

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO UTRZYMANIA
POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU POD PEWNYMI
WARUNKAMI ORAZ WPROWADZENIA ZMIAN
W CHARAKTERYSTYCE PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIU OPAKOWAŃ I ULOTCE DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH KETOPROFEN DO STOSOWANIA MIEJSCOWEGO (patrz Aneks I)

Ketoprofen to niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) należący do rodziny propionów pochodnych kwasu aryl karboksylowego, o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.

Ketoprofen jest stosowany ze względu na swoje działanie przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwzapalne wywierane poprzez odwracalne hamowanie enzymów – cyklooksygenazy-1 i cyklooksygenazy-2 (COX-1 i COX-2) – w wyniku czego zmniejsza się wytwarzanie prozapalnych prekursorów prostaglandyn.

Stosowane miejscowo produkty lecznicze zawierające ketoprofen są powszechnie używane, także jako środki stosowane bez zalecenia lekarza w leczeniu mniej poważnych schorzeń. Ketoprofen do stosowania miejscowego jest zwykle zalecany w leczeniu objawowym mniej poważnych urazów (skręcenia, siniaki), powierzchownego zapalenia ścięgien, choroby zwyrodnieniowej małych stawów, ostrego bólu lędźwiowego i zapalenia żył po zabiegu sklerotyzacji w przypadku nasilonej reakcji zapalnej.

Ketoprofen jest dostępny w następujących postaciach do stosowania miejscowego: żel, aerozol na skórę, krem, plaster, pianka na skórę i roztwór na skórę. Po nałożeniu miejscowym ketoprofen jest powoli wchłaniany przez skórę i nie gromadzi się w istotnym stopniu w organizmie.

Produkty lecznicze zawierające ketoprofen do stosowania miejscowego są zatwierdzone we wszystkich państwach członkowskich EOG, z wyjątkiem Holandii, pod różnymi nazwami firmowymi oraz jako leki generyczne (wykaz produktów leczniczych zawierających ketoprofen do stosowania miejscowego zatwierdzonych w UE zamieszczono w Aneksie I).

W dniu 9 grudnia 2009 r. właściwy organ we Francji (Afssaps) wprowadził szybką procedurę ostrzegawczą, powiadamiając państwa członkowskie, Europejską Agencję Leków i Komisję Europejską, zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, o decyzji dotyczącej zawieszenia wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających ketoprofen do stosowania miejscowego we Francji w następstwie krajowej oceny profilu korzyści do ryzyka przeprowadzonej w okresie od 2001 r. do 2009 r., w której wykazano ugruntowane występowanie uczulenia na światło pomimo wszystkich środków minimalizacji ryzyka wdrożonych na szczeblu krajowym, oraz pojawienie się nowego czynnika pogarszającego profil bezpieczeństwa żeli ketoprofenu (jednoczesne uczulenie na oktokrylen – chemiczny filtr słoneczny należący do rodziny cynamonianów, składnik wielu produktów kosmetycznych i higienicznych).

Zanim dokonano ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka we Francji, w tym państwie członkowskim przeprowadzono dwa krajowe badania sondażowe dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

CHMP dokonał oceny omawianego problemu na mocy art. 107 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami w drodze procedury pisemnej, na posiedzeniach plenarnych CHMP w grudniu 2009 r. oraz w styczniu, maju i lipcu 2010 r.

Bezpieczeństwo

Ketoprofen do stosowania miejscowego jest powszechnie stosowany na terenie Europy. Ryzyko wystąpienia alergii na światło jest znane w literaturze naukowej od 1983 r. Po pierwszych zgłoszeniach przypadków pochodzących z krajów śródziemnomorskich obserwowano przypadki w położonych bardziej na północ regionach Europy oraz innych krajach pozaunijnych. Równolegle ze zwiększeniem stosowania miejscowego ketoprofenu zwiększała się liczba zgłoszeń niepożądanych reakcji skórnych (Bagheri i wsp. 2000). Większość działań niepożądanych ketoprofenu została przypisana jego właściwościom fotoalergizującym. Do skórnej postaci nadwrażliwości na światło należą dwa rodzaje reakcji: reakcja fototoksyczna i uczulenie na światło. Reakcja fototoksyczna nie jest związana z odpowiedzią immunologiczną, natomiast uczulenie na światło – jest. Uważa się, że uczulenie na światło występuje rzadko, ale dokładna częstość jego występowania jest nieznana.

