

## **I PRIEDAS**

**VAISTINIŲ PREPARATŲ SUGALVOTŲ PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ,  
STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ IR RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE  
NARĖSE (EEE) SĄRAŠAS**

<u>Valstybė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Kremas	Vartoti ant odos
Austrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Odos emulsija	Vartoti ant odos
Austrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Tepalas	Vartoti ant odos
Austrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Tepalas	Vartoti ant odos
Bulgarija	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	Žvakutė	Vartoti į tiesiąją žarną
Bulgarija	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	Tiesiosios žarnos tepalas	Vartoti į tiesiąją žarną

<u>Valstybė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Čekija	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	Žvakutė	Vartoti į tiesiąją žarną
Čekija	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	Tiesiosios žarnos tepalas	Vartoti į tiesiąją žarną
Prancūzija	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Kremas	Vartoti ant odos
Prancūzija	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Kremas	Vartoti ant odos
Prancūzija	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	Kremas	Vartoti ant odos

<u>Valstybė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	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	Kremas	Vartoti ant odos
Prancūzija	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	Kremas	Vartoti ant odos
Prancūzija	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	Kremas	Vartoti ant odos
Vengrija	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Tepalas	Vartoti ant odos
Vengrija	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Žvakutė	Vartoti į tiesiąją žarną

<u>Valstybē</u>	<u>Reģistravimo liudijimo turētojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Itālija	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Kremas	Vartoti ant odos
Latvija	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	Tepalas	Vartoti i tiesiajā žarnā and Vartoti ant odos
Latvija	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	Žvakutē	Vartoti i tiesiajā žarnā
Lietuva	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	Tepalas	Vartoti ant odos

<u>Valstybė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Lietuva	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	Žvakutė	Vartoti į tiesiąją žarną
Liuksemburgas	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Kremas	Vartoti ant odos
Portugalija	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Tepalas	Vartoti ant odos
Rumunija	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Žvakutė	Vartoti į tiesiąją žarną
Rumunija	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Tiesiosios žarnos kremas	Vartoti į tiesiąją žarną

<u>Valstybė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Slovakija	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Tiesiosios žarnos tepalas	Vartoti į tiesiąją žarną
Slovakija	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Žvakutė	Vartoti į tiesiąją žarną

## **II PRIEDAS**

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR RINKODAROS  
TEISIŲ PANAIKINIMO PAGRINDAS**



## **MOKSLINĖS IŠVADOS**

### **VAISTINIŲ PREPARATŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA BUFEKSAMAKO (žr. I priedą), MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA**

Bufeksamakas yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, kuris pagal suteiktą rinkodaros teisę yra skirtas vietiniam naudojimui gydant dermatologines ir proktologines ligas:

- dermatologinės ligos

- sergant neurodermitu ir lėtine egzema pasireiškiantys odos uždegimo simptomai;
- egzema,
- niežėjimas,
- lėtinės dermatozės,
- dermatitas (lėtinis ir apyūmis),
- hiperkeratozės (lėtinės ir apyūmės);

- proktologinės ligos:

- ūminiai ir lėtiniai išangės odos uždegimo simptomai,
- išangės iplėša,
- ūmi ir lėtinė išangės egzema,
- išangės ir tiesiosios žarnos uždegiminės ligos,
- I ir II laipsnio hemorojaus simptomai.

Tepalo, kremo ir (arba) žvakučių forma gaminamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bufeksamako, rinkodaros teisės suteiktos dvylikoje ES valstybių narių (vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bufeksamako ir kurių rinkodaros teisės suteiktos ES, sąrašą žr. I priede).

2010 m. sausio 12 d. Federalinis vaistų ir medicinos prietaisų institutas, vadovaudamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsniu, paskelbė skubų įspėjimą apie pavojų, informuodamas valstybes nares, Europos vaistų agentūrą ir Europos Komisiją apie savo ketinimą panaikinti visų Vokietijoje suteiktų vietiniam naudojimui skirtų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bufeksamako, rinkodaros teises dėl padidėjusios sunkaus alerginio kontaktinio dermatito rizikos ir sąlyčio su bufeksamaku sukeliama įjautrinimo rizikos veiksnių.

Vokietijos kompetentingosios institucijos sprendimas pagrįstas daugybe leidiniuose skelbiamų straipsnių ir spontaninių pranešimų apie panaudojus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bufeksamako, prasidėjusias kontaktines alergines reakcijas, ir neseniai leidiniuose paskelbtais duomenimis apie sąlyčio su bufeksamaku sukeliama įjautrinimo atvejų dažnį bei jo rizikos veiksnius.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), vadovaudamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 107 straipsnio 2 dalimi, apsvarstė šį klausimą 2010 m. balandžio mėn. įvykusiame CHMP plenariniame posėdyje.

