

## **BILAGA II**

**EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS VETENSKAPLIGA  
SLUTSATSER OCH SKÄL TILL FORTSATT GODKÄNNANDE FÖR  
FÖRSÄLJNING PÅ VISSA VILLKOR OCH ÄNDRING AV  
PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN**

## **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER**

### **ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV KETOPROFENINNEHÅLLANDE LÄKEMEDEL FÖR UTVÄRTE BRUK (se bilaga I)**

Ketoprofen hör till de icke-steroida antiinflammatoriska läkemedlen (NSAID) som ingår i propiongruppen, är härlett ur arylkarboxylsyra och har analgetisk och antipyretisk effekt.

Ketoprofen används för sina antipyretiska, analgetiska och antiinflammatoriska egenskaper, som bygger på att ketoprofen hämmar enzymerna cyklooxygenas-1 och -2 (COX-1 och COX-2) reversibelt, vilket minskar produktionen av proinflammatoriska prostaglandinprekursorer.

Ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk har bred användning, bland annat för självmedicinering, vid behandling av lindrigare sjukdomstillstånd. Utvärtes ketoprofen förskrivs i allmänhet för symtomatisk behandling av mindre trauman (distorsioner, blåmärken), ytlig tendonit, artrit i liten led, akut lumbal smärta och vid flebit efter behandling med skleroserande medel vid kraftig inflammatorisk reaktion.

Ketoprofen finns att tillgå i följande formuleringar för utvärtes bruk: gel, kutan spray, kräm, plåster, kutant skum och kutan lösning. Efter utvärtes applicering absorberas ketoprofen långsamt genom huden och ackumuleras inte i någon signifikant mängd i organismen.

Ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk är godkända i alla EES-medlemsstater förutom Nederländerna både under olika märkesnamn och som generika (se bilaga I för en förteckning över ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk som är godkända i EU).

Den 9 december 2009 utfärdade den franska behöriga myndigheten (Afssaps) en snabb varning (Rapid Alert) som i enlighet med artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form, informerade medlemsstaterna, Europeiska läkemedelsmyndigheten och Europeiska kommissionen om myndighetens beslut att upphäva godkännandena för försäljning av alla ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk i Frankrike på grund av slutsatserna av en nationell nytta-risk-bedömning som genomfördes under perioden 2001 till 2009 och som visade en stabil incidens av fotoallergiska reaktioner, trots alla riskminimeringsåtgärder (RMM) som hade vidtagits nationellt, och uppträdande av ett nytt element som försämrade säkerhetsprofilen för ketoprofengeler (sensibilisering vid samtidig användning av oktokrylen, ett kemiskt solfilter som tillhör gruppen cinnamater och ingår i många kosmetiska produkter och hygienprodukter).

Innan omvärderingen av nytta-risk-förhållandet genomfördes i Frankrike hade två nationella farmakovigilansstudier genomförts i medlemsstaten. CHMP bedömde vid sina plenarmöten i december 2009 och i januari, maj och juli 2010 att ärendet uppfyllde bestämmelserna i artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form.

#### **Säkerhet**

Ketoprofen för utvärtes bruk har en bred användning i Europa. En risk för fotoallergi finns dokumenterad i den vetenskapliga litteraturen sedan 1983. De första fallrapporterna kom från Medelhavsländerna och följdes senare av rapporter från de nordligare delarna av Europa och från andra länder utanför EU. Parallellt med den ökande användningen av utvärtes ketoprofen inkom allt fler rapporter om biverkningar i form av hudreaktioner (Bagheri m.fl. 2000). De flesta biverkningarna av ketoprofen har gällt dess fotoallergena potential. Fotosensitiviteten i huden innefattar två typer av reaktioner: fototoxiska och fotoallergiska. Till skillnad från fotoallergiska reaktioner är fototoxiska reaktioner inte relaterade till immunsvaret. Fotoallergin betraktas som mindre vanlig, men dess exakta incidens är okänd.

