

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DE FANTASÍA DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS (EEE)

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Crema	Uso cutáneo
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Emulsión cutánea	Uso cutáneo
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Pomada	Uso cutáneo
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Pomada	Uso cutáneo
Bulgaria	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	Supositorio	Vía rectal
Bulgaria	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	Pomada rectal	Vía rectal

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
República Checa	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	Supositorio	Vía rectal
República Checa	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	Pomada rectal	Vía rectal
Francia	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Crema	Uso cutáneo
Francia	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Crema	Uso cutáneo
Francia	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	Crema	Uso cutáneo

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	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	Crema	Uso cutáneo
Francia	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	Crema	Uso cutáneo
Francia	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	Crema	Uso cutáneo
Hungría	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Pomada	Uso cutáneo
Hungría	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Supositorio	Vía rectal

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Italia	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Crema	Uso cutáneo
Letonia	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	Pomada	Vía rectal and Uso cutáneo
Letonia	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	Supositorio	Vía rectal
Lituania	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	Pomada	Uso cutáneo

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Lituania	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	Supositorio	Vía rectal
Luxemburgo	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Crema	Uso cutáneo
Portugal	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Pomada	Uso cutáneo
Rumanía	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Supositorio	Vía rectal
Rumanía	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Crema rectal	Vía rectal

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Eslovaquia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Pomada rectal	Vía rectal
Eslovaquia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Supositorio	Vía rectal

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA REVOCACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN BUFEXAMACO (véase Anexo I)

El bufexamaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que ha sido autorizado para uso tópico en el tratamiento de las siguientes enfermedades dermatológicas y proctológicas:

- Enfermedades dermatológicas

- alivio de los síntomas inflamatorios de la piel en las neurodermatitis y el eccema crónico,
- eccema,
- prurito,
- dermatosis crónicas,
- dermatitis crónica y subaguda,
- afecciones hiperqueratósicas crónicas y subagudas,

- Enfermedades proctológicas

- síntomas inflamatorios anales crónicos y agudos de la piel,
- fisura anal,
- eccema anal agudo y crónico,
- trastornos inflamatorios del ano y el recto,
- alivio de los síntomas de las hemorroides de primer y segundo grado.

Los medicamentos que contienen bufexamaco han sido autorizados en doce Estados miembros de la UE y se presentan en forma de pomada, crema o supositorio (véase en el Anexo I la lista de medicamentos que contienen bufexamaco autorizados en la UE).

El 12 de enero de 2010, el Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios (BfArM) de Alemania emitió una Alerta Rápida para informar a los Estados miembros, a la Agencia Europea de Medicamentos y a la Comisión Europea, de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, de su intención de revocar las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos que contienen bufexamaco para uso tópico en Alemania, debido al aumento del riesgo de dermatitis alérgica de contacto grave y de factores de riesgo de sensibilización por contacto con el bufexamaco.

La decisión de las autoridades competentes alemanas se basó en numerosas publicaciones y notificaciones espontáneas de reacciones alérgicas de contacto tras la administración de medicamentos que contienen bufexamaco, así como en publicaciones recientes de datos sobre la incidencia y los factores de riesgo de sensibilización por contacto con el bufexamaco.

El CHMP estudió el asunto de conformidad con el artículo 107, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE, modificada, durante su sesión plenaria de abril de 2010.

Riesgo

El bufexamaco se utiliza como antiinflamatorio no esteroideo para el tratamiento tópico de una serie de enfermedades dermatológicas y proctológicas. En las bases de datos de reacciones adversas a medicamentos se han registrado numerosos casos de dermatitis alérgica de contacto tras la aplicación de bufexamaco, algunos de ellos graves y generalizados o con necesidad de hospitalización. El riesgo de sensibilización se ha investigado en diversos estudios publicados en los últimos años.

Desde la concesión de las autorizaciones de comercialización, se han realizado varias revisiones de estos medicamentos en diversos países que han llevado a modificar el resumen de las características del producto (RCP), el etiquetado y el prospecto, o a cambiar su condición legal de medicamento no sujeto a receta médica a medicamento sujeto a receta médica. A pesar de las medidas adoptadas a escala nacional en algunos Estados miembros, los medicamentos que contienen bufexamaco para uso tópico han seguido produciendo efectos cutáneos y, en particular, reacciones alérgicas de contacto, en algunos casos graves, generalizadas o que precisaron hospitalización.

Los resultados actualizados de la experiencia posterior a la comercialización en lo que respecta a los casos graves de dermatitis alérgica de contacto con bufexamaco y los datos de una publicación reciente sobre este tema (*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*) han demostrado un aumento del riesgo de dermatitis alérgica de contacto en la población general de pacientes tratados con bufexamaco. Los datos adicionales sobre la incidencia de alergias de contacto con bufexamaco indican que, en una muestra de aproximadamente 40 000 pacientes que usaron un parche de bufexamaco, el 1,4 % presentó sensibilización a este medicamento. Los factores siguientes se asociaron a un riesgo significativamente mayor de sensibilización al bufexamaco: localización anogenital del eccema, otras sensibilizaciones, dermatitis atópica, eccema de las piernas, sexo femenino y factores geográficos.

Además, la mayoría de los casi 450 casos notificados con relación al bufexamaco en la base de datos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de la autoridad nacional competente (BfArM, DE) consistieron en RAM de la piel o del sistema inmunitario, entre ellos 189 casos de dermatitis de contacto. También se han notificado casos en otros Estados miembros que han llevado a la adopción de medidas reguladoras. Se han descrito numerosos casos de reacciones masivas y generalizadas, algunas de las cuales precisaron tratamiento sistémico con corticosteroides u hospitalización.

