

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DI FANTASIA, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI
DEI MEDICINALI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE E DEI TITOLARI DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI (SEE)**

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|--|---|---|---------------------------|--------------------------------|
| Austria | Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria | Parfenac - Creme | 50 mg/g | Crema | Uso cutaneo |
| Austria | Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria | Parfenac - dermatologische Emulsion | 50 mg/g | Emulsione cutanea | Uso cutaneo |
| Austria | Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria | Parfenac - Fettsalbe | 50 mg/g | Unguento | Uso cutaneo |
| Austria | Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria | Parfenac - Salbe | 50 mg/g | Unguento | Uso cutaneo |
| 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 | Supposta | Uso rettale |
| 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 | Unguento rettale | Uso rettale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|--------------------------------------|--|---------------------------|--------------------------------|
| Repubblica Ceca | 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 | Supposta | Uso rettale |
| Repubblica Ceca | 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 | Unguento rettale | Uso rettale |
| 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 cutaneo |
| Francia | Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France | BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème | 5 g/100 g | Crema | Uso cutaneo |
| 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 cutaneo |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</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 cutaneo |
| 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 cutaneo |
| 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 cutaneo |
| Ungheria | Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany | Mastu S | 50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g | Unguento | Uso cutaneo |
| Ungheria | Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany | Mastu S Forte | 250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine | Supposta | Uso rettale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|------------------------------|--|---------------------------|--------------------------------|
| Italia | Farnigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy | FANSAMAC | 5 g/100 g | Crema | Uso cutaneo |
| Lettonia | 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 | Unguento | Uso rettale and Uso cutaneo |
| Lettonia | 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 | Supposta | Uso rettale |
| 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 | Unguento | Uso cutaneo |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</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 | Supposta | Uso rettale |
| Lussemburgo | PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France | BUFAL | 5g/100g | Crema | Uso cutaneo |
| Portogallo | Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal | Parfenac | 50mg/g | Unguento | Uso cutaneo |
| Romania | STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany | PROCTOSAN FORTE, suppository | 250 mg | Supposta | Uso rettale |
| Romania | STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany | PROCTOSAN, rectal cream | 50 mg | Crema rettale | Uso rettale |

| <u>Stato membro</u> | <u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | <u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|--|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| Slovacchia | STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany | MASTU S | 50 mg / 1 g | Unguento rettale | Uso rettale |
| Slovacchia | STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany | MASTU S forte | 250 mg | Supposta | Uso rettale |

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA REVOCA DELLE AUTORIZZAZIONI
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATI DALL'AGENZIA EUROPEA PER I
MEDICINALI**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI BUFEXAMAC (cfr. allegato I)

Bufexamac è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) autorizzato per il trattamento topico delle seguenti malattie dermatologiche e proctologiche, quali:

- in dermatologia

- per ridurre i sintomi infiammatori a carico della cute nella neurodermatite e nell'eczema cronico,
- eczema,
- prurito,
- dermatosi croniche,
- dermatite cronica e subacuta,
- malattie, croniche e subacute, caratterizzate da ipercheratosi

- In proctologia

- sintomi infiammatori anali, acuti e cronici, a carico della cute,
- ragade anale,
- eczema anale acuto e cronico,
- malattie e disturbi infiammatori dell'ano e del retto,
- per ridurre i sintomi delle emorroidi di 1° e 2° grado.

I medicinali contenenti bufexamac sono autorizzati in dodici Stati membri dell'UE nelle formulazioni unguento, crema e/o supposta (cfr. allegato I per l'elenco dei medicinali contenenti bufexamac autorizzati nell'UE).

Il 12 gennaio 2010, l'Istituto federale tedesco per i farmaci e i dispositivi medici (BfArM) ha avviato una procedura di allerta rapida informando gli Stati membri, l'Agenzia europea per i medicinali e la Commissione europea ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, della sua intenzione di revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali contenenti bufexamac per uso topico in Germania a causa di un maggior rischio di dermatite da contatto allergica grave e fattori di rischio di sensibilizzazione da contatto a bufexamac.

