

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA ORAZ PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKÓWSKICH
(EOG)**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Krem	Podanie na skórę
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Emulsja na skórę	Podanie na skórę
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Maść	Podanie na skórę
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Maść	Podanie na skórę
Bułgaria	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	Czopek	Podanie doodbytnicze
Bułgaria	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	Maść doodbytnicza	Podanie doodbytnicze

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Czechy	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	Czopek	Podanie doodbytnicze
Czechy	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	Maść doodbytnicza	Podanie doodbytnicze
Francja	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Krem	Podanie na skórę
Francja	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Krem	Podanie na skórę
Francja	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	Krem	Podanie na skórę

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	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	Krem	Podanie na skórę
Francja	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	Krem	Podanie na skórę
Francja	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	Krem	Podanie na skórę
Węgry	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Maść	Podanie na skórę
Węgry	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Czopek	Podanie doodbytnicze

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Włochy	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Krem	Podanie na skórę
Łotwa	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	Maść	Podanie doodbytnicze and Podanie na skórę
Łotwa	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	Czopek	Podanie doodbytnicze
Litwa	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	Maść	Podanie na skórę

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Litwa	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	Czopek	Podanie doodbytnicze
Luksemburg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Krem	Podanie na skórę
Portugalia	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Maść	Podanie na skórę
Rumunia	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Czopek	Podanie doodbytnicze
Rumunia	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Krem doodbytniczy	Podanie doodbytnicze

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Słowacja	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Maść doodbytnicza	Podanie doodbytnicze
Słowacja	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Czopek	Podanie doodbytnicze

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY UNIEWAŻNIENIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH BUFEKSAMAK (patrz Aneks I)

Bufeksamak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) zatwierdzonym w miejscowym leczeniu następujących schorzeń dermatologicznych i proktologicznych:

– Schorzenia dermatologiczne

- łagodzenie objawów zapalenia skóry w neurodermii i przewlekłej egzemie;
- egzema;
- świąd;
- przewlekłe dermatozy;
- zapalenie skóry, przewlekłe i podostre;
- schorzenia z nadmiernym rogowaceniem, przewlekłe i podostre.

– Schorzenia proktologiczne

- ostre i przewlekłe objawy zapalne skóry odbytu;
- szczelina odbytu;
- ostra i przewlekła egzema odbytu;
- schorzenia zapalne odbytu i odbytnicy;
- leczenie objawowe żylaków odbytu 1. i 2. stopnia.

Produkty lecznicze zawierające bufeksamak są zatwierdzone w 12 państwach członkowskich Unii Europejskiej w postaci maści, kremu i/lub czopków (wykaz produktów leczniczych zawierających bufeksamak zatwierdzonych w Unii Europejskiej znajduje się w Aneksie I).

W dniu 12 stycznia 2010 r. Federalny Instytut Leków i Wyrobów Medycznych (BfArM) w Niemczech wydał ostrzeżenie informujące państwa członkowskie i Komisję Europejską zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami o zamiarze unieważnienia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych zawierających bufeksamak do stosowania miejscowego w Niemczech z powodu zwiększonego ryzyka poważnego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry i czynników ryzyka rozwoju kontaktowego uczulenia na bufeksamak.

Decyzja właściwego organu w Niemczech była oparta na wielu publikacjach i spontanicznych zgłoszeniach przypadków alergicznych reakcji kontaktowych po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających bufeksamak i ostatnich publikacjach danych dotyczących częstości występowania i czynników ryzyka kontaktowego uczulenia na bufeksamak.

CHMP dokonał oceny omawianego problemu na mocy art. 107 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami na posiedzeniu plenarnym CHMP w kwietniu 2010 r.

Ryzyko

Bufeksamak jest stosowany miejscowo jako niesteroidowy lek przeciwzapalny w leczeniu wielu schorzeń dermatologicznych i proktologicznych. W bazach danych dotyczących działań niepożądanych wykryto wiele zgłoszeń przypadków alergicznego kontaktowego zapalenia skóry po zastosowaniu bufeksamaku, które niekiedy były poważne i uogólnione lub wymagały hospitalizacji. Ryzyko uczulenia oceniono w wielu badaniach opublikowanych w ostatnich latach.

