

ANEXO I

LISTA DOS NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS MEDICAMENTOS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
AT - Áustria	A.Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. 1-3 Via Sette Santi 50131 Florença Itália	Fastum Gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
AT - Áustria	Cyathus Exquirere Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/1/8 1010 Viena Áustria	Ketospray 10% - Spray	100 mg/g de dose calibrada: 20 mg/0,2 ml	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
AT - Áustria	sanofi-aventis GmbH SATURN Tower, Leonard- Bernstein-Straße 10 1220 Viena Áustria	Profenid 2,5 % - Gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
BE - Bélgica	Aktuapharma N.V Ambachtenlaan 13E 3001 Leuven Bélgica	Fastum gel 2,5%	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
BE - Bélgica	Menarini Benelux N.V Belgicastraat 4 1930 Zaventem Bélgica	Fastum 2,5%	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
BE - Bélgica	Menarini Benelux N.V Belgicastraat 4 1930 Zaventem Bélgica	Fastum gel 2,5%	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
BE - Bélgica	Pharmapartner NV Bleyveldstraat 19 3320 Hoegaarden Bélgica	Fastum Gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
BG - Bulgária	VET PROM JSCO 26, "Otez Paissij" 2400 Radomir Bulgária	Ketoprofen Vetprom	2,5%	Gel	Uso cutâneo
BG - Bulgária	A.MENARINI Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l., (Menarini Group), Via Sette Santi 3, 50131 Florença, Itália	Fastum	2,5%	Gel	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
BG - Bulgária	Cyathus Exquirere Pharmaforschungs GmbH, Rudolfsplatz 2/1/8, 1010 Viena, Áustria	Ketospray	0,1%	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
BG - Bulgária	Actavis 29, Atanas Dukov str. 1407 Sofia Bulgária	Topogel	2,5%	Gel	Uso cutâneo
BG - Bulgária	Sanofi-aventis Bulgaria EOOD 103, Alexander Stamboliiski Bld. Office Building Sofia Tower Sofia 1303 Bulgária	Profenid	2,5%	Gel	Uso cutâneo
BG - Bulgária	Sopharma AD, 16 Iliensko Shousse 1220 Sofia Bulgária	Ketoprofen Sopharma	2,5%	Gel	Uso cutâneo
CY - Chipre	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite SRL, Via Delle Sette Santi 3 50131 Florença Itália	FASTUM GEL 2,5%	2,5%	Gel	Uso cutâneo
CZ – República Checa	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. Via Sette Santi 3, 501 31 Florença Itália	FASTUM GEL	25 mg (2,5%)/gm	Gel	Uso cutâneo
CZ – República Checa	CYATHUS Exquirere Pharmaforschungs GmbH, Rudolfsplatz 2/8, 1010 Viena, Áustria	PRONTOFLEX 10%	100 mg/ml	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
CZ – República Checa	Lek Pharmaceuticals d.d. Verovskova 57 SI-1000 Liubliana Eslovénia	KETONAL 5% KRÉM	50 mg/g	Creme	Uso cutâneo
CZ – República Checa	sanofi-aventis s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praga 6 República Checa	PROFENID GEL	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
CZ – República Checa	Hisamitsu UK Limited 500 Chiswick High Road Londres W4 5RG Reino Unido	KEPLAT	20 mg	Emplastro medicamentoso	Uso cutâneo
DE - Alemanha	HEXAL AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen, Alemanha	Advel Schmerzgel 2,5 % Gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
DE - Alemanha	Kreussler & Co. GmbH Chemische Fabrik Rheingastr. 87-93 D-65203 Wiesbaden Alemanha	Phardol Schmerz-Gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
DE - Alemanha	Madaus GmbH Colonia-Allee 15 D-51067 Colónia Alemanha	Reparil SchmerzGel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
DE - Alemanha	McNeil GmbH & Co. oHG Johnson & Johnson Platz 2 D-41470 Neuss, Alemanha	Dolormin Schmerzgel mit Ketoprofen 2,5 %	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
DE - Alemanha	TEOFARMA S.R.L. Via F.Ili Cervi 8 I-27010 Valle Salimbene (PV) Itália	Effekton Gel mit Ketoprofen	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
DK - Dinamarca	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. Via Sette Santi 3 IT-50131 Florença Itália	Fastum Gel	2,5%	Gel	Uso cutâneo
DK - Dinamarca	Antula Healthcare AB Östermalmsgatan 19 SE-11426 Estocolmo Suécia	Zon	2,5%	Gel	Uso cutâneo
DK - Dinamarca	Nordic Drugs AB, P.O. 30035, Geijersgatan 2A SE-21618 Limhamn Suécia	Ketospray	100 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
DK - Dinamarca	Sanofi-Aventis Slotsmarken 13 DK-2970 Hørsholm Dinamarca	Orudis	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
EE - Estónia	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Liubliana Eslovénia	KETONAL	25 mg/1 mg	Gel	Uso cutâneo
EE - Estónia	AS Grindeks Krustpils 53 LV-1057 Riga Letónia	BEGSAN	25 mg/1 mg	Gel	Uso cutâneo
EE - Estónia	Lorenzo Pharma OÜ Koidu 20-19 10136 Tallinn Estónia	PRONTOFLEX	100 mg/1 g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
EE - Estónia	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. Via Sette Santi 3 Florença Itália	FASTUM	25 mg/1 g	Gel	Uso cutâneo
EE - Estónia	Sanofi-Aventis Estonia OÜ Pärnu mnt 139E/2 11317 Tallinn Estónia	PROFENID	25 mg/1 g	Gel	Uso cutâneo
EL - Grécia	Uni-Pharma, Kleon Tsetis, Pharmaceutical Laboratories ABEE 14 Km National Highway Athens-Lamia Kifissia 14564 Grécia	DRASTIREL	2,5%	Creme	Uso cutâneo
EL - Grécia	Guidotti Hellas AE An. Damvergi 7 Atenas 10445 Grécia	MENARIL	2,5%	Gel	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
ES - Espanha	LABORATORIOS MILO, S.A. Los Angeles, 60. Pol. Ind. Centrovía La Muela. 50196 Saragoça Espanha	Arcental crema	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
ES - Espanha	Laboratorios Menarini, S.A. Alfonso XII, 587 08918 Badalona (Barcelona) Espanha	Fastum gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
ES - Espanha	Pierre Fabre Ibérica S.A. Ramón Trías Fargas, 7-11 08005 Barcelona Espanha	Extraplus gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
ES - Espanha	Sanofi Aventis S.A. Josep Plá, 2 08019 Barcelona Espanha	Orudis gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
FI - Finlândia	Antula Healthcare AB, Östermalmsgatan 19 11426 Estocolmo Suécia	ZON	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
FI - Finlândia	Orion Oyj, Orionintie 1 02101 Espoo Finlândia	KETORIN	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
FI - Finlândia	sanofi-aventis Oy, Huopalahdentie 24 00351 Helsínquia Finlândia	ORUDIS	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
FR - França	Arrow Generiques 26 Avenue Tony Garnier 69 007 Lyon França	KETOPROFENE ARROW	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Biogaran 15 Boulevard Charles de Gaulle 92 700 Colombes França	KETOPROFENE BIOGARAN	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