Od czasu wprowadzenia do obrotu rynkowego, z uwagi na występowanie w wielu państwach członkowskich poważnych reakcji uczuleniowych na światło, bezpieczeństwo produktów leczniczych zawierających ketoprofen do stosowania miejscowego, a zwłaszcza związane z ich stosowaniem ryzyko skórne, było dokładnie monitorowane. Ketoprofen do stosowania miejscowego był przedmiotem dwóch krajowych badań sondażowych przeprowadzonych we Francji:

- Badanie sondażowe dotyczące oceny bezpieczeństwa farmakoterapii w zakresie wpływów na skórę, przeprowadzone w okresie od 1 marca 1993 r. do 31 sierpnia 1995 r.
- Przedłużenie pierwszego badania sondażowego na okres od 31 sierpnia 1995 r. do 3 sierpnia 1996 r.
- Badanie sondażowe dotyczące oceny bezpieczeństwa farmakoterapii przeprowadzone w okresie od 1 września 1996 r. do 31 sierpnia 2000 r.

W następstwie tych dwóch krajowych badań sondażowych wprowadzono na szczeblu krajowym wiele środków minimalizacji ryzyka, takich jak: zmiany w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta, pismo informacyjne skierowane do pracowników służby zdrowia, ostrzeżenie w czarnej ramce i dodanie piktogramu na opakowaniu. Jednak pomimo wprowadzenia tych środków minimalizacji ryzyka nadal zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło, co doprowadziło do ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka leku we Francji. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione przez lidera marki we Francji z okresu ponownej oceny (mianowicie od 1 stycznia 2001 r. do 31 stycznia 2009 r.) obejmowały 371 przypadków (odpowiadających 467 zdarzeniom niepożądanym). 229 przypadków uznano za poważne. Spośród 467 zdarzeń niepożądanych, 386 należało w klasyfikacji układów i narządów do grupy „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”, a 257 z nich (67%) było ciężkich. Najczęściej występującym skórnym zdarzeniem niepożądanym było uczulenie na światło, które stanowiło 44% ciężkich reakcji skórnych. Ponadto dane dotyczące bezpieczeństwa wskazały, że kontaktowe zapalenie skóry w wyniku uczulenia na światło wywołane leczeniem ketoprofenem może wystąpić nawet wówczas, gdy niebo jest zachmurzone. To działanie niepożądane, nawet jeśli występowało rzadko, było w większości przypadków ciężkie i prowadziło do hospitalizacji i niezdolności do pracy.

Ponadto podczas ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka wykryto nowe zagrożenie związane z jednoczesnym uczuleniem na oktokrylen. Oktokrylen jest chemicznym filtrem słonecznym należącym do rodziny cynamonianów, wchodzącym w skład wielu produktów kosmetycznych i higienicznych, takich jak: szampony, płyny po goleniu, żele pod prysznic i do kąpieli, kremy na skórę, szminki, kremy przeciwko starzeniu się skóry, produkty do usuwania makijażu, aerozole do włosów, stosowanym w celu opóźnienia rozkładu pod wpływem światła.

Na podstawie przedstawionych danych i zgodnie ze stanowiskiem samych podmiotów odpowiedzialnych CHMP uznał, że podczas stosowania miejscowych preparatów ketoprofenu istnieje ryzyko rozwoju reakcji nadwrażliwości na światło, zwłaszcza ryzyko reakcji uczuleniowych na światło.

