

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTELAGENTUR FÜR DIE AUFRECHTERHALTUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER BEDINGUNGEN UND DIE ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

## **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

### **KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE KETOPROFEN ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG ENTHALTEN (siehe Anhang I)**

Ketoprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID) mit analgetischen und antipyretischen Wirkungen. Es gehört zur Familie der Propionsäuren und ist ein Abkömmling der Arylcarbonylsäure.

Ketoprofen wird wegen seiner antipyretischen, analgetischen und entzündungshemmenden Eigenschaften angewendet. Diese beruhen auf der reversiblen Hemmung der Enzyme Cyclooxygenase-1 und -2 (COX-1 und COX-2), durch die die Produktion von Vorläufersubstanzen der entzündungsfördernden Prostaglandine abnimmt.

Arzneimittel, die Ketoprofen zur topischen Anwendung enthalten, werden – auch als Selbstmedikation – vielfach zur Behandlung leichter Beschwerden angewendet. Topisches Ketoprofen wird im Allgemeinen zur symptomatischen Behandlung bei leichten Traumata (Verstauchungen, Zerrungen, Prellungen), oberflächlichen Sehnenentzündungen, Arthrose kleiner Gelenke, akuter Lumbalgie und postklotherapeutischen Venenentzündungen im Falle von starken Entzündungsreaktionen verschrieben.

Ketoprofen ist in den folgenden Darreichungsformen zur topischen Anwendung erhältlich: Gel, Hautspray, Creme, Pflaster, Hautschaum und Hautlösung. Ketoprofen wird nach topischer Anwendung langsam durch die Haut resorbiert und akkumuliert nicht wesentlich im Organismus.

Arzneimittel, die Ketoprofen zur topischen Anwendung enthalten, sind in allen EWR-Mitgliedstaaten außer den Niederlanden unter verschiedenen Markennamen und als Generika zugelassen (siehe Verzeichnis der in der EU zugelassenen Ketoprofen-haltigen Arzneimittel zur topischen Anwendung in Anhang I).

Am 9. Dezember 2009 gab die zuständige französische Behörde (Afssaps) eine Schnellwarnung heraus und informierte die Mitgliedstaaten, die Europäische Arzneimittelagentur und die Europäische Kommission gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung über ihre Entscheidung, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Ketoprofen-haltigen Arzneimittel zur topischen Anwendung in Frankreich auszusetzen, weil die Schlussfolgerungen einer nationalen Nutzen-Risiko-Bewertung, die im Zeitraum von 2001 bis 2009 durchgeführt wurde, trotz sämtlicher landesweit durchgeführter Maßnahmen zur Risikominimierung eine stabile Inzidenz von Photoallergien und das Auftreten eines neuen Risikos zeigten, welches das Sicherheitsprofil von Ketoprofen-Gelen verschlechtert (Co-Sensibilisierung mit Octocrylen, einem chemischen Sonnenschutzfilter aus der Familie der Cinnamate, der in verschiedenen Kosmetika und Hygieneprodukten enthalten ist).

Vor der Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in Frankreich wurden zwei nationale Pharmakovigilanz-Erhebungen in diesem Mitgliedstaat durchgeführt.

Der CHMP befasste sich in seinen Plenarsitzungen im Dezember 2009 sowie im Januar, Mai und Juli 2010 gemäß Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung mit der Angelegenheit.

#### **Sicherheit**

Topisches Ketoprofen findet in ganz Europa breite Anwendung. Seit 1983 wird in der wissenschaftlichen Literatur ein Risiko für eine Photoallergie beschrieben. Den ersten Fallberichten aus den Mittelmeerländern folgten später weitere Fälle in nördlicheren europäischen Regionen und aus Nicht-EU-Ländern. Einhergehend mit der vermehrten Anwendung von topischem Ketoprofen häufen sich Berichte über unerwünschte Hautreaktionen (Bagheri et al. 2000). Die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ketoprofen werden auf sein photoallergenes Potenzial zurückgeführt. Die Photosensibilität der Haut umfasst zwei Arten von Reaktionen: Phototoxizität und Photoallergie. Während die Phototoxizität nicht im Zusammenhang mit der Immunantwort steht, ist dies bei der Photoallergie hingegen der Fall. Die Photoallergie gilt als selten, ihre genaue Inzidenz ist jedoch nicht bekannt.