FR - França	Biogaran 15 Boulevard Charles de Gaulle 92 700 Colombes França	KETOPROFENE BGR	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Biogaran 15 Boulevard Charles de Gaulle 92 700 Colombes França	KETOPROFENE BGR	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Biogaran 15 Boulevard Charles de Gaulle 92 700 Colombes França	KETOPROFENE BGR	2,5%	Gel, bisnaga doseadora de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Cediat Mediffusion 11 bis rue du Colisée 75 008 PARIS França	KETOPROFENE MEDIFFUSION	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Cediat Mediffusion 11 bis rue du Colisée 75 008 PARIS França	KETOPROFENE MEDIFFUSION	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	EG LABO Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" Bât.A 12 rue Danjou 92 517 Boulogne Billancourt Cedex França	KETOPROFENE EG	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	EG LABO Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" Bât.A 12 rue Danjou 92 517 Boulogne Billancourt Cedex França	KETOPROFENE EG	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	EG LABO Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" Bât.A 12 rue Danjou 92 517 Boulogne Billancourt Cedex França	KETOPROFENE EG	2,5%	Gel, bisnaga (PEAD) de 120 g	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
FR - França	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS França	KETUM	2,5%	Gel, bisnaga de alumínio de 50 g	Uso cutâneo
FR - França	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS França	KETUM	2,5%	Gel, bisnaga de alumínio de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS França	KETUM	2,5%	Gel, bisnaga de alumínio de 70 g	Uso cutâneo
FR - França	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS França	KETUM	2,5%	Gel, bisnaga de polietileno polipropileno poliacetal de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS França	KETUM	2,5%	Gel, bisnaga de polietileno polipropileno poliacetal de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS França	KETUM	2,5%	Gel, bisnaga de polietileno polipropileno poliacetal de 70 g	Uso cutâneo
FR - França	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS França	KETOPROFENE MENARINI	2,5%	Gel, bisnaga de alumínio de 50 g	Uso cutâneo
FR - França	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS França	KETOPROFENE MENARINI	2,5%	Gel, bisnaga de alumínio de 60 g	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
FR - França	MENARINI France 1/7, rue du Jura Zone Silic - Rungis 91320 WISSOUS França	KETOPROFENE MENARINI	2,5%	Gel, bisnaga de alumínio de 70 g	Uso cutâneo
FR - França	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest França	KETOPROFENE MYLAN	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest França	KETOPROFENE MYLAN	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest França	KETOPROFENE MYLAN	2,5%	Gel, bisnaga doseadora de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest França	KETOPROFENE MYLAN	2,5%	Gel, bisnaga doseadora de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest França	KETOPROFENE MYLAN PHARMA	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest França	KETOPROFENE MYLAN PHARMA	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest França	KETOPROFENE QUALIHEALTH	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69 800 Saint Priest França	KETOPROFENE QUALIHEALTH	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
FR - França	Qualimed 117 allée des Parcs 69 800 SAINT PRIEST França	KETOPROFENE QUALIMED	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Qualimed 117 allée des Parcs 69 800 SAINT PRIEST França	KETOPROFENE QUALIMED	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Qualimed 117 allée des Parcs 69 800 SAINT PRIEST França	KETOPROFENE QUALIMED	2,5%	Gel, bisnaga doseadora de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Qualimed 117 allée des Parcs 69 800 SAINT PRIEST França	KETOPROFENE QUALIMED	2,5%	Gel, bisnaga doseadora de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	RPG Ranbaxy Pharmacie Génériques 4, Place Louis Armand 75012 PARIS França	KETOPROFENE RPG	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine França	KETOPROFENE RATIOPHARM	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine França	KETOPROFENE RATIOPHARM	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine França	KETOPROFENE RATIO	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
FR - França	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine França	KETOPROFENE RATIO	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Ratiopharm 19 boulevard Paul Vaillant Couturier 94 200 IVRY sur Seine França	KETOPROFENE RATIO	2,5%	Gel, bisnaga doseadora de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Sandoz 49 Avenue Georges Pomidou 92 300 Levallois Perret França	KETOPROFENE SANDOZ	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Sandoz 49 Avenue Georges Pomidou 92 300 Levallois Perret França	KETOPROFENE SANDOZ	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Sandoz 49 Avenue Georges Pomidou 92 300 Levallois Perret França	KETOPROFENE SANDOZ	2,5%	Gel, bisnaga doseadora de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Sanofi Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75 014 PARIS França	TOPREC	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Sanofi Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75 014 PARIS França	KETOPROFEN E WINTHROP	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Societe Agipharma 40 rue des Bergers 75 015 Paris França	KETOPROFENE AGIPHARMA	2,5%	Gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Societe Agipharma 40 rue des Bergers 75 015 Paris França	KETOPROFENE AGIPHARMA	2,5%	Gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
FR - França	Laboratoire Teva Sante Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92 936 Paris La Défense Cedex França	KETOPROFENE TEVA	2,5%	gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Laboratoire Teva Sante Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92 936 Paris La Défense Cedex França	KETOPROFENE TEVA SANTE	2,5%	gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
FR - França	Laboratoire Teva Sante Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92 936 Paris La Défense Cedex França	KETOPROFENE TEVA SANTE	2,5%	gel, bisnaga de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Laboratoire Teva Sante Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92 936 Paris La Défense Cedex França	KETOPROFENE TEVA SANTE	2,5%	Gel, bisnaga doseadora de 120 g	Uso cutâneo
FR - França	Zydus France 25 rue des Peupliers/ZAC Les Hautes Pâtures Parc d'acticité des Peupliers 92 000 Nanterre França	KETOPROFENE ZYDUS	2,5%	gel, bisnaga de 60 g	Uso cutâneo
HU - Hungria	A. Menarini Industrie Farnaceutiche Riunite s.r.l. Via Sette Santi 3, 50131 Florença Itália	FASTUM	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
HU - Hungria	Goodwill Pharma Kft. Cserzy Mihály u. 32 6724 Szeged Hungria	KETOSPRAY	100 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
HU - Hungria	Hisamitsu UK Ltd. 500 Chiswick High Road Londres W4 5RG Reino Unido	KEPLAT	20 mg	Emplastro medicamentoso	Via transdérmica

