

29. November 2010
EMA/465107/2010 rev.1
EMA/H/A-107/001259

Fragen und Antworten zur Überprüfung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von topischen Formulierungen von Ketoprofen

Ergebnis eines Verfahrens nach Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von topisch (auf der Haut) angewendeten Ketoprofen enthaltenden Arzneimitteln vorgenommen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass die Vorteile von topischem Ketoprofen nach wie vor gegenüber seinen Risiken überwiegen, aber weitere Maßnahmen zu treffen sind, um das Risiko unerwünschter Hautreaktionen zu minimieren.

Was ist Ketoprofen?

Ketoprofen ist ein nicht steroidales entzündungshemmendes Arzneimittel (nicht steroidales Antiphlogistikum, NSAID). Die Wirkung von NSAID beruht auf der Blockierung eines Enzyms namens Cyclooxygenase, das an der Bildung von Prostaglandinen beteiligt ist. Prostaglandine sind Botenstoffe bei der Entstehung einer Entzündung. Die Blockierung ihrer Bildung trägt dazu bei, die Anzeichen der Entzündung zu reduzieren.

Topische Formulierungen von Ketoprofen werden angewendet, um die Schmerz- und Entzündungssymptome bei Zuständen wie einem schwachen Trauma (Verstauchungen, Prellungen), einer Tendonitis (Sehnenentzündung), einer Osteoarthritis kleiner Gelenke (Schwellung und Schmerzen in den kleinen Gelenken), akuter Schmerzen und Phlebitis (Venenentzündung) im unteren Rücken zu behandeln.

Topische Ketoprofen enthaltende Arzneimittel sind seit 1978 außer in den Niederlanden in allen Mitgliedstaaten als Salben, Gele, Lösungen, Sprays und Pflaster unter verschiedenen Handelsbezeichnungen und als Generika mit oder ohne Verschreibung erhältlich.

Warum wurde topisches Ketoprofen überprüft?

Die französische Arzneimittelaufsichtsbehörde (Afssaps) hat die Sicherheit topischer Ketoprofen enthaltener Arzneimittel seit deren Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgrund von Meldungen

über Lichtallergie (allergische Reaktionen auf ein Arzneimittel nach Sonnenlichtexposition) bei Anwendern dieser Arzneimittel mehrmals überprüft. Infolgedessen wurden in Frankreich Maßnahmen zur Verringerung negativer Auswirkungen getroffen. So wurden beispielsweise die französischen Produktinformationen durch Warn- und Vorsichtshinweise ergänzt, es wurde ein Piktogramm auf die Verpackung gedruckt und Angehörige der Gesundheitsberufe wurden angeschrieben. Ungeachtet dieser Maßnahmen sind neue Fälle von Lichtallergie gemeldet worden, die selbst bei Exposition gegenüber schwachem Sonnenlicht aufgetreten waren. Darüber hinaus wurden neue Hautreaktionen nach der Anwendung von Arzneimitteln, die Octocrylen enthalten, gemeldet. Octocrylen ist ein chemisches Sonnenschutzmittel, das in verschiedenen Kosmetika und Pflegeprodukten wie etwa in Shampoos, Hautcremes, Anti-Aging-Cremes, Makeup-Entfernern und Haarsprays enthalten ist.

Nach einer erneuten Bewertung dieser Arzneimittel gelangte die französische Behörde im Dezember 2009 zu dem Schluss, dass deren Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht länger positiv sei, und beschloss, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller topischen Arzneimittel, die Ketoprofen enthalten, in Frankreich auszusetzen.

Wie nach Artikel 107 vorgeschrieben, informierte die französische Behörde den CHMP von ihren Maßnahmen, sodass der Ausschuss ein Gutachten darüber erstellen konnte, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ketoprofen enthaltenden topischen Arzneimitteln in der gesamten EU beibehalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP befasste sich mit allen verfügbaren Sicherheitsdaten, einschließlich Daten aus Datenbanken von Mitgliedstaaten und Daten, die von den Herstellern von topischem Ketoprofen in der EU vorgelegt wurden. Insbesondere berücksichtigte der Ausschuss die Antworten der Hersteller auf eine Liste von Fragen zu Lichtempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Lichtallergie, bei Anwendern dieser Arzneimittel.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

Der CHMP stellte fest, dass die Anzahl der Meldungen unerwünschter Hautreaktionen, einschließlich Lichtallergie, EU-weit niedrig ist und das Risiko dieser Nebenwirkungen unter Anwendung geeigneter Minimierungsmaßnahmen möglicherweise reduziert werden kann. Der Ausschuss verwies ferner darauf, dass in der EU zwar alternative topische NSAID erhältlich sind, Ketoprofen jedoch das einzige topische NSAID ist, das für die Behandlung akuter Schmerzen im unteren Rücken zugelassen ist.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Vorteile von topischen Ketoprofen enthaltenden Arzneimitteln nach wie vor gegenüber ihren Risiken überwiegen, empfahl aber folgende Maßnahmen zur Risikominimierung:

- Diese Arzneimittel sollten nicht länger frei, sondern nur auf ärztliches Rezept erhältlich sein;
- die Produktinformationen sollten durch stärkere Warnhinweise zur Sonnenlichtexposition sowie durch eine Empfehlung ergänzt werden, den Gebrauch von topischem Ketoprofen bei Hautreaktionen einzustellen, auch wenn Ketoprofen zusammen mit Octocrylen angewendet wird;
- die Angehörigen der Gesundheitsberufe sowie die Patienten sollten klar auf die Risiken einer Lichtallergie bei topischem Ketoprofen und über Möglichkeiten zu deren Verhinderung hingewiesen werden.

Der CHMP vereinbarte schließlich, die Wirksamkeit dieser Risikominimierungsmaßnahmen nach drei Jahren zu überprüfen.

Wie lauten die Empfehlungen für die Patienten und verschreibenden Ärzte?

- Ärzte, Apotheker und Patienten sollten über das Risiko einer Lichtallergie bei topischem Ketoprofen informiert sein.
- Ärzte sollten ihre Patienten auf die richtige Anwendungsweise topischer Ketoprofen enthaltender Arzneimittel hinweisen.
- Patienten sollten darauf achten, die behandelten Stellen während der gesamten Dauer der Behandlung mit Ketoprofen und in den beiden Wochen nach Ende der Behandlung vor Sonnenlicht zu schützen. Außerdem sollten sie nach jeder Auftragung von Ketoprofen sorgfältig die Hände waschen.
- Die Patienten sollten die Behandlung sofort einstellen, wenn sie nach Auftragung dieser Arzneimittel eine Hautreaktion entwickeln, und ärztlichen Rat einholen.
- Patienten, die weitere Fragen haben, sollten sich an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Die Europäische Kommission erließ am 29. November 2010 eine Entscheidung zu diesem Gutachten.

Berichterstatter:	Philippe Lechat (FR)
Mitberichterstatter:	Ondřej Slanař (CZ)
Datum des Beginns des Verfahrens:	17. Dezember 2009
Datum der Vorlage der Antworten des Unternehmens:	5. Januar 2010, 26. Februar 2010 und 7. Juni 2010
Datum des Gutachtens:	22. Juli 2010