Seit der Markteinführung wird die Sicherheit von Ketoprofen-haltigen Arzneimitteln zur topischen Anwendung und insbesondere das damit verbundene Hautrisiko streng überwacht, da in mehreren Mitgliedstaaten schwere photoallergische Reaktionen aufgetreten sind. Ketoprofen zur topischen Anwendung war Gegenstand von 2 nationalen Erhebungen in Frankreich:

- Pharmakovigilanz-Erhebung von Hautwirkungen im Zeitraum vom 1. März 1993 bis 31. August 1995.
- Verlängerung der ersten Erhebung über den Zeitraum vom 31. August 1995 bis 3. August 1996.
- Pharmakovigilanz-Erhebung über den Zeitraum vom 1. September 1996 bis 31. August 2000.

Die zwei nationalen Erhebungen führten zur Einführung zahlreicher Maßnahmen zur Risikominimierung auf nationaler Ebene wie beispielsweise Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) sowie der Packungsbeilage, Mitteilungen an die Angehörigen der Heilberufe (DHPC), ein umrandeter Warnhinweis und ein zusätzliches Bildsymbol auf der Verpackung. Trotz dieser umfangreichen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden jedoch weiterhin Photosensibilitätsreaktionen gemeldet, die zu einer Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in Frankreich führten. Die Sicherheitsdaten, die vom Markenführer in Frankreich für den Neubewertungszeitraum (vom 1. Januar 2001 bis 31. Januar 2009) vorgelegt wurden, umfassten 371 Fälle (entsprechend 467 unerwünschte Ereignisse). 229 Fälle wurden als schwerwiegend eingestuft. Von den 467 unerwünschten Ereignissen gehören 386 zur Organsystemklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, und 257 von ihnen (67 %) waren schwerwiegend. Die häufigste Hautnebenwirkung war eine Photoallergie, auf die 44 % der schwerwiegenden Hautreaktionen entfielen. Außerdem zeigten die Sicherheitsdaten, dass eine photoallergische Kontaktdermatitis durch eine Behandlung mit Ketoprofen auch auftreten kann, wenn es bewölkt ist. Diese unerwünschte Arzneimittelreaktion trat zwar selten auf, war jedoch in den meisten Fällen schwerwiegend und führte zu stationärer Behandlung und Arbeitsausfall. Darüber hinaus wurde bei dieser Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ein neues Risiko für eine Co-Sensibilisierung mit Octocrylen festgestellt. Octocrylen ist ein chemischer Sonnenschutzfilter aus der Familie der Cinnamate, der in verschiedenen Kosmetika und Pflegeprodukten wie Shampoos, Aftershaves, Dusch- und Badegelen, Hautcremes, Lippenstiften, Anti-Aging-Cremes, Make-up-Entfernern und Haarsprays enthalten ist, um den Photoabbau zu verzögern.

Auf der Grundlage der vorgelegten Daten, und wie von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen selbst anerkannt, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass bei der Anwendung von topischen Ketoprofen-Formulierungen ein Risiko für Photosensibilitätsreaktionen besteht, insbesondere photoallergische Reaktionen.

Außerdem stellt der CHMP fest, dass die Fälle von Photosensibilität unter der Behandlung mit topischem Ketoprofen offenbar nach Photoabbau von Ketoprofen selbst durch UV-Strahlung auftreten, sogar bei bedecktem Himmel. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung ist selten und kann in einigen Fällen schwerwiegend sein und zu stationärer Behandlung, Arbeitsausfall und dauerhafter Sensibilisierung infolge des immunologischen Mechanismus der Photoallergie führen.

Einige Mitgliedstaaten trafen Maßnahmen zur Risikominimierung, wie zum Beispiel Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage (Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8), ein Bildsymbol auf der äußeren Umhüllung und der Tube, Mitteilungen an die Angehörigen der Heilberufe, Pressemitteilungen und Änderungen des Verschreibungsstatus. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen zur Risikominimierung wurde in einigen Ländern überprüft, und es ergaben sich in verschiedenen Mitgliedstaaten unterschiedliche Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit solcher Maßnahmen. In Frankreich gelangte die zuständige nationale Behörde zum Beispiel zu dem Schluss, dass trotz der auf nationaler Ebene getroffenen Maßnahmen nach wie vor Photosensibilitätsreaktionen auftreten. Andere zuständige Behörden stützen dagegen den Standpunkt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass die getroffenen Maßnahmen zur Risikominimierung erfolgreich sind. Der CHMP stellte jedoch fest, dass die Maßnahmen zur Risikominimierung in den meisten Mitgliedstaaten nicht einheitlich eingeführt wurden und deshalb keine vergleichbaren Daten über die Wirksamkeit solcher Maßnahmen zur Verfügung stehen.