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
HU - Hungria	sanofi-aventis zrt. Tó u. 1-5 1045 Budapeste Hungria	ALGOFLEX GEL	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
IE - Irlanda	A. Menarini Srl 1-3 Via Sette Santi P.O.Box 412 Florença Itália	Fastum 2,5% P/P Gel	2,5% P/P	Gel	Uso cutâneo
IE - Irlanda	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Orugesic 2,5% P/P Gel	2,5% P/P	Gel	Uso cutâneo
IE - Irlanda	Sanofi-Aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Oruvail 2,5% P/P Gel	2,5% P/P	Gel	Uso cutâneo
IS - Islândia	Sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, Box 133 1325 Lysaker Noruega	Orudis	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	A.Menarini Ind.Farm.Riun.Srl Via Sette Santi, 3 50131 - Florença Itália	Fastum	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	A.Menarini Ind.Farm.Riun.Srl Via Sette Santi, 3 50131 - Florença Itália	Fastum	2,5 %	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
IT - Itália	Almus Srl Via Cesarea, 11/10 16121 Génova Itália	Ketoprofene Almus	5 %	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milão Itália	Lasonil	2,5%	Gel	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
IT - Itália	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milão Itália	Lasoartro	5%	Creme	Uso cutâneo
IT - Itália	Crinos S.p.A. Via Pavia, 6 20136 Milão Itália	Hiruflog	5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Dompè Farmaceutici S.p.A. Via San Martino, 12-12/A 20122 Milão Itália	Artrosilene	5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Dompè Farmaceutici S.p.A. Via San Martino, 12-12/A 20122 Milão Itália	Artrosilene	15%	Espuma cutânea	Uso cutâneo
IT - Itália	Dompè S.p.A. Via Campo di Pile 67100 L'Aquila Itália	Oki	15%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Eg S.p.A. Via Domenico Scarlatti, 31 20124 Milão Itália	Ketoprofene Eurogenerici	5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Hisamitsu UK Limited 500 Chiswick High Road Londres Reino Unido	Keplat	20 mg	Emplastro medicamentoso	Uso cutâneo
IT - Itália	I.B.I.Giovanni Lorenzini SpA Via Fossignano, 2 04011 Aprilia (LT) Itália	Ibifen	5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	I.B.I.Giovanni Lorenzini SpA Via Fossignano, 2 04011 Aprilia (LT) Itália	Ibifen	5%	Solução cutânea	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
IT - Itália	Italfarmaco S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milão Itália	Flexen	2,5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Italfarmaco S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milão Itália	Flexen	5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Ratiopharm Italia Srl Centro Direzionale Milanofiori 20131 Assago (MI) Itália	Ketoprofene Ratiopharm Italia	2,5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Sandoz S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Itália	Ketoprofene Sandoz	5%	Crema	Uso cutâneo
IT - Itália	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milão Itália	Liotondol	2,5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milão Itália	Orudis	2,5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milão Itália	Orudis	5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milão Itália	Orudis	1%	Crema	Uso cutâneo
IT - Itália	Sanofi-Aventis S.p.A. Viale Bodio, 37/B 20158 Milão Itália	Orudis	2,5%	Crema	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
IT - Itália	Teikoku Pharma UK Ltd 7 Floor, Central House Ballard Lane, Finchley Londres Reino Unido	Ketofarm	5%	Gel	Uso cutâneo
IT - Itália	Teva Italia Srl Via Messina, 38 20154 Milão Itália	Ketoprofene Teva	5%	Gel	Uso cutâneo
LT - Lituânia	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. 3 Via Sette Santi. Florença Itália	Fastum	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
LT - Lituânia	GlaxoSmithKline Lietuva UAB A. Goštauto 40A LT-01112 Vilnius Lituânia	Spinax	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
LT - Lituânia	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Liubliana Eslovénia	Ketonal	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
LT - Lituânia	Sandoz d.d., Verovskova 57 1000 Liubliana Eslovénia	Ketonal	50 mg/g	Creme	Uso cutâneo
LT - Lituânia	UAB MRA Totorių 20-9 LT-01121 Vilnius Lituânia	Ketospray	100 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
LU - Luxemburgo	MENARINI BENELUX SA Belgicastraat 4 B- 1930 Zaventem Bélgica	FASTUM	0,025	Gel	Uso cutâneo
LV – Letónia	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. (Menarini Group), Via Sette Santi 3 Florença, I - 50131 Itália	Fastum 2,5 % gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
LV – Letónia	GlaxoSmithKline Latvia SIA Bruņinieku iela 5 Rīga, LV-1001 Letónia	Spinax 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
LV – Letónia	Sandoz d.d. Verovškova 57 Liubliana SI – 1000 Eslovénia	Ketonal 2,5 % gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
LV – Letónia	Sanofi-aventis Latvia SIA, Kr.Valdemāra 33-8 Rīga, LV-1010 Letónia	Profenid 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
MT - Malta	A. Menarini industrie farmaceutici riunite S.R.L. Via Sette Santi, 3 50131, Florença Itália	Fastum gel 2,5% P/P	0,025	Gel	Uso cutâneo
MT - Malta	A. Menarini industrie farmaceutici riunite S.R.L. Via Sette Santi, 3 50131, Florença Itália	Fastum gel 2,5% P/P Dispenser	0,025	Gel	Uso cutâneo
MT - Malta	Dompé Farmaceutici SPA Via San Martino 12 20122, Milão Itália	Artrosilene 15% cutaneous foam	15 g/100 ml	Espuma cutânea	Uso cutâneo
MT - Malta	Dompé Farmaceutici SPA Via San Martino 12 20122, Milão Itália	Artrosilene 5% gel	5 g/100 g	Gel	Uso cutâneo
MT - Malta	Sanofi Aventis Malta Ltd. Triq Kanonku K. Pirotta Bkara BKR1114 Malta	Profenid gel 2,5% P/P	0,025	Gel	Uso cutâneo
NO - Noruega	Antula Healthcare AB Östermalmsgatan 19, 114 26 Stockholm Sverige	Zon	2,5%	Gel	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
NO - Noruega	Sanofi-Aventis Strandveien 15 1366 Lysaker Noruega	Orudis	2,5%	Gel	Uso cutâneo
PL - Polónia	A.Menarini Pharmaceutical Industries Group Ltd. 3 Via Sette Santi I-50 131 Florença Itália	Fastum	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
