

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMELE
FARMACEUTICE, CONCENTRAȚIILE PRODUSELOR
MEDICAMENTOASE, CĂILE DE ADMINISTRARE,
DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ DIN
STATELE MEMBRE**

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
AT - Austria	A.Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. 1-3 Via Sette Santi 50131 Firenze Italia	Fastum Gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
AT - Austria	Cyathus Exquirere Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/1/8 1010 Viena Austria	Ketospray 10% - Spray	100 mg/g doză măsurată: 20 mg/0,2 ml	Spray cutanat, soluție	Cutanată
AT - Austria	sanofi-aventis GmbH SATURN Tower, Leonard- Bernstein-Straße 10 1220 Viena Austria	Profenid 2,5 % - Gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
BE - Belgia	Aktuapharma N.V Ambachtenlaan 13E 3001 Leuven Belgia	Fastum gel 2,5%	25 mg/g	Gel	Cutanată
BE - Belgia	Menarini Benelux N.V Belgicastraat 4 1930 Zaventem Belgia	Fastum 2,5%	25 mg/g	Gel	Cutanată
BE - Belgia	Menarini Benelux N.V Belgicastraat 4 1930 Zaventem Belgia	Fastum gel 2,5%	25 mg/g	Gel	Cutanată
BE - Belgia	Pharmapartner NV Bleyveldstraat 19 3320 Hoegaarden Belgia	Fastum gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
BG - Bulgaria	VET PROM JSCO 26, "Otez Paissij" street 2400 Radomir Bulgaria	Ketoprofen Vetprom	2.5%	Gel	Cutanată
BG - Bulgaria	A.MENARINI Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l., (Menarini Group), Via Sette Santi 3, 50131 Florence, Italia	Fastum	2.5%	Gel	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
BG - Bulgaria	Cyathus Exquirere Pharmaforschungs GmbH, Rudolfsplatz 2/1/8, 1010 Viena, Austria	Ketospray	0.1%	Spray cutanat, soluție	Cutanată
BG - Bulgaria	Actavis 29, Atanas Dukov str. 1407 Sofia Bulgaria	Topogel	2.5%	Gel	Cutanată
BG - Bulgaria	Sanofi-aventis Bulgaria EOOD 103, Alexander Stamboliiski Bld. Office Building Sofia Tower Sofia 1303 Bulgaria	Profenid	2.5%	Gel	Cutanată
BG - Bulgaria	Sopharma AD, 16 Iliensko Shousse Street 1220 Sofia Bulgaria	Ketoprofen Sopharma	2.5%	Gel	Cutanată
CY - Cipru	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite SRL, Via Delle Sette Santi 3 50131 Florence Italia	FASTUM GEL 2.5%	2.5%	Gel	Cutanată
CZ - Republica Cehă	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. Via Sette Santi 3, 501 31 Florencie Italia	FASTUM GEL	25 mg (2,5%)/gm	Gel	Cutanată
CZ - Republica Cehă	CYATHUS Exquirere Pharmaforschungs GmbH, Rudolfsplatz 2/8, 1010 Viena, Austria	PRONTOFLEX 10%	100 mg/ml	Spray cutanat, soluție	Cutanată
CZ - Republica Cehă	Lek Pharmaceuticals d.d. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	KETONAL 5% KRÉM	50 mg/g	Cremă	Cutanată
CZ - Republica Cehă	sanofi-aventis s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Prague 6 Republica Cehă	PROFENID GEL	25 mg/g	Gel	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
CZ - Republica Cehă	Hisamitsu UK Limited 500 Chiswick High Road London W4 5RG Regatul Unit	KEPLAT	20mg	Plaster de medicamente	Cutanată
DE - Germania	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen, Germania	Advel Schmerzgel 2,5 % Gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
DE - Germania	Kreussler & Co. GmbH Chemische Fabrik Rheingastr. 87-93 D-65203 Wiesbaden Germania	Phardol Schmerz-Gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
DE - Germania	Madaus GmbH Colonia-Allee 15 D-51067 Köln Germania	Reparil SchmerzGel	25 mg/g	Gel	Cutanată
DE - Germania	McNeil GmbH & Co. oHG Johnson & Johnson Platz 2 D-41470 Neuss, Germania	Dolormin Schmerzgel mit Ketoprofen 2,5 %	25 mg/g	Gel	Cutanată
DE - Germania	TEOFARMA S.R.L. Via F.Iii Cervi 8 I-27010 Valle Salimbene (PV) Italia	Effekton Gel mit Ketoprofen	25 mg/g	Gel	Cutanată
DK - Danemarca	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. Via Sette Santi 3 IT-50131 Firenze Italia	Fastum Gel	2.5%	Gel	Cutanată
DK - Danemarca	Antula Healthcare AB Östermalmsgatan 19 SE-11426 Stockholm Suedia	Zon	2.5%	Gel	Cutanată
DK - Danemarca	Nordic Drugs AB, P.O. 30035, Geijersgatan 2A SE-21618 Limhamn Suedia	Ketospray	100 mg/g	Spray cutanat, soluție	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
DK - Danemarca	Sanofi-Aventis Slotsmarken 13 DK-2970 Hørsholm Danemarca	Orudis	25 mg/g	Gel	Cutanată
EE - Estonia	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	KETONAL	25mg/1mg	Gel	Cutanată
EE - Estonia	AS Grindeks Krustpils 53 LV-1057 Riga Letonia	BEGSAN	25mg/1mg	Gel	Cutanată
EE - Estonia	Lorenzo Pharma OÜ Koidu 20-19 10136 Tallinn Estonia	PRONTOFLEX	100mg/1g	Spray cutanat, soluție	Cutanată
EE - Estonia	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Via Sette Santi 3 Florence Italia	FASTUM	25mg/1g	Gel	Cutanată
EE - Estonia	Sanofi-Aventis Estonia OÜ Pärnu mnt 139E/2 11317 Tallinn Estonia	PROFENID	25mg/1g	Gel	Cutanată
EL - Grecia	Uni-Pharma, Kleon Tsetis, Pharmaceutical Laboratories ABEE 14 Km National Highway Athens-Lamia Kifissia 14564 Grecia	DRASTIREL	2.5%	Cremă	Cutanată
EL - Grecia	Guidotti Hellas AE An. Damvergi 7 Athens 10445 Grecia	MENARIL	2.5%	Gel	Cutanată
ES - Spania	LABORATORIOS MILO, S.A. Los Angeles, 60. Pol. Ind. Centrovía La Muela. 50196 Zaragoza Spania	Arcental crema	10 mg/ g	Cremă	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
ES - Spania	Laboratorios Menarini, S.A. Alfonso XII, 587 08918 Badalona (Barcelona) Spania	Fastum gel	25 mg/ g	Gel	Cutanată
ES - Spania	Pierre Fabre Ibérica S.A. Ramón Trías Fargas, 7-11 08005 Barcelona Spania	Extraplus gel	25 mg/ g	Gel	Cutanată
ES - Spania	Sanofi Aventis S.A. Josep Plá, 2 08019 Barcelona Spania	Orudis gel	25 mg/ g	Gel	Cutanată
FI - Finlanda	Antula Healthcare AB, Östermalmsgatan 19 11426 Stockholm Suedia	ZON	2.5 %	Gel	Cutanată
FI - Finlanda	Orion Oyj, Orionintie 1 02101 Espoo Finlanda	KETORIN	2.5 %	Gel	Cutanată
FI - Finlanda	sanofi-aventis Oy, Huopalahdentie 24 00351 Helsinki Finlanda	ORUDIS	2.5 %	Gel	Cutanată
FR - Franța	Arrow Generiques 26 Avenue Tony Garnier 69 007 Lyon Franța	KETOPROFENE ARROW	2,5%	Gel, 60g tub	Cutanată
FR - Franța	Biogaran 15 Boulevard Charles de Gaulle 92 700 Colombes Franța	KETOPROFENE BIOGARAN	2,5%	Gel, 60g tub	Cutanată
FR - Franța	Biogaran 15 Boulevard Charles de Gaulle 92 700 Colombes Franța	KETOPROFENE BGR	2,5%	Gel, 60g tub	Cutanată
FR - Franța	Biogaran 15 Boulevard Charles de Gaulle 92 700 Colombes Franța	KETOPROFENE BGR	2,5%	Gel, 120 g tub	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
FR - Franța	Biogaran 15 Boulevard Charles de Gaulle 92 700 Colombes Franța	KETOPROFENE BGR	2,5%	Gel, 120 g tub dozator	Cutanată
FR - Franța	Cediat Mediffusion 11 bis rue du Colisée 75 008 PARIS Franța	KETOPROFENE MEDIFFUSION	2,5%	Gel, 60g tub	Cutanată
FR - Franța	Cediat Mediffusion 11 bis rue du Colisée 75 008 PARIS Franța	KETOPROFENE MEDIFFUSION	2,5%	Gel, 120 g tub	Cutanată
FR - Franța	EG LABO Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" Bât.A 12 rue Danjou 92 517 Boulogne Billancourt Cedex Franța	KETOPROFENE EG	2,5%	Gel, 60g tub	Cutanată
FR - Franța	EG LABO Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" Bât.A 12 rue Danjou 92 517 Boulogne Billancourt Cedex Franța	KETOPROFENE EG	2,5%	Gel, 120 g tub	Cutanată
FR - Franța	EG LABO Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" Bât.A 12 rue Danjou 92 517 Boulogne Billancourt Cedex Franța	KETOPROFENE EG	2,5%	Gel, 120 g tub (HPDE)	Cutanată
FR - Franța	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS Franța	KETUM	2,5%	Gel, 50g tub aluminiu	Cutanată
FR - Franța	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS Franța	KETUM	2,5%	Gel, 60g tub aluminiu	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
FR - Franța	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic – Rungis 91320 WISSOUS Franța	KETUM	2,5%	Gel, 70g tub aluminiu	Cutanată
FR - Franța	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic – Rungis 91320 WISSOUS Franța	KETUM	2,5%	Gel, 60g tub polietilen polipropilenă poliacetal	Cutanată
