

## **I. MELLÉKLET**

**A GYÓGYSZEREK KITALÁLT NEVEK, YÓGYSZERFORÁINAK,  
HATÁSERŐSSÉGEINEK, AZ ALKALMAZÁSI MÓDOKNAK ÉS A FORGALOMBA  
HOZATALI ENGEDÉLYEK TAGÁLLAMOKBELI (EU/EGK) JOGOSULTJAINAK  
LISTÁJA**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b> <b><u>Név</u></b>	<b><u>Dózis</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Ausztria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Krém	Külsőleges alkalmazás
Ausztria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Külsőleges emulzió	Külsőleges alkalmazás
Ausztria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Kenőcs	Külsőleges alkalmazás
Ausztria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Kenőcs	Külsőleges alkalmazás
Bulgária	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	Végbélkúp	Rectalis alkalmazás
Bulgária	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	Végbélkenőcs	Rectalis alkalmazás

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b> <b><u>Név</u></b>	<b><u>Dózis</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Csehország	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	Végbélkúp	Rectalis alkalmazás
Csehország	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	Végbélkenőcs	Rectalis alkalmazás
Franciaország	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Krém	Külsőleges alkalmazás
Franciaország	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Krém	Külsőleges alkalmazás
Franciaország	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	Külsőleges alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u> <u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Franciaország	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	Külsőleges alkalmazás
Franciaország	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	Külsőleges alkalmazás
Franciaország	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	Külsőleges alkalmazás
Magyarország	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Kenőcs	Külsőleges alkalmazás
Magyarország	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Végbélkúp	Rectalis alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u> <u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Olaszország	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Krém	Külsőleges alkalmazás
Lettország	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	Kenőcs	Rectalis alkalmazás and Külsőleges alkalmazás
Lettország	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	Végbélkúp	Rectalis alkalmazás
Litvánia	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	Kenőcs	Külsőleges alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u> <u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Litvánia	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	Végbélkúp	Rectalis alkalmazás
Luxemburg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Krém	Külsőleges alkalmazás
Portugália	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Kenőcs	Külsőleges alkalmazás
Románia	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Végbélkúp	Rectalis alkalmazás
Románia	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Végbélkrém	Rectalis alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u> <u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Szlovákia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Végbélkenőcs	Rectalis alkalmazás
Szlovákia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Végbélkúp	Rectalis alkalmazás

## **II. MELLÉKLET**

### **AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY VISSZAVONÁSÁNAK INDOKLÁSA**



## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A BUFEXAMACOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK TELJES ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE (lásd I. melléklet)

A bufexamac egy nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID), amelyet a következő bőrgyógyászati és proktológiai betegségek helyi kezelésére engedélyeztek:

- Bőrgyógyászati

- a bőr gyulladásos tüneteinek csökkentésére neurodermatitisben és krónikus ekcémában,
- ekcéma,
- viszketés,
- krónikus dermatosisok,
- dermatitis, krónikus és szubakut,
- hyperkeratotikus állapotok, krónikus és szubakut,

- Proktológiai

- akut és krónikus gyulladásos tünetek az anus bőrön,
- analis fissura,
- akut és krónikus analis ekcéma,
- az anus és rectum gyulladásos tünete,
- az 1. és 2. fokú aranyér tüneteinek csökkentése.

A bufexamacot tartalmazó gyógyszerkészítményeket tizenkét EU tagállamban engedélyezték kenőcs, krém és/vagy kúp formájában (lásd az I. mellékletben az EU-ban engedélyezett bufexamac-tartalmú gyógyszerkészítmények listáját).

2010. január 12-én a Gyógyszer és Orvosi Eszközök Központi Intézménye (BfArM) sürgősségi figyelmeztetést adott ki, amelyben tájékoztatta az EMEA-t, a többi tagállamot és a forgalomba hozatali engedély jogosultját a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkének (2) bekezdésében foglaltaknak megfelelően arról a szándékáról, hogy minden helyileg alkalmazandó bufexamac-tartalmú gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyét visszavonja Németországban a súlyos allergiás kontakt dermatitis megnövekedett kockázata és a bufexamac kontakt szenzitizációjának kockázati tényezői miatt.

Az illetékes német hatóság döntése számos, a bufexamac-tartalmú gyógyszerkészítmény adását követő kontakt allergiás reakcióról szóló közleményen és spontán jelentésen, valamint a bufexamac kontakt szenzitizációjának előfordulásáról és kockázati tényezőiről szóló adatok legújabb közleményeken alapult.