PL - Polónia	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A Grunwaldzka st. 189 60-322 Poznań Polónia	Ketoprom	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
PL - Polónia	Hisamitsu UK Limited 500 Chiswick High Road Londres W4 5RG UK Reino Unido	Keplat	20 mg	Emplastro medicamentoso	Via transdérmica
PL - Polónia	Medagro International Sp.z o.o. 83 Podleśna St., 05-552 Łazy k. Varsóvia Polónia	Ketospray Forte	100 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
PL - Polónia	Medana Pharma S.A. 10 Władysława Łokietka st. 98-200 Sieradz Polónia	Ultrafastin	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
PL - Polónia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Áustria	Ketonal Lek	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
PL - Polónia	Sanofi-Aventis France boulevard Romain Rolland 1-13 F-75014 Paris França	Profenid Gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
PL - Polónia	Zakłady Farmaceutyczne "UNIA" Spółdzielnia Pracy ul. Chłodna 56/60 00-872 Varsóvia Polónia	Ketopronil	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
PT - Portugal	A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A. Quinta da Fonte - Rua dos Malhões, 1 - Edifício D. Manuel I, Piso 2A 2770-071 Paço D´Arcos Portugal	Fastum	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
PT - Portugal	Hisamitsu UK Ltd. 500 Chiswick High Road W4 5RG UK Londres Reino Unido	Keplat	20 mg	Emplastro medicamentoso	Via transdérmica
PT - Portugal	Laboratórios Vitória, S.A. Rua Elias Garcia 28 - Venda Nova 2700-327 Amadora Portugal	Profenid	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
RO - Roménia	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. Via Sette Santi 3 Florença Itália	FASTUM GEL, gel, 2,5%	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
RO - Roménia	CSC Pharmaceuticals Handels GmbH Heiligenstadter Strasse 395 b 1190-Viena Áustria	KETOSPRAY 50 mg/ml, spray cutanat soluție	50 mg/ml	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
RO - Roménia	Cyathus Exquirere PharmaforschungsGmbH Rudolfsplatz 2/1/8 A-1010 Viena Áustria	KETOSpray 10%, spray cutanat, soluție	100 mg/ml	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
RO - Roménia	Laboratoires Aventis 46, quai de la Rapee 75012 Paris Cedex 12 França	PROFENID GEL, 2,5%	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
RO - Roménia	LEK Pharmaceuticals D.D., Verovskova 57 1526 Liubliana Eslovénia	KETONAL 2,5% gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
RO - Roménia	Ozone Laboratories SRL, Calea Rahovei nr. 266-268 Corp 60, Etaj 1, Sector 5 Bucureşti Roménia	KETOPROFEN 25 mg/g GEL	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
RO - Roménia	S.C. Antibiotice S.A. Str. Valea Lupului Nr. 1 Iaşi, jud. Iaşi Roménia	RUBIFEN 2,5%,gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
RO - Roménia	S.C. Fiterman Pharma S.R.L. Str. Moara de Foc nr. 35, Iaşi 700520 Roménia	KETOPROFEN MK, gel, 2,5%	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
RO - Roménia	S.C. HYPERION S.A. B-dul Independenței nr. 18 Bloc Y1, Etj. 8, Ap.4 Cod 700099, Iaşi Roménia	KETOPROFEN HYPERION 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
RO - Roménia	S.C. Slavia Pharm S.R.L., Str. Ştirbei Vodă nr. 53-55, sector 1 Bucureşti, Roménia	KETOPROFEN SLAVIA 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
RO - Roménia	S.C. Terapia S.A., Str. Fabricii, nr. 124 Cluj Napoca Roménia	KETOPROFEN, 25 mg/g, gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
SE - Suécia	ACO Hud AB Box 622 194 26 Upplands Väsby Suécia	Ketoflex	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
SE - Suécia	Antula Healthcare AB, , Östermalmsgatan 19 114 26 Estocolmo Suécia	Zon	2,5 %	Gel	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
SE - Suécia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Suécia	Siduro	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
SE - Suécia	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Suécia	Orudis	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
SI - Eslovénia	Galex, d.d. Tišinska ulica 29g SI-9000 Murska Sobota, Eslovénia	Prontoflex 100 mg/g dermalno pršilo, raztopina	100 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo
SI - Eslovénia	Lek farmacevtska družba, d.d., Verovškova 57 SI-1000 Liubliana Eslovénia	Ketonal 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
SI - Eslovénia	Lek farmacevtska družba, d.d., Verovškova 57 SI-1000 Liubliana Eslovénia	Ketonal 50 mg/g krema	50 mg/g	Creme	Uso cutâneo
SI - Eslovénia	Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l., Via Sette Santi 3 Florença I-50131 Itália	Fastum 25 mg/g gel	25 mg/g	Gel	Uso cutâneo
SK - Eslováquia	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l. Via Sette Santi 3 50131 Florença Itália	FASTUM GEL	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
SK - Eslováquia	Herbacos-Bofarma, s.r.o. Štrossova 239 530 03 Pardubice República Checa	KETOPROFEN BCH	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
SK - Eslováquia	NTC Pharma, s.r.o. Strečnianska 13 851 05 Bratislava Eslováquia	KETOSPRAY 10 %	100 mg/1 ml	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
SK - Eslováquia	Sandoz Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 1000 Liubliana Eslovénia	Ketonal 2,5% géł	2,5 %	Gel	Uso cutâneo
UK – Reino Unido	A Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite SRL Via Sette Sante 3 50131 Florença Itália	POWERGEL 2.5% GEL	2,5% P/P	Gel	Uso cutâneo
UK – Reino Unido	A Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite SRL Via Sette Sante 3 50131 Florença Itália	FASTUM GEL	2,5% P/P	Gel	Uso cutâneo
UK – Reino Unido	May & Baker Limited 50 King's Hill Avenue King's Hill, West Malling Kent ME19 4AH Reino Unido	ORUVAIL GEL 2.5%	2,5% P/P	Gel	Uso cutâneo
UK – Reino Unido	Pinewood Laboratories Limited Ballymacarbry Clonmel, CO Tipperary Irlanda	KETOPROFEN 2.5% W/W GEL	2,5% P/P	Gel	Uso cutâneo
UK – Reino Unido	Pliva Pharma Limited Vision House, Bedford Road Petersfield Hampshire GU32 3QB Reino Unido	KETOPROFEN 2.5% W/W GEL	2,5% P/P	Gel	Uso cutâneo
UK – Reino Unido	Tillomed Laboratories Limited 3 Howard Road Eaton Socon, ST. Neots, Cambridgeshire PE19 8ET Reino Unido	TILOKET GEL 2.5%	2,5% P/P	Gel	Uso cutâneo