FR - Franța	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic – Rungis 91320 WISSOUS Franța	KETUM	2,5%	Gel, 120g tub polietilen polipropilenă poliacetal	Cutanată
FR - Franța	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic – Rungis 91320 WISSOUS Franța	KETUM	2,5%	Gel, 70g tub polietilen polipropilenă poliacetal	Cutanată
FR - Franța	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic – Rungis 91320 WISSOUS Franța	KETOPROFENE MENARINI	2,5%	Gel, 50g tub aluminiu	Cutanată
FR - Franța	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic – Rungis 91320 WISSOUS Franța	KETOPROFENE MENARINI	2,5%	gel, 60g tub aluminiu	Cutanată
FR - Franța	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic – Rungis 91320 WISSOUS Franța	KETOPROFENE MENARINI	2,5%	gel, 70g tub aluminiu	Cutanată
FR - Franța	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest Franța	KETOPROFENE MYLAN	2,5%	gel, 60g tub	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
FR - Franța	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest Franța	KETOPROFENE MYLAN	2,5%	gel, 120g tub	Cutanată
FR - Franța	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest Franța	KETOPROFENE MYLAN	2,5%	gel, 60 g tub dozator	Cutanată
FR - Franța	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest Franța	KETOPROFENE MYLAN	2,5%	gel, 120 g tub dozator	Cutanată
FR - Franța	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest Franța	KETOPROFENE MYLAN PHARMA	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest Franța	KETOPROFENE MYLAN PHARMA	2,5%	gel, 120 g tub	Cutanată
FR - Franța	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest Franța	KETOPROFENE QUALIHEALTH	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest Franța	KETOPROFENE QUALIHEALTH	2,5%	gel, 120g tub	Cutanată
FR - Franța	Qualimed 117 allée des Parcs 69 800 SAINT PRIEST Franța	KETOPROFENE QUALIMED	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Qualimed 117 allée des Parcs 69 800 SAINT PRIEST Franța	KETOPROFENE QUALIMED	2,5%	gel, 120 g tub	Cutanată
FR - Franța	Qualimed 117 allée des Parcs 69 800 SAINT PRIEST Franța	KETOPROFENE QUALIMED	2,5%	gel, 60 g tub dozator	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
FR - Franța	Qualimed 117 allée des Parcs 69 800 SAINT PRIEST Franța	KETOPROFENE QUALIMED	2,5%	gel, 120 g tub dozator	Cutanată
FR - Franța	RPG Ranbaxy Pharmacie Génériques 4, Place Louis Armand 75012 PARIS Franța	KETOPROFENE RPG	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine Franța	KETOPROFENE RATIOPHARM	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine Franța	KETOPROFENE RATIOPHARM	2,5%	gel, 120 g tub	Cutanată
FR - Franța	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine Franța	KETOPROFENE RATIO	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine Franța	KETOPROFENE RATIO	2,5%	gel, 120 g tub	Cutanată
FR - Franța	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine Franța	KETOPROFENE RATIO	2,5%	gel, 120 g tub dozator	Cutanată
FR - Franța	Sandoz 49 Avenue Georges Pomidou 92 300 Levallois Perret Franța	KETOPROFENE SANDOZ	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
FR - Franța	Sandoz 49 Avenue Georges Pomidou 92 300 Levallois Perret Franța	KETOPROFENE SANDOZ	2,5%	gel, 120 g tub	Cutanată
FR - Franța	Sandoz 49 Avenue Georges Pomidou 92 300 Levallois Perret Franța	KETOPROFENE SANDOZ	2,5%	gel, 120 g tub dozator	Cutanată
FR - Franța	Sanofi Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75 014 PARIS Franța	TOPREC	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Sanofi Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75 014 PARIS Franța	KETOPROFEN E WINTHROP	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Societe Agipharma 40 rue des Bergers 75 015 Paris Franța	KETOPROFENE AGIPHARMA	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Societe Agipharma 40 rue des Bergers 75 015 Paris Franța	KETOPROFENE AGIPHARMA	2,5%	gel, 120 g tub	Cutanată
FR - Franța	Laboratoire Teva Sante Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92 936 Paris La Défense Cedex Franța	KETOPROFENE TEVA	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Laboratoire Teva Sante Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92 936 Paris La Défense Cedex Franța	KETOPROFENE TEVA SANTE	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
FR - Franța	Laboratoire Teva Sante Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92 936 Paris La Défense Cedex Franța	KETOPROFENE TEVA SANTE	2,5%	gel, 120 g tub	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
FR - Franța	Laboratoire Teva Sante Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92 936 Paris La Défense Cedex Franța	KETOPROFENE TEVA SANTE	2,5%	gel, 120 g tub dozator	Cutanată
FR - Franța	Zydus France 25 rue des Peupliers/ZAC Les Hautes Pâtures Parc d'acticit� des Peupliers 92 000 Nanterre Franța	KETOPROFENE ZYDUS	2,5%	gel, 60 g tub	Cutanată
HU - Ungaria	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Via Sette Santi 3, 50131 Florence Italia	FASTUM	25mg/g	Gel	Cutanată
HU - Ungaria	Goodwill Pharma Kft. Cserzy Mihály u. 32 6724 Szeged Ungaria	KETOSPRAY	100mg/g	Spray cutanat, soluție	Cutanată
HU - Ungaria	Hisamitsu UK Ltd. 500 Chiswick High Road London W4 5RG Regatul Unit	KEPLAT	20mg	Plaster de medicamente	Transdermică
HU - Ungaria	sanofi-aventis zrt. Tó u. 1-5 1045 Budapest Ungaria	ALGOFLEX GEL	25mg/g	Gel	Cutanată
IE - Irlanda	A. Menarini Srl 1-3 Via Sette Santi P.O.Box 412 Florence Italia	Fastum 2.5% w/w Gel	2.5% w/w	Gel	Cutanată
IE - Irlanda	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Orugesic 2.5% w/w Gel	2.5% w/w	Gel	Cutanată
IE - Irlanda	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Oruvail 2.5% w/w Gel	2.5% w/w	Gel	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piața	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
IS - Islanda	Sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, Box 133 1325 Lysaker Norvegia	Orudis	25 mg/g	Gel	Cutanată
IT - Italia	A.Menarini Ind.Farm.Riun.Srl Via Sette Santi, 3 50131 - Firenze Italia	Fastum	2,5 %	Gel	Cutanată
IT - Italia	A.Menarini Ind.Farm.Riun.Srl Via Sette Santi, 3 50131 - Firenze Italia	Fastum	2,5 %	Spray cutanat, soluție	Cutanată
IT - Italia	Almus Srl Via Cesarea, 11/10 16121 Genova Italia	Ketoprofene Almus	5 %	Gel	Cutanată
IT - Italia	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italia	Lasonil	2,5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italia	Lasoartro	5%	Cremă	Cutanată
IT - Italia	Crinos S.p.A. Via Pavia, 6 20136 Milano Italia	Hiruflog	5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Dompè Farmaceutici S.p.A. Via San Martino, 12-12/A 20122 Milano Italia	Artrosilene	5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Dompè Farmaceutici S.p.A. Via San Martino, 12-12/A 20122 Milano Italia	Artrosilene	15%	Spumă cutanată	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
IT - Italia	Dompè S.p.A. Via Campo di Pile 67100 L'Aquila Italia	Oki	15%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Eg S.p.A. Via Domenico Scarlatti, 31 20124 Milano Italia	Ketoprofene Eurogenerici	5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Hisamitsu UK Limited 500 Chiswick High Road London Regatul Unit	Keplat	20 mg	Plaster de medicamente	Cutanată
IT - Italia	I.B.I.Giovanni Lorenzini SpA Via Fossignano, 2 04011 Aprilia (LT) Italia	Ibifen	5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	I.B.I.Giovanni Lorenzini SpA Via Fossignano, 2 04011 Aprilia (LT) Italia	Ibifen	5%	Soluție cutanată	Cutanată
IT - Italia	Italfarmaco S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italia	Flexen	2,5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Italfarmaco S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italia	Flexen	5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Ratiopharm Italia Srl Centro Direzionale Milanofiori 20131 Assago (MI) Italia	Ketoprofene Ratiopharm Italia	2,5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Sandoz S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Italy	Ketoprofene Sandoz	5%	Cremă	Cutanată
