

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER PHANTASIEBEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN,  
STÄRKEN DER ARZNEIMITTEL, ARTEN DER ANWENDUNG UND INHABER DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN (EWR)**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Creme	Anwendung auf der Haut
Österreich	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Emulsion zur Anwendung auf der Haut	Anwendung auf der Haut
Österreich	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Österreich	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
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	Zäpfchen	Rektale Anwendung

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
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	Rektalsalbe	Rektale Anwendung
Tschechische 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	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Tschechische 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	Rektalsalbe	Rektale Anwendung
Frankreich	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Creme	Anwendung auf der Haut
Frankreich	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Creme	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Frankreich	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	Anwendung auf der Haut
Frankreich	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	Anwendung auf der Haut
Frankreich	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	Anwendung auf der Haut
Frankreich	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	Anwendung auf der Haut
Ungarn	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Salbe	Anwendung auf der Haut

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Ungarn	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Italien	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Creme	Anwendung auf der Haut
Lettland	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	Salbe	Rektale Anwendung and Anwendung auf der Haut
Lettland	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	Zäpfchen	Rektale Anwendung

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
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	Salbe	Anwendung auf der Haut
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	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Luxemburg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Creme	Anwendung auf der Haut
Portugal	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Salbe	Anwendung auf der Haut
Rumänien	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Rumänien	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Rektalcreme	Rektale Anwendung
Slowakei	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Rektalsalbe	Rektale Anwendung
Slowakei	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung

## **ANHANG II**

**VON DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTELAGENTUR VORGELEGTE  
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DES  
WIDERRUFS DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**



## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON BUFEXAMAC ENTHALTENDEN ARZNEIMITTELN (siehe Anhang I)

Bufexamac ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum (NSAID), das wie folgt für die topische Behandlung dermatologischer und proktologischer Krankheiten genehmigt ist:

- Dermatologische Krankheiten

- zur Reduzierung von Entzündungssymptomen der Haut bei Neurodermitis und chronischem Ekzem,
- Ekzem,
- Pruritus,
- chronische Dermatosen,
- chronische und subakute Dermatitis,
- chronische und subakute Hyperkeratosen,

- Proktologische Krankheiten

- akute und chronische Entzündungssymptome der Anushaut,
- Analfissur,
- akutes und chronisches Analekzem,
- Entzündungserkrankungen des Anus und Rektums,
- zur Linderung von Symptomen bei Hämorrhoiden 1. und 2. Grades.

Bufexamac enthaltende Arzneimittel sind in zwölf EU-Mitgliedstaaten in Form von Salben-, Creme- und/oder Zäpfchenformulierungen zugelassen (eine Liste der in der EU zugelassenen Bufexamac enthaltenden Arzneimittel befindet sich in Anhang I).

Am 12. Januar 2010 informierte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Mitgliedstaaten, die Europäische Arzneimittel-Agentur und die Europäische Kommission in Übereinstimmung mit Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung über seine Absicht, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle Bufexamac enthaltenden Arzneimittel zur topischen Anwendung in Deutschland aufgrund eines erhöhten Risikos einer schwer wiegenden allergischen Kontaktdermatitis und von Risikofaktoren hinsichtlich einer Kontaktsensibilisierung gegenüber Bufexamac zu widerrufen.

Die Entscheidung der zuständigen Behörde in Deutschland stützt sich auf zahlreiche Veröffentlichungen und auf Spontanmeldungen kontaktallergischer Reaktionen nach der Anwendung von Bufexamac enthaltenden Arzneimitteln und auf kürzlich erschienene Veröffentlichungen von Daten zur Inzidenz von Kontaktsensibilisierungen gegenüber Bufexamac und den diesbezüglichen Risikofaktoren.

Der CHMP befasste sich bei seiner Plenarsitzung im April 2010 in Übereinstimmung mit Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung mit dem Sachverhalt.

#### **Risiko**

Bufexamac ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum für die topische Behandlung mehrerer dermatologischer und proktologischer Krankheiten. In ADR-Datenbanken befinden sich zahlreiche Fallberichte einer allergischen Kontaktdermatitis nach Anwendung von Bufexamac, die zum Teil schwer wiegend und generalisiert waren oder eine Hospitalisierung erforderten. Verschiedene, in den letzten Jahren veröffentlichte Studien untersuchten das Risiko einer Sensibilisierung.