Cabe señalar también que las importantes diferencias observadas entre los datos epidemiológicos y el número de notificaciones espontáneas de dermatitis de contacto en las diversas bases de datos de farmacovigilancia indican claramente una infranotificación considerable y probablemente una subestimación de la frecuencia de reacciones alérgicas por contacto.

Tras considerar los datos anteriores, especialmente en lo que respecta a las manifestaciones clínicas de estas RAM en comparación con los síntomas tratados, el CHMP ha llegado a la conclusión de que el cuadro clínico de las reacciones adversas (eccema alérgico de contacto) es idéntico o muy parecido a la sintomatología de la enfermedad tratada (lo que contribuye a un diagnóstico erróneo, al retraso del diagnóstico correcto y a la prolongación de la enfermedad). Por otro lado, la existencia previa de algunas de las enfermedades para las que está indicado el tratamiento puede constituir un factor de riesgo para la sensibilización al bufexamaco. Por consiguiente, el CHMP considera que la exposición al bufexamaco aumenta el riesgo de aparición de reacciones alérgicas de contacto e incluso prolonga en algunos casos la duración de la enfermedad.

En su documento de respuestas a la lista de preguntas aprobada por el Comité, los TAC propusieron medidas de minimización del riesgo, como cambios en la información del producto (contraindicaciones y refuerzo de las advertencias) o una limitación de las condiciones de dispensación. Sin embargo, el CHMP mantiene la opinión de que las medidas de minimización del riesgo propuestas no son suficientes para reducir notablemente o eliminar el riesgo de alergias de contacto en las poblaciones de pacientes tratados con medicamentos que contienen bufexamaco.

Por consiguiente, el CHMP considera que el bufexamaco es un sensibilizador potente en una proporción elevada de pacientes expuestos, incluso tras el uso a corto plazo, y que provoca reacciones adversas (alergias de contacto, graves o generalizadas en algunos casos) que no pueden diferenciarse clínicamente de las enfermedades tratadas, lo que da lugar a un diagnóstico erróneo o a un diagnóstico correcto pero tardío de la alergia, con el consiguiente empeoramiento de la enfermedad que se pretende tratar. Asimismo, el CHMP señala que la existencia previa de algunas de las enfermedades para las que está indicado el tratamiento con bufexamaco constituye un factor de riesgo para la sensibilización a este medicamento.

Relación entre beneficio y riesgo

El bufexamaco se utiliza como antiinflamatorio no esteroideo para el tratamiento tópico de diversas enfermedades dermatológicas y proctológicas. Los estudios controlados han demostrado que el bufexamaco es menos eficaz que los fármacos activos de comparación o igual de eficaz que placebo. El CHMP, tras analizar los resultados de estos estudios controlados, considera que los datos disponibles sobre la eficacia del bufexamaco en las indicaciones citadas son muy limitados. Además, las publicaciones recientes sobre alergias de contacto (por ejemplo, *Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) han confirmado que la eficacia del bufexamaco en las enfermedades de la piel es discutible.

Los resultados actualizados de la experiencia posterior a la comercialización con respecto a la dermatitis alérgica de contacto grave con bufexamaco y los datos publicados recientemente sobre el particular demuestran que la eficacia del bufexamaco es dudosa en relación con su alto potencial alérgico.

Además, las importantes diferencias observadas entre los datos epidemiológicos y el número de notificaciones espontáneas de dermatitis de contacto en las diversas bases de datos de farmacovigilancia indican claramente una infranotificación considerable y probablemente una subestimación de la frecuencia de reacciones alérgicas por contacto.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el CHMP ha concluido que los medicamentos que contienen bufexamaco para uso tópico son nocivos en condiciones normales de uso y que la relación entre beneficio y riesgo para el bufexamaco no se considera favorable. Por tanto, el Comité ha recomendado la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que figuran en el anexo I.

MOTIVOS PARA LA REVOCACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando que

- el Comité ha examinado el procedimiento iniciado de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen bufexamaco;
- el Comité ha concluido, tras examinar los datos disponibles, que el bufexamaco para uso tópico es nocivo en condiciones normales de uso por sus efectos cutáneos y especialmente por las reacciones alérgicas de contacto, algunas de las cuales son graves, generalizadas o precisan hospitalización. Resulta especialmente preocupante que el cuadro clínico de la reacción adversa (eccema alérgico de contacto) sea idéntico o muy parecido a la enfermedad tratada, lo que puede provocar un diagnóstico erróneo, un retraso del diagnóstico correcto y prolongar la enfermedad;
- el Comité ha advertido que la existencia previa de algunas de las enfermedades para las que está indicado el tratamiento con bufexamaco puede ser un factor de riesgo para la sensibilización al medicamento y para las reacciones intensas de hipersensibilidad;
- el Comité ha evaluado la relación entre beneficio y riesgo del bufexamaco en condiciones normales de uso y ha considerado que el riesgo demostrado de reacciones alérgicas de contacto, explicado anteriormente, no es aceptable, teniendo en cuenta que la eficacia del bufexamaco es reducida en el tratamiento de las enfermedades dermatológicas y proctológicas. Además, el Comité consideró que las actividades propuestas para minimizar los riesgos no son suficientes para reducir los riesgos hasta un nivel aceptable;
- el Comité, a la luz de los resultados citados, ha concluido que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen bufexamaco para uso tópico no es favorable en condiciones normales de uso.

De conformidad con las disposiciones contenidas en el apartado 2 del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia

recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de todos los productos que contienen bufexamaco y que figuran en el anexo I.