IT - Italia	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milano Italia	Liotondol	2,5%	Gel	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
IT - Italia	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milano Italia	Orudis	2,5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milano Italia	Orudis	5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milano Italia	Orudis	1%	Cremă	Cutanată
IT - Italia	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milano Italia	Orudis	2,5%	Cremă	Cutanată
IT - Italia	Teikoku Pharma UK Ltd 7 Floor, Central House Ballard Lane, Finchley London Regatul Unit	Ketofarm	5%	Gel	Cutanată
IT - Italia	Teva Italia Srl Via Messina, 38 20154 Milano Italia	Ketoprofene Teva	5%	Gel	Cutanată
LT - Lituania	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. 3 Via Sette Santi Florence Italia	Fastum	25 mg/g	Gel	Cutanată
LT - Lituania	GlaxoSmithKline Lietuva UAB A. Goštauto 40A LT-01112 Vilnius Lituania	Spinax	25 mg/g	Gel	Cutanată
LT - Lituania	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Ketonal	25 mg/g	Gel	Cutanată
LT - Lituania	Sandoz d.d., Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Ketonal	50 mg/g	Cremă	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
LT - Lituania	UAB MRA Totorių 20-9 LT-01121 Vilnius Lituania	Ketospray	100 mg/g	Spray cutanat, soluție	Cutanată
LU - Luxembourg	MENARINI BENELUX SA Belgicastraat 4 B- 1930 Zaventem Belgia	FASTUM	0.025	Gel	Cutanată
LV - Letonia	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. (Menarini Group), Via Sette Santi 3 Florence, I - 50131 Italia	Fastum 2,5 % gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
LV - Letonia	GlaxoSmithKline Latvia SIA Bruņinieku iela 5 Rīga, LV-1001 Letonia	Spinax 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
LV - Letonia	Sandoz d.d. Verovškova 57 Ljubljana SI – 1000 Slovenia	Ketonal 2,5 % gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
LV - Letonia	Sanofi-aventis Latvia SIA, Kr.Valdemāra 33-8 Rīga, LV-1010 Letonia	Profenid 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
MT - Malta	A. Menarini industrie farmaceutici riunite S.R.L. Via Sette Santi, 3 50131, Florence Italia	Fastum gel 2,5% w/w	0.025	Gel	Cutanată
MT - Malta	A. Menarini industrie farmaceutici riunite S.R.L. Via Sette Santi, 3 50131, Florence Italia	Fastum gel 2,5% w/w Dispenser	0.025	Gel	Cutanată
MT - Malta	Dompé Farmaceutici SPA Via San Martino 12 20122, Milan Italia	Artrosilene 15% cutaneous foam	15g/100ml	Spumă cutanată	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
MT - Malta	Dompé Farmaceutici SPA Via San Martino 12 20122, Milan Italia	Artrosilene 5% gel	5g/100g	Gel	Cutanată
MT - Malta	Sanofi Aventis Malta Ltd. Triq Kanonku K. Pirotta Bkara BKR1114 Malta	Profenid gel 2,5% w/w	0.025	Gel	Cutanată
NO - Norvegia	Antula Healthcare AB Östermalmsgatan 19, 114 26 Stockholm Sverige	Zon	2, 5%	Gel	Cutanată
NO - Norvegia	Sanofi-Aventis Strandveien 15 1366 Lysaker Norvegia	Orudis	2, 5%	Gel	Cutanată
PL – Polonia	A.Menarini Pharmaceutical Industries Group Ltd. 3 Via Sette Santi I-50 131 Florence Italia	Fastum	25 mg/g	Gel	Cutanată
PL – Polonia	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A Grunwaldzka st. 189 60-322 Poznań Polonia	Ketoprom	25 mg/g	Gel	Cutanată
PL – Polonia	Hisamitsu UK Limited 500 Chiswick High Road London W4 5RG UK Regatul Unit	Keplat	20 mg	Plaster de medicamente	Transdermică
PL – Polonia	Medagro International Sp.z o.o. 83 Podleśna St., 05-552 Łazy k. Warszawy Polonia	Ketospray Forte	100 mg/g	Spray cutanat, soluție	Cutanată
PL – Polonia	Medana Pharma S.A. 10 Władysława Łokietka st. 98-200 Sieradz Polonia	Ultrafastin	25 mg/g	Gel	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
PL – Polonia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Ketonal Lek	25 mg/g	Gel	Cutanată
PL – Polonia	Sanofi-Aventis France boulevard Romain Rolland 1-13 F-75014 Paris Franța	Profenid Gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
PL – Polonia	Zakłady Farmaceutyczne "UNIA" Spółdzielnia Pracy ul. Chłodna 56/60 00-872 Warsaw Polonia	Ketopronil	25 mg/g	Gel	Cutanată
PT - Portugalia	A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A. Quinta da Fonte - Rua dos Malhães, 1 - Edifício D. Manuel I, Piso 2A 2770-071 Paço D´Arcos Portugalia	Fastum	25 mg/g	Gel	Cutanată
PT - Portugalia	Hisamitsu UK Ltd. 500 Chiswick High Road W4 5RG UK London Regatul Unit	Keplat	20 mg	Plaster de medicamente	Transdermică
PT - Portugalia	Laboratórios Vitória, S.A. Rua Elias Garcia 28 - Venda Nova 2700-327 Amadora Portugalia	Profenid	25 mg/g	Gel	Cutanată
RO - România	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.R.L. Via Sette Santi 3 Firenze Italia	FASTUM GEL, gel, 2,5%	25 mg/g	Gel	Cutanată
RO - România	CSC Pharmaceuticals Handels GmbH Heiligenstadter Strasse 395 b 1190-Viena Austria	KETOSPRAY 50 mg/ml, spray cutanat soluție	50 mg/ml	Spray cutanat, soluție	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
RO - România	Cyathus Exquirere PharmaforschungsGmbH Rudolfsplatz 2/1/8 A-1010 Viena Austria	KETOSpray 10%, spray cutanat, soluție	100 mg/ml	Spray cutanat, soluție	Cutanată
RO - România	Laboratoires Aventis 46, quai de la Rapee 75012 Paris Cedex 12 Franța	PROFENID GEL, 2,5%	25 mg/g	Gel	Cutanată
RO - România	LEK Pharmaceuticals D.D., Verovskova 57 1526 Ljubljana Slovenia	KETONAL 2,5% gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
RO - România	Ozone Laboratories SRL, Calea Rahovei nr. 266-268 Corp 60, Etaj 1, Sector 5 București România	KETOPROFEN 25 mg/g GEL	25 mg/g	Gel	Cutanată
RO - România	S.C. Antibiotice S.A. Str. Valea Lupului Nr. 1 Iași, jud. Iași România	RUBIFEN 2,5%,gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
RO - România	S.C. Fiterman Pharma S.R.L. Str. Moara de Foc nr. 35, Iași 700520 România	KETOPROFEN MK, gel, 2,5%	25 mg/g	Gel	Cutanată
RO - România	S.C. HYPERION S.A. B-dul Independenței nr. 18 Bloc Y1, Etj. 8, Ap.4 Cod 700099, Iași România	KETOPROFEN HYPERION 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
RO - România	S.C. Slavia Pharm S.R.L., Str. Știrbei Vodă nr. 53-55, sector 1 București, România	KETOPROFEN SLAVIA 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
RO - România	S.C. Terapia S.A., Str. Fabricii, nr. 124 Cluj Napoca România	KETOPROFEN, 25 mg/g, gel	25 mg/g	Gel	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
SE - Suedia	ACO Hud AB Box 622 194 26 Upplands Väsby Suedia	Ketoflex	2,5 %	Gel	Cutanată
SE - Suedia	Antula Healthcare AB, Östermalmsgatan 19 114 26 Stockholm Suedia	Zon	2,5 %	Gel	Cutanată
SE - Suedia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Suedia	Siduro	2,5 %	Gel	Cutanată
SE - Suedia	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Suedia	Orudis	2,5 %	Gel	Cutanată
SI - Slovenia	Galex, d.d. Tišinska ulica 29g SI-9000 Murska Sobota, Slovenia	Prontoflex 100 mg/g dermalno pršilo, raztopina	100 mg/g	Spray cutanat, soluție	Cutanată
SI - Slovenia	Lek farmacevtska družba, d.d., Verovškova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Ketonal 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
SI - Slovenia	Lek farmacevtska družba, d.d., Verovškova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Ketonal 50 mg/g krema	50 mg/g	Cremă	Cutanată
SI - Slovenia	Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l., Via Sette Santi 3 Firenze I-50131 Italia	Fastum 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Cutanată
SK - Slovacia	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Via Sette Santi 3 50131 Florence Italia	FASTUM GEL	2,5 %	Gel	Cutanată
SK - Slovacia	Herbacos-Bofarma, s.r.o. Štrossova 239 530 03 Pardubice Republica Cehă	KETOPROFEN BCH	2,5 %	Gel	Cutanată