Ända sedan ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk först släpptes på marknaden har produkternas säkerhet, särskilt riskerna för hudreaktioner, stått under noggrann övervakning på grund av förekomst av svåra fotoallergiska reaktioner i flera medlemsstater. Ketoprofen för utvärtes bruk har varit föremål för två nationella studier i Frankrike:

- En farmakovigilansstudie av hudeffekter som omfattade perioden från den 1 mars 1993 till den 31 augusti 1995.
- En förlängning av ovannämnda farmakovigilansstudien som omfattade perioden från den 31 augusti 1995 till den 3 augusti 1996.
- En andra farmakovigilansstudie som genomfördes under perioden från den 1 september 1996 till den 31 augusti 2000.

De båda nationella studierna ledde till att många riskminimeringsåtgärder infördes på nationell nivå, bland annat ändringar av produktresumén och bipacksedeln, informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC – Direct Healthcare Professional Communication), varningsruta och tillägg av ett piktogram på förpackningen. Rapporterna om fotosensitivitetsreaktioner fortsatte dock trots dessa omfattande riskminimeringsåtgärder, vilket ledde till en förnyad bedömning av nytta-risk-förhållandet i Frankrike. De säkerhetsdata som lämnades in av tillverkaren av det ledande märket i Frankrike inför perioden för förnyad bedömning (från den 1 januari 2001 till den 31 januari 2009) innehöll 371 rapporterade fall (motsvarande 467 fall av biverkningar). 229 av dessa ansågs vara allvarliga. Bland de 467 biverkningarna hörde 386 till kategorin "Hud och subkutan vävnad" och 257 av dessa (67 procent) ansågs vara allvarliga. Fotoallergi var den vanligaste hudrelaterade biverkningen och stod för 44 procent av de allvarliga hudreaktionerna. Dessutom visade säkerhetsdata att fotoallergisk kontaktdermatit kan uppkomma på grund av ketoprofenbehandling, även om underlaget var osäkert. Denna biverkning var visserligen sällsynt, men i de flesta fall allvarlig och ledde till sjukhusvård och frånvaro från arbetet.

Under denna förnyade bedömning av nytta-risk-förhållandet identifierades dessutom en ny risk: sensibilisering vid samtidig användning av oktokrylen. Oktokrylen är ett kemiskt solfilter som tillhör gruppen cinnamater och ingår i flera kosmetiska produkter och vårdprodukter, till exempel schampo, rakvatten, dusch- och badgeler, hudkrämer, läppstift, krämer för behandling av ålderstecken, makeupt borttagningsmedel och hårsprayer. Dess funktion är att förhindra fotonedbrytning.

Utifrån tillhandahållna data och i enlighet med vad innehavarna av godkännande för försäljning själva har tillstått fann CHMP att det finns risk för fotosensitivitetsreaktioner vid användning av ketoprofenpreparat för utvärtes bruk, särskilt för fotoallergiska reaktioner.

CHMP noterar också att fotosensitivitetsfallen under utvärtes ketoprofenbehandling förefaller följa efter fotonedbrytning av ketoprofen i sig genom UV-strålning, även vid soldis. Denna biverkning är sällsynt och kan i vissa fall vara allvarlig och leda till sjukhusvård och frånvaro från arbetet samt ge permanent immunisering på grund av den immunologiska mekanismen för fotoallergi.

Vissa medlemsstater har genomfört riskminimeringsåtgärder som ändringar av produktresumén och bipacksedeln (avsnitten 4.3, 4.4 och 4.8), piktogram på ytterkartongen och tuben, informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC), pressmeddelanden och ändringar av forskrivningsstatus. Effekten av dessa riskminimeringsåtgärder har granskats i vissa länder, och slutsatserna om åtgärdernas effekt varierar mellan medlemsstaterna. I Frankrike fann till exempel den nationella behöriga myndigheten att fotosensibilisering har fortsatt förekomma i årtal, trots åtgärder på nationell nivå. Andra behöriga myndigheter stödjer å sin sida innehavarna av godkännande för försäljning i deras ståndpunkt att vidtagna riskminimeringsåtgärder har haft effekt. CHMP noterade dock att riskminimeringsåtgärder inte har tillämpats konsekvent i huvuddelen av medlemsstaterna och att inga jämförbara data om effekten av sådana åtgärder därför finns tillgängliga.

