

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER,
INDGIVELSESVÆJE OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE (EØS)**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Creme	Kutan anvendelse
Østrig	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Kutan emulsion	Kutan anvendelse
Østrig	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Ointment	Kutan anvendelse
Østrig	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Bulgarien	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	Suppositorie	Rektal anvendelse
Bulgarien	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	Rektal salve	Rektal anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Den Tjekkiske republik	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	Suppositorie	Rektal anvendelse
Den Tjekkiske republik	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	Rektal salve	Rektal anvendelse
Frankrig	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Creme	Kutan anvendelse
Frankrig	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Creme	Kutan anvendelse
Frankrig	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	Creme	Kutan anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	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	Creme	Kutan anvendelse
Frankrig	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	Creme	Kutan anvendelse
Frankrig	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	Creme	Kutan anvendelse
Ungarn	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Salve	Kutan anvendelse
Ungarn	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Suppositorie	Rektal anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Italien	Farnigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Creme	Kutan anvendelse
Letland	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	Salve	Rektal anvendelse and Kutan anvendelse
Letland	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	Suppositorie	Rektal anvendelse
Litauen	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	Salve	Kutan anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Litauen	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	Suppositorie	Rektal anvendelse
Luxembourg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Creme	Kutan anvendelse
Portugal	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Salve	Kutan anvendelse
Rumænien	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Suppositorie	Rektal anvendelse
Rumænien	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Rektal Creme	Rektal anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovakiet	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Rektal salve	Rektal anvendelse
Slovakiet	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Suppositorie	Rektal anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR TILBAGEKALDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE BUFEXAMAC (se bilag I)

Bufexamac er et ikkesteroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID), som er godkendt til topisk behandling af følgende dermatologiske og proktologiske sygdomme:

- Dermatologiske:

- til at reducere inflammatoriske hudsymptomer ved neurodermatitis og kronisk eksem
- eksem
- pruritus
- kronisk dermatose
- dermatitis, kronisk og subakut
- hyperkeratotiske tilstande, kroniske og subakutte.

- Proktologiske:

- akutte og kroniske anale inflammatoriske hudsymptomer
- analfissur
- akut og kronisk analeksem
- inflammatoriske tilstande i anus og rectum
- til at reducere symptomer på første- og andengradshæmorider.

Lægemidler indeholdende bufexamac er tilladt i 12 EU-medlemsstater, hvor det fås som salve, creme og/eller i stikpilleform (se bilag I for listen over lægemidler indeholdende bufexamac, der er tilladt i EU).

Den 12. januar 2010 udsendte den kompetente tyske myndighed (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM) en hurtig varslingsmeddelelse, som i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, informerede medlemsstaterne, Det Europæiske Lægemiddelagentur og Europa-Kommissionen om myndighedens hensigt om at trække markedsføringstilladelse tilbage for alle lægemidler indeholdende bufexamac til topisk brug i Tyskland på grund af en øget risiko for alvorlig allergisk kontaktdermatitis og risikofaktorer for kontaktsensibilisering over for bufexamac.

Den tyske kompetente myndigheds beslutning var baseret på en række publikationer og spontane indberetninger om kontaktallergiske reaktioner efter administration af lægemidler indeholdende bufexamac samt nylige publikationer af data om forekomsten af og risikofaktorerne for kontaktsensibilisering over for bufexamac.

CHMP behandlede spørgsmålet i henhold til artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, på CHMP's plenarmøde i april 2010.

Risiko

Bufexamac anvendes som et ikkesteroidt antiphlogistisk stof til topisk behandling af en række dermatologiske og proktologiske sygdomme. Der er blevet indsamlet en lang række kasuistikker om allergisk kontaktdermatitis efter anvendelse af bufexamac - som var enten alvorlig, generaliseret, eller som krævede indlæggelse - i bivirkningsdatabaser. Risikoen for sensibilisering er blevet undersøgt i en række forskellige undersøgelser, der er blevet offentliggjort i de seneste år.