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
SK - Slovacia	NTC Pharma, s.r.o. Strečnianska 13 851 05 Bratislava Slovacia	KETOSPRAY 10 %	100 mg / 1 ml	Spray cutanat, soluție	Cutanată
SK - Slovacia	Sandoz Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Ketonal 2,5% gél	2,5 %	Gel	Cutanată
UK – Regatul Unit	A Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite SRL Via Sette Sante 3 50131 Florence Italia	POWERGEL 2.5% GEL	2.5% W/W	Gel	Cutanată
UK – Regatul Unit	A Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite SRL Via Sette Sante 3 50131 Florence Italia	FASTUM GEL	2.5% W/W	Gel	Cutanată
UK – Regatul Unit	May & Baker Limited 50 King's Hill Avenue King's Hill, West Malling Kent ME19 4AH Regatul Unit	ORUVAIL GEL 2.5%	2.5% W/W	Gel	Cutanată
UK – Regatul Unit	Pinewood Laboratories Limited Ballymacarbry Clonmel, CO Tipperary Irlanda	KETOPROFEN 2.5% W/W GEL	2.5% W/W	Gel	Cutanată
UK – Regatul Unit	Pliva Pharma Limited Vision House, Bedford Road Petersfield Hampshire GU32 3QB Regatul Unit	KETOPROFEN 2.5% W/W GEL	2.5% W/W	Gel	Cutanată
UK – Regatul Unit	Tillomed Laboratories Limited 3 Howard Road Eaton Socon, ST. Neots, Cambridgeshire PE19 8ET Regatul Unit	TILOKET GEL 2.5%	2.5% W/W	Gel	Cutanată