Einige Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die die Fragenlisten des CHMP beantworteten oder zu Anhörungen vor dem CHMP erschienen, waren der Auffassung, dass die getroffenen Maßnahmen zur Risikominimierung europaweit wirksam sind, und waren bereit, weitere Maßnahmen einzuführen.

Aufgrund der bewerteten Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass auch ein Risiko für eine Reaktion in Verbindung mit Octocrylen besteht.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind der Auffassung, dass die Inzidenz einer derartigen Co-Sensibilisierung nicht bekannt und in Anbetracht der Anzahl der bisherigen Berichte in der veröffentlichten Literatur (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009) gering ist. Deshalb schlugen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Maßnahmen vor, um diesen Bedenken gerecht zu werden. Der Ausschuss schließt sich dem Standpunkt der Inhaber der Genehmigung nicht an, sondern ist der Auffassung, dass diesen Bedenken durch Maßnahmen zur Risikominimierung, insbesondere durch die Aufnahme eines Warnhinweises in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rechnung getragen werden muss.

Aufgrund der oben erwähnten Daten empfiehlt der CHMP Maßnahmen zur Risikominimierung und Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Ketoprofen-haltige Arzneimittel zur topischen Anwendung, um sich der Sicherheitsfragen bezüglich der Photosensibilisierung einschließlich photoallergischer Reaktionen und des Risikos der Co-Sensibilisierung mit Octocrylen anzunehmen.

Deshalb ist der CHMP diesbezüglich der Ansicht, dass die folgenden weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung europaweit harmonisiert getroffen werden sollten:

- **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: *Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage***

- a. Der Abschnitt „Gegenanzeigen“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollte Folgendes enthalten:
  - i. Photosensibilisierungsreaktion in der Anamnese
  - ii. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen, wie zum Beispiel Symptome von Asthma oder allergischer Rhinitis, gegen Ketoprofen, Fenofibrat, Tiaprofensäure, Acetylsalicylsäure oder ein anderes nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID)
  - iii. Hautallergie gegen Ketoprofen, Tiaprofensäure, Fenofibrat, UV-Blocker oder Parfüme in der Anamnese
  - iv. Sonnenexposition, auch bei bedecktem Himmel, einschließlich UV-Licht in Solarien, während der Behandlung und bis 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung
- b. Der Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollte Folgendes enthalten:
  - i. Die Hände sollten nach jedem Aufbringen des Arzneimittels gründlich gewaschen werden.
  - ii. Die Behandlung sollte sofort beendet werden, wenn sich eine Hautreaktion einschließlich Hautreaktionen nach gleichzeitigem Auftragen von Octocrylen-haltigen Produkten, entwickelt.
  - iii. Es wird empfohlen, die behandelten Hautflächen während der gesamten Dauer der Anwendung des Arzneimittels und bis zwei Wochen nach Ende der Behandlung durch Tragen von Kleidung vor Sonnenlicht zu schützen, um die Gefahr einer Photosensibilisierung zu vermeiden.
- c. Der Abschnitt „Nebenwirkungen“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollte Folgendes enthalten:
  - i. Lokale Hautreaktionen, wie zum Beispiel Erythem, Pruritus und Brennen.
  - ii. In seltenen Fällen traten schwerere Reaktionen auf, wie zum Beispiel bullöses oder phlyktänuläres Ekzem, das sich ausbreiten oder generalisieren kann.
  - iii. Überempfindlichkeitsreaktionen.
  - iv. Dermatologisch: Photosensibilisierung
- d. Einführung eines Bildsymbols auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung
- e. Einführung eines Warnhinweises auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung
  - i. Die behandelten Hautflächen während und für 2 Wochen nach Ende der Behandlung vor Sonnenlicht (auch wenn es bewölkt ist) und UV-Strahlung wie etwa im Solarium schützen
- f. Die Packungsbeilage sollte entsprechend den oben beschriebenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geändert werden (siehe Anhang III).