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A
MANUTENÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO SUJEITAS A CONDIÇÕES E PARA AS ALTERAÇÕES
DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA
ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS
PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM CETOPROFENO PARA USO TÓPICO (ver Anexo I)

O cetoprofeno é um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE) que pertence à família dos derivados propiónicos dos ácidos arilcarboxílicos e tem efeitos analgésicos e antipiréticos.

O cetoprofeno é utilizado devido às suas propriedades antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias, ao inibir de forma reversível as enzimas cicloxigenase-1 e -2 (COX-1 e COX-2), reduzindo assim a produção de precursores pró-inflamatórios das prostaglandinas.

Os medicamentos que contêm cetoprofeno para uso tópico são amplamente utilizados, incluindo em auto-medicação, no tratamento de patologias menores. O cetoprofeno tópico é em geral prescrito para o tratamento sintomático de traumatismos ligeiros (entorses, hematomas), tendinites superficiais, osteoartrite das pequenas articulações, dor lombar aguda, e flebite pós-escleroterapia no caso de reacção inflamatória intensa.

O cetoprofeno encontra-se disponível nas seguintes formulações para uso tópico: gel, solução para pulverização cutânea, creme, emplastro, espuma cutânea e solução cutânea. Após a aplicação tópica, o cetoprofeno é absorvido lentamente através da pele e não se acumula de forma significativa no organismo.

Os medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico encontram-se autorizados em todos os Estados-Membros do EEE, com excepção dos Países Baixos, sob vários nomes comerciais e como genéricos (ver Anexo I para uma lista de medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico autorizados na UE).

Em 9 de Dezembro de 2009, as Autoridades Competentes de França (Afssaps) emitiram um Alerta Rápido informando os Estados-Membros, a Agência Europeia de Medicamentos e a Comissão Europeia, em conformidade com o artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, da sua decisão de suspender as Autorizações de Introdução no Mercado de todos os medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico em França, em resultado das conclusões de uma avaliação nacional de benefício/risco conduzida no período de 2001 a 2009, que demonstrou uma incidência estabilizada de fotoalergia apesar das Medidas de Minimização do Risco (MMR) implementadas a nível nacional e o aparecimento de um novo elemento que piorava o perfil de segurança do cetoprofeno em gel (co-sensibilização com octocrileno, um filtro solar químico pertencente à família dos cinamatos incluído em vários produtos cosméticos e de higiene).

Antes da reavaliação de benefício/risco em França, tinham sido conduzidos dois inquéritos nacionais de farmacovigilância neste Estado-Membro.

O CHMP analisou a questão de acordo com o estabelecido no n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, no âmbito das reuniões plenárias do CHMP de Dezembro de 2009, Janeiro, Maio e Julho de 2010.

Segurança

O cetoprofeno tópico é amplamente utilizado em toda a Europa. Existe um risco identificado de fotoalergia na literatura científica desde 1983. As primeiras notificações de casos tiveram origem em países mediterrânicos, tendo sido seguidas por notificações de casos em zonas mais a norte da Europa e noutros países que não pertencem à UE. Em paralelo com o aumento da utilização de cetoprofeno tópico, têm vindo a aumentar as notificações de reacções cutâneas adversas (Bagheri *et al.* 2000). A maioria dos efeitos adversos do cetoprofeno foi atribuída ao seu potencial fotoalergénico. A fotossensibilidade cutânea abrange dois tipos de reacção: fototoxicidade e fotoalergia. Apesar de a fototoxicidade não estar relacionada com a resposta imune, a fotoalergia está. A fotoalergia é considerada pouco frequente, mas a sua incidência exacta é desconhecida.

Devido à ocorrência de reacções fotoalérgicas graves em vários Estados-Membros, a segurança dos medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico e, em particular, os riscos cutâneos com eles

relacionados, foram cuidadosamente monitorizados desde a sua introdução no mercado. O cetoprofeno para uso tópico foi objecto de 2 inquéritos nacionais em França:

- Um inquérito de farmacovigilância sobre os efeitos cutâneos, que abrangeu o período entre 1 de Março de 1993 e 31 de Agosto de 1995
- Uma extensão do primeiro inquérito que abrangeu o período entre 31 de Agosto de 1995 e 3 de Agosto de 1996.
- Um inquérito de farmacovigilância conduzido no período entre 1 de Setembro de 1996 e 31 de Agosto de 2000

Os dois inquéritos nacionais conduziram à implementação, a nível nacional, de muitas MMR, tais como alterações ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI), Comunicação Directa aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC), caixa de advertência, e inclusão de um pictograma na embalagem. No entanto, apesar destas MMR exaustivas, a notificação de reacções de fotossensibilidade persistiu, tendo conduzido a uma reavaliação do perfil de benefício/risco na França. Os dados de segurança submetidos pelo líder de marca em França em relação ao período de reavaliação (nomeadamente entre 1 de Janeiro de 2001 e 31 de Janeiro de 2009) notificam 371 casos (correspondendo a 467 EA). 229 casos foram considerados graves. Entre os 467 EA, 386 pertencem à CSO "Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos", tendo 257 destes eventos adversos (67 %) sido considerados graves. A fotoalergia foi o EA cutâneo mais frequente, representando 44 % das reacções cutâneas graves. Além disso, os dados de segurança demonstraram que é possível o desenvolvimento de dermatite fotoalérgica de contacto com a terapêutica de cetoprofeno, apesar de indistinta. Esta reacção adversa, apesar de rara, foi grave na maioria dos casos, tendo conduzido à hospitalização e à interrupção da actividade laboral.

Além do mais, durante esta reavaliação do perfil de benefício-risco, foi identificado um novo risco de co-sensibilização com octocrileno. O octocrileno é um filtro solar químico que pertence à família dos cinamatos e está incluído em vários produtos cosméticos e de higiene pessoal tais como champôs, aftershaves, geles de duche e banho, cremes para a pele, batons, cremes anti-envelhecimento, desmaquiilhantes, nebulizadores para o cabelo, tendo como finalidade o atraso da fotodegradação.

Com base nos dados fornecidos, e conforme reconhecido pelos próprios titulares das AIM, o CHMP concluiu que existe um risco de reacções de fotossensibilidade relacionado com a utilização de formulações tópicas de cetoprofeno, em particular o risco de reacções fotoalérgicas.

O CHMP notou também que os casos de fotossensibilidade durante a terapêutica com cetoprofeno tópico surgem na sequência da fotodegradação do próprio cetoprofeno pela radiação UV, mesmo no caso de céu encoberto. Esta reacção adversa é rara e pode ser grave em alguns casos, conduzindo à hospitalização, interrupção da actividade laboral e imunização permanente devido ao mecanismo imunológico da fotoalergia.