Od czasu przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przeprowadzono wiele ocen tych produktów leczniczych na poziomie krajowym, co doprowadziło do wprowadzenia zmian w charakterystykach produktu leczniczego (ChPL), oznakowaniu opakowań i ulotce dla pacjenta oraz zmiany w kategorii dostępności leku z dostępnego bez recepty na dostępny wyłącznie na receptę. Mimo środków podjętych na poziomie krajowym w wielu państwach członkowskich nadal występują reakcje skórne, a szczególnie alergiczne reakcje kontaktowe, niekiedy poważne, uogólnione,

wymagające hospitalizacji, wskutek stosowania produktów leczniczych zawierających bufeksamak do stosowania miejscowego.

Uaktualnione wyniki obserwacji po wprowadzeniu do obrotu dotyczące zgłoszeń poważnego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry po bufeksamaku i dane z ostatniej publikacji dotyczącej tego zagadnienia (np. *Schnuch A i wsp.: 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)* [Częste i skryte działanie niepożądane: Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry wywołane przez bufeksamak stosowany w leczeniu zapalenia skóry. Wyniki z bazy danych Oddziałów Dermatologii (IVDK)]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2005; Vol 130; 50: 2881-2886) stanowią potwierdzenie zwiększonego ryzyka alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w ogólnej populacji pacjentów stosujących bufeksamak.

W dodatkowym badaniu dotyczącym oceny występowania kontaktowych alergii na bufeksamak uczulenie na bufeksamak stwierdzono u 1,4% z około 40 000 pacjentów, u których przeprowadzono testy płatkowe. Następujące czynniki miały związek z istotnym wzrostem ryzyka rozwoju uczulenia na bufeksamak: lokalizacja egzemy w okolicy odbytu i narządów płciowych, inne rodzaje uczuleń, atopowe zapalenie skóry, egzema kończyn dolnych, płeć żeńska i czynniki geograficzne.

Ponadto większość z około 450 zgłoszeń działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bufeksamaku z bazy danych właściwego organu krajowego (BfArM, Niemcy) dotyczy działań niepożądanych ze strony skóry lub układu odpornościowego, z czego 189 to przypadki kontaktowego zapalenia skóry. Takie przypadki były także zgłaszane w innych państwach członkowskich, co doprowadziło do podjęcia działań regulacyjnych. W wielu przypadkach opisywano masywne, uogólnione reakcje, które niekiedy wymagały ogólnego podawania kortykosteroidów lub wymagały hospitalizacji.

Należy również zauważyć, że istotne różnice pomiędzy danymi epidemiologicznymi a liczbą spontanicznych zgłoszeń kontaktowego zapalenia skóry w wielu bazach danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyraźnie sugerują w znacznym stopniu niedostateczną zgłaszalność i prawdopodobnie niedoszacowanie częstości występowania alergicznych reakcji kontaktowych.

Na podstawie wyżej wspomnianych danych, zwłaszcza dotyczących objawów klinicznych wymienionych działań niepożądanych w porównaniu z objawami, z powodu których stosowany jest lek, CHMP uznało, że kliniczny obraz działań niepożądanych (alergiczna kontaktowa egzema) jest identyczny z objawami leczonej choroby lub bardzo do nich podobny (co prowadzi do błędnego rozpoznania, opóźnienia właściwego rozpoznania i wydłużenia choroby). Ponadto wcześniejsze występowanie pewnych schorzeń, w leczeniu których wskazany jest bufeksamak, może stanowić czynnik ryzyka rozwoju uczulenia na ten lek. Dlatego też CHMP uznał, że ekspozycja na bufeksamak zwiększa ryzyko występowania alergicznych reakcji kontaktowych i nawet, w niektórych przypadkach, wydłuża czas trwania choroby.

W dokumencie odpowiedzi na listę pytań sformułowaną przez Komitet państwa członkowskie zaproponowały środki zmniejszające ryzyko, takie jak wprowadzenie zmian do informacji o produkcie (przeciwwskazania i wzmocnione ostrzeżenia) i/lub ograniczenie dostępności. Jednak CHMP utrzymuje opinię, że proponowane środki minimalizacji ryzyka nie są wystarczające do tego, aby w istotny sposób zmniejszyć ryzyko alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w populacji pacjentów leczonych produktami leczniczymi zawierającymi bufeksamak, lub uniknąć go.

