

**BIJLAGE I**

**LIJST VAN FANTASIENAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN EN STERKTES VAN DE  
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN (EER)**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Crème	Cutaan gebruik
Oostenrijk	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Emulsie voor cutaan gebruik	Cutaan gebruik
Oostenrijk	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Oostenrijk	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Bulgarije	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	Zetpil	Rectaal gebruik
Bulgarije	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	Zalf voor rectaal gebruik	Rectaal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Tsjechië	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	Zetpil	Rectaal gebruik
Tsjechië	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	Zalf voor rectaal gebruik	Rectaal gebruik
Frankrijk	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Crème	Cutaan gebruik
Frankrijk	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Crème	Cutaan gebruik
Frankrijk	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	Crème	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	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	Crème	Cutaan gebruik
Frankrijk	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	Crème	Cutaan gebruik
Frankrijk	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	Crème	Cutaan gebruik
Hongarije	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Zalf	Cutaan gebruik
Hongarije	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Zetpil	Rectaal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Crème	Cutaan gebruik
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	Zalf	Rectaal gebruik and Cutaan gebruik
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	Zetpil	Rectaal gebruik
Litouwen	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	Zalf	Cutaan gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Litouwen	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	Zetpil	Rectaal gebruik
Luxemburg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Crème	Cutaan gebruik
Portugal	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Zalf	Cutaan gebruik
Roemenië	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Zetpil	Rectaal gebruik
Roemenië	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Crème voor rectaal gebruik	Rectaal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Slowakije	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Zalf voor rectaal gebruik	Rectaal gebruik
Slowakije	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Zetpil	Rectaal gebruik

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE  
VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN, OPGESTELD DOOR HET  
EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**



## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE BUFEXAMAC BEVATTEN (zie bijlage I)

Bufexamac is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) dat is goedgekeurd voor de topische behandeling van onderstaande dermatologische en proctologische aandoeningen:

- Dermatologisch

- verminderen van ontstekingsverschijnselen van de huid bij neurodermatitis en chronisch eczeem,
- eczeem,
- pruritus,
- chronische dermatosen,
- dermatitis, chronisch en subacut,
- hyperkeratotische aandoeningen, chronisch en subacut,

- Proctologisch

- acute en chronische ontstekingsverschijnselen van de huid rond de anus,
- anale fissuur,
- acuut en chronisch anaal eczeem,
- inflammatoire aandoeningen van anus en rectum,
- verminderen van verschijnselen van graad I- en II-hemorroiden.

Bufexamac-bevattende geneesmiddelen zijn in twaalf EU-lidstaten goedgekeurd in de toedieningsvormen zalf, crème en/of zetpil (zie bijlage I voor de lijst van in de EU goedgekeurde geneesmiddelen die bufexamac bevatten).

Op 12 januari 2010 deed het Duitse Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) een snelle waarschuwing uitgaan waarin het de lidstaten, het Europees Geneesmiddelenbureau en de Europese Commissie overeenkomstig artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, in kennis heeft gesteld van zijn voornemen de vergunningen voor het in de handel brengen van alle bufexamac-bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik in Duitsland in te trekken, vanwege een verhoogd risico op ernstig contactallergisch eczeem en risicofactoren voor contactsensibilisatie voor bufexamac.

Het besluit van de Duitse bevoegde instantie was gebaseerd op talrijke publicaties en spontane meldingen over contactallergische reacties na de toepassing van bufexamac-bevattende geneesmiddelen en op recent gepubliceerde gegevens over de incidentie van en de risicofactoren voor contactsensibilisatie voor bufexamac.

Het CHMP heeft de kwestie besproken tijdens zijn plenaire bijeenkomst van april 2010, overeenkomstig artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

#### **Risico**

Bufexamac wordt gebruikt als niet-steroïde ontstekingsremmende stof voor de topische behandeling van diverse dermatologische en proctologische aandoeningen. In databanken voor bijwerkingen zijn talrijke meldingen geregistreerd van contactallergisch eczeem na toepassing van bufexamac, waarvan een deel ernstig en gegeneraliseerd was of ziekenhuisopname vereiste. Het risico op sensibilisatie is de afgelopen jaren onderzocht in diverse gepubliceerde onderzoeken.