- **Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen:**

- a. **Verkaufsabgrenzung:** Gemäß Artikel 71 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG dürfen Arzneimittel, die selbst bei normalem Gebrauch ohne ärztliche Überwachung direkt oder indirekt eine Gefahr darstellen können, nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden. Der CHMP ist der Auffassung, dass es notwendig ist, die Behandlung auf diejenigen Patienten zu beschränken, die diese Therapie wirklich benötigen, weshalb dafür Sorge getragen werden sollte, dass Angehörige der Heilberufe die Patienten über die richtige Anwendung dieses Arzneimittels informieren. Dies ist nur über den Verschreibungsstatus erreichbar. Deshalb empfiehlt der CHMP, dass Ketoprofen-haltige Arzneimittel zur topischen Anwendung als eine der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen verschreibungspflichtig sein sollten.
- b. **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:**

- i. Regelmäßige Mitteilungen (zweimal jährlich) über das Risiko für eine Photosensibilisierung einschließlich photoallergischer Reaktionen an die Ärzte und Heilberufe einschließlich Dermatologen, Allgemeinärzte (praktische Ärzte), Rheumatologen, Apotheker und Physiotherapeuten;
- ii. Einbeziehung der Apotheker: Überreichen von Aufklärungsmaterial an die Patienten, wenn die Apotheker topische Ketoprofen-Formulierungen abgeben;
- iii. Gezielte Mitteilungen über die Gefahren von Photosensibilitätsreaktionen einschließlich photoallergischer Reaktionen bei Anwendung von topischem Ketoprofen (z. B. auf Webseiten wissenschaftlicher Fachgesellschaften, in medizinischen Fachzeitschriften);
- iv. Checkliste für die Verordner, um Verständnis, Wissen, Einstellungen und/oder erwünschte sichere Verhaltensweisen in Bezug auf die Risiken abzuklären (z. B. Sonnenschutz, Waschen der Hände usw.);
- v. Direkt an die Patienten gerichtete Informationen (regelmäßige Pressemitteilungen auf den Webseiten der zuständigen nationalen Arzneimittelbehörden).

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten das Fortbildungsprogramm für Angehörige der Heilberufe im Einklang mit den anderen Maßnahmen zur Risikominimierung umsetzen. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterbreiten den zuständigen nationalen Behörden vier Wochen nach Mitteilung der Kommissionsentscheidung die Entwurfskonzepte dieses Programms. Das vollständige Programm wird mit den zuständigen nationalen Behörden vereinbart.

Der CHMP ist der Auffassung, dass Messungen der Wirksamkeit der oben genannten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie eine Sicherheitsstudie nach der Zulassung wie folgt Teil der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sein sollten:

- Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten einmal jährlich einen aktualisierten Sicherheitsbericht (PSUR) vorlegen. Diese Berichte sollten eine spezielle Übersicht und Analyse der Photosensibilitätsreaktionen einschließlich photoallergischer Reaktionen enthalten. Diese Reaktionen sollten kumulativ für den Zeitraum, den der PSUR abdeckt, zusammengefasst werden. Besonderes Augenmerk sollte auf die Indikation, die Dosierung, die Zeit bis zum Einsetzen der Reaktion, die Sonnenbestrahlung und die Behandlungsdauer gelegt werden. Der jährliche PSUR sollte bei den zuständigen nationalen Behörden zur Bewertung eingereicht werden.
- Zusätzlich müssen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dem CHMP innerhalb von 3 Jahren nach der Entscheidung der Kommission eine kumulative Analyse der Photosensibilitätsreaktionen einschließlich photoallergischer Reaktionen zusammen mit einem Bericht über die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung, die nach der Entscheidung der Kommission einzuführen sind, vorlegen.
- Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten eine *Überwachungsstudie in Europa auf Fälle von Photokontaktdermatitis, die zu stationärer Behandlung führt, mit besonderem Schwerpunkt auf topischem Ketoprofen und anderen topischen NSAID* durchführen, um die Inzidenz von schweren Photosensibilitätsreaktionen in Verbindung mit topischen Arzneimitteln, die zu stationärer Behandlung führen, in verschiedenen geografischen Regionen in Europa zu ermitteln, mögliche Folgen zu beurteilen und die Auswirkungen von Strategien zur Risikominimierung zu bewerten. Der Entwurf des Studienplans sollte dem CHMP bis zum 1. Dezember 2010 zur Prüfung vorgelegt werden. Der Zeitplan für die Studiendurchführung und den Abschlussbericht sollte zusammen mit dem Entwurf des Studienplans dem CHMP zur Zustimmung vorgelegt werden. Dem CHMP sollte jährlich ein aktualisierter Bericht über den Fortschritt der Studie vorgelegt werden.
- Gemäß dem vereinbarten Kommunikationsplan sollte nach Annahme des CHMP-Gutachtens eine Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe herausgegeben werden.

