

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN KAUPPANIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA,
VAHVUUKSISTA, ANTOREITISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA (ETA)**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Emulsiovoide	Iholle
Itävalta	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Emulsio iholle	Iholle
Itävalta	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Voide	Iholle
Itävalta	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Voide	Iholle
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	Peräpuikko	Peräsuoleen
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	Rektaalivoide	Peräsuoleen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tshekki	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	Peräpuikko	Peräsuoleen
Tshekki	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	Rektaalivoide	Peräsuoleen
Ranska	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Emulsiovoide	Iholle
Ranska	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Emulsiovoide	Iholle
Ranska	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	Emulsiovoide	Iholle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	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	Emulsiovoide	Iholle
Ranska	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	Emulsiovoide	Iholle
Ranska	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	Emulsiovoide	Iholle
Unkari	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Voide	Iholle
Unkari	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Peräpuikko	Peräsuoleen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Emulsiovoide	Iholle
Latvia	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	Voide	Peräsuoleen and Iholle
Latvia	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	Peräpuikko	Peräsuoleen
Liettua	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	Voide	Iholle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Liettua	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	Peräpuikko	Peräsuoleen
Luxemburg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Emulsiovoide	Iholle
Portugali	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Voide	Iholle
Romania	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Peräpuikko	Peräsuoleen
Romania	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Rektaalivoide, creme	Peräsuoleen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovakia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Rektaalivoide	Peräsuoleen
Slovakia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Peräpuikko	Peräsuoleen

LIITE II

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET
MYYNLILUPIEN PERUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE BUFEKSAMAKIA SISÄLTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA (katso liite I)

Bufeksamaki on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke, joka on hyväksytty iho- ja peräsuolisairauksien paikallishoitoon seuraavasti:

– ihosairaudet:

- ihon tulehdusoireiden lievittäminen neurodermatiitissa ja kroonisessa ihottumassa
- ihottuma
- kutina
- krooniset ihotaudit
- ihotulehdus, krooninen ja puoliäkkillinen
- hyperkeratoottiset sairaudet, krooniset ja subakuutit

– peräsuolisairaudet

- peräaukon ihon akuutit ja krooniset tulehdusoireet
- peräaukon fisuura
- peräaukon akuutti ja krooninen ihottuma
- peräaukon ja peräsuolen tulehdukset
- ensimmäisen ja toisen asteen peräpukamien aiheuttamien oireiden lieventäminen.

Bufeksamakia sisältävät lääkevalmisteet ovat saaneet myyntiluvan 12:ssa Euroopan unionin jäsenvaltiossa voiteena, emulsiovoiteena ja/tai peräpuikkona (katso luettelo EU:ssa myyntiluvan saaneista bufeksamakia sisältävistä lääkevalmisteista liitteestä I).

Saksan liittotasavallan lääke- ja lääkintälaittevirasto (BfArM) antoi 12. tammikuuta 2010 nopean hälytyksen ja tiedotti jäsenvaltioille, EMA:lle ja Euroopan komissiolle direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 107 artiklan mukaisesti aikomuksestaan peruuttaa kaikkien bufeksamakia sisältävien, paikallishoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntiluvat Saksassa, koska vakavan allergisen kosketusihottuman riski oli suurentunut ja koska bufeksamakiin liittyy kosketusperäisen herkistymisen riskitekijöitä.

Saksan toimivaltaisen viranomaisen päätös perustui lukuisiin julkaisuihin ja spontaaneihin ilmoituksiin bufeksamakia sisältävien lääkevalmisteiden käyttämistä seuranneista kosketusperäisistä allergisista reaktioista, sekä viimeaikaisista julkaisuista peräisin oleviin tietoihin bufeksamakin aiheuttaman kosketusperäisen herkistymisen insidenssistä ja riskitekijöistä.

Lääkevalmistekomitea käsittelee asiaa direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 107 artiklan 2 kohdan mukaisesti täysistunnona huhtikuussa 2010.

Riskit

Bufeksamaki on steroideihin kuulumaton antiflogistinen aine, jota käytetään useiden iho- ja peräsuolisairauksien paikallishoidossa. Haittavaikutustietokantoihin on kerätty useita ilmoituksia bufeksamakin käyttöä seuranneista allergisista kosketusihottumista, joista osa on ollut vakavia, laajalle levinneitä tai sairaalahoitoa vaativia. Herkistymisriskiä on käsitelty monissa viime vuosina julkaistuissa tutkimuksissa.

