

ANNEXE I

**LISTE DES NOMS DE FANTAISIE, DES FORMES PHARMACEUTIQUES, DES DOSAGES
DES MÉDICAMENTS, DES VOIES D'ADMINISTRATION ET DES TITULAIRES DES
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES (EEE)**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Crème	Voie cutanée
Autriche	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Emulsion pour application cutanée	Voie cutanée
Autriche	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Autriche	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Pommade	Voie cutanée
Bulgarie	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	Suppositoire	Voie rectale
Bulgarie	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	Pommade rectale	Voie rectale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
République Tchèque	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	Suppositoire	Voie rectale
République Tchèque	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	Pommade rectale	Voie rectale
France	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Crème	Voie cutanée
France	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Crème	Voie cutanée
France	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	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Wyeth Pharmaceuticals France Cœur Défense Tour A la Défense 4 92931 Paris La Défense Cedex France	CALMADERM, crème pour application cutanée	5 g/100 g	Crème	Voie cutanée
France	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	Voie cutanée
France	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	Voie cutanée
Hongrie	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Pommade	Voie cutanée
Hongrie	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Suppositoire	Voie rectale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Crème	Voie cutanée
Lettonie	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	Pommade	Voie rectale and Voie cutanée
Lettonie	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	Suppositoire	Voie rectale
Lituanie	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	Pommade	Voie cutanée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Lituanie	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	Suppositoires	Voie rectale
Luxembourg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Crème	Voie cutanée
Portugal	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Pommade	Voie cutanée
Roumanie	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Suppositoires	Voie rectale
Roumanie	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Crème rectale	Voie rectale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovaquie	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Pommade rectale	Voie rectale
Slovaquie	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Suppositoire	Voie rectale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ, PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU BUFEXAMAC (voir annexe I)

Le bufexamac est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) autorisé pour le traitement topique des maladies dermatologiques et proctologiques ci-dessous.

- Maladies dermatologiques

- réduction des symptômes inflammatoires de la peau dans la neurodermatite et l'eczéma chronique,
- eczéma,
- prurit,
- dermatoses chroniques,
- dermatite, chronique et subaiguë,
- états hyperkératosiques, chroniques et subaigus.

- Maladies proctologiques

- symptômes inflammatoires aigus et chroniques de la peau,
- fissure anale,
- eczéma anal aigu et chronique,
- états inflammatoires de l'anus et du rectum,
- réduction des symptômes d'hémorroïdes stade 1 et 2.

Les médicaments contenant du bufexamac sont autorisés dans douze États membres de l'Union européenne (UE) et se présentent formulés en onguents, crèmes et/ou suppositoires (voir annexe I, pour la liste des médicaments contenant du bufexamac autorisés dans l'UE).

Le 12 janvier 2010, l'Institut fédéral allemand des médicaments et des dispositifs médicaux (BfArM) a émis une alerte rapide informant les États membres, l'Agence européenne des médicaments et la Commission européenne, conformément à l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, de son intention de retirer les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments contenant du bufexamac à usage topique en Allemagne, en raison d'un risque accru de dermatite de contact allergique grave et de facteurs de risque de sensibilisation au bufexamac par contact.

La décision de l'autorité compétente allemande était fondée sur un grand nombre de publications et de rapports spontanés concernant des réactions allergiques de contact après administration de médicaments contenant du bufexamac et sur de récentes publications de données sur l'incidence et les facteurs de risque de la sensibilisation au bufexamac par contact.

Le CHMP a examiné l'affaire conformément à l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, lors de sa réunion plénière d'avril 2010.

Risque

Le bufexamac est utilisé comme substance antiphlogistique non stéroïdienne pour le traitement topique de plusieurs maladies dermatologiques et proctologiques. De nombreux rapports de cas de dermatite allergique de contact après application de bufexamac, dont certaines graves et généralisées ou nécessitant une hospitalisation, ont été recueillis dans des bases de données des réactions indésirables aux médicaments (ADR, *Adverse Drug Reactions*). Le risque de sensibilisation a fait l'objet de diverses études publiées ces dernières années.

Depuis l'octroi des autorisations de mise sur le marché, plusieurs revues relatives à ces médicaments ont été réalisées aux niveaux des pays et ont conduit à des modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de l'étiquetage et de la notice ou à un changement de statut légal de médicament disponible sans ordonnance à uniquement sur ordonnance. En dépit des mesures prises au niveau national dans différents États membres, la manifestation des effets cutanés dus à des médicaments contenant du bufexamac à usage topique s'est poursuivie, en particulier en ce qui

concerne les réactions allergiques de contact, dont certaines graves, généralisées ou nécessitant une hospitalisation.

Des résultats actualisés issus de l'expérience post-commercialisation, concernant la dermatite allergique de contact grave induite par le bufexamac et des données provenant d'une publication récente sur ce sujet (*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*) apportent des éléments de preuve d'un risque accru de dermatite allergique de contact dans la population générale des patients utilisant le bufexamac. Des données supplémentaires sur l'incidence d'allergies de contact au bufexamac ont montré que dans un échantillon d'environ 40.000 patients soumis à des tests par patch, 1,4 % présentaient une sensibilisation au bufexamac. Les facteurs suivants ont été associés à une augmentation significative du risque de sensibilisation au bufexamac: localisation anogénitale d'eczéma, autres sensibilisations, dermatite atopique, eczéma des jambes, sexe féminin et facteurs géographiques.