La decisione dell'autorità competente tedesca si basava su numerose pubblicazioni e segnalazioni spontanee di reazioni allergiche da contatto in seguito alla somministrazione di medicinali contenenti bufexamac e sulle recenti pubblicazioni di dati sull'incidenza e i fattori di rischio di sensibilizzazione da contatto a bufexamac.

Il CHMP ha valutato la questione ai sensi dell'articolo 107, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, durante la sua riunione plenaria di aprile 2010.

Rischio

Bufexamac viene impiegato come sostanza antiflogistica non steroidea per il trattamento topico di diverse malattie dermatologiche e proctologiche. Nelle banche dati delle segnalazioni di effetti indesiderati da farmaci sono state raccolte numerose segnalazioni di casi di dermatite da contatto allergica in seguito all'applicazione di bufexamac, in parte seria e generalizzata o che richiedeva il ricovero in ospedale. Il rischio di sensibilizzazione è stato studiato in diversi studi pubblicati in anni recenti.

Da quando sono state concesse le autorizzazioni all'immissione in commercio, sono state condotte diverse analisi su questi medicinali a livello nazionale che hanno portato a modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura, del foglio illustrativo o al cambiamento dello stato legale da medicinale non soggetto a prescrizione medica a medicinale soggetto a prescrizione medica. Nonostante gli interventi di vari Stati membri a livello nazionale, hanno continuato a manifestarsi gli effetti cutanei e in particolare le reazioni allergiche da contatto, alcune di queste di entità grave,

generalizzata o che richiede ospedalizzazione causate dai medicinali contenenti bufexamac per uso topico .

Risultati aggiornati dell'esperienza post-commercializzazione relativa alla dermatite da contatto allergica grave con bufexamac e i dati di una recente pubblicazione sull'argomento (ad es. *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*) forniscono le prove di un maggior rischio di dermatite da contatto allergica nella popolazione generale di pazienti che usano bufexamac. Ulteriori dati sull'incidenza delle allergie da contatto a bufexamac hanno dimostrato che, in un campione di circa 40 000 pazienti sottoposti al patch test, l'1,4% presentava sensibilizzazione a bufexamac. I seguenti fattori erano associati ad un aumento significativo del rischio di sensibilizzazione a bufexamac: localizzazione anogenitale dell'eczema, altre sensibilizzazioni, dermatite atopica, eczema degli arti inferiori, pazienti di sesso femminile e fattori geografici.

Inoltre, la maggior parte delle circa 450 segnalazioni su bufexamac nella banca dati degli effetti indesiderati da farmaci dell'autorità competente nazionale (BfArM, DE) si riferisce ad effetti indesiderati da farmaci a carico della pelle o del sistema immunitario, tra cui 189 casi di dermatite da contatto. Sono stati anche segnalati casi in altri Stati membri che hanno portato ad interventi normativi. Molte segnalazioni descrivevano reazioni generalizzate massicce e alcune di queste richiedevano il trattamento sistemico con corticosteroidi o il ricovero in ospedale.

È anche opportuno osservare che considerevoli differenze tra i dati epidemiologici e il numero di segnalazioni spontanee sulla dermatite da contatto nelle varie banche dati di farmacovigilanza suggeriscono chiaramente una considerevole insufficienza delle segnalazioni e probabilmente la sottovalutazione della frequenza delle reazioni allergiche da contatto.

In base ai suddetti dati, specialmente per quanto riguarda la manifestazione clinica di questi effetti indesiderati da farmaci a confronto con i sintomi da trattare, il CHMP conclude che il quadro clinico degli effetti indesiderati (eczema allergico da contatto) è identico o molto simile alla sintomatologia della malattia da trattare (il che contribuisce ad errori diagnostici, ad un ritardo della diagnosi corretta e al prolungamento della malattia). Inoltre, la pre-esistenza di alcune delle malattie per cui è indicato il trattamento può rappresentare fattori di rischio di sensibilizzazione a bufexamac. Pertanto, il CHMP ritiene che l'esposizione a bufexamac aumenti il rischio d'insorgenza di reazioni allergiche da contatto e, in alcuni casi, persino prolunghi la durata della malattia.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno proposto, nel loro documento di risposta all'elenco di domande adottato dal comitato, interventi di minimizzazione del rischio come modifiche alle informazioni sul prodotto (controindicazioni e avvertenze più rigorose) e/o la limitazione della disponibilità. Tuttavia, il CHMP è del parere che le misure di minimizzazione del rischio proposte non siano sufficienti a ridurre in misura sostanziale o a prevenire il rischio di allergie da contatto nelle popolazioni di pazienti trattati con medicinali contenenti bufexamac.