A CHMP az ügyet a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkének (2) bekezdésének értelmében a CHMP 2010. áprilisi plenáris ülésén.

#### **Kockázat**

A bufexamacot nem-szteroid gyulladásgátlóként alkalmazzák sok bőrgyógyászati és proktológiai betegség helyi kezelésére. Számos, a bufexamac alkalmazása után fellépő, részben súlyos és generalizált vagy kórházi ellátást igénylő allergiás kontakt dermatitises eset bemutatását gyűjtötték össze az ADR adatbázisokban. A szenzitizáció kockázatát számos különböző, az elmúlt években megjelent közleményben vizsgálták.

A forgalomba hozatali engedélyek kiadása óta számos esetben felülvizsgálták ezeket a gyógyszertermékeket nemzeti szinten, amely az alkalmazási előírás, a címkeszöveg, a betegtájékoztató módosításához vagy a vény nélkül kapható jogi státusz vényköteles gyógyszerré változtatásához vezetett. A különböző tagállamokban a nemzeti szinten végzett intézkedések ellenére a helyileg alkalmazandó bufexamac-tartalmú gyógyszerkészítmények által okozott bőrön jelentkező hatások és különösen a kontakt allergiás reakciók, amelyek közül néhány súlyos, generalizált vagy kórházi ellátást igénylő volt, továbbra is előfordulnak.

A bufexamac-kal összefüggő súlyos allergiás kontakt dermatitisre vonatkozó, forgalomba hozatal után tapasztalatok frissített eredménye és a témában végzett legújabb közlemények adatai (pl. *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*) bizonyítékot nyújtanak az allergiás kontakt dermatitis megnövekedett kockázatáról a bufexamacot alkalmazó betegek általános populációjában. A bufexamac-kal összefüggő kontakt allergiák előfordulására vonatkozó további adatok azt mutatták, hogy kb. 40000 tapasszal vizsgált személyből 1,4% mutatott szenzitizációt a bufexamacra. A következő tényezők álltak összefüggésben a bufexamac szenzitizáció jelentősen megnövekedett kockázatával: ekcéma anogenitalis elhelyezkedése, egyéb szenzitizációk, atopiás dermatitis, ekcéma a lábon, női nem és földrajzi tényezők.

Ráadásul, a bufexamacról szóló körülbelül 450 esettanulmány többsége a nemzeti illetékes hatóság (BfArM, DE) mellékhatások adatbázisában bőr vagy immunrendszeri mellékhatásra utal, beleértve 189 kontakt dermatitises esetet. Más tagállamokban is jelentettek szabályozási intézkedésekhez vezető eseteket. Sok jelentés írt le masszív, generalizált reakciót, amelyek közül néhány szisztémás kortikoszteroid kezelést vagy kórházi ellátást igényelt.

Szintén meg kell jegyezni, hogy jelentős különbségek vannak a kontakt dermatitisről szóló epidemiológiai adatok és a spontán jelentések között a különböző farmakovigilancia adatbázisokban, amely egyértelműen a kontakt allergiás reakciók gyakoriságának jelentős aluljelentését, és valószínűleg alulbecslését sugallja.

A fent említett adatok alapján, különösen a kezelendő tünetekkel összehasonlított mellékhatások klinikai manifesztálódására tekintettel, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a nemkívánatos hatások (kontakt allergiás ekcéma) klinikai képe egyforma vagy nagyon hasonló a kezelendő betegség tünettanához (téves diagnózishoz, a helyes diagnózis késedelméhez és a betegség elhúzódásához hozzájárulva). Valamint, az említett kezelendő betegségek közül néhány korábbi fennállása kockázati tényezőt jelent a bufexamac szenzitizációban. Ezért a CHMP úgy véli, hogy a bufexamac-nak való kitettség növeli a kontakt allergiás reakciók kockázatát és néhány esetben megnöveli a betegség időtartamát.

A kockázat minimalizálására tett intézkedéseket, mint például a termékinformációk (ellenjavallatok és biztonsági figyelmeztetések) módosítását és/vagy az elérhetőség korlátozását javasolták a forgalomba hozatali engedély jogosultjai a bizottság által kiadott kérdéslistán adott válaszukban. Ugyanakkor, a CHMP fenntartja azt a véleményét, hogy a javasolt kockázat minimalizálási intézkedések nem elegendőek a kontakt allergia kockázatának csökkentésére vagy kivédésére a bufexamac-tartalmú gyógyszerkészítménnyel kezelt betegpopulációban.

