

ПРИЛОЖЕНИЕ I

СПИСЪК С ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ФОРМИ, КОЛИЧЕСТВАТА НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТИЩАТА НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, ПРИТЕЖАТЕЛИТЕ НА РАЗРЕШЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ--ЧЛЕНКИ (ЕИП)

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u> <u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Крем	Прилагане върху кожата
Австрия	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Дермална емулсия	Прилагане върху кожата
Австрия	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Маз	Прилагане върху кожата
Австрия	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Маз	Прилагане върху кожата
България	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	Супозитория	Ректално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u> <u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
България	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	Ректална маз	Ректално приложение
Чешка република	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	Супозитория	Ректално приложение
Чешка република	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	Ректална маз	Ректално приложение
Франция	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Крем	Прилагане върху кожата
Франция	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Крем	Прилагане върху кожата

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	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	Крем	Прилагане върху кожата
Франция	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	Крем	Прилагане върху кожата
Франция	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	Крем	Прилагане върху кожата
Франция	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	Крем	Прилагане върху кожата

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u> <u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Унгария	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Маз	Прилагане върху кожата
Унгария	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Супозитория	Ректално приложение
Италия	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Крем	Прилагане върху кожата
Латвия	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	Маз	Ректално приложение and Прилагане върху кожата
Латвия	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	Супозитория	Ректално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u> <u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Литва	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	Маз	Прилагане върху кожата
Литва	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	Сулопозитория	Ректално приложение
Люксембург	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Крем	Прилагане върху кожата
Португалия	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Маз	Прилагане върху кожата

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u> <u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Румъния	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Супозитория	Ректално приложение
Румъния	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, Ректално приложение Крем	50 mg	Ректален крем	Ректално приложение
Словашка република	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Ректална маз	Ректално приложение
Словашка република	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Супозитория	Ректално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА
ЗА УПОТРЕБА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ БУФЕКСАМАК (вж. Приложение I)

Буфексамак е нестероиден противовъзпалителен лекарствен продукт (НСПВП), разрешен за локално лечение на дерматологични и проктологични заболявания, както следва:

- Дерматологични

- за намаляване на възпалителните симптоми на кожата при невродермит и хронична екзема,
- екзема,
- пруритус,
- хронични дерматози,
- дерматит, хроничен и подостър,
- хиперкератотични условия, хронични и подостри,

- Проктологични

- остри и хронични анални възпалителни симптоми на кожата,
- анална фисура,
- остра и хронична анална екзема,
- възпалителни заболявания на ануса и ректума,
- за намаляване на симптомите при хемороиди от 1-ва и 2-ра степен.

Лекарствените продукти, съдържащи буфексамак, са разрешени в дванадесет държави-членки на ЕС, предлагани като маз, крем и/или супозитории (вж. Приложение I за списъка на лекарствените продукти, съдържащи буфексамак, разрешени в Европейския съюз).

На 12 януари 2010 г. Федералният институт за лекарства и медицински изделия (BfArM) издава бързо предупреждение, с което информира държавите-членки, Европейската агенция по лекарствата и Европейската комисия в съответствие с член 107 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за намерението си да прекрати разрешенията за употреба на всички съдържащи буфексамак лекарствени продукти за локална употреба в Германия поради повишен риск от сериозен алергичен контактен дерматит и рискови фактори за контактна чувствителност към буфексамак.

Решението на германския компетентен орган се основава на многобройни публикации и спонтанни доклади за контактни алергични реакции след приложение на лекарствени продукти, съдържащи буфексамак, и скоростни публикации на данни за заболяемостта и рисковите фактори за контактна чувствителност към буфексамак.

СНМР разглежда въпроса в съответствие с член 107, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, по време на пленарно заседание на СНМР през април 2010 г.

Риск

Буфексамак се използва като нестероидно противовъзпалително вещество за локално лечение на няколко дерматологични и проктологични заболявания. Многобройни доклади за случаи на алергичен контактен дерматит след прилагане на буфексамак, отчасти сериозни и генерализирани или изискващи хоспитализация, са събрани в базите данни за НЛР. Рискът от изостряне на чувствителността е изследван в различни проучвания, публикувани през последните години.

След издаването на разрешенията за употреба, са извършени няколко преразглеждания на тези лекарствени продукти на национално ниво, водещи до промени в Кратката характеристика на продукта (КХП), опаковката, листовката или до промяна в правния статут - от лекарства, отпускани без лекарско предписание, към лекарства, отпускани по лекарско предписание.

Въпреки мерките, предприети на национално ниво в различните държави-членки, продължават да се появяват кожни реакции, и по-специално контактни алергични реакции, причинени от съдържащи буфексамак лекарствени продукти за локална употреба, като някои от тях са сериозни, генерализирани или изискващи хоспитализация.

Актуализираните резултати от опита след пускане на пазара по отношение на сериозни алергични контактни дерматити с буфексамак и данни от скорошна публикация по този въпрос (например *Schnuch A et al.: Обща и скрита нежелана реакция: Алергичен контактен дерматит, причинен от буфексамак, използван за лечение на дерматит. Резултати от Информационната мрежа на отделите по дерматология (IVDK). Deutsche Medizinische Wochenschrift 2005; Vol 130; 50: 2881-2886*) предоставя доказателства за повишен риск от алергичен контактен дерматит в общата популация пациенти, които използват буфексамак. Допълнителни данни за честотата на контактните алергии към буфексамак показват, че от приблизително 40 000 пациенти, тествани с пластир, 1,4 % проявяват чувствителност към буфексамак. Следните фактори са свързани със значително повишен риск от чувствителност към буфексамак: екзема, локализирана в аногениталната област, други сенсibiliзации, атопичен дерматит, екзема на краката, женският пол, както и географски фактори.