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MENȚINEREA
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ SUB REZERVA
CONDIȚIILOR ȘI MODIFICĂRILOR REZUMATULUI
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI
PROSPECTULUI PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ
PENTRU MEDICAMENTE**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN KETOPROFEN PENTRU UTILIZARE TOPICĂ (vezi Anexa I)

Ketoprofen este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) care aparține familiei propionicele derivate din acid arilcarboxilic cu efecte analgezice și antipiretice.

Ketoprofenul este utilizat pentru proprietățile sale antipiretice, analgezice și antiinflamatoare prin inhibarea în mod reversibil a enzimelor ciclooxigenază-1 și -2 (COX-1 și COX-2), ceea ce scade producția de precursori ai prostaglandinelor proinflamatoare.

Produsele medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică sunt utilizate pe scară largă, inclusiv sub formă de automedicație, în tratamentul patologiilor minore. Ketoprofenul topic este, în general, prescris, pentru tratamentul simptomatic al traumatismelor minore (entorse, echimoze), tendonitei superficiale, osteoartritei la nivelul articulațiilor mici, durerilor lombare acute și flebitei post-scleroterapeutice în cazul unei reacții inflamatorii intense.

Ketoprofen este disponibil în următoarele formule pentru administrare topică: gel, spray cutanat, cremă, plasture, spumă cutanată și soluție cutanată. În urma aplicării topice, ketoprofenul este absorbit lent prin piele și nu se acumulează semnificativ în organism.

Produsele medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică sunt autorizate în toate statele membre ale SEE, cu excepția Țărilor de Jos, sub diferite denumiri de marcă și sub formă de medicamente generice (vezi Anexa I pentru lista produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică autorizate în UE).

La 9 decembrie 2009, autoritatea franceză competentă (Afssaps) a emis o alertă rapidă informând statele membre, Agenția Europeană pentru Medicamente și Comisia Europeană, în conformitate cu articolul 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, cu privire la decizia sa de a suspenda autorizațiile de punere pe piață ale tuturor produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică în Franța din cauza concluziilor unei evaluări risc/beneficiu la nivel național realizate în perioada 2001 – 2009, care a demonstrat o incidență stabilizată a fotoalergiei în pofida tuturor măsurilor de reducere la minimum a riscului (RMR) aplicate la scară națională și apariția unui nou element ce agravează profilul de siguranță al gelurilor cu ketoprofen (co-sensibilizare cu octocrienă, un filtru solar chimic care aparține familiei cinamatului inclus în mai multe produse cosmetice și de igienă).

Înainte de efectuarea reevaluării risc/beneficiu în Franța, două studii naționale de farmacovigilență (PV) au fost realizate în acest stat membru.

CHMP a analizat această chestiune în conformitate cu articolul 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, în cadrul reuniunilor plenare ale CHMP din decembrie 2009, ianuarie, mai și iulie 2010.

Siguranța

Ketoprofenul topic este utilizat pe scară largă în întreaga Europă. Există un risc identificat de fotoalergie în cadrul literaturii științifice de specialitate începând din 1983. Primele rapoarte de caz care proveneau din țările mediteraneene au fost urmate ulterior de cazuri în mai multe regiuni europene nordice și în alte țări din afara UE. În paralel cu utilizarea crescută a ketoprofenului topic, există din ce în ce mai multe rapoarte de reacții cutanate adverse (Bagheri et al. 2000). Majoritatea reacțiilor adverse la ketoprofen au fost puse pe seama potențialului său fotoalergic. Fotosensibilitatea cutanată include două tipuri de reacții: fototoxicitate și fotoalergie. Spre deosebire de fototoxicitate, fotoalergia are legătură cu răspunsul imunitar. Fotoalergia este considerată mai puțin frecventă, dar incidența sa nu este cunoscută cu exactitate.

De la lansare, siguranța produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică și, în special, riscul cutanat asociat au fost plasate sub monitorizare atentă datorită apariției reacțiilor grave de fotoalergie în mai multe state membre. Ketoprofenul pentru administrare topică a făcut obiectul a 2 studii naționale în Franța:

- Studiu de farmacovigilență privind efectele cutanate care acoperă perioada 1 martie 1993 - 31 august 1995.
- Extensie a primului studiu care acoperă perioada 31 august 1995 - 3 august 1996.
- Studiu de farmacovigilență realizat în perioada 1 septembrie 1996 - 31 august 2000.

Cele 2 studii naționale au determinat punerea în aplicare, la nivel național, a numeroase măsuri RMR, cum ar fi modificări ale Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) și prospectului, comunicare directă către cadrele medicale (CDCM), casetă de atenționare și adăugarea unei pictograme pe ambalaj. Cu toate acestea, raportarea reacțiilor de fotosensibilitate a persistat în pofida acestor măsuri RMR ample, ceea ce a condus la o reevaluare a raportului risc/beneficiu în Franța. Datele de siguranță prezentate de liderul de marcă din Franța pentru perioada de reevaluare (respectiv, de la 1 ianuarie 2001 la 31 ianuarie 2009) au raportat 371 de cazuri (corespunzând unui număr de 467 RA). 229 de cazuri au fost considerate grave. Dintre cele 467 RA, 386 aparțin clasei de sisteme și organe (CSO) „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat”, 257 din acestea (67%) fiind grave. Fotoalergia a fost cea mai frecventă RA cutanată și reprezintă 44% din reacțiile cutanate grave. În plus, datele de siguranță au indicat că se poate produce dermatită fotoalergică de contact chiar dacă afară este cețos. Această reacție adversă, chiar dacă rară, a fost gravă în majoritatea cazurilor, conducând la spitalizare și întreruperea lucrului.

De asemenea, în timpul acestei reevaluări risc/beneficiu a fost identificat un nou risc de co-sensibilizare cu octocriolenă. Octocriolenă este un filtru solar chimic care aparține familiei cinamatului inclus în mai multe produse cosmetice și de îngrijire, cum ar fi șampon, loțiune după ras, geluri de duș și de baie, creme de piele, rujuri de buze, creme anti-îmbătrânire, demachiante, sprayuri de păr, pentru întârzierea fotodegradării.

Pe baza datelor prezentate, și așa cum o recunosc deținătorii autorizațiilor de punere pe piață înșiși, CHMP a concluzionat că există un risc de reacții de fotosensibilitate asociat cu utilizarea formulelor topice de ketoprofen, în special un risc de reacții fotoalergice.

CHMP remarcă, de asemenea, că incidentele de fotosensibilitate în cazul terapiei cu ketoprofen topic apar în urma fotodegradării ketoprofenului în sine prin intermediul radiațiilor UV, chiar și în condiții de soare cu ceață. Această reacție adversă este rară și poate fi gravă în unele cazuri, conducând la spitalizare, întreruperea lucrului și imunizare permanentă din cauza mecanismului imunologic al fotoalergiei.