Ezért a CHMP is azon a véleményen van, hogy a bufexamac hatásos érzékenyítő a kezelt betegek nagy arányában még mellékhatáshoz vezető (kontakt allergiák, néhány esetben súlyos vagy generalizált) rövid használat után is, amely klinikailag nem különíthető el a kezelt betegségektől, és ez az allergia téves diagnózisához vagy késői helyes diagnózisához és következményesen a kezelendő betegség rosszabbodásához vezet. Ráadásul a CHMP megjegyzi, hogy az említett kezelendő betegségek közül néhány korábbi fennállása kockázati tényezőt jelent a bufexamac szenzitizációban.

## **Előny/kockázat**

A bufexamacot nem-szteroid gyulladásgátlóként alkalmazzák bőrgyógyászati és proktológiai betegségek helyi kezelésére. A kontrollált vizsgálatok a bufexamac alacsonyabb hatékonyságát mutatták az aktív komparátorral szemben vagy nem mutattak különbséget a placebohoz képest. A CHMP a kontrollált vizsgálatok bizonyítékait áttekintve azon a véleményen volt, hogy a fent említett javallatokban csak nagyon korlátozottak a bizonyítékok a bufexamac hatékonyságára vonatkozóan.

Valamint, a kontakt allergiáról szóló újabb közlemények (pl. *Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) megerősítették, hogy a bufexamac hatékonysága bőrbetegségekből kérdéses.

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok frissített eredményei a bufemamaxac-kal összefüggő súlyos kontakt dermatitistről és a témáról közölt legújabb közlemények adatai azt mutatják, hogy a bufexamac hatékonysága kérdéses a magas allergén lehetőséggel összefüggésben.

Továbbá, jelentős különbségek vannak a kontakt dermatitistről szóló epidemiológiai adatok és az önkéntes jelentések között a különböző farmakovigilancia adatbázisokban, amely egyértelműen a kontakt allergiás reakciók gyakoriságának jelentős aluljelentését, és valószínűleg alulbecslését sugallja.

Mindezeket az elemeket figyelembe véve a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a helyileg alkalmazandó bufexamac-tartalmú gyógyszerkészítmények normál alkalmazási körülmények között károsak, és a bufexamac előny/kockázat arányát nem találták kedvezőnek. Ezért a bizottság javasolta az I. mellékletben hivatkozott gyógyszerkészítményekre vonatkozó forgalomba hozatali engedély visszavonását.

## **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY VISSZAVONÁSÁNAK ALAPJAI**

Mivel

- A bizottság az eljárást a módosított 2001/83/EC irányelv 107. cikke alapján vizsgálta a bufexamac-tartalmú gyógyszerkészítményekre.
- A bizottság arra a következtetésre jutott a rendelkezésre álló adatok felülvizsgálata után, hogy a helyileg alkalmazandó bufexamac normál alkalmazási körülmények között káros a bőrhatások és különösen a kontakt allergiás reakciók miatt, amelyek közül néhány súlyos, generalizált lehet, vagy kórházi ellátást igényelhet. Különösen nyugtalanító, hogy a mellékhatás klinikai képe (kontakt allergiás ekcéma) azonos vagy nagyon hasonló a kezelendő betegséghez, ez téves diagnózishoz, késői diagnózishoz vagy a betegség meghosszabbodását jelenti.
- A bizottság megjegyezte, hogy az említett kezelendő betegségek közül néhány korábbi fennállása kockázati tényezőt jelent a bufexamac szenzitizációban és a súlyos hiperszenzitivitási reakciókban.
- A bizottság megvizsgálta a bufexamac előny-kockázat arányát normál alkalmazási körülmények között és úgy vélte, hogy a fent említett kontakt allergiás reakciók bizonyított kockázata nem elfogadható, figyelembe véve, hogy a bufexamac hatékonysága korlátozott a bőrgyógyászati és proktológiai betegségek kezelésében. Valamint, a bizottság úgy tartotta, hogy a javasolt kockázat minimalizálási intézkedések nem megfelelőek a kockázatok megfelelő szintre történő csökkentéséhez.
- A bizottság a fenti eredményeket figyelembe véve arra a következtetésre jutott, hogy a helyileg alkalmazandó bufexamac-tartalmú gyógyszerkészítmények előny/kockázat aránya normál alkalmazási körülmények között nem kedvező.

A módosított 2001/83/EC irányelv 107. Cikkének (2) bekezdésének rendelkezései szerint az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága(CHMP) javasolta az I. mellékletben hivatkozott gyógyszerkészítményekre vonatkozó forgalomba hozatali engedély visszavonását.