#### **Rizika**

Bufeksamakas naudojamas kaip nesteroidinė antiflogistinė medžiaga, taikant vietinį kelių dermatologinių ir proktologinių ligų gydymą. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą duomenų bazėse surinkta daugybė pranešimų apie panaudojus bufeksamako prasidėjusio sunkaus ir generalizuoto alerginio kontaktinio dermatito atvejus arba kai dėl jo teko hospitalizuoti pacientą. Pastaraisiais metais paskelbta įvairių įjautrinimo rizikos tyrimų.

Po rinkodaros teisių suteikimo nacionaliniu lygmeniu buvo atliktos kelios šių vaistinių preparatų peržiūros, dėl kurių padaryta preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo, pakuotės lapelio pakeitimų arba be recepto parduodamo vaistinio preparato teisinis statusas buvo pakeistas į tik pateikus receptą parduodamo vaistinio preparato teisinį statusą. Nepaisant priemonių, kurių nacionaliniu lygmeniu buvo imtasi įvairiose valstybėse narėse, ir toliau buvo gaunama pranešimų apie vietiniam naudojimui skirtų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bufeksamako, poveikį odai, ypač

kontaktines alergines reakcijas, iš kurių dalis buvo sunkios, generalizuotos arba dėl kurių teko hospitalizuoti pacientą.

Atnaujinti po vaistinio preparato pateikimo į rinką sukaupti duomenys, susiję su bufeksamako sukeliama sunkiu alerginiu kontaktiniu dermatitu, ir duomenys iš naujausio leidinyje paskelbto straipsnio šia tema (pvz., *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*) patvirtina bendrojoje bufeksamaką naudojančių pacientų populiacijoje esančią padidėjusią alerginio kontaktinio dermatito riziką. Iš papildomų duomenų apie bufeksamako sukeliamas kontaktines alergijas matyti, kad iš maždaug 40 000 pacientų, kurie buvo ištirti ant odos kljuojamu testu, 1,4 % pacientų buvo nustatytas bufeksamako sukeltas įjautrinimas. Su stipriai padidėjusia bufeksamako sukeliama įjautrinimo rizika buvo susiję šie veiksniai: egzema išangės ir lytinių organų srityje, kitų veiksnių sukeltas įjautrinimas, atopinis dermatitas, kojų egzema, moteriška lytis ir geografiniai veiksniai.

Be to, dauguma iš maždaug 450 Vokietijos nacionalinės kompetentingos institucijos nepageidaujamų reakcijų į vaistą duomenų bazėje sukauptų pranešimų apie su bufeksamaku susijusius atvejus yra susiję su odos arba imuninės sistemos nepageidaujamomis reakcijomis, įskaitant 189 kontaktinio dermatito atvejus. Kitose valstybėse narėse taip pat buvo gauta pranešimų apie tokius atvejus, dėl kurių buvo imtasi reguliavimo priemonių. Daugelyje pranešimų aprašytos sunkios generalizuotos reakcijos, dėl kurių kai kuriems pacientams reikėjo taikyti sisteminį gydymą kortikosteroidais arba juos hospitalizuoti.

Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad iš didelių epidemiologinių duomenų ir įvairiose farmakologinio budrumo duomenų bazėse sukauptų spontaninių pranešimų apie kontaktinį dermatitą skaičiaus skirtumų aiškiai matyti, kad pranešimuose apie kontaktines alergines reakcijas nurodomas gerokai mažesnis tokių reakcijų skaičius ir kad jų dažnis tikriausiai yra didesnis nei manoma.

Atsižvelgdamas į pirmiau minėtus duomenis, ypač susijusius su šių nepageidaujamų reakcijų į vaistą klinikiniais požymiais, ir juos palyginęs su gydytiniais simptomais, CHMP daro išvadą, kad nepageidaujamų reiškinių (kontaktinės alerginės egzemos) klinikiniai požymiai yra tokie patys arba labai panašūs į gydytinės ligos simptomus (o tai didina neteisingos diagnozės, pavėluotos teisingos diagnozės ir ilgesnės ligos trukmės tikimybę). Be to, kai kurios jau esančios pagal preparato indikaciją gydytinės ligos gali būti bufeksamako sukeliama įjautrinimo rizikos veiksniai. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad naudojant bufeksamaką didėja kontaktinių alerginių reakcijų rizika, o kai kuriais atvejais net ir pailgėja ligos trukmė.

Atsakymo į komiteto patvirtinto klausimų sąrašo klausimus dokumente rinkodaros teisės turėtojai pasiūlė įgyvendinti rizikos mažinimo priemones, pvz., padaryti pakeitimus preparato informaciniuose dokumentuose (nurodyti kontraindikacijas ir griežtesnius įspėjimus) ir (arba) apriboti preparato prieinamumą. Tačiau CHMP nuomone, pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka, kad būtų galima gerokai sumažinti arba išvengti kontaktinės alergijos rizikos vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra bufeksamako, gydomų pacientų populiacijose.

Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad bufeksamakas yra stiprus sensibilizatorius dideliai net ir trumpą laiką preparatą naudojančių pacientų populiacijos daliai, sukeliantis nepageidaujamas reakcijas (kontaktines alergijas, kurios kai kuriais atvejais gali būti sunkios arba generalizuotos), kurių pagal klinikinius požymius negalima atskirti nuo gydytinių ligų, todėl alergija diagnozuojama neteisingai arba diagnozuojama teisingai, bet pavėluotai ir dėl to pablogėja gydytinės ligos būklė. Be to, CHMP atkreipia dėmesį, kad jau esančios kai kurios iš pagal bufeksamako indikaciją gydytinių ligų yra bufeksamako sukeliama įjautrinimo rizikos veiksniai.

## **Naudos ir rizikos santykis**

Bufeksamakas naudojamas kaip nesteroidinė antiflogistinė medžiaga, taikant vietinį dermatologinių ir proktologinių ligų gydymą. Kontroliuojami tyrimai parodė, kad bufeksamako veiksmingumas yra mažesnis nei palyginamųjų vaistinių preparatų su veikliąja medžiaga arba nesiskiria nuo placebo. Peržiūrėjęs atlikus šiuos kontroliuojamus tyrimus gautus duomenis, CHMP laikosi nuomonės, kad duomenų, įrodančių bufeksamako veiksmingumą pagal pirmiau minėtas indikacijas, yra labai nedaug. Be to, neseniai leidiniuose paskelbti straipsniai apie kontaktinę alergiją (pvz., *Gniazdowska* (1999), *Waltermamm* (2009) patvirtino, kad bufeksamako veiksmingumas gydant odos ligas yra abejotinas.

Atnaujinti po vaistinio preparato pateikimo į rinką sukaupiti duomenys, susiję su bufeksamako sukeliama sunkiu alerginiu kontaktiniu dermatitu, ir duomenys iš neseniai leidiniuose paskelbtų straipsnių šia tema rodo, kad bufeksamako veiksmingumas yra abejotinas ir jis kelia didelę alergijos riziką.

Be to, dideli epidemiologinių duomenų ir įvairiose farmakologinio budrumo duomenų bazėse sukaupytų spontaninių pranešimų apie kontaktinį dermatitą skirtumai aiškiai rodo, kad pranešimuose apie kontaktines alergines reakcijas nurodomas gerokai mažesnis tokių reakcijų skaičius ir kad jų dažnis tikriausiai yra didesnis nei manoma.

Atsižvelgdamas į visas šias aplinkybes, CHMP padarė išvadą, kad vietiniam naudojimui skirti ir įprastomis naudojimo sąlygomis naudojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra bufeksamako, yra kenksmingi ir kad bufeksamako naudos ir rizikos santykis yra nepalankus. Todėl komitetas rekomendavo panaikinti I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros teises.

## **RINKODAROS TEISIŲ PANAIKINIMO PAGRINDAS**

Kadangi

- komitetas apsvarstė procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bufeksamako, pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį;
- apžvelgęs turimus duomenis, komitetas padarė išvadą, kad vietiniam naudojimui skirtas ir įprastinėmis naudojimo sąlygomis naudojamas bufeksamakas yra kenksmingas dėl poveikio odai ir, visų pirma, kontaktinių alerginių reakcijų, iš kurių kai kurios yra sunkios, generalizuotos arba dėl kurių reikia hospitalizuoti pacientą. Itin didelį rūpestį kelia tai, kad nepageidaujamo poveikio (kontaktinės alerginės egzemos) klinikiniai požymiai yra tokie patys arba labai panašūs į gydytiną ligos simptomus, dėl to liga diagnozuojama neteisingai, ji diagnozuojama pavėluotai ir jos gydymo trukmė pailgeja;
- komitetas atkreipė dėmesį, kad jau esančios kai kurios iš pagal bufeksamako indikaciją gydytinų ligų gali būti bufeksamako sukeliama įjautrinimo ir sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų rizikos veiksniai;
- komitetas apsvarstė įprastomis naudojimo sąlygomis naudojamo bufeksamako naudos ir rizikos santykį ir nusprendė, kad pirmiau minėta įrodymais patvirtinta kontaktinių alerginių reakcijų rizika yra nepriimtina, atsižvelgiant į tai, kad bufeksamako veiksmingumas gydant dermatologines ir proktologines ligas yra labai nedidelis. Be to, komitetas nusprendė, kad pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka, kad riziką būtų galima sumažinti iki priimtino lygmens;
- atsižvelgdamas į pirmiau minėtus duomenis, komitetas padarė išvadą, kad vietiniam naudojimui skirtų ir įprastomis naudojimo sąlygomis naudojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bufeksamako, naudos ir rizikos santykis yra nepalankus;

agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), vadovaudamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalies nuostatomis, rekomenduoja panaikinti visų I priede išvardytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bufeksamako, rinkodaros teises.