Unele state membre au aplicat măsuri RMR precum modificări ale RCP-ului și prospectului (punctele 4.3, 4.4, 4.8), pictogramă pe ambalajul secundar și pe tub, comunicări CDCM, comunicate de presă și modificări ale statutului de eliberare pe bază de prescripție. Eficacitatea acestor măsuri RMR a fost evaluată în unele țări, iar concluziile privind eficiența măsurilor respective variază de la un stat membru la altul. De exemplu, în Franța, autoritatea națională competentă a concluzionat că se înregistrează o persistentă a reacțiilor de fotosensibilitate timp de ani de zile, în pofida măsurilor aplicate la nivel național. Dimpotrivă, alte autorități competente sprijină poziția deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) menționând că măsurile RMR luate au succes. Cu toate acestea, CHMP a remarcat că, în majoritatea statelor membre, măsurile RMR nu au fost aplicate coerent și, prin urmare, nu sunt disponibile date similare privind eficacitatea acestor măsuri.

Unii DAPP care au prezentat răspunsuri la listele de întrebări ale CHMP sau care au participat la explicațiile verbale ale CHMP au fost de părere că măsurile RMR luate au fost eficiente în întreaga Europă și că sunt dispuși să aplice măsuri suplimentare.

Pe baza datelor evaluate, CHMP a concluzionat că există, de asemenea, riscul unei reacții asociate care poate apărea în cazul utilizării de octocriolenă.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață consideră că incidența unei astfel de co-sensibilizări este necunoscută și se preconizează a fi scăzută pe baza numărului de rapoarte public disponibile (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009) în prezent; prin urmare, DAPP nu au propus nicio măsură care să soluționeze acest motiv de îngrijorare. Comitetul nu sprijină poziția DAPP și, prin urmare, consideră că este necesară soluționarea acestui motiv de îngrijorare prin măsuri RMR, în special prin introducerea unei atenționări în RCP.

Pe baza datelor menționate mai sus, CHMP recomandă măsuri RMR și condiții la autorizațiile de punere pe piață ale produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică care să soluționeze problemele de siguranță legate de fotosensibilitate, incluzând reacțiile fotoalergice și riscul de co-sensibilizare cu octocriolenă.

Prin urmare, în acest sens, CHMP este de părere că trebuie puse în aplicare unele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, armonizate pe întreg teritoriul Europei, după cum urmează:

- Activități curente de reducere la minimum a riscului: **Modificarea RCP-ului, etichetării și prospectului**

- a. Secțiunea *Contraindicații* din RCP trebuie să conțină următoarele:
 - i. antecedente de reacții de fotosensibilitate
 - ii. reacții de hipersensibilitate cunoscute, cum ar fi simptome de astm, rinită alergică la ketoprofen, fenofibrat, acid tiaprofenic, acid acetilsalicilic sau la alți AINS
 - iii. antecedente de alergii cutanate la ketoprofen, acid tiaprofenic, fenofibrat sau blocanți UV ori parfumuri
 - iv. expunere la soare, chiar și în cazul unor condiții de ceață, incluzând lumină UV de la solar, în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după întreruperea acestuia
- b. Secțiunea *Atenționări și precauții* din RCP trebuie să conțină următoarele:
 - i. Mâinile trebuie spălate temeinic după fiecare aplicare a produsului.
 - ii. Tratamentul trebuie întrerupt imediat după apariția unei reacții la nivelul pielii, incluzând reacții cutanate după aplicarea concomitentă de produse care conțin octocrilenă
 - iii. Se recomandă protejarea zonelor tratate prin purtarea de îmbrăcăminte pe întreaga durată a aplicării produsului și timp de două săptămâni după întreruperea tratamentului pentru a evita riscul de fotosensibilizare.
- c. Secțiunea *Reacții adverse* din RCP trebuie să conțină următoarele:
 - i. Reacții locale la nivelul pielii, precum eritem, prurit și senzații de arsură.
 - ii. S-au produs rar cazuri de reacții mai severe, precum eczemă buloasă sau flictenulară care se poate răspândi sau deveni generalizată.
 - iii. Reacții de hipersensibilitate.
 - iv. Reacții dermatologice: fotosensibilizare
- d. Introducerea unei pictograme pe cutia exterioară și pe ambalajul primar
- e. Introducerea unei atenționări pe cutia exterioară și pe ambalajul primar
 - i. Nu expuneți zonele tratate la lumina soarelui (nici măcar în condiții de ceață), inclusiv la radiații UV de la solar, în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după întreruperea acestuia
- f. Prospectul trebuie modificat în conformitate cu modificările RCP-ului de mai sus (vezi Anexa III).

- Condiții la autorizațiile de punere pe piață:

- a. Statut juridic: Articolul 71 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE prevede ca produsele care pot prezenta un pericol în mod direct sau indirect, chiar și atunci când sunt utilizate corect, dacă se utilizează fără supraveghere medicală, să se elibereze pe bază de prescripție medicală. CHMP este de părere că este necesar să se limiteze tratamentul doar la acei pacienți care au cu adevărat nevoie de această terapie și, prin urmare, să se permită informarea pacienților în legătură cu utilizarea adecvată a acestui medicament de către cadrele medicale. Acest lucru se poate realiza doar prin eliberarea pe bază de prescripție medicală. Prin urmare, CHMP recomandă ca produsele medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică să se elibereze pe bază de prescripție medicală ca parte a condițiilor la APP.
- b. Activități suplimentare de reducere la minimum a riscului:
 - i. Comunicări periodice (care se vor repeta de două ori pe an); comunicare CDCM care raportează riscul de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice, ce va fi trimisă medicilor, inclusiv dermatologilor, medicilor generaliști (MG), reumatologilor, farmaciștilor și fizioterapeuților;
 - ii. Implicarea farmaciștilor: materiale educaționale care vor fi furnizate pacienților atunci când formulele topice de ketoprofen sunt eliberate de farmacist;
 - iii. Comunicări țintă privind riscurile de reacții de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice, asociate cu ketoprofenul topic (de exemplu, site-urile web ale asociațiilor științifice, reviste ale medicilor);
 - iv. Listă de verificare de utilizat de către medicii care prescriu medicamentul pentru evaluarea nivelului de înțelegere, a cunoașterii, a atitudinilor și/sau a comportamentelor sigure dorite în legătură cu riscurile (de exemplu, expunere la soare, spălarea mâinilor etc.);
 - v. Informații adresate direct pacientului (comunicat de presă periodic pe site-urile web ale autorităților naționale competente (ANC)).

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să aplice programul educațional pentru cadrele medicale care trebuie să fie în conformitate cu celelalte măsuri RMR. Versiunile preliminare ale acestui program vor fi trimise autorităților naționale competente de către DAPP la patru săptămâni după notificarea deciziei Comisiei. Programul complet va fi stabilit împreună cu autoritățile naționale competente.