Myyntilupien myöntämisen jälkeen näitä lääkevalmisteita on arvioitu jäsenvaltioissa useita kertoja, ja arviointien perusteella valmisteyhteenvetoihin, myyntipäällyksmerkintöihin ja pakkausselosteisiin on tehty muutoksia. Myös lääkevalmisteiden oikeudellista asemaa on muutettu: ennen näitä lääkevalmisteita sai ilman reseptiä, nyt vain lääkärin määräyksestä. Eri jäsenvaltioissa tehdyistä toimenpiteistä huolimatta edelleen on esiintynyt bufeksamakia sisältävien lääkevalmisteiden paikallishoitona käyttämisestä aiheutuneita iho-oireita ja etenkin kosketusallergisia reaktioita, joista osa on ollut vakavia, laajalle levinneitä tai sairaalahoitoa vaativia:

Ajantasaistetut tulokset markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista bufeksamakiin liittyvästä vakavasta allergisesta kosketusihottumasta sekä aiheesta hiljattain ilmestyneen julkaisun tiedot (esimerkiksi *Schnuch, A. et al.,: A common and insidious side-effect: Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Deutsche Medizinische Wochenschrift 2005; Vol 130; 50: 2881–2886*) osoittavat, että bufeksamakia käyttävässä yleisessä potilaspopulaatiossa on suurentunut riski saada allerginen kosketusihottuma. Lisätiedot bufeksamakiin liittyvien kosketusallergioiden esiintymisestä osoittivat, että noin 40 000 potilaasta, joille tehtiin lappukoe, noin 1,4 prosentilla ilmeni bufeksamakille herkistymistä. Seuraavat tekijät liittyivät merkittävästi suurentuneeseen riskiin herkistyä bufeksamakille: ihottuman sijainti peräaukon ja sukupuolielinten alueella, muut herkistymiset, atooppinen ihottuma, säärtien ihottuma, naissukupuoli ja maantieteelliset tekijät.

Saksan toimivaltaisen viranomaisen haittavaikutustietokantaan on tehty noin 450 bufeksamakia koskevaa ilmoitusta, joista useimmat koskivat ihoon tai immuunijärjestelmän liittyviä haittavaikutuksia. Kosketusihottumista on tehty 189 ilmoitusta. Myös muista jäsenvaltioista on tehty vastaavia ilmoituksia, joiden vuoksi jäsenvaltioissa on tehty lainsäädännöllisiä toimenpiteitä. Monissa ilmoituksissa on kuvattu massiivisia laajalle levinneitä reaktioita, joista jotkut ovat vaatineet systeemistä lääkitystä kortikosteroideilla tai sairaalahoitoa.

On myös todettava, että huomattavat erot eri lääkevalvontatietokantojen kosketusihottumaa koskevien epidemiologisten tietojen ja spontaanisti tehtyjen ilmoitusten välillä osoittavat selvästi, että ilmoituksia ei tehdä läheskään kaikista tapauksista ja että kosketusperäisten allergisten reaktioiden esiintymistiheyttä on aliarvioitu.

Edellä esitettyjen tietojen ja etenkin näiden haittavaikutusten kliinisen ilmenemistavan sekä hoidettavien oireiden perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että haittavaikutusten (allergisen kosketusihottuman) kliininen kuva on samanlainen tai hyvin samankaltainen kuin hoidettavan sairauden oireisto (mikä johtaa väärin diagnooseihin, oikean diagnoosin viivästymiseen ja sairauden keston pitenemiseen). Lisäksi jonkin käyttöaiheissa luetellun sairauden esiintyminen potilaalla aikaisemmin voi aiheuttaa bufeksamakille herkistymisen riskin. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea on sitä mieltä, että bufeksamakille altistuminen suurentaa kosketusperäisten allergisten reaktioiden riskiä ja joissain tapauksissa jopa pidentää sairauden kestoja.

Vastausasiakirjassaan komitean hyväksymään kysymysluetteloon myyntiluvan haltijat ehdottivat riskien pienentämiseen tähtäviä toimenpiteitä, kuten muutoksia tuoteinformaatioon (vasta-aiheita ja painokkaampia varoituksia) ja/tai rajoituksia lääkevalmisteen käytölle. Lääkevalmistekomitea on kuitenkin edelleen sitä mieltä, että riskien pienentämiseen tähtäävät toimenpide-ehdotukset eivät ole riittäviä siihen nähden, että bufeksamakia sisältävillä lääkevalmisteilla hoidettujen potilasväestöjen riski saada kosketusallergia pieneneisi merkittävästi tai että se voitaisiin välttää.

Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea katsoo, että bufeksamaki on mahdollinen herkistävä aine hyvin suurelle osalle sille altistuneista potilaista, koska jopa lyhytaikaisesta käytöstä voi aiheutua haittavaikutuksia (kosketusallergioita, jotka ovat tietyissä tapauksissa vakavia tai laajalle levinneitä), joita ei voida kliinisesti erottaa hoidettavista sairauksista. Tämä johtaa väärin diagnooseihin, allergian oikean diagnosoinnin viivästymiseen ja hoidettavan sairauden pahenemiseen. Lisäksi lääkevalmistekomitea toteaa, että joidenkin käyttöaiheissa lueteltujen sairauksien esiintyminen potilailla aikaisemmin voi olla bufeksamakille herkistymisen riskitekijä.

Riskien ja hyötyjen arviointi

Bufeksamaki on steroideihin kuulumaton antiflogistinen aine, jota käytetään iho- ja peräsuolisairauksien paikallishoidossa. Kontrolloidut tutkimukset osoittivat, että bufeksamaki tehoaa aktiivisia verrokkiaineita heikommin ja että eroa lumelääkkeeseen ei ollut. Arvioituaan näyttöä näistä kontrolloiduista tutkimuksista lääkevalmistekomitea katsoo, että osoitus bufeksamakin tehoasta edellä luetelluissa käyttöaiheissa on hyvin rajallista. Lisäksi kosketusallergiasta viime vuosina ilmestyneet

julkaisut (esim. *Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) vahvistavat bufeksamakin tehon ihosairauksien hoidossa olevan kyseenalainen.

Ajantasaistetut tulokset markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista bufeksamakiin liittyvästä vakavasta allergisesta kosketusihottumasta sekä aiheesta hiljattain ilmestyneet julkaisut osoittavat, että kyseenalaisen tehokkuuden lisäksi bufeksamaki on myös erittäin mahdollinen allergiaa aiheuttava aine.

Lisäksi huomattavat erot eri lääkevalvontatietokantojen kosketusihottumaa koskevien epidemiologisten tietojen ja spontaanisti tehtyjen ilmoitusten välillä osoittavat selvästi, että ilmoituksia ei tehdä läheskään kaikista tapauksista ja että kosketusperäisten allergisten reaktioiden määrää on aliarvioitu.

Ottaen huomioon kaikki nämä osatekijät lääkevalmistekomitea katsoi, että bufeksamakia sisältävät, paikallishoitoon tarkoitetut lääkevalmisteet ovat haitallisia normaaleissa käyttöolosuhteissa ja että bufeksamakin hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

PERUSTEET MYYNTILUVAN PERUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea aloitti bufeksamakia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 107 artiklan mukaisesti;
- lääkevalmistekomitea päätti käytettävissä olleet tiedot arvioituaan, että paikallishoitona bufeksamaki on haitallista normaaleissa käyttöolosuhteissa, koska se aiheuttaa iho-oireita ja erityisesti kosketusperäisiä allergisia reaktioita, joista jotkut ovat vakavia, laajalle levinneitä tai sairaalahoitoa vaativia. Erityisen huolestuttavaa on se, että haittavaikutuksen (allergisen kosketusihottuman) kliininen kuva on samanlainen tai hyvin samankaltainen kuin hoidettavan sairauden, mikä johtaa väärin diagnooseihin, diagnosoinnin viivästymiseen ja sairauden keston pidentymiseen;
- lääkevalmistekomitea totesi, että joidenkin käyttöaiheissa lueteltujen sairauksien esiintyminen aikaisemmin voi aiheuttaa bufeksamakille herkistymisen ja vakavien yliherkkyysoireiden riskin;
- komitea arvioi bufeksamakin hyöty-riskisuhdetta normaaleissa käyttöolosuhteissa ja katsoi, että edellä mainittua todistettavaa riskiä kosketusperäisistä allergiareaktioista ei voida hyväksyä ottaen huomioon, että bufeksamakin tehokkuus on rajallista iho- ja peräsuolisairauksien hoidossa. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotetut riskejä vähentävät toimenpiteet eivät ole riittävät riskien pienentämiseksi hyväksyttävälle tasolle;
- edellä esitettyjen havaintojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että bufeksamakia sisältävien, paikallishoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 107 artiklan 2 kohdan määräysten mukaisesti lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) suosittelee myyntilupien peruuttamista kaikilta bufeksamakia sisältäviltä lääkevalmisteilta, jotka on lueteltu liitteessä I.