

PŘÍLOHA I

**SEZNAM SMYŠLENÝCH NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SÍLY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ ,
ZPŮSOBU PODÁNÍ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH
STÁTECH (EHP)**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Krém	Kožní podání
Rakousko	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Cutaneous emulsion	Kožní podání
Rakousko	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Mast	Kožní podání
Rakousko	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Mast	Kožní podání
Bulharsko	Stada Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	Bufexamac 250 mg, Bismuth subgallate 100 mg, Titanium dioxide 100 mg, Lidocaine hydrochloride 10 mg	Čípek	Rektální podání
Bulharsko	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-1 861118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	Bufexamac 50 mg/g, Bismuth subgallate 50 mg/g, Titanium dioxide 50 mg/g, Lidocaine hydrochloride 5mg/g	Rektální krém	Rektální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Česká republika	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S FORTE	Bufexamac 250 mg, Bismuth subgallate 100 mg, Titanium dioxide 100 mg, Lidocaine hydrochloride 10 mg	Čípek	Rektální podání
Česká republika	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	Bufexamac 50 mg/g, Bismuth subgallate 50 mg/g, Titanium dioxide 50 mg/g, Lidocaine hydrochloride 5 mg/g	Rektální krém	Rektální podání
Francie	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Krém	Kožní podání
Francie	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Krém	Kožní podání
Francie	Wyeth Pharmaceuticals France Cœur Défense Tour A la Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex France	BUFEXAMAC NOVALIS 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Krém	Kožní podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Francie	Wyeth Pharmaceuticals France Cœur Défense Tour A la Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex France	CALMADERM, crème pour application cutannée	5 g/100 g	Krém	Kožní podání
Francie	Wyeth Pharmaceuticals France Cœur Défense Tour A la Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex France	PARFENAC 5 POUR CENT, crème	5 g/100 g	Krém	Kožní podání
Francie	Wyeth Pharmaceuticals France Cœur Défense Tour A la Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex France	PARFENOIDE, crème pour application locale	5 g/100 g	Krém	Kožní podání
Maďarsko	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Mast	Kožní podání
Maďarsko	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Čípek	Rektální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Itálie	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Krém	Kožní podání
Lotyšsko	Stada Arzneimittel AG, Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S ointment	Bismuthi subgallas 50 mg, Bufexamacum 50 mg, Titanii dioxidum 50 mg Lidocaini hydrochloridum 5 mg/g	Mast	Rektální podání and Kožní podání
Lotyšsko	Stada Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel, Germany	Mastu S forte suppositories	Titanii dioxidum 250 mg, Lidocaini hydrochloridum 100 mg, Bismuthi subgallas 100 mg, Bufexamacum 10 mg	Čípek	Rektální podání
Litva	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	Bufexamac 50 mg/g, Bismuth subgallate 50 mg/g, Titanium dioxide 50 mg/g, Lidocaine hydrochloride monohydrate 5 mg/g	Mast	Kožní podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Litva	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S forte	Bufexamac 250 mg, Bismuth subgallate 100 mg, Titanium dioxide 100 mg, Lidocaine hydrochloride monohydrate 10 mg	Čípek	Rektální podání
Lucembursko	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Krém	Kožní podání
Portugalsko	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Mast	Kožní podání
Rumunsko	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Čípek	Rektální podání
Rumunsko	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Rektální krém	Rektální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Slovenská republika	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Rektální krém	Rektální podání
Slovenská republika	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Čípek	Rektální podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZRUŠENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH BUFEXAMAK (viz příloha I)

Bufexamak je nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID) registrovaný pro lokální léčbu kožních a proktologických onemocnění uvedených dále:

-Kožní

- zmírnění zánětlivých příznaků kůže u neurodermatitidy a chronického ekzému,
- ekzém,
- svědění,
- chronická dermatóza,
- dermatitida, chronická a subakutní,
- stavy s hyperkeratózou kůže, chronické a subakutní,

-Proktologická

- akutní a chronické příznaky zánětu kůže konečnicku,
- anální fisura,
- akutní a chronický ekzém konečnicku,
- zánětlivé stavy řitního otvoru a konečnicku,
- zmírnění příznaků hemoroidů 1. a 2. stupně.

Léčivé přípravky obsahující bufexamak jsou registrovány ve dvanácti členských státech EU ve formě masti, krému a/nebo čípků (seznam léčivých přípravků obsahujících bufexamak schválených v EU viz příloha I)

Dne 12. ledna 2010 vydal Spolkový ústav pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky (BfArM) rychlé varování, v němž byly členské státy, Evropská agentura pro léčivé přípravky a Evropská komise v souladu s článkem 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, informovány o jeho záměru zrušit v Německu registraci všech léčivých přípravků obsahujících bufexamak určených k lokálnímu použití z důvodu zvýšeného rizika závažných alergických kontaktních dermatitid a rizikových faktorů pro kontaktní senzibilizaci bufexamakiem.