CHMP consideră că din condițiile la autorizațiile de punere pe piață trebuie să facă parte măsurători ale eficacității activităților de reducere la minimum a riscului menționate mai sus, precum și un studiu de siguranță post-autorizare, după cum urmează:

- Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte RPAS-uri cu periodicitate anuală. Aceste RPAS-uri trebuie să includă o prezentare generală și o analiză specifică a reacțiilor de fotosensibilitate, incluzând reacțiile fotoalergice. Aceste reacții trebuie prezentate cumulativ și pe perioada de timp vizată de RPAS. O atenție deosebită trebuie acordată indicației, dozajului, timpului până la declanșare, expunerii la soare și duratei tratamentului. RPAS-ul anual trebuie prezentat ANC pentru evaluare.
- În plus, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață sunt obligați, în decurs de 3 ani de la decizia Comisiei, să prezinte CHMP o analiză cumulativă a reacțiilor de fotosensibilitate, incluzând reacțiile fotoalergice, împreună cu un raport privind eficacitatea măsurilor RMR care vor fi aplicate în urma deciziei Comisiei.
- DAPP trebuie să efectueze un *studiu de supraveghere privind dermatita de fotocontact care conduce la spitalizare în Europa, cu un accent special pe ketoprofenul topic și alte produse AINS topice*, pentru a clarifica incidența reacțiilor severe de fotosensibilitate asociate cu medicațiile topice ce conduc la spitalizare în diferite zone geografice ale Europei, pentru a evalua posibilele sechele și pentru a analiza impactul strategiilor de reducere la minimum a riscului. Proiectul de protocol trebuie prezentat CHMP spre analiză până la 1 decembrie 2010. Termenele pentru realizarea studiului și raportul final trebuie prezentate împreună cu proiectul de protocol pentru a obține acordul CHMP. Actualizări periodice ale desfășurării studiului trebuie prezentate anual CHMP.
- O comunicare CDCM trebuie trimisă în urma adoptării avizului CHMP în conformitate cu planul de comunicare stabilit.

Eficacitatea

În ceea ce privește eficacitatea ketoprofenului, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au făcut trimitere la datele disponibile public (Patel RK et al 1996, Esparza et al 2007, Moore et al. 1998, Mason et al. 2004) care evaluau eficacitatea relativă a ketoprofenului topic față de alte produse AINS topice. La analizarea acestor publicații științifice, CHMP a remarcat că ketoprofenul este singurul AINS topic aprobat în indicația de dureri lombare acute. Comitetul consideră că nu există date directe suficiente care să permită emiterea de concluzii privind eficacitatea relativă a produselor AINS individuale în preparatele topice.

Raportul risc/beneficiu

Având în vedere datele de mai sus, CHMP a concluzionat că există un risc de fotosensibilitate, în special de reacții fotoalergice, și, prin urmare, trebuie aplicate măsuri RMR. Scopul măsurilor RMR care trebuie aplicate este de a garanta utilizarea în siguranță a ketoprofenului topic în strictă conformitate cu informațiile despre produs, etichetarea și prospectul propuse prin reducerea fotosensibilității, în special a reacțiilor fotoalergice. Restricțiile suplimentare includ un statut de eliberare exclusiv pe bază de prescripție medicală, comunicarea, materiale educaționale (activități de informare pentru medicii care prescriu medicamentul, farmaciști, fizioterapeuți și pacienți) și o comunicare CDCM. Eficacitatea măsurilor RMR va fi evaluată de CHMP peste 3 ani.

Ketoprofen este utilizat pentru ameliorarea durerii pacienților cauzate de afecțiuni traumatologice (entorse, echimoze) și reumatologice minore, tendonită superficială, osteoartrită la nivelul articulațiilor mici, dureri lombare acute și flebită post-scleroterapeutică în cazul unei reacții inflamatorii intense. În ceea ce privește eficacitatea, în răspunsurile lor, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață consideră că există efecte clinice analgezice și antiinflamatoare semnificative și constante la pacienții care utilizează formulele topice de ketoprofen.

CHMP a concluzionat că există riscul reacțiilor de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice, asociate ketoprofenului, dar că beneficiul este mai mare decât riscul și că raportul general risc/beneficiu rămâne pozitiv.

În general, profilul risc/beneficiu al produselor medicamentoase care conțin ketoprofen pentru utilizare topică rămâne favorabil, iar autorizațiile de punere pe piață ale produselor care conțin ketoprofen pentru administrare topică trebuie menținute sub rezerva modificărilor aduse informațiilor despre produs și a condițiilor la autorizațiile de punere pe piață.

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MENȚINEREA
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ SUB REZERVA CONDIȚIILOR ȘI
MODIFICĂRILOR REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI**

Comitetul a analizat datele din 2 studii franceze de farmacovigilență, reevaluarea risc/beneficiu a autorităților franceze, răspunsurile DAPP la întrebările CHMP și dezbaterile din cadrul comitetului,

Întrucât,

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică.
- Comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate referitoare la siguranța produselor care conțin ketoprofen.
- Comitetul a concluzionat, după evaluarea datelor disponibile, că, în condiții normale de utilizare, ketoprofenul topic este asociat cu un risc de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice care pot fi grave.
- De asemenea, CHMP a concluzionat că există o incidență rară a co-sensibilizării cu octocrilenă.
- Comitetul concluzionează că sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru a limita riscul de reacții de fotosensibilitate, incluzând reacții fotoalergice.
- CHMP a concluzionat că informațiile despre produs ale tuturor produselor topice ce conțin ketoprofen pentru administrare topică trebuie să includă informații privind siguranța care să abordeze motivele de îngrijorare de mai sus și, prin urmare, a recomandat modificări la punctele relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului. De asemenea, trebuie aplicate măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru aceste produse.
- Având în vedere constatările de mai sus, comitetul a concluzionat că raportul risc/beneficiu al produselor medicamentoase care conțin ketoprofen rămâne favorabil în condiții normale de utilizare.

CHMP a recomandat menținerea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate produsele medicamentoase menționate în Anexa I la aviz și modificarea punctelor relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului pentru formulele topice de ketoprofen, după cum se prevede în Anexa III la aviz. Condițiile emiterii autorizațiilor de punere pe piață sunt identificate în Anexa IV la prezentul aviz.

ANEXA III

AMENDMENTE LA REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETARE ȘI PROSPECT

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

AMENDAMENTE CARE TREBUIE INCLUSE ÎN SECȚIUNILE RELEVANTE ALE REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI PENTRU MEDICAMENTELE PENTRU UZ TOPIC CARE CONȚIN KETOPROFEN

Amendamentele sunt indicate cu caractere italice și subliniate

Contraindicații

...[]...

Secțiunea 4.3 a RCP trebuie să conțină următoarele:

antecedente de orice tip de reacții de fotosensibilitate

reacții de hipersensibilitate cunoscute, cum sunt simptome ale astmului bronșic, rinite alergice la ketoprofen, fenofibrat, acid tiaprofenic, acid acetilsalicilic sau la alte AINS (antiinflamatoare nesteroidiene)

antecedente de alergii cutanate la ketoprofen, acid tiaprofenic, fenofibrat, blocante ale UV sau parfumuri

pe parcursul tratamentului și timp de 2 săptămâni după terminarea acestuia expunerea la soare, chiar în caz de soare mai puțin puternic, incluzând razele UV provenite de la solar .

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

...[]...

Secțiunea 4.4 a RCP trebuie să conțină următoarele:

Mâinile trebuie atent spălate după fiecare utilizare a medicamentului.