Alguns Estados-Membros implementaram MMR tais como alterações ao RCM e FI (secções 4.3, 4.4, 4.8), pictograma na embalagem exterior e bisnaga, DHPC, comunicados de imprensa e alterações à classificação do medicamento quanto à dispensa ao público. A eficácia destas MMR foi revista em alguns países, tendo as conclusões relativas a essa revisão variado de um Estado-Membro para outro. Por exemplo, na França, a Autoridade Nacional Competente concluiu que as reacções de fotossensibilidade têm persistido durante anos, apesar das medidas implementadas a nível nacional. Pelo contrário, outras Autoridades Competentes apoiam a posição dos titulares das AIM, referindo que as MMR implementadas foram bem sucedidas. No entanto, o CHMP notou que, na maioria dos Estados-Membros, as MMR não foram aplicadas de forma consistente e que, por conseguinte, não estão disponíveis dados similares sobre a eficácia destas medidas.

Alguns titulares das AIM que forneceram respostas às Listas de Perguntas do CHMP ou participaram nas explicações orais ao CHMP manifestaram a opinião de que as MMR implementadas foram eficazes em toda a Europa, encontrando-se disponíveis para implementar medidas adicionais.

Com base nos dados avaliados, o CHMP concluiu que existe também um risco de surgir uma reacção associada com o octocrileno.

Os titulares das AIM consideram que a incidência deste tipo de co-sensibilização é desconhecida, prevendo-se que seja baixa, em conformidade com o número de notificações disponíveis até à data no domínio público (Foti C., 2008; Bennassar A., 2009); por conseguinte, os titulares das AIM não propuseram qualquer medida para abordar esta preocupação. O Comité não apoia a posição dos titulares das AIM e, por conseguinte, considera necessário abordar esta preocupação através de MMR, em particular através da introdução de uma advertência no RCM.

Com base nos dados acima referidos, o CHMP recomenda MMR e condições das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos para uso tópico contendo cetoprofeno que abordem as questões de segurança relacionadas com fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, bem como o risco de co-sensibilização com octocrileno.

Por conseguinte, a esse respeito, o CHMP é de parecer que deverão ser implementadas mais medidas de minimização do risco harmonizadas em toda a Europa, como se especifica a seguir:

- Actividades de minimização do risco de rotina: **Alteração do RCM, da rotulagem e do FI**

- a. A secção de contra-indicações do RCM deverá conter a seguinte informação:
 - i. história de qualquer reacção de fotossensibilidade.
 - ii. reacções de hipersensibilidade conhecidas, tais como sintomas de asma, rinite alérgica ao cetoprofeno, fenofibrato, ácido tiaprofénico, ácido acetilsalicílico ou outros AINE.
 - iii. história de alergia cutânea ao cetoprofeno, ácido tiaprofénico, fenofibrato ou bloqueador UV ou perfumes.
 - iv. exposição solar, mesmo em caso de céu nublado, incluindo luz UV de solários, durante o tratamento e nas 2 semanas seguintes à interrupção do tratamento.
- b. A secção de advertências e precauções especiais de utilização do RCM deverá conter a seguinte informação:
 - i. Lavar cuidadosamente as mãos depois de cada aplicação do medicamento.
 - ii. O tratamento deve ser interrompido imediatamente caso ocorra qualquer reacção cutânea, incluindo reacções cutâneas depois da co-aplicação de produtos contendo octocrileno.
 - iii. Recomenda-se que as zonas tratadas sejam protegidas, cobrindo-as com vestuário, durante o período de aplicação do medicamento e nas duas semanas seguintes à sua interrupção, de modo a evitar o risco de fotossensibilização.
- c. A secção de efeitos indesejáveis do RCM deverá conter a seguinte informação:
 - i. Reacções cutâneas locais tais como eritema, prurido e sensações de queimadura.
 - ii. Ocorreram raramente casos de reacções mais graves, tais como eczema flictenular ou bolhoso, que pode propagar-se ou generalizar-se.
 - iii. Reacções de hipersensibilidade.
 - iv. Dermatológicas: fotossensibilização.
- d. Introdução de um pictograma na embalagem exterior e no acondicionamento primário.
- e. Introdução de uma advertência na embalagem exterior e no acondicionamento primário.
 - i. Não expor as áreas tratadas à luz solar (mesmo que com céu encoberto), incluindo a UV de solários, durante o tratamento e nas duas semanas seguintes à interrupção do tratamento.
- f. O FI deve ser alterado em conformidade com as alterações ao RCM acima definidas (ver Anexo III).

- Condições das Autorizações de Introdução no Mercado:

- a. Estatuto legal: o n.º 1 do artigo 71.º da Directiva 2001/83/CE estabelece que estão sujeitos a receita médica os medicamentos que possam constituir, directa ou indirectamente um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, se não forem utilizados sob vigilância médica. O CHMP é de parecer que é necessário limitar o tratamento apenas aos doentes que realmente necessitem desta terapêutica e que, por conseguinte, é necessário que os doentes sejam informados sobre a utilização correcta deste medicamento por profissionais de saúde. Isto apenas pode ser conseguido através da classificação do medicamento quanto à dispensa ao público. Por conseguinte, o CHMP recomenda que os medicamentos para uso tópico contendo cetoprofeno sejam sujeitos a receita médica como parte das condições para as AIM.
- b. Actividades de minimização do risco adicionais:
 - i. Envio de comunicações regulares (a repetir duas vezes por ano); DHPC notificando o risco de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, a médicos, incluindo dermatologistas, médicos de clínica geral, reumatologistas, farmacêuticos e fisioterapeutas;
 - ii. Envolvimento dos farmacêuticos: fornecimento de material educacional aos doentes na altura da dispensa de formulações de cetoprofeno tópico aos doentes pelo farmacêutico;
 - iii. Comunicações especificamente direccionadas relacionadas com os riscos de reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, associadas ao cetoprofeno tópico (p. ex. websites de associações científicas, revistas de profissionais de saúde);

- iv. Lista de verificação a ser utilizada pelos prescritores para avaliar a compreensão, os conhecimentos, as atitudes e/ou os comportamentos de segurança desejáveis em relação aos riscos (p. ex. exposição solar, lavagem das mãos, etc.);
- v. Informação directa direccionada para os doentes (comunicados de imprensa regulares nos websites das Autoridades Nacionais Competentes (ANC)).

Os titulares das AIM deverão implementar o programa educacional para profissionais de saúde, o qual deverá estar em conformidade com as outras MMR. As linhas gerais das propostas desse programa serão submetidas às Autoridades Nacionais Competentes pelos titulares das AIM quatro semanas após a notificação da Decisão da Comissão. O programa completo será acordado com as Autoridades Nacionais Competentes.