CHMP zauważył także, że przypadki nadwrażliwości na światło wywołane miejscowym stosowaniem ketoprofenu wydają się występować po rozpadzie samego ketoprofenu wskutek działania promieniowania UV nawet wówczas, gdy niebo jest zachmurzone. To działanie niepożądane jest rzadkie i w niektórych przypadkach może być ciężkie, wymagające hospitalizacji i przerwania pracy oraz może prowadzić do stałej immunizacji w wyniku immunologicznego mechanizmu uczulenia na światło.

W niektórych państwach członkowskich wdrożono środki minimalizacji ryzyka, takie jak: zmiany w ChPL i ulotce dla pacjenta (punkty 4.3, 4.4, 4.8), piktogramy na opakowaniu zewnętrznym i tubce, pisma informacyjne skierowane do pracowników służby zdrowia, oświadczenia dla prasy i zmiany kategorii dostępności. W niektórych państwach członkowskich przeprowadzono oceny skuteczności tych środków minimalizacji ryzyka, których wyniki były od siebie różne. Na przykład we Francji właściwy organ krajowy uznał, że pomimo wdrożonych na szczeblu krajowym środków, reakcje nadwrażliwości na światło utrzymują się od lat. Z kolei inne właściwe organy poparły stanowisko podmiotów odpowiedzialnych, twierdząc, że podjęte środki minimalizacji ryzyka są skuteczne. CHMP zwrócił jednak uwagę, że środki minimalizacji ryzyka zastosowane w większości państw członkowskich nie były jednakowe, zatem brak jest podobnych danych dotyczących skuteczności takich środków.

Niektóre podmioty odpowiedzialne, dostarczając odpowiedzi na wystosowaną przez CHMP listę pytań lub występując na sesji wyjaśnień ustnych przed CHMP, wyraziły pogląd, że podjęte środki minimalizacji ryzyka były skuteczne w Europie, i skłaniały się do wprowadzenia dodatkowych środków.

Na podstawie ocenionych danych CHMP uznał, że istnieje także ryzyko towarzyszącej reakcji związanej z oktokrylenem.

Zdaniem podmiotów odpowiedzialnych występowanie takiego jednoczesnego uczulenia jest nieznanne i na podstawie liczby dotychczasowych zgłoszeń dostępnych publicznie (Foti C., 2008; Bennisar A., 2009) można założyć, że jest rzadkie; toteż podmioty odpowiedzialne nie zaproponowały żadnego środka, aby rozwiązać ten problem. Komitet nie popiera stanowiska podmiotów odpowiedzialnych i dlatego uważa, że konieczne jest rozwiązanie tego problemu poprzez wprowadzenie środków minimalizacji ryzyka, zwłaszcza w postaci ostrzeżenia zamieszczonego w ChPL.

Na podstawie wyżej wymienionych danych CHMP zaleca środki minimalizacji ryzyka i warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla stosowanych miejscowo produktów leczniczych zawierających ketoprofen w celu rozwiązania problemów związanych z bezpieczeństwem w postaci nadwrażliwości na światło, w tym reakcji uczuleniowych na światło i ryzyka jednoczesnego uczulenia na oktokrylen.

Dlatego też CHMP uważa, że należy wdrożyć następujące nowe, jednakowe na obszarze całej Europy, środki minimalizacji ryzyka:

– Rutynowe działania w celu minimalizacji ryzyka: **Zmiany w ChPL, oznakowaniu opakowań i ulotce dla pacjenta**