В допълнение, докладите относно повече от 450 случая на буфексамак, намиращи се в базата данни за нежелани лекарствени реакции (НЛР) на националния компетентен орган в Германия (BfArM, DE), са свързани с НЛР на кожата или на имунната система, в това число 189 случая на контактен дерматит. Докладвани са и случаи в други държави-членки, което води до регулаторни действия. Много доклади описват масивни, генерализирани реакции, някои от които изискват системно лечение с кортикостероиди или хоспитализация.

Следва да се отбележи, че значителните разлики между епидемиологичните данни и броят на спонтанните доклади за контактен дерматит в различните бази данни за фармакологична бдителност ясно показват значително занижено отчитане, а може би и подценяване на честотата на контактните алергични реакции.

Въз основа на посочените по-горе данни, особено по отношение на клиничната проява на тези НЛР в сравнение със симптомите, които следва да бъдат третирани, СНМР заключава, че клиничната картина на нежеланите лекарствени реакции (контактна алергична екзема) е идентична или много подобна на симптоматиката на заболяването, което трябва да бъде лекувано (което допринася за погрешно диагностициране, забавяне на правилната диагноза и удължаване на заболяването). Освен това, предварителното съществуване на някои от посочените заболявания, които следва да бъдат лекувани, може да представлява рисков фактор за чувствителност към буфексамак. Поради това СНМР счита, че излагането на буфексамак повишава риска от поява на контактни алергични реакции, и че дори в някои случаи удължава продължителността на заболяването.

Мерки за минимизиране на риска, като промени в информацията за продукта (противопоказания и засилени предупреждения) и/или ограничаване на наличностите, са предложени от ПРУ в техния документ с отговори на списъка с въпроси, приет от Комитета. Въпреки това, СНМР поддържа становището, че предложените мерки за минимизиране на риска не са достатъчни за значително намаляване или избягване на риска от контактна алергия в популациите пациенти, лекувани с лекарствени продукти, съдържащи буфексамак.

Поради това, становището на СНМР е, че буфексамак е мощен сенсibiliзатор сред голяма част от пациентите, изложени дори и след краткосрочна употреба, водещ до нежелани реакции (контактни алергии, в някои случаи тежки или генерализирани), които клинично не могат да бъдат разграничени от заболяванията, които следва да бъдат лекувани, и оттук до погрешна или късно поставена правилна диагноза на алергията и съответно влошаване на заболяването, което следва да бъде лекувано. В допълнение, СНМР отбелязва, че предварителното съществуване на някои от посочените заболявания, които следва да бъдат лекувани с буфексамак, може да представлява рисков фактор за чувствителност към буфексамак.

Полза/риск

Буфксамак се използва като нестероидно противовъзпалително вещество за локално лечение на дерматологични и проктологични заболявания. Контролирани проучвания демонстрират по-ниска ефикасност на буфксамак в сравнение с активни сравнителни лекарства или липса на разлика с плацебо. СНМР, като преразглежда доказателствата от тези контролирани проучвания, е на мнение, че съществуват само много ограничени данни за ефикасност за буфксамак за посочените по-горе показания. Освен това, последните публикации за контактна алергия (напр. *Gniazdowska 1999 г.*, *Waltermamm 2009 г.*) потвърждават, че ефикасността на буфксамак при кожни заболявания е под въпрос.

Актуализираните резултати на опита след пускане на пазара по отношение на сериозни контактни алергични дерматити с буфксамак и данните от последните публикации по темата показват, че ефикасността на буфксамак е под въпрос в комбинация с висок алергенен потенциал.

Още повече, значителните разлики между епидемиологичните данни и броят на спонтанните доклади за контактен дерматит в различните бази данни за фармакологична бдителност ясно показват значително занижено отчитане, а може би и подценяване на честотата на контактните алергични реакции.

Предвид всичко това, СНМР заключава, че лекарствените продукти, съдържащи буфксамак за локална употреба, са вредни при нормални условия на употреба, както и че съотношението полза/риск за буфксамак не се счита за положително. Поради това Комитетът препоръчва прекратяване на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I.

ОСНОВАНИЯ ЗА ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 107 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи буфксамак.
- Комитетът заключава, след като извършва преглед на наличните данни, че буфксамак за локална употреба е вреден при нормални условия на употреба поради кожни реакции и по-специално поради алергични реакции, някои от които сериозни, генерализирани или изискващи хоспитализация. От особено безпокойство е, че клиничната картина на нежеланата реакция (контактна алергична екзема) е идентична или много подобна на тази на заболяването, което следва да се лекува, а това води до погрешното диагностициране, забавяне при поставянето на диагнозата и удължаване на болестта.
- СНМР отбелязва, че предварителното съществуване на някои от посочените заболявания, които следва да бъдат лекувани с буфксамак, може да представлява рисков фактор за чувствителността към буфксамак и за сериозни реакции на свръхчувствителност.
- Комитетът обсъжда съотношението полза/риск за буфксамак при нормални условия на употреба и смята, че посоченият по-горе доказан риск от контактни алергични реакции не е приемлив, като се има предвид, че ефикасността на буфксамак е ограничена при лечението на дерматологични и проктологични заболявания. Освен това, Комитетът счита, че предложените мерки за минимизиране на риска не са подходящи за намаляване на рисковете до приемливо ниво.

- Комитетът, в светлината на горните констатации, заключава, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи бифексамак за локална употреба, не е благоприятно при нормални условия на употреба.

Съгласно разпоредбите на член 107, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) към Агенцията препоръчва прекратяване на разрешенията за употреба за всички лекарствени продукти, съдържащи бифексамак, изброени в Приложение I.