Tratamentul trebuie oprit imediat la apariția oricărei reacții cutanate, incluzând reacții cutanate apărute după aplicarea concomitentă a produselor ce conțin octocrilen

Se recomandă protejarea zonelor tratate prin acoperirea acestora cu îmbrăcăminte pe toată perioada aplicării medicamentului și 2 săptămâni după terminarea acesteia, pentru evitarea riscului de fotosensibilizare.

Reacții adverse

...[]...

Secțiunea 4.8 a RCP trebuie să conțină următoarele:

Reacții cutanate locale cum sunt eritem, prurit și senzație de arsură.

Mai rar au apărut cazuri de reacții adverse mai severe cum sunt eczeme buloase sau flictenulare, care s-ar putea disemina sau generaliza.

Reacții de hipersensibilitate

Dermatologice: fotosensibilitate

ETICHETAREA

AMENDAMENTE CARE TREBUIE INCLUSE ÎN SECȚIUNILE RELEVANTE ALE ETICHETEI PENTRU MEDICAMENTELE PENTRU UZ TOPIC CARE CONȚIN KETOPROFEN

Amendamentele sunt indicate cu caractere italice și subliniate

INFORMAȚII CE APAR PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

{NATURA/TIP}

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

...[]...

Pictograma urmează să fie convenită cu ANM și inserată aici<> împreună cu fraza de mai jos

Nu expuneți zonele tratate la soare (chiar soare mai puțin puternic), incluzând razele UV provenite de la solar, pe parcursul tratamentului și timp de 2 săptămâni după terminarea acestuia.

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLASTURI

6. ALTELE

...[]...

Pictograma urmează să fie convenită cu ANM și inserată aici<> împreună cu fraza de mai jos

Nu expuneți zonele tratate la soare (chiar soare mai puțin puternic), incluzând razele UV provenite de la solar, pe parcursul tratamentului și timp de 2 săptămâni după terminarea acestuia.

AMENDAMENTE CARE TREBUIE INCLUSE ÎN SECȚIUNILE RELEVANTE ALE PROSPECTULUI PENTRU MEDICAMENTELE PENTRU UZ TOPIC CARE CONȚIN KETOPROFEN

Amendamentele sunt indicate cu caractere italice și subliniate

ÎNAINTE SĂ <LUAȚI>< UTILIZAȚI > X
Nu <luați> <utilizați> X

...[]...

Nu utilizați medicamentul în caz de istoric de alergii la ketoprofen, acid tiaprofenic, fenofibrat, blocante ale UV sau parfumuri

Opriti imediat utilizarea X dacă observați orice reacție la nivelul pielii, incluzând reacții adverse cutanate după aplicarea concomitentă a produselor ce conțin octocrilen (octocrilenul este unul dintre excipienții mai multor produse cosmetice sau de igienă, cum sunt șampoane, after-shave-uri, geluri de duș și baie, creme de piele, rujuri, creme anti-ageing, produse pentru îndepărtarea machiajului, fixative de păr, folosit în scopul de a întârzia fotodegradarea).

Nu expuneți zonele tratate la soare sau razele UV provenite de la solar, pe parcursul tratamentului și timp de 2 săptămâni după terminarea acestuia.

Aveți grijă deosebită când utilizați X

...[]...

Expunerea la soare (chiar soare mai puțin puternic) sau la razele UV a zonelor la nivelul cărora s-a utilizat X poate induce reacții adverse la nivelul pielii potențial grave (fotosensibilitate). Prin urmare este necesară:

- protejarea zonelor tratate prin acoperirea acestora cu îmbrăcăminte în timpul tratamentului și 2 săptămâni după terminarea acestuia, pentru evitarea oricărui risc de fotosensibilizare.
- spălarea atentă a mâinilor după fiecare utilizare a X.

Tratamentul trebuie oprit imediat în cazul prezenței oricărei reacții adverse la nivelul pielii apărute după aplicarea X.

4. Reacții adverse posibile

...[]...

Reacții alergice la nivelul pielii

Reacții adverse severe la nivelul pielii pe parcursul expunerii la lumina soarelui

Rar au aparut cazuri de reacții adverse mai severe cum sunt eczeme buloase sau flictenulare, care s-ar putea răspândi sau generaliza.

ANEXA IV

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, după caz, se vor asigura că următoarele condiții sunt îndeplinite de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață:

RPAS-uri:

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte RPAS-uri cu periodicitate anuală. Aceste RPAS-uri trebuie să includă o prezentare generală și o analiză specifică a reacțiilor de fotosensibilitate, incluzând reacțiile fotoalergice. Aceste reacții trebuie prezentate cumulativ și pe perioada de timp vizată de RPAS. O atenție deosebită trebuie acordată indicației, dozajului, timpului până la declanșare, expunerii la soare și duratei tratamentului. RPAS-ul anual trebuie prezentat ANC pentru evaluare.

Instrumente educaționale

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să aplice programul educațional pentru cadrele medicale care trebuie să fie în conformitate cu celelalte măsuri RMR. Versiunile preliminare ale acestui program vor fi trimise autorităților naționale competente de către DAPP la patru săptămâni după notificarea deciziei Comisiei. Programul complet va fi stabilit împreună cu autoritățile naționale competente.

Statut juridic

Toate produsele medicamentoase care conțin ketoprofen pentru administrare topică trebuie să fie eliberate pe bază de prescripție medicală.

Comunicare directă către cadrele medicale

O comunicare CDCM va fi trimisă în urma adoptării avizului CHMP în conformitate cu planul de comunicare stabilit.

Având în vedere rezultatele divergente în legătură cu eficiența măsurilor aplicate anterior de unele state membre, CHMP consideră că este important ca membrii comitetului să analizeze și să concluzioneze cu privire la eficacitatea măsurilor recomandate în prezent la nivel comunitar. Prin urmare, DAPP trebuie să prezinte CHMP următoarele:

Analiză cumulativă a reacțiilor de fotosensibilitate

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață sunt obligați, în decurs de 3 ani de la decizia Comisiei, să prezinte CHMP o analiză cumulativă a reacțiilor de fotosensibilitate, incluzând reacțiile fotoalergice, împreună cu un raport privind eficacitatea măsurilor RMR care vor fi aplicate în urma deciziei Comisiei.

Studiu de supraveghere privind dermatita de fotocontact care conduce la spitalizare în Europa, cu un accent special pe ketoprofenul topic și alte produse AINS topice, incluzând evaluarea reacțiilor severe de fotosensibilitate

DAPP trebuie să efectueze un *studiu de supraveghere privind dermatita de fotocontact care conduce la spitalizare în Europa, cu un accent special pe ketoprofenul topic și alte produse AINS topice*, pentru a clarifica incidența reacțiilor severe de fotosensibilitate asociate cu medicațiile topice ce conduc la spitalizare în diferite zone geografice ale Europei, pentru a evalua posibilele sechele și pentru a analiza impactul strategiilor de reducere la minimum a riscului. Proiectul de protocol trebuie prezentat CHMP spre analiză până la 1 decembrie 2010. Termenele pentru realizarea studiului și raportul final trebuie prezentate împreună cu proiectul de protocol pentru a obține acordul CHMP. Actualizări ale desfășurării studiului trebuie prezentate anual CHMP.