- a. Punkt „Przeciwwskazania” ChPL powinien zawierać następujące sformułowania:
 - i. występowanie jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości na światło w przeszłości;
 - ii. stwierdzone reakcje nadwrażliwości, jak objawy astmy, alergiczne zapalenie śluzówek nosa po stosowaniu ketoprofenu, fenofibratu, kwasu tiaprofenowego, kwasu acetylosalicylowego lub innego NLPZ;
 - iii. występowanie alergii skórnej na ketoprofen, kwas tiaprofenowy, fenofibrat, bloker UV lub perfumy w przeszłości;
 - iv. ekspozycja na światło słoneczne, nawet wówczas, gdy niebo jest zachmurzone, włącznie z narażeniem na promieniowanie UV w solarium w czasie leczenia i dwa tygodnie po jego zakończeniu.
- b. Punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” ChPL powinien zawierać następujące informacje:
 - i. Po nałożeniu produktu leczniczego należy dokładnie umyć ręce.
 - ii. W przypadku pojawienia się jakichkolwiek reakcji skórnych, także reakcji skórnych po jednoczesnym nałożeniu produktów zawierających oktokrylen, należy niezwłocznie przerwać leczenie.
 - iii. Aby uniknąć ryzyka rozwoju nadwrażliwości na światło, zaleca się ochronę leczonych powierzchni skóry poprzez noszenie odzieży przez cały okres leczenia i dwa tygodnie po jego zakończeniu.
- c. Punkt „Działania niepożądane” ChPL powinien zawierać następujące informacje:
 - i. Miejscowe reakcje skórne, takie jak rumień, świąd i uczucie pieczenia.
 - ii. Rzadko obserwowano przypadki cięższych reakcji, takich jak wyprysk pęcherzykowy lub pryszczycowy, niekiedy rozprzestrzeniające się lub uogólniające.
 - iii. Reakcje nadwrażliwości
 - iv. Zaburzenia dermatologiczne: nadwrażliwość na światło.
- d. Umieszczenie piktogramu na opakowaniu zewnętrznym i opakowaniu bezpośrednim
- e. Zamieszczenie ostrzeżenia na opakowaniu zewnętrznym i opakowaniu bezpośrednim
 - i. Podczas leczenia i dwa tygodnie po jego zakończeniu należy unikać ekspozycji leczonych okolic na światło słoneczne (nawet wówczas, gdy niebo jest zachmurzone), także na promieniowanie UV w solarium.
- f. Należy wprowadzić zmiany w ulotce dla pacjenta zgodnie z wyżej wymienionymi zmianami w ChPL (patrz Aneks III).

– Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

- a. Status prawny: Art. 71 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE stanowi, że produkty, które mogą stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie, nawet w przypadku prawidłowego stosowania, jeżeli przyjmowane są bez opieki lekarza, wydawane są za okazaniem recepty. CHMP uważa, że konieczne jest ograniczenie leczenia wyłącznie do pacjentów, którzy naprawdę go wymagają, i w ten sposób umożliwienie pracownikom służby zdrowia przekazania pacjentom informacji dotyczących właściwego stosowania tego leku. Można to z kolei uzyskać jedynie drogą nadania statusu leku wydawanego na receptę. Zatem jako jeden z warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu CHMP zalecił, aby produkty lecznicze zawierające ketoprofen do stosowania miejscowego były wydawane na receptę.
- b. Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka:
 - i. Regularne powiadomienia (powtarzane dwa razy w roku): pismo informacyjne skierowane do pracowników służby zdrowia informujące o ryzyku nadwrażliwości na światło włącznie

- z reakcjami alergicznymi na światło, rozsyłane do lekarzy dermatologów, lekarzy medycyny rodzinnej, reumatologów, farmaceutów i fizjoterapeutów;
- ii. Współudział farmaceutów: dostarczanie materiałów szkoleniowych pacjentom przy wydawaniu preparatów do stosowania miejscowego zawierających ketoprofen przez farmaceutę;
- iii. Ukierunkowane komunikaty dotyczące ryzyka reakcji nadwrażliwości na światło włącznie z uczuleniem na światło w związku z miejscowym stosowaniem ketoprofenu (np. strony internetowe towarzystw naukowych, czasopisma specjalistyczne);
- iv. Ankiety do wykorzystania przez lekarzy przepisujących lek dotyczące oceny zrozumienia, wiedzy, zachowań i/lub pożądaných bezpiecznych nawyków w związku z zagrożeniami (np. ekspozycja na słońce, mycie rąk itp.);
- v. Informacje skierowane bezpośrednio do pacjentów (regularne oświadczenia dla prasy na stronach internetowych właściwych organów krajowych).