Rozhodnutí příslušného německého orgánu bylo založeno na četných zveřejněných údajích a spontánních hlášeních o kontaktních alergických reakcích po podání léčivých přípravků obsahujících bufexamak a nedávno zveřejněných údajích o výskytu rizikových faktorů kontaktní senzibilizace bufexamakiem.

Výbor CHMP posuzoval tuto záležitost během plenárního zasedání výboru CHMP v dubnu 2010 v souladu s čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění.

Rizika

Bufexamak je používán jako nesteroidní protizánětlivá látka k lokální léčbě řady kožních a proktologických onemocnění. Četné hlášené případy alergické kontaktní dermatitidy po aplikaci bufexamaku, zčásti závažné a generalizované nebo vyžadující hospitalizaci, byly získány z databázi nežádoucích účinků. Riziko senzibilizace bylo zkoumáno v řadě studií publikovaných v posledních letech.

Od udělení rozhodnutí o registraci bylo na národních úrovních provedeno několik posouzení těchto léčivých přípravků, které vedly ke změnám souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu, příbalových informací nebo změnám právního postavení přípravku z volně prodejného na přípravek dostupný pouze na předpis. I přes opatření přijatá na národní úrovni v různých členských státech se kožní reakce a obzvláště kontaktní alergické reakce, z nichž některé jsou závažné, generalizované nebo vyžadují hospitalizaci, způsobené léčivými přípravky k lokálnímu použití obsahujícími bufexamak stále vyskytují.

Aktualizované výsledky po uvedení přípravku na trh týkající se závažné alergické kontaktní dermatitidy při aplikaci bufexamaku a údaje z nedávných publikací na toto téma (např. *Schnuch A et al.: A common and insidious side-effect: Allergic contact dermatitis caused by bufexamac used in the treatment of dermatitis. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Deutsche Medizinische Wochenschrift 2005; Vol 130; 50: 2881-2886*) poskytly důkaz zvýšeného rizika alergické kontaktní dermatitidy v obecné populaci pacientů používajících bufexamak. Další údaje o výskytu kontaktních alergií na bufexamak prokázaly, že ve vzorku přibližně 40 000 pacientů, jimž byla zkoumaná látka podávána pomocí náplastí, jich 1,4 % vykázalo senzibilizaci bufexamakem. Následující faktory byly spojeny s významným zvýšením rizika senzibilizace bufexamakem: ekzém v oblasti konečnicku a genitálu, jiné senzibilizace, atopická dermatitida, ekzém na dolních končetinách, ženském pohlaví a geografické faktory.

Navíc většina ze 450 hlášených případů bufexamaku v databázi nežádoucích účinků (ADR) příslušného vnitrostátního orgánu (BfArM, Německo) souvisí s nežádoucími reakcemi kůže nebo imunitního systému, včetně 189 případů kontaktní dermatitidy. V dalších členských státech byly rovněž hlášeny případy vedoucí k regulačním opatřením. Mnohá hlášení popisovala masivní, generalizované reakce, z nichž některé vyžadovaly systémovou léčbu kortikosteroidy nebo hospitalizaci.

Rovněž je třeba poznamenat, že významné rozdíly mezi epidemiologickými údaji a počtem spontánních hlášení o kontaktní dermatitidě v různých farmakovigilančních databázích jasně nasvědčují významnému nedostatku v hlášeních a pravděpodobně podhodnocení četnosti kontaktních alergických reakcí.

Na základě výše zmíněných údajů, obzvláště s ohledem na klinickou manifestaci těchto nežádoucích účinků ve srovnání s léčenými příznaky, výbor CHMP soudí, že klinický obraz nežádoucích účinků (kontaktní alergický ekzém) je identický nebo velmi podobný příznakům onemocnění, které má být léčeno (přispívající k chybné diagnóze, zpoždění ve stanovení správné diagnózy a prodlužování onemocnění). Kromě toho předchozí existence některých onemocnění, pro něž je léčba bufexamakem indikována, může vytvářet rizikové faktory pro senzibilizaci bufexamakem. Výbor CHMP má tedy za to, že expozice bufexamaku zvyšuje riziko výskytu kontaktních alergických reakcí a v některých případech dokonce prodlužuje trvání onemocnění.