## Wirksamkeit

In Bezug auf die Wirksamkeit von Ketoprofen verwiesen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf öffentlich verfügbare Daten (Patel RK et al. 1996, Esparza et al. 2007, Moore et al. 1998, Mason et al. 2004) über die relative Wirksamkeit von topischem Ketoprofen verglichen mit anderen topischen NSAID. Nach Prüfung dieser wissenschaftlichen Veröffentlichungen stellte der CHMP fest, dass Ketoprofen das einzige topische nichtsteroidale Antiphlogistikum (NSAID) ist, das für die Indikation „akute Kreuzschmerzen“ zugelassen ist. Der Ausschuss ist der Auffassung, dass nicht genügend primäre Daten vorliegen, um Schlussfolgerungen über die relative Wirksamkeit von einzelnen NSAID in topischen Präparaten ziehen zu können.

## **Nutzen/Risiko-Verhältnis**

In Anbetracht der obigen Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass ein Risiko für Photosensibilisierungen, insbesondere photoallergische Reaktionen, besteht, weshalb Maßnahmen zur Risikominimierung getroffen werden sollten. Die zu treffenden Maßnahmen zur Risikominimierung sollen die sichere Anwendung von topischem Ketoprofen streng gemäß den Angaben in der vorgeschlagenen Produktinformation, Etikettierung und Packungsbeilage sicherstellen, indem die Gefahr von Photosensibilisierungen, insbesondere photoallergischen Reaktionen, verringert wird. Die zusätzlichen Einschränkungen umfassen eine Verschreibungspflicht, die öffentliche Kommunikation, Aufklärungsmaterialien (Informationsmaßnahmen für Verordner, Apotheker, Physiotherapeuten und Patienten) und eine Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe. Die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung wird vom CHMP in 3 Jahren überprüft.

Ketoprofen wird zur Schmerzlinderung bei leichten Traumata (Verstauchungen, Zerrungen, Prellungen) und rheumatologischen Beschwerden, oberflächlichen Sehnenentzündungen, Arthrose kleiner Gelenke, akuter Lumbalgie und postsklerotherapeutischen Venenentzündungen im Falle von starken Entzündungsreaktionen angewendet. In Bezug auf die Wirksamkeit vertreten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in ihren Antworten die Auffassung, dass bei Patienten, die topische Ketoprofen-Darreichungsformen anwenden, durchgehend erhebliche analgetische und entzündungshemmende klinische Wirkungen eintreten.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass in Verbindung mit Ketoprofen zwar ein Risiko für Photosensibilisierungsreaktionen einschließlich photoallergischer Reaktionen besteht, jedoch der Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt, und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt nach wie vor positiv ist.

Insgesamt bleibt das Nutzen-Risiko-Profil von Ketoprofen-haltigen Arzneimitteln zur topischen Anwendung günstig, und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Arzneimittel, die Ketoprofen zur topischen Anwendung enthalten, sollten vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten werden.

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUFRECHTERHALTUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER BEDINGUNGEN UND DIE ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

Der Ausschuss berücksichtigte die Daten der beiden französischen Pharmakovigilanz-Erhebungen, die französische Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, die Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Fragen des CHMP und die Erörterungen im Ausschuss.

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung für Arzneimittel zur topischen Anwendung, die Ketoprofen enthalten.
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten, die über die Sicherheit der Ketoprofen-haltigen Arzneimittel vorgelegt wurden.
- Der Ausschuss gelangte nach Prüfung der verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass topisches Ketoprofen unter normalen Anwendungsbedingungen mit einem Risiko für Photosensibilisierung einschließlich photoallergischer Reaktionen, die schwerwiegend sein können, verbunden ist.
- Der CHMP gelangte außerdem zu dem Schluss, dass es in seltenen Fällen zu einer Co-Sensibilisierung mit Octocrylen kommen kann.
- Der Ausschuss gelangt zu dem Schluss, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich sind, um das Risiko von Photosensibilitätsreaktionen einschließlich photoallergischer Reaktionen zu begrenzen.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen aller Arzneimittel zur topischen Anwendung, die Ketoprofen enthalten, Sicherheitshinweise auf die oben genannten Risiken enthalten sollten, und empfahl deshalb Änderungen der einschlägigen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage. Darüber hinaus sollten zusätzliche Maßnahmen zur Minimierung des Risikos dieser Arzneimittel getroffen werden.
- Der Ausschuss gelangte in Anbetracht der obigen Erkenntnisse zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Ketoprofen enthalten, unter normalen Anwendungsbedingungen nach wie vor günstig ist.

hat der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I des Gutachtens aufgeführten Arzneimittel und die in Anhang III des Gutachtens enthaltenen Änderungen der einschlägigen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und Packungsbeilage für topische Formulierungen von Ketoprofen empfohlen. Die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden in Anhang IV dieses Gutachtens genannt.