De plus, la plupart des 450 rapports de cas concernant le bufexamac dans la base de données ADR de l'autorité compétente nationale (BfArM, DE) concernent des ADR de la peau ou du système immunitaire, notamment 189 cas de dermatite de contact. Des cas ont également été rapportés dans d'autres États membres, ce qui a conduit à des mesures de réglementation. De nombreux rapports ont décrit des réactions massives, généralisées, dont certaines ont nécessité un traitement systémique par des corticostéroïdes ou une hospitalisation.

Il convient également de noter que des différences importantes entre les données épidémiologiques et le nombre de rapports spontanés sur la dermatite de contact dans les diverses bases de données de pharmacovigilance suggèrent clairement une sous-déclaration et probablement une sous-estimation de la fréquence des réactions allergiques de contact.

Sur la base des données susmentionnées, en particulier en ce qui concerne la manifestation clinique de ces ADR par comparaison avec les symptômes à traiter, le CHMP conclut que le tableau clinique des effets indésirables (eczéma allergique de contact) est identique ou très similaire à la symptomatologie de la maladie à traiter (contribuant à des erreurs de diagnostic, retardant le diagnostic correct et prolongeant la maladie). De plus, la préexistence de certaines des affections indiquées à traiter peut représenter un facteur de risque pour la sensibilisation au bufexamac. Par conséquent, le CHMP considère que l'exposition au bufexamac augmente le risque de survenue de réactions allergiques de contact et même prolonge dans certains cas la durée de la maladie.

Des mesures de minimisation des risques, telles que des modifications apportées aux informations sur les produits (contre-indications et mises en garde renforcées) et/ou une restriction de la disponibilité ont été proposées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché dans leur document de réponse à la liste de questions adoptée par le comité. Le CHMP maintient toutefois son avis selon lequel les mesures de minimisation des risques ne sont pas suffisantes pour réduire substantiellement ou éviter le risque d'allergie de contact dans les populations de patients traitées par des médicaments contenant du bufexamac.

En conséquence, le CHMP est d'avis que le bufexamac est un agent sensibilisant puissant chez une forte proportion de patients exposés même après une utilisation de courte durée, entraînant des réactions indésirables (allergies de contact, graves ou généralisées dans certains cas), qui ne peuvent être distinguées cliniquement des maladies à traiter, ce qui conduit à des erreurs de diagnostic ou à un retard dans l'établissement du diagnostic correct de l'allergie et par conséquent à une aggravation de la maladie à traiter. De plus, le CHMP note que la préexistence de certaines des maladies indiquées à traiter par le bufexamac représente un facteur de risque pour la sensibilisation au bufexamac.

Rapport bénéfice/risque

Le bufexamac est utilisé comme une substance antiphrigistique non stéroïdienne pour le traitement topique de maladies dermatologiques et proctologiques. Des études contrôlées ont démontré une efficacité pour le bufexamac inférieure à celle de médicaments de comparaison actifs ou aucune différence avec le placebo. Le CHMP, ayant passé en revue les preuves issues de ces études contrôlées, est d'avis qu'il n'y a que des preuves très limitées de l'efficacité du bufexamac dans les indications susmentionnées. De plus, de récentes publications sur l'allergie de contact (p. ex. *Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) ont confirmé que l'efficacité du bufexamac dans les maladies cutanées est discutable.

Les résultats actualisés de l'expérience post-commercialisation concernant la dermatite allergique de contact grave observée avec le bufexamac et les données de publications récentes sur ce sujet montrent que le bufexamac présente une efficacité discutable, associée à un fort potentiel allergénique.

En outre, des différences significatives entre les données épidémiologiques et le nombre de rapports spontanés sur la dermatite de contact dans les diverses bases de données de pharmacovigilance suggèrent clairement une importante sous-déclaration et probablement une sous-estimation de la fréquence des réactions allergiques de contact.

En tenant compte de tous ces éléments, le CHMP a conclu que les médicaments contenant du bufexamac à usage topique sont nocifs dans les conditions normales d'utilisation et que le rapport bénéfice/risque pour le bufexamac n'est pas considéré comme étant favorable. Par conséquent, le comité a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I.

MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Considérant que

- le comité a instruit la procédure au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du bufexamac;
- le comité a conclu, après avoir passé en revue les données disponibles, que le bufexamac à usage topique est nocif dans les conditions normales d'utilisation, en raison d'effets cutanés et en particulier de réactions allergiques de contact, dont certaines sont graves, généralisées ou nécessitent une hospitalisation. Il est particulièrement inquiétant de constater que le tableau clinique de l'effet indésirable (eczéma allergique de contact) est identique ou très similaire à celui de la maladie à traiter, ce qui conduit à des erreurs de diagnostic, retarde le diagnostic et prolonge la maladie;
- le comité a noté que la préexistence de certaines des maladies indiquées à traiter par le bufexamac peut représenter un facteur de risque pour la sensibilisation au bufexamac et pour des réactions d'hypersensibilité graves;
- le comité a examiné le rapport bénéfice/risque du bufexamac dans les conditions normales d'utilisation et a considéré que le risque prouvé susmentionné de réactions allergiques de contact n'est pas acceptable, compte tenu du fait que l'efficacité du bufexamac est limitée dans le traitement des maladies dermatologiques et proctologiques. De plus, le comité a considéré que les mesures de minimisation des risques proposées ne sont pas appropriées pour ramener les risques à un niveau acceptable;
- le comité, à la lumière des résultats ci-dessus, a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du bufexamac à usage topique n'est pas favorable dans les conditions normales d'utilisation,

le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence, appliquant les dispositions de l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments contenant du bufexamac répertoriés à l'annexe I.