Opatření ke snížení rizika, jako jsou změny v údajích o přípravku (kontraindikace a přísnější upozornění) a/nebo omezení dostupnosti, byla navrhována držiteli rozhodnutí o registraci v jejich odpovědích na seznam otázek přijatých výborem. Výbor CHMP nicméně zastává názor, že navrhovaná opatření k minimalizaci rizika nejsou schopná podstatně snížit nebo zabránit riziku kontaktní alergie v populaci pacientů léčených léčivými přípravky obsahujícími bufexamak.

Výbor CHMP proto zastává názor, že přípravek Bufexamak je silným senzibilizátorem u vysokého počtu pacientů vystavených přípravku, třeba jen po krátkodobém používání, způsobujícím nežádoucí účinky (kontaktní alergie, v některých případech závažné nebo generalizované), které nelze klinicky odlišit od onemocnění, které má být léčeno, což vede ke stanovení nesprávné diagnózy nebo ke zpoždění ve stanovení správné diagnózy alergie a následně zhoršení onemocnění, které má být léčeno. Výbor CHMP také poznamenal, že preexistence některých onemocnění, pro něž je léčba bufexamakem indikována, vytváří rizikové faktory pro senzibilizaci bufexamakem.

Poměr přínosů a rizik

Bufexamak je používán jako nesteroidní protizánětlivá látka k lokální léčbě kožních a proktologických onemocnění. Kontrolované studie prokázaly u bufexamaku nižší účinnost než u aktivních srovnávacích přípravků nebo žádné rozdíly oproti placebo. Výbor CHMP zhodnotil důkazy z těchto kontrolovaných studií a je toho názoru, že jsou k dispozici pouze velmi omezené důkazy účinnosti bufexamaku ve výše uvedených indikacích. Navíc nedávno zveřejněné údaje o kontaktní alergii (např.

Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009) potvrdily, že účinnost bufexamaku u kožních onemocnění je sporná.

Aktualizované výsledky po uvedení přípravku na trh týkajících se závažných alergických kontaktních dermatitid při používání bufexamaku a údaje z nedávných publikací na toto téma prokazují, že účinnost bufexamaku je sporná a navíc má bufexamak vysoký alergický potenciál.

Navíc významné rozdíly mezi epidemiologickými údaji a počtem spontánních hlášení o kontaktní dermatitidě v různých farmakovigilančních databázích jasně nasvědčují, že je zde zřetelně nedostatečné množství hlášení a pravděpodobně podhodnocení četnosti kontaktních alergických reakcí.

Výbor CHMP vzal v úvahu všechny zmiňované skutečnosti a dospěl k závěru, že léčivé přípravky obsahující bufexamak k lokálnímu použití jsou za běžných podmínek použití škodlivé a že poměr přínosů a rizik bufexamaku nelze považovat za příznivý. Výbor CHMP proto doporučil zrušení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I.

ZDŮVODNĚNÍ ZRUŠENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že

- výbor v případě léčivých přípravků obsahujících bufexamak zohlednil postup podle článku 107 směrnice 2001/83/ES v platném znění,
- po zhodnocení všech dostupných údajů dospěl výbor CHMP k závěru, že bufexamak k lokálnímu použití je za běžných podmínek použití škodlivý z důvodu kožních reakcí a obzvláště z důvodu kontaktních alergických reakcí, z nichž některé jsou závažné, generalizované nebo vyžadují hospitalizaci. Obzvláště znepokojující je, že klinický obraz nežádoucích účinků (kontaktní alergický ekzém) je identický nebo velmi podobný onemocnění, které má být léčeno, a vede ke stanovení chybné diagnózy, zpoždění ve stanovení diagnózy a prodloužení onemocnění,
- výbor poznamenal, že preexistence některých onemocnění, pro něž je léčba bufexamakem indikována, může vytvářet rizikové faktory pro senzibilizaci bufexamakem a závažné reakce přecitlivělosti,
- výbor zvážil poměr přínosů a rizik bufexamaku v běžných podmínkách používání a usoudil, že výše uvedené prokázané riziko kontaktních alergických reakcí není přijatelné, přičemž vzal v úvahu skutečnost, že účinnost bufexamaku je v léčbě kožních a proktologických onemocnění omezená. Výbor byl navíc toho názoru, že navrhovaná opatření k minimalizaci rizik nejsou vhodná pro snížení rizika na přijatelnou úroveň,
- vzhledem k uvedeným zjištěním dospěl výbor k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků k lokálnímu použití obsahujících bufexamak není za běžných podmínek použití příznivý.

Na základě ustanovení čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) doporučuje zrušit rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků obsahujících bufexamak uvedených v příloze I.