Seit der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind auf nationaler Ebene mehrere Überprüfungen dieser Arzneimittel durchgeführt worden, die zu Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung, der Packungsbeilage oder zu Änderungen des rechtlichen Status von einem nicht verschreibungspflichtigen zu einem verschreibungspflichtigen

Arzneimittel geführt haben. Ungeachtet der auf nationaler Ebene in verschiedenen Mitgliedstaaten getroffenen Maßnahmen sind die von Bufexamac enthaltenden Arzneimitteln zur topischen Anwendung verursachten Auswirkungen auf die Haut und insbesondere die kontaktallergischen Reaktionen, von denen einige schwer wiegend und generalisiert waren oder eine Hospitalisierung erforderten, weiterhin aufgetreten.

Aktualisierte Ergebnisse aus der Anwendungsbeobachtung in Bezug auf die schwer wiegende allergische Kontaktdermatitis mit Bufexamac und Daten aus einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung zu diesem Thema (z. B. A. *Schnuch et al.*: Eine heimtückische und häufige Nebenwirkung: Kontaktallergien durch das Ekzemtherapeutikum Bufexamac: Ergebnisse des IVDK. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2005; Vol. 130; 50: 2881-2886) enthalten Beweise für ein erhöhtes Risiko einer allergischen Kontaktdermatitis in der allgemeinen Population von Patienten, die Bufexamac anwenden. Zusätzliche Daten über die Inzidenz von Kontaktallergien auf Bufexamac zeigten, dass in einer Stichprobe von etwa 40 000 Patienten im Patch-Test 1,4 % eine Sensibilisierung gegenüber Bufexamac aufwiesen. Folgende Faktoren gingen mit einem signifikant erhöhten Risiko einer Sensibilisierung gegenüber Bufexamac einher: Anogenitale Lokalisierung des Ekzems, sonstige Sensibilisierungen, atopische Dermatitis, Beinekzem, weibliches Geschlecht und geografische Faktoren.

Darüber hinaus beziehen sich die meisten der etwa 450 Fallberichte über Bufexamac in der Datenbank über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der zuständigen nationalen Behörde (BfArM, DE) auf UAW auf die Haut oder das Immunsystem, einschließlich von 189 Fällen von Kontaktdermatitis. Auch in anderen Mitgliedstaaten sind Fälle gemeldet worden, was zu behördlichen Maßnahmen führte. Viele Meldungen beschrieben massive, generalisierte Reaktionen, die zum Teil einer systemischen Behandlung mit Kortikosteroiden bedurften oder zu Hospitalisierungen führten.

Die deutlichen Unterschiede zwischen epidemiologischen Daten und der Anzahl der Spontanmeldungen einer Kontaktdermatitis in den verschiedenen Pharmakovigilanzdatenbanken lassen darüber hinaus den eindeutigen Schluss zu, dass erheblich mehr kontaktallergische Reaktionen auftreten als gemeldet werden und ihre Häufigkeit wahrscheinlich unterschätzt wird.

Ausgehend von den oben genannten Daten, insbesondere in Bezug auf das klinische Bild dieser Nebenwirkungen im Vergleich zu den zu behandelnden Symptomen, gelangt der CHMP zu dem Schluss, dass das klinische Bild der unerwünschten Wirkungen (kontaktallergische Ekzeme) mit der Symptomatik der zu behandelnden Krankheit identisch oder dieser sehr ähnlich ist (was zu einer Fehldiagnose, einer Verzögerung der korrekten Diagnosestellung und einer Verlängerung der Krankheitsdauer beiträgt). Überdies kann die Präexistenz einiger der indizierten, zu behandelnden Krankheiten Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegenüber Bufexamac darstellen. Nach Ansicht des CHMP erhöht daher die Bufexamac-Exposition das Risiko des Auftretens von kontaktallergischen Reaktionen und verlängert in manchen Fällen sogar die Dauer der Krankheit.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlugen in ihrer Antwort auf die von dem Ausschuss angenommene Fragenliste Risikominimierungsmaßnahmen wie beispielsweise Änderungen der Produktinformationen (Gegenanzeigen und verstärkte Warnhinweise) und/oder eine Einschränkung der Erhältlichkeit vor. Der CHMP war jedoch nach wie vor der Ansicht, dass die vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen nicht ausreichend sind, um das Risiko einer Kontaktallergie bei Patientengruppen, die mit Bufexamac enthaltenden Arzneimitteln behandelt werden, wesentlich zu verringern oder zu vermeiden.

