EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Amsterdam, 13 October 2022
EMA/796204/2022
Co-ordination group for Human Use (CMDh)
PSUSA/00009205/202201

Anlage 2

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): ketoprofen (topical use only)

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR Assessment Report

Basis for recommendation

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 02 June 2022

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

   In the absence of clinical data for the use of ketoprofen topical formulations during pregnancy, given the data and the recommendations regarding use of systemic ketoprofen during pregnancy, PRAC concluded it is warranted to update the product information of topical ketoprofen medicinal products. This includes highlighting the contraindication for use during the last trimester, as well as recommendations to avoid usage during the first and second trimester of pregnancy, unless clearly necessary, and if so use of the lowest possible dose, and for the shortest treatment duration.

   The Icelandic, Liechtenstein and Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.

3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III

   To the extent that other medicinal products containing ketoprofen (topical use only) not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

   This position is forwarded, to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ketoprofen (nur topische Anwendung) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Aufgrund des Fehlens von klinischen Daten für die Anwendung von topischen Formulierungen von Ketoprofen während der Schwangerschaft und in Anbetracht der Daten und Empfehlungen zur systemischen Anwendung von Ketoprofen während der Schwangerschaft kam der PRAC zu dem Schluss, dass es gerechtfertigt ist, die Produktinformationen von topischen Arzneimitteln mit Ketoprofen zu aktualisieren. Hierzu gehört auch, die Kontraindikation für die Anwendung im letzten Schwangerschaftstrimenon hervorzuheben, sowie Empfehlung zu geben, die Anwendung im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon zu vermeiden, sofern es nicht unbedingt notwendig ist, und gegebenenfalls eine möglichst geringe Dosis über eine möglichst kurze Behandlungsdauer anzuwenden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ketoprofen (nur topische Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ketoprofen (nur topische Anwendung) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Ketoprofen (nur topische Anwendung) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3

/…/

- drittes Schwangerschaftstrimenon

- Abschnitt 4.6

[…] Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung topischer Darreichungsformen von [Arzneimittelname] während der Schwangerschaft vor. Auch wenn die systemische Exposition im Vergleich mit der oralen Anwendung geringer ist, so ist nicht bekannt, ob die nach topischer Anwendung erreichte systemische Exposition durch [Arzneimittelname] für einen Embryo/Fötus schädlich sein kann. [Arzneimittelname] sollte während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Bei Anwendung sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons kann die systemische Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern einschließlich [Arzneimittelname] kardiopulmonale und renale Toxizität beim Fötus hervorrufen. Am Ende der Schwangerschaft kann es sowohl bei der Mutter als auch beim Kind zu einer Verlängerung der Blutungszeit kommen, und die Wehen können verzögert werden. Daher ist [Arzneimittelname] im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Packungsbeilage

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Arzneimittelname] beachten?

[Arzneimittelname] darf nicht angewendet werden <,>

Wenn Sie sich in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft befinden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

/…/

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenden Sie [Arzneimittelname] nicht an, wenn Sie sich in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft befinden. Sie sollten [Arzneimittelname] während der ersten 6 Monate der Schwangerschaft nicht anwenden, sofern es nicht absolut notwendig ist und von Ihrem Arzt empfohlen wird. Wenn Sie während dieses Zeitraums behandelt werden müssen, sollte die Dosierung so niedrig wie möglich und über einen so kurzen Zeitraum wie möglich erfolgen.

Orale Darreichungsformen (z. B. Tabletten) von [Arzneimittelname] können Nebenwirkungen bei Ihrem ungeborenen Kind hervorrufen. Es ist nicht bekannt, ob dasselbe Risiko auch bei Anwendung von [Arzneimittelname] auf der Haut besteht.

Sollte die Produktinformation bereits einen ähnlichen oder strikteren Hinweis zur Anwendung in der Schwangerschaft enthalten, bleibt der ähnliche oder striktere Hinweis gültig und sollte beibehalten werden.

Sollte die Produktinformation Aussagen enthalten, die auf keine teratogenen Wirkungen oder keine relevante systemische Exposition hinweisen, wie im Beispiel unten, sollte dieser Text gelöscht werden (siehe unten):

~~Obwohl keine Hinweise auf teratogene Wirkungen vorliegen und die dafür nötigen systemischen Konzentrationen nicht erreicht wurden,~~ sollte das Präparat wegen seiner Wirkung auf die Prostaglandinsynthese nicht während der ersten beiden Drittel der Schwangerschaft angewendet werden.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme>

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. November 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. Januar 2023