

## **I LISA**

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, RAVIMI TUGEVUSTE,  
MANUSTAMISVIISIDE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES (EMP)**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Kreem	Kutaanne
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Nahaemulsioon	Kutaanne
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Salv	Kutaanne
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Salv	Kutaanne
Bulgaaria	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	Rektaalsuposiit	Rektaalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Bulgaaria	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	Rektaalsalv	Rektaalne
Tšehhi	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	Rektaalsuposiit	Rektaalne
Tšehhi	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	Rektaalsalv	Rektaalne
Prantsusmaa	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Kreem	Kutaanne
Prantsusmaa	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Kreem	Kutaanne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Prantsusmaa	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	Kreem	Kutaanne
Prantsusmaa	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	Kreem	Kutaanne
Prantsusmaa	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	Kreem	Kutaanne
Prantsusmaa	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	Kreem	Kutaanne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Ungari	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Salv	Kutaanne
Ungari	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Rektaalsuposiit	Rektaalne
Itaalia	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Kreem	Kutaanne
Läti	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	Salv	Rektaalne and Kutaanne
Läti	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	Rektaalsuposiit	Rektaalne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Leedu	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 monohydrate5 mg/g	Salv	Kutaanne
Leedu	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 monohydrate10 mg	Rektaalsuposiit	Rektaalne
Luksemburg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Kreem	Kutaanne
Portugal	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Salv	Kutaanne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Rumeenia	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Rektaalsuposiit	Rektaalne
Rumeenia	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Rektaalkreem	Rektaalne
Slovakkia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Rektaalsalv	Rektaalne
Slovakkia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Rektaalsuposiit	Rektaalne

## **II LISA**

### **EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING MÜÜGILOA TÜHISTAMISE ALUSED**



## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

### BUFEKSAMAKKI SISALDAVATE RAVIMITE TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDINE KOKKUVÕTE (vt I lisa)

Bufeksamak on mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID), mis on saanud müügiloa järgmiste dermatoloogiliste ja proktoloogiliste haiguste lokaalseks raviks.

– Dermatoloogilised näidustused:

- naha põletikuliste sümptomite leevendamine neurodermatiidi ja kroonilise ekseemi korral;
- ekseem;
- kihelus
- kroonilised dermatoosid;
- dermatiit, krooniline ja subakuutne;
- hüperkeratootilised seisundid, kroonilised ja subakuutsed.

– Proktoloogilised näidustused:

- naha ägedad ja kroonilised põletikulised sümptomid;
- anaalfissuur;
- äge ja krooniline anaalekseem;
- pära- ja pärasoole põletikulised seisundid;
- 1. ja 2. astme hemorroidide sümptomite leevendamine.

Bufeksamakki sisaldavad ravimid on müügiloa saanud 12 Euroopa Liidu liikmesriigis salvina, kreemina ja/või suposiidina (Euroopa Liidus müügiloa saanud bufeksamakki sisaldavate ravimite loetelu on I lisa).

12. jaanuaril 2010 andis Föderaalne Ravimite ja Meditsiiniseadmete Instituut (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*, BfArM) kiirhoiatuse, milles teatas liikmesriikidele, Euroopa Ravimiametile ja Euroopa Komisjonile muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 kohaselt oma kavatsusest tühistada kõigi bufeksamakki sisaldavate lokaalselt kasutatavate ravimite müügiluba Saksamaal põhjustel, et on olemas raske allergilise kontaktdermatiidi tekke suurenenud risk ja bufeksamaki vastu kontaktallergia tekkimise riskitegurid.

Saksamaa pädeva asutuse otsus põhines arvukatel publikatsioonidel ning spontaansetel teadetest kontaktallergiareaktsioonide kohta pärast bufeksamakki sisaldavate ravimite manustamist, samuti hiljutistel publikatsioonidel, mis kirjeldasid andmeid ja bufeksamaki vastu kontaktallergia tekke riskitegureid.

Inimravimite komitee käsitles küsimust vastavalt muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 lõikele 2 oma 2010. aasta aprilli plenaaristungil.