Sinds de toekenning van de vergunningen voor het in de handel brengen zijn op nationaal niveau al meerdere beoordelingen van deze geneesmiddelen uitgevoerd, die hebben geleid tot wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken (SPC), de etikettering en de bijsluiting, of tot een wijziging van de wettelijke status van niet-receptplichtig naar receptplichtig geneesmiddel. Ondanks de maatregelen die in diverse lidstaten op nationaal niveau zijn getroffen, doen zich als gevolg van bufexamac-bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik nog steeds effecten op de huid voor, en in het

bijzonder contactallergische reacties, waarvan sommige ernstig of gegeneraliseerd zijn of ziekenhuisopname vereisen.

Gegevens over het optreden van ernstig contactallergisch eczeem bij gebruik van bufexamac, afkomstig uit de periodieke veiligheidsrapporten in het kader van postmarketingsurveillance, en gegevens uit recente publicaties over dit onderwerp (bijv. *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*) tonen aan dat er een verhoogd risico op contactallergisch eczeem bestaat binnen de algemene patiëntenpopulatie die bufexamac gebruikt. Uit aanvullende gegevens over de incidentie van contactallergieën voor bufexamac bleek bij een steekproef dat 1,4% van de ongeveer 40 000 met een pleister geteste patiënten sensibilisatie voor bufexamac vertoonde. Factoren die in verband worden gebracht met een aanzienlijk verhoogd risico op sensibilisatie voor bufexamac zijn eczeem in de anogenitale regio, andere sensibilisaties, atopische dermatitis, eczeem op de benen, vrouwelijk geslacht en geografische factoren.

Bovendien betreffen de meeste van de ongeveer 450 meldingen over bufexamac die zijn geregistreerd in de databank voor bijwerkingen van de nationale bevoegde instantie in Duitsland (BfArM) bijwerkingen van de huid of het immuunsysteem, waaronder 189 gevallen van contactdermatitis. Ook in andere lidstaten zijn dergelijke gevallen gemeld en is vervolgens actie ondernomen door de regelgevende instanties. Veel meldingen beschreven uitgebreide, gegeneraliseerde reacties, die in sommige gevallen systemische behandeling met corticosteroiden of ziekenhuisopname vereisten.

Ook moet worden opgemerkt dat er aanzienlijke verschillen bestaan tussen de epidemiologische gegevens en het aantal spontane meldingen over contactdermatitis in de verschillende databanken voor geneesmiddelenbewaking. Dat duidt onmiskenbaar op onderrapportage en dus is het waarschijnlijk dat ook de frequentie van contactallergische reacties wordt onderschat.

Op basis van de bovenstaande gegevens, met name ten aanzien van de klinische uitingsvorm van deze bijwerkingen in vergelijking met de te behandelen symptomen, heeft het CHMP geconcludeerd dat het klinische beeld van de bijwerkingen (contactallergisch eczeem) identiek is aan of veel gelijkertijds vertoont met het symptomencomplex van de te behandelen aandoening (wat bijdraagt aan misdiagnose, vertraging bij het stellen van de juiste diagnose en verlenging van de ziekteduur). Een aantal van de vooraf reeds bestaande aandoeningen die geïndiceerd zijn voor behandeling met bufexamac vormen bovendien mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van sensibilisatie voor bufexamac. Daarom is het CHMP van mening dat blootstelling aan bufexamac tot een verhoogd risico op het optreden van contactallergische reacties leidt en in sommige gevallen zelfs tot verlenging van de ziekteduur.

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen hebben in hun antwoorden op de vragenlijst van het CHMP risicobeperkende maatregelen voorgesteld, zoals het wijzigen van de productinformatie (contra-indicaties en aangescherpte waarschuwingen) en/of beperking van de verkrijgbaarheid. Het CHMP blijft echter van mening dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen niet voldoende zijn om het risico op contactallergie bij patiëntenpopulaties die worden behandeld met bufexamac-bevattende geneesmiddelen in belangrijke mate te verminderen of te voorkomen.