Vissa av de innehavare av godkännanden för försäljning som svarade på CHMP:s frågelista eller närvarande vid de muntliga förklaringarna inför CHMP ansåg att de riskminimeringsåtgärder som hade vidtagits var effektiva i hela Europa och var villiga att genomföra ytterligare åtgärder.

Utifrån bedömda data fann CHMP att det även finns risk för en associerad reaktion vid användning tillsammans med oktokrylen.

Innehavarna av godkännande för försäljning ansåg att incidensen av sådan sensibilisering vid samtidig användning är okänd och kan förväntas vara låg enligt det antal rapporter som finns publicerade (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009). Därför föreslog innehavarna av godkännande för försäljning ingen åtgärd för att hantera denna misstanke. Kommittén är inte ense om detta med innehavarna av godkännande för försäljning och anser därför att problemet måste hanteras genom riskminimeringsåtgärder, bland annat genom att en varning införs i produktresumén.

Baserat på ovannämnda data rekommenderar CHMP riskminimeringsåtgärder och villkor för godkännande för försäljning av ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk för att hantera säkerhetsfrågorna kring fotosensitivitet, inklusive fotoallergiska reaktioner, och risken för sensibilisering vid samtidig användning av oktokrylen.

CHMP anser därför att vissa ytterligare riskminimeringsåtgärder, harmoniserade inom Europa, ska införas enligt följande:

- Rutinmässiga riskminimeringsåtgärder: **Ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln**

- a. Avsnittet Kontraindikationer i produktresumén ska innehålla följande:
  - i. En sjukdomshistoria med eventuella fotosensitivetsreaktioner.
  - ii. Kända överkänslighetsreaktioner, till exempel symtom på astma eller allergisk rinit mot ketoprofen, fenofibrat, tiaprofensyra, acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat.
  - iii. En sjukdomshistoria med hudallergi mot ketoprofen, tiaprofensyra, fenofibrat eller UV-blockerare eller parfymer.
  - iv. Solexponering, även vid soldis, inklusive UV-ljus från solarium, under behandlingen och två veckor efter avslutad behandling.
- b. Avsnittet Försiktighet i produktresumén ska innehålla följande:
  - i. Tvätta händerna noggrant efter varje applicering av ketoprofen.
  - ii. Avbryt omedelbart behandlingen vid varje typ av hudreaktion, inklusive efter samtidig applicering av oktokryleninnehållande produkter.
  - iii. Se till att de behandlade områdena är väl skyddade från solljus med klädsel under hela behandlingstiden samt två veckor efter att behandlingen avslutats.
- c. Avsnittet Biverkningar i produktresumén ska innehålla följande:
  - i. Lokala hudreaktioner som erytem, klåda och en brännande känsla.
  - ii. Sällsynta fall av allvarigare reaktioner som bullöst eller flyktenulärt eksem som kan sprida sig eller bli generaliserat har förekommit.
  - iii. Överkänslighetsreaktioner
  - iv. Dermatologiska: fotosensibilisering
- d. Införande av ett piktogram på ytterkartongen och på innerförpackningen.
- e. Införande av en varning på ytterkartongen och på innerförpackningen.
  - i. Utsätt inte behandlade områden för solljus (inte heller vid soldis), inklusive UV-ljus från solarium, under behandlingen samt i två veckor efter att behandlingen har avslutats.
- f. Bipacksedeln ska ändras i enlighet med ovannämnda ändringar av produktresumén (se bilaga III).

- Villkor för godkännande för försäljning:

