

Le Directeur Général

18 Décembre 2009

Lettres aux professionnels de santé

Suspension d'AMM

## Suspension de l'AMM des gels de kétoprofène

*Information destinée aux médecins généralistes et aux pharmaciens de ville.*

*Diffusion via les organismes professionnels : Ordre des Médecins et des Pharmaciens et les Sociétés savantes impliquées dans le plan d'actions partenariat.*

Madame, Monsieur,

**Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).** Sous forme de gel, il est principalement utilisé en rhumatologie et en traumatologie bénigne pour ses propriétés antalgiques. Au total, 22 spécialités étaient autorisées en France (liste en Annexe).

### Résumé

- A la suite de la procédure nationale de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de gels de kétoprofène, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a décidé de procéder à la suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de toutes les spécialités concernées, dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne que l'Afssaps a suscité compte tenu de la présence de ces spécialités dans de nombreux pays.
- Le rapport bénéfice/risque du kétoprofène gel est considéré défavorable, en raison du risque de survenue de réactions rares, mais graves, de photoallergie<sup>1</sup> et d'une efficacité faible à modérée.
- Le risque de réactions de photoallergie, identifié dès 1996, persiste malgré les nombreuses mesures prises (modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice à deux reprises, ajout d'un pictogramme sur les conditionnements, envoi d'une lettre aux professionnels de santé en 2003).
- Cette suspension prend effet le 12 janvier 2010 et s'accompagne d'un rappel des lots disponibles sur le marché.
- Il est d'ores et déjà demandé aux professionnels de santé de ne plus instaurer/renouveler/délivrer de traitement par gel de kétoprofène.

### Informations complémentaires

La survenue des cas de photoallergie a fait l'objet d'une surveillance dès la commercialisation de la spécialité Ketum<sup>®</sup> gel. Deux enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables cutanés de Ketum<sup>®</sup>, avec élargissement aux spécialités Profenid<sup>®</sup> et Topfena<sup>®</sup>, ont été réalisées entre 1993 et 2000. Elles ont conduit à des modifications du résumé des caractéristiques du produit, à l'ajout d'un pictogramme sur le conditionnement ainsi qu'à l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé (médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues et pharmaciens) également diffusée aux kinésithérapeutes pour les informer du risque de réactions cutanées graves lors de l'exposition au soleil, même voilé. C'est parce qu'aucune amélioration n'était observée malgré la prise de ces nombreuses mesures, que l'Afssaps a procédé à une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

<sup>1</sup>. La photoallergie est une réaction cutanée exagérée et/ou anormale à la lumière. Elle se présente le plus souvent sous forme d'eczéma vésiculo-bulleux pouvant s'étendre au-delà de la zone d'application. L'exposition solaire est un facteur déterminant et la majorité des cas sont observés entre les mois de juin et septembre.

Les conclusions de cette réévaluation sont les suivantes :

- Les spécialités contenant du kétoprofène gel ont une efficacité faible à modérée selon les indications que représentent, dans leur ensemble, le traitement symptomatique des tendinites superficielles, de l'arthrose des petites articulations, de la lombalgie aiguë, des douleurs des veinites post sclérothérapies et celui de la traumatologie bénigne (entorses et contusions). Cette efficacité a été évaluée dans les différentes études cliniques sur l'évolution de la douleur spontanée. Pour la plupart, les études montraient une efficacité à court terme (après 7 jours de traitement) contre placebo.
- Le risque de survenue de réaction de photosensibilité, identifié depuis la première enquête, persiste. Les observations rapportées mettent en évidence le non-respect des recommandations effectuées depuis la commercialisation à la suite des deux enquêtes de pharmacovigilance. Selon les données de sécurité disponibles au moment de cette réévaluation, 371 cas d'effets indésirables dont 62% étaient graves (en raison d'une hospitalisation ou d'un arrêt de travail) ont été rapportés de janvier 2001 à février 2009 chez des patients traités par kétoprofène gel. Parmi les effets indésirables graves, 44% étaient des réactions de photoallergie. Aucun décès n'a été signalé. Parmi les cas graves, certains ont nécessité une hospitalisation ou un arrêt de travail. Enfin, des alternatives thérapeutiques, pour lesquelles un tel signal n'a pas été observé, sont disponibles.

Par ailleurs, un nouvel élément, est apparu lors de cette réévaluation. Les données disponibles<sup>2</sup> montrent l'existence d'une allergie associée à l'octocrylène<sup>3</sup>. En effet, l'application consécutive d'un produit contenant de l'octocrylène, chez des patients ayant développé une réaction de photoallergie au kétoprofène par le passé, a conduit dans plusieurs cas à l'apparition d'un nouvel épisode de photoallergie (en l'absence d'application concomitante d'un gel de kétoprofène).