Podmioty odpowiedzialne powinny wdrożyć program szkoleniowy dla specjalistów opieki zdrowotnej zgodny z innymi środkami minimalizacji ryzyka. Projekt takiego programu podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić właściwym organom krajowym w ciągu czterech tygodni po ogłoszeniu decyzji Komisji. Pełny program zostanie uzgodniony z właściwymi organami krajowymi.

CHMP uważa, że ocena skuteczności wyżej wymienionych działań ograniczających ryzyko oraz badanie dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu powinny stanowić część warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w następujący sposób:

- Raz w roku podmioty odpowiedzialne powinny złożyć raporty PSUR. Raporty PSUR powinny zawierać specjalną ocenę i analizę reakcji nadwrażliwości na światło włącznie z reakcjami uczuleniowymi na światło. Reakcje te powinny być przedstawione łącznie dla całego okresu objętego przez raport PSUR. Szczególną uwagę należy zwrócić na wskazanie do stosowania, dawkowanie, czas do wystąpienia objawów, ekspozycję na światło słoneczne oraz czas trwania leczenia. Roczne raporty PSUR powinny być przedstawiane do oceny przez właściwe organy krajowe.
- Ponadto w ciągu 3 lat od wydania decyzji przez Komisję podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić CHMP łączną analizę reakcji nadwrażliwości na światło włącznie z reakcjami uczuleniowymi na światło wraz z raportem dotyczącym skuteczności środków minimalizacji ryzyka wdrożonych po wydaniu decyzji przez Komisję.
- Podmioty odpowiedzialne powinny przeprowadzić *badanie obserwacyjne dotyczące przypadków kontaktowego zapalenia skóry po ekspozycji na światło wymagających hospitalizacji w Europie, ze szczególnym uwzględnieniem stosowanego miejscowo ketoprofenu i innych NLPZ do stosowania miejscowego*, w celu określenia częstości występowania wymagających hospitalizacji poważnych reakcji nadwrażliwości na światło związanych z miejscowym stosowaniem leków w różnych regionach geograficznych Europy i oceny możliwych następstw oraz w celu oceny wpływu strategii minimalizacji ryzyka. Projekt protokołu badania należy przedstawić do oceny przez CHMP do dnia 1 grudnia 2010 r. Wraz z projektem protokołu należy przedstawić ramy czasowe badania i raportu końcowego do uzgodnienia z CHMP. Regularnie raz w roku należy przedstawiać CHMP aktualne dane dotyczące postępu badania.
- Po wydaniu opinii przez CHMP należy rozesłać pisma informacyjne skierowane do pracowników służby zdrowia zgodnie z ustalonym planem powiadamiania.

Skuteczność

W odniesieniu do skuteczności ketoprofenu podmioty odpowiedzialne powołały się na dostępne publicznie dane (Patel RK i wsp., 1996; Esparza i wsp. 2007; Moore i wsp., 1998; Mason i wsp., 2004) dotyczące względnej skuteczności miejscowo stosowanego ketoprofenu w porównaniu z innymi miejscowo stosowanymi NLPZ. Podczas oceny tych publikacji naukowych CHMP zwrócił uwagę, że ketoprofen jest jedynym miejscowo stosowanym NLPZ zatwierdzonym we wskazaniu do stosowania przy ostrym bólu pleców. Komitet uważa, że brak jest dostatecznej ilości bezpośrednich danych, aby wyciągnąć wnioski dotyczące względnej skuteczności poszczególnych NLPZ w preparatach do stosowania miejscowego.