Het CHMP is derhalve van mening dat bufexamac bij een hoog percentage blootgestelde patiënten, zelfs na kortdurend gebruik, een krachtige sensibiliserende stof is die bijwerkingen veroorzaakt (contactallergieën, in sommige gevallen ernstig of gegeneraliseerd) die klinisch niet kunnen worden onderscheiden van de te behandelen aandoeningen, met mogelijke misdiagnose of verlate juiste diagnose van de allergie en dus verslechtering van de te behandelen aandoening tot gevolg. Verder merkt het CHMP op dat een aantal van de vooraf reeds bestaande aandoeningen die geïndiceerd zijn voor behandeling met bufexamac mogelijke risicofactoren vormen voor het ontstaan van sensibilisatie voor bufexamac.

## **Baten/risicoverhouding**

Bufexamac wordt gebruikt als niet-steroïde ontstekingsremmende stof voor de topische behandeling van dermatologische en proctologische aandoeningen. In gecontroleerde onderzoeken is aangetoond dat het therapeutische effect van bufexamac lager was dan dat van actieve comparatoren of gelijk was aan dat van placebo. Na bestudering van het bewijs uit deze gecontroleerde onderzoeken is het CHMP van mening dat er slechts zeer beperkt bewijs is voor het therapeutische effect van bufexamac bij de bovengenoemde indicaties. Recente publicaties over contactallergie (*bijv. Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) bevestigen bovendien dat het therapeutische effect van bufexamac bij huidaandoeningen twijfelachtig is.

Gegevens over het optreden van ernstig contactallergisch eczeem bij gebruik van bufexamac, afkomstig uit de periodieke veiligheidsrapporten in het kader van postmarketingsurveillance, en gegevens uit recente publicaties over dit onderwerp laten zien dat het therapeutische effect van bufexamac twijfelachtig is vanwege zijn hoog allergene potentieel.

Daarnaast duidt het bestaan van aanzienlijke verschillen tussen de epidemiologische gegevens en het aantal spontane meldingen over contactdermatitis in de verschillende databanken voor geneesmiddelenbewaking onmiskenbaar op onderrapportage en dus is het waarschijnlijk dat ook de frequentie van contactallergische reacties wordt onderschat.

Rekening houdend met al deze elementen heeft het CHMP geconcludeerd dat bufexamac-bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik schadelijk zijn onder normale gebruiksomstandigheden en dat de baten/risicoverhouding voor bufexamac ongunstig uitvalt. Daarom heeft het Comité de intrekking aanbevolen van de handelsvergunningen voor de in bijlage I genoemde geneesmiddelen.

## **REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Overwegende dat,

- het Comité de procedure krachtens artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, heeft bestudeerd voor geneesmiddelen die bufexamac bevatten;
- het Comité na bestudering van de beschikbare gegevens heeft geconcludeerd dat bufexamac voor topisch gebruik schadelijk is onder normale gebruiksomstandigheden, vanwege effecten op de huid en in het bijzonder contactallergische reacties, waarvan sommige ernstig of gegeneraliseerd zijn of ziekenhuisopname vereisen; het belangrijkste punt van zorg is dat het klinische beeld van de bijwerking (contactallergisch eczeem) identiek is aan of veel gelijkens vertoont met dat van de te behandelen aandoening, wat leidt tot misdiagnose, vertraging bij het stellen van de juiste diagnose en verlenging van de ziekteduur;
- het Comité heeft opgemerkt dat een aantal van de vooraf reeds bestaande aandoeningen die geïndiceerd zijn voor behandeling met bufexamac mogelijke risicofactoren vormen voor het ontstaan van sensibilisatie voor het middel en het optreden van ernstige overgevoelighedsreacties;
- het Comité de baten/risicoverhouding van bufexamac onder normale gebruiksomstandigheden heeft bestudeerd en van mening is dat het voornoemde risico op contactallergische reacties niet acceptabel is, rekening houdend met het feit dat bufexamac een beperkt therapeutisch effect heeft bij de behandeling van dermatologische en proctologische aandoeningen; het Comité daarnaast van mening is dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen niet toereikend zijn om de risico's tot een acceptabel niveau terug te brengen;

- het Comité, in het licht van de bovenstaande bevindingen, heeft geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van bufexamac-bevattende geneesmiddelen voor topisch gebruik onder normale gebruiksomstandigheden ongunstig uitvalt;

adviseert het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Bureau, overeenkomstig de bepalingen in artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen voor alle bufexamac-bevattende geneesmiddelen die in bijlage I staan vermeld.