Pertanto, il CHMP è del parere che Bufexamac sia un potente sensibilizzante in un'alta percentuale di pazienti esposti anche dopo un uso a breve termine che induce reazioni indesiderate (allergie da contatto, in alcuni casi severe o generalizzate) che non si possono distinguere dal punto di vista clinico dalle malattie da trattare, con conseguenti errori diagnostici o tardiva diagnosi corretta dell'allergia e conseguente peggioramento della malattia da trattare. Inoltre, il CHMP osserva che la pre-esistenza di alcune delle malattie per cui è indicato il trattamento con bufexamac rappresenta fattori di rischio di sensibilizzazione a bufexamac.

Beneficio/rischio

Bufexamac viene utilizzato come sostanza antiflogistica non steroidea per il trattamento topico di malattie dermatologiche e proctologiche. Studi controllati hanno dimostrato un'efficacia inferiore di

bufexamac rispetto alle sostanze attive di confronto o nessuna differenza rispetto al placebo. Il CHMP, esaminando i dati di questi studi controllati, è del parere che siano molto limitate le prove dell'efficacia di bufexamac nelle suddette indicazioni. Inoltre, recenti pubblicazioni sull'allergia da contatto (*ad es. Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*), hanno confermato che l'efficacia di bufexamac nelle malattie dermatologiche è discutibile.

I risultati aggiornati dell'esperienza post-commercializzazione in merito alla dermatite da contatto allergica grave con bufexamac e i dati di recenti pubblicazioni sull'argomento mostrano che bufexamac manifesta un'efficacia discutibile in relazione all'elevato potenziale allergenico.

Inoltre, considerevoli differenze tra i dati epidemiologici e il numero di segnalazioni spontanee sulla dermatite da contatto nelle varie banche dati di farmacovigilanza suggeriscono chiaramente una considerevole insufficienza delle segnalazioni e probabilmente la sottovalutazione della frequenza delle reazioni allergiche da contatto.

Tenendo conto di tutti questi elementi, il CHMP ha stabilito che i medicinali contenenti bufexamac per uso topico sono dannosi nelle normali condizioni d'uso e che il rapporto rischi/benefici di bufexamac non è da ritenersi favorevole. Pertanto, il comitato ha raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I.

MOTIVI DELLA REVOCA DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerando che,

- il Comitato ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, per i medicinali contenenti bufexamac.
- il comitato ha stabilito, dopo aver esaminato i dati disponibili, che bufexamac per uso topico è dannoso nelle normali condizioni d'uso a causa degli effetti cutanei e specialmente delle reazioni allergiche da contatto, alcune delle quali sono serie, generalizzate o richiedono il ricovero in ospedale. È particolarmente preoccupante il fatto che il quadro clinico dell'effetto indesiderato (eczema allergico da contatto) sia identico o molto simile alla malattia da trattare, con conseguenti errori e ritardi diagnostici e prolungamento della malattia
- il comitato ha osservato che la pre-esistenza di alcune delle malattie per cui è indicato il trattamento con bufexamac può rappresentare fattori di rischio di sensibilizzazione a bufexamac e gravi reazioni d'ipersensibilità
- il comitato ha valutato il rapporto rischi-benefici di bufexamac nelle normali condizioni d'uso e ha ritenuto non accettabile il rischio summenzionato di reazioni allergiche da contatto, tenendo conto che l'efficacia di bufexamac è limitata nel trattamento delle malattie dermatologiche e proctologiche. Il comitato ha, inoltre, ritenuto che le misure proposte per la minimizzazione del rischio non siano sufficienti a ridurre i rischi ad un livello accettabile
- il comitato, alla luce delle suddette scoperte, ha stabilito che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti bufexamac per uso topico non è favorevole nelle normali condizioni d'uso.

Ai sensi delle norme di cui all'articolo 107, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali contenenti bufexamac elencati nell'allegato I.