La Commission d'AMM, au cours de sa séance de décembre 2009, a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des spécialités à base de kétoprofène gel. A la suite de cet avis, l'Afssaps a décidé de suspendre l'AMM de ces médicaments.

Celle-ci prend effet le 12 janvier 2010 et s'accompagne d'un retrait des lots.

L'Afssaps demande aux professionnels de santé de ne plus instaurer/renouveler/délivrer de traitement par gel de kétoprofène.

L'Afssaps a informé de cette mesure conservatoire nationale l'agence européenne du médicament (EMA), ses homologues européens, ainsi que la commission européenne et les laboratoires concernés. Cette information conduit au déclenchement d'une procédure de réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque des gels contenant du kétoprofène.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL<sup>®</sup>).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

<sup>2</sup>

FOTI C., BONAMONTE D., CONSERVA A. et al. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen : evaluation of cross-reactivities by a combination of photopatch testing and computerized conformational analysis. *Curr Pharm Des.* 2008.

BONNEVALLE A, THOMAS P. Réactions croisées entre le kétoprofène et l'octocrylène *Nouv Dermatol* 2008 ; 27

suppl 5 : 64

VEERLE DEVLEESCHOUWER, RIK ROELANDTS, MARJAN GARMYN AND AN GOOSSEN. . Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 159-166.

DELPLACE D, BLONDEEL A. Octocrylene: really non allergenic ? *Contact Dermatitis.* 2006 ; 54 : 295.

CARROTTE-LEFEBVRE I, BONNEVALLE A, SEGARD M, DELAPORTE E, THOMAS. Contact allergy to octocrylene *Contact dermatitis* 2003; 48; 46-7

<sup>3</sup> L'octocrylène est un filtre solaire largement utilisé dans les produits d'hygiène courante et cosmétique (parmi lesquels gels douches, after-shave, parfums, crèmes, lotions, lait pour le visage et le corps, filtres solaires)

## ANNEXE

En France, la première autorisation de mise sur le marché (AMM) du kétoprofène gel a été accordée en 1987 aux Laboratoires SPECIA pour la spécialité Profénid<sup>®</sup> gel dans les indications entorses et contusions. Profénid<sup>®</sup> est commercialisé depuis 1989. La spécialité Topfena<sup>®</sup> a été autorisée en 1992 et commercialisée en 1993 dans les mêmes indications.

Un autre gel de kétoprofène, le Ketum<sup>®</sup> gel, a obtenu une AMM en France le 22 janvier 1991 et dispose à ce jour des indications suivantes :

- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.
- Traitement symptomatique des arthroses des petites articulations.
- Traitement symptomatique de la lombalgie aiguë.
- Traitement des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense.

Ketum<sup>®</sup> est commercialisé en France depuis 1993.

Des génériques de ces trois spécialités ont par la suite été autorisés et commercialisés, ils disposent des indications du médicament auquel ils font référence. Au total, les 22 spécialités sont concernées par cette mesure.

Liste des spécialités concernées par la mesure de suspension des gels de kétoprofène.

- KETUM 2,5 %, gel Lab. MENARINI
- PROFENID 2,5 %, gel en tube Lab. SANOFI AVENTIS France
- KETOPROFENE ZYDUS 2,5%, gel
- TOPREC 2,5 %, gel Lab. SANOFI AVENTIS France
- KETOPROFENE ARROW 2,5%, gel
- KETOPROFENE BIOGARAN 2,5%, gel
- KETOPROFENE EG 2,5%, gel
- KETOPROFENE MEDIFFUSION 2,5%, gel
- KETOPROFENE MENARINI 2,5%, gel
- KETOPROFENE MYLAN PHARMA 2,5%, gel
- KETOPROFENE QUALIHEALTH 2,5%, gel
- KETOPROFENE RATIOPHARM 2,5%, gel
- KETOPROFENE RPG 2,5%, gel
- KETOPROFENE SANDOZ 2,5%, gel
- KETOPROFENE TEVA 2,5%, gel
- KETOPROFENE WINTHROP 2,5%, gel
- KETOPROFENE BGR 2,5%, gel
- KETOPROFENE MYLAN 2,5%, gel
- KETOPROFENE TEVA SANTE 2,5%, gel
- KETOPROFENE QUALIMED 2,5%, gel
- KETOPROFENE RATIO 2,5%, gel
- KETOPROFENE AGI PHARMA 2,5%, gel