Stosunek korzyści do ryzyka

W świetle powyższych danych CHMP uznał, że istnieje ryzyko nadwrażliwości na światło, zwłaszcza reakcji uczuleniowych na światło, należy zatem wprowadzić środki minimalizacji ryzyka. Celem środków minimalizacji ryzyka, które mają zostać wdrożone, jest zapewnienie bezpiecznego stosowania ketoprofenu do stosowania miejscowego w ścisłej zgodności z proponowaną informacją o produkcie, oznakowaniem opakowań i ulotką dla pacjenta poprzez zmniejszenie przypadków nadwrażliwości na światło, zwłaszcza reakcji uczuleniowych na światło. Dodatkowe ograniczenia to: nadanie statusu leku wydawanego wyłącznie na receptę, powiadomienia, materiały szkoleniowe (działania informacyjne skierowane do przepisujących lek, farmaceutów, fizjoterapeutów i pacjentów) oraz pismo informacyjne skierowane do pracowników służby zdrowia. Za 3 lata CHMP przeprowadzi ocenę skuteczności środków minimalizacji ryzyka.

Ketoprofen jest stosowany w celu zniesienia bólu towarzyszącego mniej poważnymi urazom (skręcenia, siniaki) i schorzeniom reumatologicznym, w powierzchownym zapaleniu ścięgien, chorobie zwyrodnieniowej drobnych stawów, ostrym bólu lędźwiowym i zapaleniu żył po zabiegu sklerotyzacji w przypadku nasilonej reakcji zapalnej. W odniesieniu do skuteczności podmioty odpowiedzialne w swoich odpowiedziach twierdzą, że istnieją stałe istotne przeciwbólowe i przeciwzapalne wpływy kliniczne u pacjentów stosujących miejscowe preparaty ketoprofenu.

CHMP uznał, że istnieje ryzyko rozwoju reakcji nadwrażliwości na światło, w tym reakcji uczuleniowych na światło związane ze stosowaniem ketoprofenu, ale że korzyści nadal przewyższają ryzyko i ogólny stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny.

Ogólnie rzecz biorąc, profil korzyści do ryzyka stosowanych miejscowo produktów leczniczych zawierających ketoprofen pozostaje korzystny i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających ketoprofen do stosowania miejscowego powinny zostać utrzymane, pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie i warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO UTRZYMANIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU POD PEWNYMI WARUNKAMI ORAZ WPROWADZENIA ZMIAN W CHARAKTERYSTYCE PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIU OPAKOWAŃ I ULOTCE DLA PACJENTA

Komitet rozpatrzył wyniki dwóch badań sondażowych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przeprowadzonych we Francji, ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzoną we Francji, odpowiedzi podmiotów odpowiedzialnych na pytania CHMP oraz dyskusję przeprowadzoną wewnątrz Komitetu.

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę dotyczącą produktów leczniczych zawierających ketoprofen do stosowania miejscowego, która została przeprowadzona zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami;
- Komitet rozważył wszystkie dostępne dane przedstawione na poparcie bezpieczeństwa produktów zawierających ketoprofen;
- po ocenie dostępnych danych Komitet uznał, że w prawidłowych warunkach stosowania miejscowego ketoprofenu istnieje ryzyko rozwoju nadwrażliwości na światło, w tym reakcji uczuleniowych na światło, które mogą być poważne;
- CHMP uznał także, iż rzadko występuje jednoczesna nadwrażliwość na oktokrylen;
- Komitet uznał, że potrzebne są dalsze środki minimalizacji ryzyka mające na celu ograniczenie ryzyka rozwoju reakcji nadwrażliwości na światło, w tym reakcji uczuleniowych na światło;
- CHMP uznał, że w celu rozwiązania wyżej wymienionych problemów w informacji o produkcie dla stosowanych miejscowo produktów leczniczych zawierających ketoprofen należy zamieścić informacje dotyczące bezpieczeństwa, dlatego też zalecił wprowadzenie zmian w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta. Ponadto należy również wprowadzić dodatkowe środki minimalizacji ryzyka;
- w świetle powyższego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających ketoprofen pozostaje korzystny w prawidłowych warunkach stosowania;

CHMP zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I do niniejszej opinii oraz wprowadzenie zmian w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta preparatów ketoprofenu do stosowania miejscowego, jak przedstawiono w Aneksie III do opinii. Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu określono w Aneksie IV do niniejszej opinii.