#### **Risk**

Bufeksamakki kasutatakse mittesteroidse põletikuvastase aina mitmesuguste dermatoloogiliste ja proktoloogiliste haiguste lokaalses ravis. Kõrvalnähtude andmebaasidesse on kogutud arvukalt allergilise kontaktdermatiidi juhtumeid pärast bufeksamaki kasutamist, millest mõni oli raske ja generaliseerunud või vajas haiglaravi. Ülitundlikkuse tekke riski on uuritud mitmesugustes viimaste aastate jooksul publitseeritud uuringutes.

Alates müügiloa andmisest on nende ravimite kohta tehtud riikide tasandil mitmeid ülevaateuuringuid, mis viisid ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi teabelehe muutmiseni ning mille tõttu muudeti ravim käsimumüügiravimist retseptiravimiks. Vaatamata mitmes liikmesriigis riiklikul tasandil võetud meetmetele, on jätkunud nahasümptomite, eelkõige allergiareaktsioone põhjustavate, mõnikord raskete, generaliseerunud või haiglaravi nõudvate sümptomite esinemine bufeksamakki sisaldavate ravimite lokaalse kasutamise järel.

Uuendatud müügiloajärgsed kõrvalnähtude andmed bufeksamaki kasutamisel tekkinud raske allergilise kontaktdermatiidi kohta ja andmed samal teemal avaldatud hiljutisest publikatsioonist (nt *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*) tõendavad allergilise kontaktdermatiidi riski suurenemist bufeksamakki kasutavate patsientide üldpopulatsioonis. Lisaks näitas bufeksamaki kontaktallergiaid põhjustavat toimet u 40 000 plaasterstitud patsiendil tehtud uuring, kus 1,4%-l patsientidest tekkis ülitundlikkus bufeksamaki suhtes. Bufeksamaki vastu ülitundlikkuse tekkimiseks oluliselt suurenenud riskiga seostati järgmisi tegureid: ekseemi anogenitaalne asukoht, muud ülitundlikkusreaktsioonid, atoopiline dermatiit, jalgade ekseem, naissugu ja geograafilised tegurid.

Lisaks seostatakse enamikku ligikaudu 450 bufeksamakiga seotud juhtumist riikliku pädeva asutuse (BfArM, DE) kõrvalnähtude andmebaasis naha või immuunsüsteemi kõrvalnähtudega, sh 189 kontaktdermatiidi juhtumiga. Ka teistes liikmesriikides on teatatud juhtumitest, mis on viinud regulatiivmeetmeni. Mitu teadet kirjeldasid massiivseid generaliseerunud reaktsioone, millest mõni vajab süsteemset kortikosteroidravi või haiglaravi.

Tuleb ka märkida, et märkimisväärsed erinevused epidemioloogiliste andmete ja mitme spontaanse teate vahel kontaktdermatiidi kohta mitmes ravimiohutuse järelevalve andmebaasis näitavad selgelt kontaktallergiareaktsioonide olulist alateatamist ja tõenäoliselt nende esinemissageduse alahindamist.

Eespool nimetatud andmete põhjal, eelkõige nende kõrvalnähtude kliinilise esinemise osas võrreldes ravitavate sümptomitega, järeldeb inimravimite komitee, et kõrvalnähtude kliiniline pilt (kontaktallergiline ekseem) on identne või väga sarnane ravitava haiguse sümptomatoloogiaga (mis põhjustab valediagnoose, viivitust õige diagnoosi panemisel ja haiguse kulu pikenedamist). Mõne näidustatud haiguse eelnev olemasolu võib olla bufeksamaki suhtes ülitundlikkusreaktsiooni tekkimise riskiteguriks. Seetõttu leiab inimravimite komitee, et kokkupuude bufeksamakiga suurendab kontaktallergiareaktsioonide tekkeriski ning mõnel juhul isegi pikendab haiguse kestust.

Oma vastusdokumendis komitee vastu võetud küsimuste loetelule pakkusid müügiloa hoidjad riskiminimeerimismeetmeid, nt ravimiteabe muutmist (vastunäidustuste ja rangemate hoiatuste lisamist) ja/või kättesaadavuse piiramist. Inimravimite komitee on siiski endiselt arvamusel, et soovitatud riskiminimeerimismeetmed ei ole piisavad, et vähendada oluliselt või vältida kontaktallergia tekkeriski bufeksamakki sisaldavaid ravimeid kasutaval patsiendipopulatsioonil.

Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et bufeksamak on tugev ülitundlikkusreaktsioone tekitav aine suurel osal patsientidest, kes toimeainega isegi lühikest aega kokku puutuvad ja kellel tekivad kõrvalnähud (kontaktallergiad, mõnel juhul rasked või generaliseerunud), mida ei ole kliiniliselt võimalik eristada ravitavatest haigustest ning mistõttu pannakse valediagnoos või allergia hiline õige diagnoos ning mistõttu ravitav haigus süveneb. Inimravimite komitee märgib ka, et mõne raviks näidustatud haiguse eelnev olemasolu võib olla bufeksamaki suhtes ülitundlikkusreaktsiooni tekke riskiteguriks.

## Kasulikkuse ja riski suhe

Bufeksamaki kasutatakse mittesteroidse põletikuvastase ravimina dermatoloogiliste ja proktoloogiliste haiguste lokaalses ravis. Kontrollitud uuringud näitasid bufeksamaki väiksemat efektiivsust kui võrdlusravimitel või erinevuse puudumist platseeboga võrreldes. Inimravimite komitee on pärast nende kontrollitud uuringute tulemuste ülevaatamist arvamusel, et bufeksamaki efektiivsuse kohta on eespool nimetatud näidustuste korral väga piiratud hulk tõendeid. Hiljutised publikatsioonid kontaktallergia kohta (*nt Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) kinnitasid ka, et bufeksamaki efektiivsus nahahaiguste ravimisel on küsitav.

Uuendatud müügiloajärgsed kõrvalnähtude andmed bufeksamaki kasutamise järgse raske allergilise kontaktdermatiidi kohta ning hiljutistest selleteemalistest publikatsioonidest pärinevad andmed näitavad, et bufeksamakil on küsitav efektiivsus, kuid suur allergeenne potentsiaal.

Märkimisväärsed erinevused epidemioloogiliste andmete ja mitme spontaanse teate vahel kontaktdermatiidi kohta mitmes ravimiohutuse järelevalve andmebaasis näitavad selgelt kontaktallergiareaktsioonide olulist alateatamist ja tõenäoliselt nende esinemissageduse alahindamist.

Seda kõike arvestades järeldas inimravimite komitee, et bufeksamaki sisaldavad lokaalsed ravimid on tavapäraste kasutustingimuste korral kahjulikud ning et bufeksamaki kasulikkuse ja riski suhet ei saa pidada positiivseks. Seetõttu soovitas komitee I lisas nimetatud ravimite müügiload tühistada.

## MÜÜGILUBADE TÜHISTAMISE ALUSED

Arvestades, et

- inimravimite komitee hindas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 107 sätestatud menetluse kohaselt bufeksamaki sisaldavaid ravimeid.
- Komitee järeldas pärast olemasolevate andmete ülevaatamist, et lokaalselt kasutatav bufeksamak on tavapärastes kasutustingimustes kahjulik nahakõrvalnähtude tõttu ning eelkõige kontaktallergiareaktsioonide tõttu, millest mõni on raske, generaliseerunud või vajab haiglaravi. Eriti suurt ettevaatust tekitab asjaolu, et kõrvalnähtude (kontaktallergiline ekseem) kliiniline pilt on identne või väga sarnane ravitava haiguse kliinilise pildiga, mis põhjustab valediagnoosi, diagnoosi hiline mist ja haiguse kestuse pikenemist.
- Komitee märkis, et mõne bufeksamakiga ravimiseks näidustatud haiguse eelnev olemasolu võib olla riskiteguriks bufeksamaki suhtes ülitundlikkuse ja raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel.
- Komitee kaalus bufeksamaki kasulikkuse ja riski suhet tavapärastel kasutustingimustel ning järeldas, et eespool nimetatud tõendus põhine kontaktallergiareaktsioonide risk ei ole vastuvõetav, kui arvestada, et bufeksamaki efektiivsus on dermatoloogiliste ja proktoloogiliste haiguste ravis piiratud. Komitee leidis ka, et soovitatud riskiminimeerimismeetmed ei ole asjakohased, et vähendada riski vastuvõetava tasemeni.
- Nende asjaolude põhjal otsustas komitee, et bufeksamaki sisaldavate lokaalsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole tavapäraste kasutustingimuste korral positiivne.

Inimravimite komitee soovitas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 lõike 2 kohaselt tühistada kõigi I lisas loetletud bufeksamaki sisaldavate ravimite müügiloa.