce sa týchto produktov,
- výbor vzhľadom na uvedené zistenia dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ketoprofén ostáva priaznivý za normálnych podmienok použitia.

Výbor CHMP odporučil zachovať povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I k stanovisku a zmeniť a doplniť príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov pre lokálne zmesi ketoprofénu uvedené v prílohe III k stanovisku. Podmienky povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe IV k tomuto stanovisku.