Zdaniem CHMP bufeksamak jest więc silnym środkiem uczulającym u wysokiego odsetka pacjentów poddanych nawet krótkotrwałej ekspozycji na lek, którego stosowanie może wywołać działania niepożądane (alergie kontaktowe, w niektórych przypadkach poważne i uogólnione), nieróżniących się klinicznie od leczonych chorób, co prowadzi do błędnego rozpoznania lub opóźnionego właściwego rozpoznania alergii i przez to pogorszenia w przebiegu leczonego schorzenia. Ponadto CHMP zauważył, że wcześniejsze występowanie pewnych schorzeń, w leczeniu których wskazane jest stosowanie bufeksamaku, stanowi czynnik ryzyka rozwoju uczulenia na ten lek.

Stosunek korzyści do ryzyka

Bufeksamak jest stosowany jako niesteroidowy środek przeciwzapalny w miejscowym leczeniu schorzeń dermatologicznych i proktologicznych. W badaniach z grupą kontrolną wykazano, że skuteczność bufeksamaku jest mniejsza niż porównywanych leków lub taka sama jak placebo. Po ocenie danych z badań z grupą kontrolną CHMP uznał, że istnieją jedynie ograniczone dowody na skuteczność bufeksamaku w wymienionych wyżej wskazaniach. Ponadto ostatnie publikacje dotyczące alergii kontaktowej (np. *Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) potwierdzają, że skuteczność bufeksamaku w leczeniu chorób skóry jest wątpliwa.

Uaktualnione wyniki obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczące poważnego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w wyniku stosowania bufeksamaku i dane z ostatnich publikacji dotyczących tego zagadnienia wskazują, że skuteczność bufeksamaku jest wątpliwa, a jego potencjał uczulający – wysoki.

Ponadto istotne różnice pomiędzy danymi epidemiologicznym a liczbą zgłoszeń spontanicznych kontaktowego zapalenia skóry, pochodzącymi z różnych baz danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wyraźnie sugerują w istotnym stopniu niedostateczną zgłaszalność i prawdopodobnie niedoszacowanie częstości występowania alergicznych reakcji kontaktowych.

Po rozważeniu wszystkich tych czynników CHMP uznał, że produkty lecznicze zawierające bufeksamak do stosowania miejscowego są szkodliwe w prawidłowych warunkach stosowania, a stosunek korzyści do ryzyka bufeksamaku jest niekorzystny. Dlatego też Komitet zalecił unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I.

PODSTAWY DO UNIEWAŻNIENIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę dotyczącą produktów leczniczych zawierających bufeksamak, która została przeprowadzona zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.
- Po dokonaniu oceny dostępnych danych Komitet uznał, że bufeksamak stosowany miejscowo jest szkodliwy w prawidłowych warunkach stosowania z powodu wywoływania zmian skórnych, a zwłaszcza alergicznych reakcji kontaktowych – niekiedy poważnych, uogólnionych i wymagających hospitalizacji. Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że obraz kliniczny działania niepożądanego (alergiczna egzema kontaktowa) jest identyczny z obrazem leczonej choroby lub bardzo do niego podobny, co prowadzi do błędnego rozpoznania, opóźnienia rozpoznania i przedłużenia czasu trwania choroby.
- Komitet zauważył, że wcześniejsze występowanie pewnych chorób, w leczeniu których wskazane jest stosowanie bufeksamaku, może stanowić czynnik ryzyka rozwoju uczulenia na ten lek i wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości.
- Komitet rozważył stosunek korzyści do ryzyka bufeksamaku w prawidłowych warunkach stosowania i uznał, że wyżej omawiane rozpoznane ryzyko alergicznych reakcji kontaktowych jest niedopuszczalne, biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność bufeksamaku w leczeniu schorzeń dermatologicznych i proktologicznych. Ponadto Komitet uznał, że zaproponowane środki minimalizacji ryzyka nie są odpowiednie, aby zmniejszyć zagrożenie do dopuszczalnego poziomu.

- W świetle powyższego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających bufeksamak stosowanych miejscowo jest niekorzystny w prawidłowych warunkach stosowania.

Na podstawie art. 107 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych zawierających bufeksamak wymienionych w Aneksie I.