- a. Juridisk status: Enligt artikel 71.1 i direktiv 2001/83/EG ska läkemedel vara receptbelagda om de kan utgöra en direkt eller indirekt fara, även då de används på ett korrekt sätt, om patienten inte står under tillsyn av läkare. CHMP anser att behandlingen måste begränsas till patienter som är i starkt behov av den och att hälso- och sjukvårdspersonal måste kunna informera patienterna om den korrekta användningen av detta läkemedel. Detta kan endast uppnås genom att läkemedlet blir receptbelagt. CHMP rekommenderar därför att ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk ska vara receptbelagda som en del av villkoren för godkännande för försäljning.
- b. Ytterligare riskminimeringsåtgärder:
  - i. Regelbunden kommunikation (som ska upprepas två gånger per år). Informationsbrev (DHPC) till sjukvårdspersonal med rapport om risken för fotosensitivitet, inklusive fotoallergiska reaktioner, som skickas till läkare, inklusive dermatologer, allmänläkare och reumatologer, apotekspersonal och sjukgymnaster.
  - ii. Åtgärder som riktar sig till apotekspersonal: Utbildningsmaterial som ska lämnas till patienter i samband med att apotekspersonalen lämnar ut ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk.
  - iii. Riktad kommunikation om riskerna för de fotosensitivetsreaktioner, inklusive fotoallergiska reaktioner, som är förknippade med utvärtes ketoprofen (se t.ex. lärda samfunds webbplatser och tidskrifter som vänder sig till hälso- och sjukvårdspersonal).
  - iv. Checklista som ska användas av förskrivare för att bedöma förståelse, kunskap, attityder och/eller önskat säkerhetsbeteende när det gäller riskerna (t.ex. exponering för sol, handtvätt osv.).
  - v. Information som riktar sig direkt till patienterna (regelbundna pressmeddelanden på nationella behöriga myndigheters webbplatser).

Innehavarna av godkännande för försäljning ska genomföra ett utbildningsprogram för hälso- och sjukvårdspersonal som ska överensstämja med övriga riskminimeringsåtgärder. Förslag på sådana program ska lämnas till de nationella behöriga myndigheterna av innehavarna av godkännande för försäljning fyra veckor efter att dessa underrättats om kommissionens beslut. Programmet i sin helhet ska godkännas av behöriga nationella myndigheter.

CHMP anser att såväl mått på ovannämnda riskminimeringsåtgärders effekt som en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts bör utgöra en del villkoren för godkännande för försäljning, enligt följande:

- Innehavarna av godkännande för försäljning ska årligen lämna in periodiska säkerhetsrapporter (PSUR). Dessa säkerhetsrapporter ska innefatta en specifik översikt och analys av fotosensitivitetsreaktioner, inklusive fotoallergiska reaktioner. Dessa reaktioner ska presenteras kumulativt och för den period som omfattas av den periodiska säkerhetsrapporten. Särskild uppmärksamhet ska ägnas indikation, dosering, tid till debut, solexponering och behandlingsduration. Varje årlig periodisk säkerhetsrapport ska lämnas till behöriga myndigheter för bedömning.
- Dessutom ska innehavarna av godkännande för försäljning inom tre år från kommissionens beslut till CHMP lämna in en kumulativ analys av fotosensitivitetsreaktioner, inklusive fotoallergiska reaktioner, tillsammans med en rapport om de riskminimeringsåtgärderna som ska genomföras efter kommissionens beslut.
- Innehavarna av godkännande för försäljning ska genomföra en övervakningsstudie i Europa av fotokontaktdermatit som kräver sjukhusvård med särskilt fokus på utvärtes ketoprofen och andra NSAID-preparat (*Surveillance study of photocontact dermatitis leading to hospitalization in Europe with a special focus on topical ketoprofen and other topical NSAIDs*) för att klarlägga incidensen av svåra fotosensitivitetsreaktioner förknippade med utvärtes läkemedelsbehandling som kräver sjukhusvård i olika geografiska områden i Europa, utvärdera möjliga följdtilstånd och bedöma riskminimeringsstrategins effekt. Förslaget till studieprotokoll ska lämnas för granskning till CHMP senast den 1 december 2010. Tidslinjerna för genomförande av studien och inlämning slutrapporten ska överlämnas tillsammans med det förslag till studieprotokoll som ska godkännas av CHMP. Regelbundna rapporter om studiens genomförande ska lämnas till CHMP årligen.
- Enligt den överenskomna kommunikationsplanen ska ett informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC) skickas ut efter det att CHMP:s yttrande har antagits.

## Effekt

När det gäller effekten av ketoprofen hänvisar innehavarna av godkännande för försäljning till publicerade data (Patel RK m.fl. 1996, Esparza m.fl. 2007, Moore m.fl. 1998, Mason m.fl. 2004) som gäller bedömning av den relativa effekten av utvärtes ketoprofen jämfört med andra NSAID-preparat för utvärtes bruk. Vid en genomgång av dessa vetenskapliga publikationer noterade CHMP att ketoprofen är det enda NSAID-preparatet för utvärtes bruk som är godkänt för indikationen akut smärta i ländryggen. Kommittén anser att det inte finns tillräckligt med data för att det ska gå att dra slutsatser om den relativa effekten av enskilda NSAID i läkemedel för utvärtes bruk.