Nach Ansicht des CHMP ist Bufexamac daher bei einem hohen Anteil der Patienten bereits nach kurzzeitiger Anwendung ein starker Sensibilisator, der unerwünschte Reaktionen (Kontaktallergien, die in manchen Fällen schwer oder generalisiert sind) hervorruft, die klinisch von den zu behandelnden Krankheiten nicht unterscheidbar sind, sodass es zu einer Fehldiagnose oder einer verspäteten korrekten Diagnosestellung der Allergie und deshalb zu einer Verschlechterung der zu behandelnden Krankheit kommt. Der CHMP stellt darüber hinaus fest, dass die Präexistenz einiger der

indizierten, mit Bufexamac zu behandelnden Krankheiten Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegenüber Bufexamac darstellt.

### **Nutzen/Risiko**

Bufexamac wird als nicht-steroidales Antiphlogistikum zur topischen Anwendung bei dermatologischen und proktologischen Krankheiten eingesetzt. In kontrollierten Studien erwies sich die Wirksamkeit von Bufexamac schwächer als die von Vergleichswirkstoffen oder ohne Unterschied zum Placebo. Nach Überprüfung der Belegdaten aus diesen kontrollierten Studien ist der CHMP der Ansicht, dass lediglich sehr eingeschränkte Beweise für eine Wirksamkeit von Bufexamac in den oben genannten Anwendungsgebieten vorliegen. Darüber hinaus bestätigten kürzlich erschienene Veröffentlichungen über Kontaktallergien (z. B. *Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*), dass die Wirksamkeit von Bufexamac bei Hautkrankheiten fraglich ist.

Die aktualisierten Ergebnisse aus der Anwendungsbeobachtung in Bezug auf die schwer wiegende allergische Kontaktdermatitis mit Bufexamac und Daten aus kürzlich erschienenen Veröffentlichungen zu diesem Thema zeigen, dass Bufexamac eine fragliche Wirksamkeit aufweist und außerdem ein hohes allergenes Potenzial besitzt.

Die deutlichen Unterschiede zwischen epidemiologischen Daten und der Anzahl der Spontanmeldungen einer Kontaktdermatitis in den verschiedenen Pharmakovigilanzdatenbanken lassen darüber hinaus den eindeutigen Schluss zu, dass erheblich mehr kontaktallergische Reaktionen auftreten als gemeldet werden und ihre Häufigkeit wahrscheinlich unterschätzt wird.

Unter Berücksichtigung all dieser Sachverhalte gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Bufexamac enthaltenden Arzneimittel zur topischen Anwendung unter normalen Anwendungsbedingungen schädlich sind und dass das Nutzen/Risiko-Gleichgewicht von Bufexamac als ungünstig zu betrachten ist. Er empfahl daher den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I erwähnten Arzneimittel.

### **BEGRÜNDUNG DES WIDERRUFS DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung für Bufexamac enthaltende Arzneimittelprodukte.
- Nach Prüfung der vorliegenden Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass Bufexamac zur topischen Anwendung aufgrund seiner Auswirkungen auf die Haut und insbesondere wegen kontaktallergischer Reaktionen, die zum Teil schwer wiegend, generalisiert sind oder zu Hospitalisierungen führen, unter normalen Anwendungsbedingungen schädlich ist. Insbesondere wird befürchtet, dass das klinische Bild der unerwünschten Wirkungen (kontaktallergische Ekzeme) mit der zu behandelnden Krankheit identisch oder dieser sehr ähnlich ist, was zu einer Fehldiagnose, einer Verzögerung der Diagnosestellung und einer Verlängerung der Krankheitsdauer führt.
- Der Ausschuss stellte fest, dass die Präexistenz einiger der indizierten, mit Bufexamac zu behandelnden Krankheiten Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegenüber Bufexamac und schwer wiegende Überempfindlichkeitsreaktionen darstellt.
- Der Ausschuss befasste sich mit dem Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bufexamac unter den normalen Anwendungsbedingungen und war der Ansicht, dass das oben genannte nachweisliche Risiko kontaktallergischer Reaktionen nicht akzeptabel ist, wobei berücksichtigt wurde, dass die

Wirksamkeit von Bufexamac bei der Behandlung dermatologischer und proktologischer Krankheiten eingeschränkt ist. Darüber hinaus sind die vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen nach Ansicht des Ausschusses nicht dazu geeignet, die Risiken auf ein akzeptables Maß zu verringern.

- In Erwägung der oben genannten Feststellungen gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen/Risiko-Gleichgewicht von Bufexamac enthaltenden Arzneimitteln zur topischen Anwendung unter normalen Anwendungsbedingungen ungünstig ist.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) folgt daher den Bestimmungen nach Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung und empfiehlt den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I aufgeführten Bufexamac enthaltenden Arzneimittel.