Siden udstedelsen af markedsføringstilladelsen er der blevet foretaget adskillige gennemgange af disse lægemidler på nationalt niveau, hvilket har medført ændringer i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen eller ændring af den retlige status fra ikkereceptpligtigt til receptpligtigt lægemiddel. På trods af at der træffes nationale foranstaltninger i de forskellige medlemsstater, forekommer der fortsat kutane virkninger, særlig kontaktallergiske reaktioner, hvoraf nogle er alvorlige, nogle er

generaliserede, og nogle kræver indlæggelse, forårsaget af lægemidler indeholdende bufexamac til topisk brug.

De ajourførte resultater af erfaringerne efter markedsføringen vedrørende alvorlig allergisk kontaktdermatitis med bufexamac og data fra en nylig publikation om dette emne (f.eks. *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*) giver evidens for en øget risiko for allergisk kontaktdermatitis i den generelle population af patienter, der bruger bufexamac. Yderligere data om forekomsten af kontaktallergier over for bufexamac viste, at i en prøvetagning blandt ca. 40.000 patienter, der havde fået foretaget lappeprøve, udviste 1,4 % sensibilisering over for bufexamac. Følgende faktorer blev forbundet med en signifikant øget risiko for sensibilisering over for bufexamac: anogenital forekomst af eksem, anden sensibilisering, atopisk dermatitis, eksem på benene, det kvindelige køn og geografiske faktorer.

Derudover vedrører hovedparten af de 450 kasuistikker om bufexamac i bivirkningsdatabasen hos den kompetente nationale myndighed (BfArM, DE) bivirkninger på huden eller immunsystemet, herunder 189 tilfælde af kontaktdermatitis. Der er også blevet indberettet tilfælde i andre medlemsstater, som har medført regulerende foranstaltninger. I mange indberetninger beskrives der massive, generaliserede reaktioner, hvoraf nogle kræver systemisk behandling med kortikosteroider eller indlæggelse.

Det skal endvidere bemærkes, at signifikante forskelle mellem epidemiologiske data og antallet af spontane indberetninger om kontaktdermatitis i de forskellige lægemiddelovervågningsdatabaser tydeligt antyder, at der sker en væsentlig underindberetning og sandsynligvis en undervurdering af forekomsten af kontaktallergiske reaktioner.

På baggrund af ovennævnte data, særlig hvad angår den kliniske manifestation af disse bivirkninger sammenlignet med de symptomer, som skal behandles, konkluderer CHMP, at det kliniske billede af bivirkningerne (kontaktallergisk eksem) er identisk eller har stor lighed med symptomatologien for den sygdom, der skal behandles (hvilket kan medføre fejldiagnose, forsinkelse i korrekt diagnose og forlænget sygdomsforløb). Forudgående tilstedeværelse af nogle af de anførte sygdomme, der skal behandles, kan endvidere udgøre risikofaktorer for sensibilisering over for bufexamac. CHMP mener derfor, at eksponering for bufexamac øger risikoen for forekomst af kontaktallergiske reaktioner og endda i visse tilfælde forlænger sygdomsforløbet.

Indehaverne af markedsføringstilladelse foreslog foranstaltninger til risikominimering, såsom ændringer i produktinformationen (kontraindikationer og skærpede advarsler) og/eller begrænsning med hensyn til adgangen, i svardokumentet til den liste med spørgsmål, som udvalget havde vedtaget. CHMP fastholder imidlertid den opfattelse, at de foreslåede foranstaltninger til risikominimering ikke er tilstrækkelige til væsentligt at reducere eller undgå risikoen for kontaktallergi hos patientpopulationer, der behandles med lægemidler indeholdende bufexamac.