## Nytta-risk-förhållande

Utifrån ovannämnda data fann CHMP att det finns risk för fotosensitivitet, särskilt fotoallergiska reaktioner, och att riskminimeringsåtgärder därför ska genomföras. Syftet med de åtgärder som ska genomföras är att säkerställa en säker användning av utvärtes ketoprofen genom en strikt tillämpning av den föreslagna produktresumén, märkningen och bipacksedeln som syftar till att minska incidensen av fotosensitivitetsreaktioner, särskilt fotoallergiska reaktioner. De ytterligare begränsningarna innefattar att läkemedlet blir receptbelagt, kommunikation, utbildningsmaterial (information om åtgärder som riktar sig till förskrivare, apotekspersonal, sjukgymnaster och patienter) och ett informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC). Riskminimeringsåtgärdernas effekt kommer att granskas av CHMP om tre år.

Utvärtes ketoprofen används för smärtlindring vid mindre trauman (distorsioner, blåmärken) och vid reumatiska sjukdomar, yttlig tendonit, artrit i liten led, akut lumbal smärta och vid flebit efter behandling med skleroserande medel vid kraftig inflammatorisk reaktion. När det gäller effekten hävdar innehavarna av godkännande för försäljning i sina svar att en konsekvent och signifikant analgetisk och antiinflammatorisk klinisk effekt föreligger hos patienter som använder ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk.

CHMP fann att en risk för fotosensitivitetsreaktioner, inklusive fotoallergiska reaktioner, är förknippad med ketoprofen men att nyttan uppväger riskerna och att den övergripande nytta-risk-förhållandet fortfarande är positivt.

Generellt är nytta-risk-profilen för ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk fortfarande gynnsam, och godkännanden för försäljning av sådana läkemedel bör upprätthållas på villkor att produktinformationen och villkoren för godkännande för försäljning ändras.

## **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL FORTSATT GODKÅNNANDE FÖR FÖRSÅLJNING PÅ VISSA VILLKOR OCH ÅNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÅRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN**

Kommittén beaktade data från de två franska farmakovigilansstudierna, den franska förnyade bedömmningen av nytta-risk-förhållandet, svaren från innehavarna av godkännande för försåljning på CHMP:s frågor och diskussionen inom kommittén.

CHMP har rekommenderat att godkännandena för försåljning upprätthålls för alla läkemedel som avses i bilaga I till yttrandet och att relevanta avsnitt i produktresumén, märkningen och bipacksedeln för ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk ändras i enlighet med bilaga III till yttrandet, av följande skål:

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form, för ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk.
- Kommittén beaktade alla tillgängliga data som hade lämnats in om ketoprofeninnehållande läkemedels säkerhet.
- Efter att ha granskat tillgängliga data fann kommittén att användning av utvärtes ketoprofen under normala betingelser är förknippad med risk för fotosensitivitet, inklusive fotoallergiska reaktioner som kan vara allvarliga.
- CHMP fann även att det finns en låg incidens av sensibilisering vid samtidig användning av oktokrylen.
- Kommittén fann att ytterligare riskminimeringsåtgärder behövs som syftar till att begränsa risken för fotosensitivetsreaktioner, inklusive fotoallergiska reaktioner.
- CHMP fann att produktinformationen för alla ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk ska innehålla säkerhetsinformation som tar upp ovannämnda skål till betänkligheter och rekommenderade därför ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén, märkningen och bipacksedeln. Vidare ska ytterligare riskminimeringsåtgärder genomföras för dessa läkemedel.
- Utifrån ovannämnda rön fann kommittén att nytta-risk-förhållanadet för ketoprofeninnehållande läkemedel för utvärtes bruk fortfarande är positivt under normala användningsförhållanden.

Villkoren för godkännande för försåljning anges i bilaga IV till detta yttrande.