O CHMP é de parecer que as avaliações da eficácia das actividades de minimização do risco acima referidas, bem como um estudo de segurança pós-comercialização, deverão fazer parte das condições das Autorizações de Introdução no Mercado, da seguinte forma:

- Os titulares das AIM devem submeter PSUR com a periodicidade de um ano. Estes PSUR deverão incluir um resumo específico e uma análise das reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas. Estas reacções devem ser apresentadas cumulativamente e em relação ao período abrangido pelo PSUR. Deverá ser dada atenção particular à indicação, dosagem, tempo até à manifestação, exposição solar e duração do tratamento. O PSUR anual deverá ser submetido às ANC, para avaliação.
- Além disso, os titulares das AIM deverão submeter ao CHMP uma análise cumulativa das reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, em conjunto com um relatório sobre a eficácia das MMR a implementar na sequência da Decisão da Comissão, no prazo de três anos a partir da mesma.
- Os titulares das AIM devem efectuar um *estudo de vigilância de dermatite de fotocontacto que conduza à hospitalização na Europa, com especial incidência no cetoprofeno tópico e outros AINE tópicos*, de modo a clarificar a incidência de reacções graves de fotossensibilidade associadas a medicamentos tópicos, resultando em hospitalização em diferentes áreas geográficas da Europa, de forma a avaliar possíveis sequelas e o impacto das estratégias de minimização do risco. O projecto de protocolo deverá ser submetido, para revisão pelo CHMP, até ao dia 1 de Dezembro de 2010. Os cronogramas de execução do estudo e relatório final devem ser fornecidos em conjunto com o projecto de protocolo, para aprovação pelo CHMP. Actualizações regulares sobre o progresso do estudo devem ser fornecidas, numa base anual, ao CHMP.
- Deverá ser enviada uma DHPC na sequência da adopção do parecer do CHMP, de acordo com o plano de comunicação acordado.

Eficácia

No que se refere à eficácia do cetoprofeno, os titulares das AIM referiram dados disponíveis publicamente (Patel RK *et al* 1996, Esparza *et al* 2007, Moore *et al.* 1998, Mason *et al.* 2004) que avaliaram a eficácia relativa de cetoprofeno tópico *versus* outros AINE tópicos. Na sequência da revisão destas publicações científicas, o CHMP notou que o cetoprofeno é o único AINE tópico aprovado para a indicação lombalgia aguda. O Comité é de parecer que os dados directos existentes são insuficientes para permitir conclusões sobre a eficácia relativa de AINE individuais em preparações tópicas.

Benefício/risco

Tendo em conta os dados acima apresentados, o CHMP concluiu que existe um risco de fotossensibilidade, em particular de reacções fotoalérgicas, devendo por conseguinte implementar-se MMR. O objectivo das MMR a implementar é assegurar a utilização segura de cetoprofeno tópico em estrita conformidade com a Informação sobre o Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos, reduzindo a fotossensibilidade, em particular as reacções fotoalérgicas. As restrições adicionais incluem a classificação do medicamento como sujeito a receita médica, a comunicação, materiais educacionais (actividades de informação a prescritores, farmacêuticos, fisioterapeutas e doentes) e um DHPC. A eficácia das MMR será revista pelo CHMP no prazo de 3 anos.

O cetoprofeno é utilizado para o alívio da dor no caso de traumatismos ligeiros (entorses, hematomas) e patologias reumatológicas, tendinites superficiais, osteoartrite das pequenas articulações, dor lombar aguda, e flebite pós-escleroterapia no caso de reacção inflamatória intensa. No que se refere à eficácia, os titulares das AIM, nas suas respostas, consideram que existem efeitos clínicos analgésicos e

anti-inflamatórios consistentes e significativos em doentes que utilizam formulações tópicas de cetoprofeno.

O CHMP concluiu que existe o risco de reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, associado ao cetoprofeno, mas que o seu benefício é superior ao seu risco e que o perfil geral de benefício/risco permanece positivo.

Em geral, o perfil de benefício-risco de medicamentos para uso tópico contendo cetoprofeno permanece favorável, devendo manter-se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico, sujeitas às alterações a nível da Informação sobre o Medicamento e condições das Autorizações de Introdução no Mercado.

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A MANUTENÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO SUJEITAS A CONDIÇÕES E PARA AS ALTERAÇÕES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

O Comité, tendo avaliado os dados dos dois inquéritos de farmacovigilância e a reavaliação do perfil de benefício-risco realizados pela França, bem como as respostas dos titulares das AIM às perguntas do CHMP, e o debate em sede do Comité,

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente aos medicamentos para uso tópico contendo cetoprofeno.
- O Comité considerou todos os dados disponíveis submetidos relativos à segurança dos medicamentos que contêm cetoprofeno.
- O Comité concluiu, depois da revisão dos dados disponíveis, que em condições normais de utilização, o cetoprofeno tópico está associado ao risco de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas que podem ser graves.
- O CHMP concluiu também que existe uma incidência rara de co-sensibilização com octocrileno.
- O Comité concluiu que são necessárias medidas de minimização do risco suplementares, com o objectivo de limitar o risco de reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas.
- O CHMP concluiu que a Informação sobre o Medicamento de todos os medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico deve incluir informações de segurança, de modo a abordar as preocupações acima referidas, tendo por conseguinte recomendado alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo. Além disso, deverão ser também implementadas medidas de minimização do risco adicionais relativas a estes medicamentos.
- Tendo em consideração as informações acima referidas, o Comité concluiu que o perfil de benefício/risco dos medicamentos contendo cetoprofeno permanece favorável nas condições normais de utilização.

O CHMP recomendou que as Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I do parecer sejam mantidas e que as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo de formulações tópicas de cetoprofeno sejam alteradas, conforme estabelecido no Anexo III do parecer. As condições das Autorizações de Introdução no Mercado estão identificadas no Anexo IV do presente parecer.

ANEXO III

ALTERAÇÕES AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

ALTERAÇÕES A INCLUIR NAS SECÇÕES RELEVANTES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO DE MEDICAMENTOS CONTENDO CETOPROFENO PARA USO TÓPICO

As alterações aparecem em itálico e sublinhadas

4.3 Contra-indicações

...[]...

A secção 4.3 do RCM deve conter o seguinte:

- História de qualquer reacção de fotossensibilidade
- Reacções conhecidas de hipersensibilidade, tais como sintomas de asma, rinite alérgica ao cetoprofeno, fenofibrato, ácido tiaprofénico, ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs
- História de alergia cutânea ao cetoprofeno, ácido tiaprofénico, fenofibrato, bloqueadores de raios UV ou a perfumes
- A exposição solar, mesmo em caso de sol encoberto, incluindo raios UV de solário, deve ser evitada durante o tratamento e nas 2 semanas seguintes à sua interrupção.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

...[]...

A secção 4.4 do RCM deve conter o seguinte:

- As mãos devem ser muito bem lavadas depois de cada aplicação do medicamento.
- O tratamento deve ser imediatamente interrompido aquando do desenvolvimento de quaisquer reacções cutâneas, incluindo reacções cutâneas após a co-aplicação de produtos contendo octocrileno.
- É recomendado que se proteja as zonas tratadas com o uso de vestuário durante toda a aplicação do medicamento e nas duas semanas seguintes à sua interrupção, a fim de evitar o risco de fotossensibilização

4.8 Efeitos indesejáveis

...[]...