CHMP mener derfor, at bufexamac hos en stor andel af de eksponerede patienter, selv efter kortvarig brug, er et potent allergen, der kan medføre bivirkninger (kontaktallergier, alvorlig eller generaliseret i nogle tilfælde), og som ikke kan skelnes klinisk fra de sygdomme, der skal behandles, hvilket kan medføre fejldiagnose eller forsinket korrekt diagnose af allergien og som følge heraf forværre den sygdom, der skal behandles. CHMP bemærker endvidere, at forudgående tilstedeværelse af nogle af de anførte sygdomme, der skal behandles med bufexamac, udgør risikofaktorer for sensibilisering over for bufexamac.

Benefit/risk-forholdet

Bufexamac anvendes som et ikkesteroidt antiinflammatorisk stof til topisk behandling af dermatologiske og proktologiske sygdomme. Kontrollerede undersøgelser viser, at effektiviteten af bufexamac er

lavere end effektiviteten af det aktive sammenligningsstof eller ingen forskel i forhold til placebo. CHMP er på baggrund af sin gennemgang af evidensen fra disse kontrollerede undersøgelser af den opfattelse, at der kun foreligger en meget begrænset evidens for effektiviteten af bufexamac i ovennævnte indikationer. Endvidere bekræftes det i nylige publikationer om kontaktallergi (f.eks. *Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*), at effektiviteten af bufexamac i behandling af hudsygdomme er tvivlsom.

De ajourførte resultater af erfaringerne efter markedsføringen vedrørende alvorlig allergisk kontaktdermatitis med bufexamac og data fra nylige publikationer om dette emne viser, at bufexamac har en tvivlsom effekt i forbindelse med højt allergifremkaldende potentiale.

Endvidere antyder signifikante forskelle mellem epidemiologiske data og antallet af spontane indberetninger om kontaktdermatitis i de forskellige lægemiddelovervågningsdatabaser tydeligt, at der sker en væsentlig underindberetning og sandsynligvis en undervurdering af forekomsten af kontaktallergiske reaktioner.

På baggrund af alle disse oplysninger konkluderede CHMP, at lægemidler indeholdende bufexamac til topisk brug er skadelige under normale anvendelsesbetingelser, og at benefit/risk-forholdet for bufexamac ikke anses for at være positivt. Udvalget anbefalede derfor en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelseerne for de lægemidler, der er omhandlet i bilag I.

BEGRUNDELSER FOR TILBAGEKALDELSEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget fulgte proceduren i artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende bufexamac.
- Efter at have gennemgået de tilgængelige data konkluderede udvalget, at bufexamac til topisk brug er skadelig under normale anvendelsesbetingelser på grund af kutane virkninger, særlig kontaktallergiske reaktioner, hvoraf nogle er alvorlige, nogle er generaliserede, og nogle kræver indlæggelse. Særlig giver det anledning til betænkelighed, at det kliniske billede af bivirkningerne (kontaktallergisk eksem) er identisk eller har stor lighed med den sygdom, der skal behandles, hvilket kan medføre fejldiagnose, forsinkelse i korrekt diagnose og forlænget sygdomsforløb.
- Udvalget bemærkede, at forudgående tilstedeværelse af nogle af de anførte sygdomme, der skal behandles med bufexamac, kan udgøre risikofaktorer for sensibilisering over for bufexamac og alvorlige overfølsomhedsreaktioner.
- Udvalget tog benefit/risk-forholdet for bufexamac under normale anvendelsesbetingelser i betragtning og var af den opfattelse, at ovennævnte påviste risiko for kontaktallergiske reaktioner ikke er acceptabel, eftersom effektiviteten ved bufexamac er begrænset ved behandling af dermatologiske og proktologiske sygdomme. Udvalget var desuden af den opfattelse, at de foreslåede foranstaltninger til risikominimering ikke er egnede til at nedbringe risiciene til et acceptabelt niveau.
- I lyset af ovenstående betragtninger konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet ved lægemidler indeholdende bufexamac til topisk brug ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser.

I henhold til bestemmelserne i artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, anbefaler EMA's Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelseerne for alle lægemidler indeholdende bufexamac, som er opført i bilag I.