A secção 4.8 do RCM deve conter o seguinte:

- Reacções cutâneas locais, como eritema, prurido e sensações de queimadura.
- Raramente ocorreram casos de reacções mais graves, tais como eczema bolhoso ou flictenular, que se podem alastrar ou tornar generalizados.
- Reacções de hipersensibilidade.
- Dermatológico: fotossensibilização

ROTULAGEM

ALTERAÇÕES A INCLUIR NAS SECÇÕES RELEVANTES DA ROTULAGEM DE MEDICAMENTOS CONTENDO CETOPROFENO PARA USO TÓPICO

As alterações aparecem em itálico e sublinhadas

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

{NATUREZA/TIPO}

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

...[]...

Pictograma acordado com a NCA e a ser inserido aqui <> juntamente com a seguinte frase

Não expor as zonas tratadas à luz solar (mesmo à luz de sol encoberto), incluindo radiação UV de solário, durante o tratamento e nas 2 semanas seguintes à sua interrupção

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ADESIVOS

6. OUTRAS

...[]...

Pictograma acordado com a NCA e a ser inserido aqui <> juntamente com a seguinte frase

Não expor as zonas tratadas à luz solar (mesmo à luz de sol encoberto), incluindo radiação UV de solário, durante o tratamento e nas 2 semanas seguintes à sua interrupção.

ALTERAÇÕES A INCLUIR NAS SECÇÕES RELEVANTES DO FOLHETO INFORMATIVO DE MEDICAMENTOS CONTENDO CETOPROFENO PARA USO TÓPICO

As alterações aparecem em itálico e sublinhadas

2. ANTES DE <TOMAR> <UTILIZAR> «Nome do Medicamento»

Não <tome> <utilize> «Nome do Medicamento»

...[]...

- *Não utilize em caso de história conhecida de alergia ao cetoprofeno, ácido tiaprofénico, fenofibrato, bloqueadores de UV ou a perfumes*
- *Pare de utilizar «Nome do Medicamento» de imediato, se tiver alguma reacção cutânea, incluindo reacções cutâneas após a co-aplicação de produtos contendo octocrileno (Octocrileno é um dos excipientes de vários produtos de cosmética e higiene, como champô, after-shave, geles de duche e banho, cremes para a pele, batons, cremes anti-rugas, produtos desmaquilhantes, sprays para o cabelo, cujo objectivo é retardar a fotodegradação.)*
- *Não expor as zonas tratadas à luz solar ou a raios UV de solário durante o tratamento e nas 2 semanas seguintes à sua interrupção.*

Tome especial cuidado com «Nome do Medicamento»

...[]...

- *A exposição ao sol (mesmo a Luz de sol encoberto) ou a radiação UVA de zonas em contacto com «Nome do Medicamento» pode induzir potenciais reacções cutâneas graves (fotossensibilização). Por conseguinte, é necessário:*
- *-proteger as zonas tratadas com o uso de vestuário durante o tratamento e nas duas semanas seguintes à sua interrupção para evitar qualquer risco de fotossensibilização.*
- *-lave muito bem as mãos depois de cada aplicação de «Nome do Medicamento».*
- *O tratamento deve ser imediatamente interrompido aquando do desenvolvimento de qualquer reacção cutânea após a aplicação de «Nome do Medicamento».*

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

...[]...

- *reacções cutâneas alérgicas*
- *reacção cutânea grave durante uma exposição à luz solar*
- *raramente ocorreram casos de reacções mais graves, tais como eczema bolhoso ou flictenular, que se podem alastrar ou tornar generalizados*

ANEXO IV

CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar, quando aplicável, que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

PSUR

Os titulares das AIM devem submeter PSUR com a periodicidade de um ano. Estes PSUR deverão incluir um resumo específico e uma análise das reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas. Estas reacções devem ser apresentadas cumulativamente e em relação ao período abrangido pelo PSUR. Deverá ser dada atenção particular à indicação, dosagem, tempo até à manifestação, exposição solar e duração do tratamento. O PSUR anual deverá ser submetido às ANC, para avaliação.

Ferramentas educacionais

Os titulares das AIM deverão implementar o programa educacional para profissionais de saúde, o qual deverá estar em conformidade com as outras MMR. As linhas gerais das propostas desse programa serão submetidas às Autoridades Nacionais Competentes pelos titulares das AIM quatro semanas após a notificação da Decisão da Comissão. O programa completo será acordado com as Autoridades Nacionais Competentes.

Estatuto legal:

Todos os medicamentos contendo cetoprofeno para uso tópico devem ser sujeitos a receita médica.

Comunicação Directa aos Médicos e Profissionais de Saúde

Será enviada uma DHPC na sequência da adopção do parecer do CHMP, de acordo com o plano de comunicação acordado.

Em vista dos resultados divergentes sobre a eficácia das medidas aplicadas anteriormente por alguns Estados-Membros, o CHMP considera importante que o Comité proceda a uma revisão e chegue a uma conclusão relativamente à eficácia das medidas que estão a ser recomendadas a nível comunitário. Por conseguinte, os **titulares das AIM deverão fornecer ao CHMP o seguinte:**

Análise cumulativa das reacções de fotossensibilidade

Os titulares das AIM deverão submeter ao CHMP uma análise cumulativa das reacções de fotossensibilidade, incluindo reacções fotoalérgicas, em conjunto com um relatório sobre a eficácia das MMR a implementar na sequência da Decisão da Comissão, no prazo de três anos a partir da mesma.

Estudo de vigilância de dermatite de fotocontacto que conduza à hospitalização na Europa, com especial incidência no cetoprofeno tópico e outros AINE tópicos, incluindo a avaliação de reacções graves de fotossensibilidade

Os titulares das AIM devem efectuar um estudo de vigilância de dermatite de fotocontacto que conduza à hospitalização na Europa, com especial incidência no cetoprofeno tópico e outros AINE tópicos, de modo a clarificar a incidência de reacções graves de fotossensibilidade associadas a medicamentos tópicos, resultando em hospitalização em diferentes áreas geográficas da Europa, de forma a avaliar possíveis sequelas e o impacto das estratégias de minimização do risco. O projecto de protocolo deverá ser submetido, para revisão pelo CHMP, até ao dia 1 de Dezembro de 2010. Os cronogramas de execução do estudo e relatório final devem ser fornecidos em conjunto com o projecto de protocolo, para aprovação pelo CHMP. Actualizações sobre o progresso do estudo devem ser fornecidas, numa base anual, ao CHMP.