

I PIELIKUMS

**PIEŠKIRTO ZĀĻU NOSAUKUMU, ZĀĻU FORMU, STIPRUMU, LIETOŠANAS VEIDU UN
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKU SARAKSTS DALĪBVALSTĪS (EEZ)**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Austrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Uz ādas lietojama emulsija	Lietošanai uz ādas
Austrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Austrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Bulgārija	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	Supozitorijs	Rektālai lietošanai
Bulgārija	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	Rektālā ziede	Rektālai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieškirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Čehijas Republika	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	Supozitorijs	Rektālai lietošanai
Čehijas Republika	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	Rektālā ziede	Rektālai lietošanai
Francija	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Francija	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Francija	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	Krēms	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	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	Krēms	Lietošanai uz ādas
Francija	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	Krēms	Lietošanai uz ādas
Francija	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	Krēms	Lietošanai uz ādas
Ungārija	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Ungārija	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Supozitorijs	Rektālai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Itālija	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Krēms	Lietošanai uz ādas
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	Ziede	Rektālai lietošanai and Lietošanai uz ādas
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	Supozitorijs	Rektālai lietošanai
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	Ziede	Lietošanai uz ādas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</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	Supozitorijs	Rektālai lietošanai
Luksemburga	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Portugāle	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Ziede	Lietošanai uz ādas
Rumānija	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Supozitorijs	Rektālai lietošanai
Rumānija	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Rektālais krēms	Rektālai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Slovākijas Republika	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Rektālā ziede	Rektālai lietošanai
Slovākijas Republika	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Supozitorijs	Rektālai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU
ATSAUKŠANAI, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

BUFEKSAMAKU SATUROŠU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Bufeksamaks ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NSPL), kas reģistrēts šādu dermatoloģisku un proktoloģisku slimību lokālai ārstēšanai:

- Dermatoloģijā:

- lai mazinātu ādas iekaisuma simptomus neirodermatīta un hroniskas ekzēmas gadījumā;
- ekzēma;
- nieze;
- hroniska dermatoze;
- dermatīts, hronisks un subaktīvs;
- hiperkeratotiski traucējumi, hroniski un subaktīvi.

- Proktoloģijā:

- akūti un hroniski anālā apvidus ādas iekaisuma simptomi;
- anālās fisūras;
- akūta un hroniska anālā ekzēma;
- anālās atveres un taisnās zarnas iekaisuma stāvokļi;
- 1. un 2. pakāpes hemoroīdu simptomu mazināšanai.

Bufeksamaku saturošas zāles ir reģistrētas divpadsmit Eiropas Savienības dalībvalstīs ziedes, krēma un/vai supozitoriju veidā (ES reģistrēto bufeksamaku saturošu zāļu sarakstu skatīt I pielikumā).

2010. gada 12. janvārī Federālais Zāļu un medicīnisko ierīču institūts (*BfArM*) izplatīja steidzamu brīdinājuma ziņojumu, kurā informēja dalībvalstis, Eiropas Zāļu aģentūru un Eiropas Komisiju saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu par lēmumu atsaukt reģistrācijas apliecības bufeksamaku saturošām zālēm lokālai lietošanai Vācijā, jo konstatēts palielināts smaga alerģiska kontaktdermatīta risks un kontaktsensibilizācijas riska faktori, lietojot bufeksamaku.

Vācijas atbildīgās iestādes lēmums bija balstīts uz vairākām publikācijām un spontāniem ziņojumiem par kontaktalerģijas reakcijām pēc bufeksamaku saturošu zāļu lietošanas un neseniem publicētiem datiem par kontaktsensibilizācijas riska faktoriem, lietojot bufeksamaku.

CHMP izskatīja šo jautājumu saskaņā ar grozītās direktīvās 2001/83/EK 107. panta 2. punktu 2010. gada aprīļa plenārsēdes laikā.

Risks

Bufeksamaks ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis lokālai vairāku dermatoloģisku un proktoloģisku slimību ārstēšanai. Zāļu blakusparādību datu bāzēs apkopoti vairāki gadījumu ziņojumi par alerģisku kontaktdermatītu pēc bufeksamaka lietošanas, daļa gadījumu bija smagi un ģeneralizēti vai to dēļ bija nepieciešama hospitalizācija. Sensibilizācijas risks ir pētīts dažādos pēdējos gados publicētos pētījumos.

Kopš reģistrācijas apliecību izsniegšanas valstu līmenī veikti vairāki vērtējumi šīm zālēm, kuru rezultātā veiktas izmaiņas zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā vai mainīta izsniegšanas kārtība no bezrecepšu uz recepšu zālēm. Neskatoties uz dažādās dalībvalstīs valstu līmenī veiktajiem pasākumiem, lietojot bufeksamaku saturošas zāles lokālai lietošanai, aizvien konstatētas ādas reakcijas un galvenokārt kontaktalerģijas izpausmes – dažos gadījumos smagas, ģeneralizētas vai tādas, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija.

Atjaunināti pēcreģistrācijas dati par smagu alerģisku kontaktdermatītu, lietojot bufeksamaku, un nesen publicētie dati par šo jautājumu (piemēram, *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) pierāda palielināta alerģiska kontaktdermatīta risku vispārējā populācijā pacientiem, kuri lieto bufeksamaku. Papildu dati par kontaktalerģijas sastopamību pret bufeksamaku liecināja, ka no aptuveni 40 000 ar plāksteri pārbaudītiem pacientiem 1,4 % radās sensibilizācija pret bufeksamaku. Ar nozīmīgi palielinātu sensibilizācijas risku pret bufeksamaku bija saistīti šādi faktori: anogēnītāla ekzēmas lokalizācija, cita veida sensibilizācija, atopisks dermatīts, kāju ekzēma, sieviešu dzimums un ģeogrāfiskie faktori.

Turklāt lielākā daļa no aptuveni 450 gadījumu ziņojumiem, lietojot bufeksamaku, valsts atbildīgās iestādes (*BfArM*, Vācija) zāļu blakusparādību (ZBP) datu bāzē ir saistīti ar ādas vai imūnās sistēmas blakusparādībām, tostarp ir 189 kontaktdermatīta gadījumi. Par šādiem gadījumiem ziņojumi saņemti arī citās dalībvalstīs, kuru dēļ veiktas regulatīvas darbības. Daudzos ziņojumos aprakstītas masīvas, ģeneralizētas reakcijas, dažām no tām bija nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem vai hospitalizācija.

Jāņem vērā arī, ka nozīmīgās atšķirības starp epidemioloģiskiem datiem un spontāno ziņojumu skaitu par kontaktdermatītu dažādās farmakovigilances datu bāzēs skaidri liecina par nepietiekamu ziņošanu nozīmīgā apjomā un, iespējams, par nepietiekami novērtētu kontaktalerģisku reakciju biežumu.

Ņemot vērā iepriekš minētos datus un, jo īpaši šo blakusparādību klīniskās izpausmes, salīdzinot ar ārstējamiem simptomiem, *CHMP* secina, ka nevēlamo blakusparādību klīniskā aina (alerģiska kontaktekzēma) ir identiska vai ļoti līdzīga ārstējamās slimības simptomiem (kas veicina nepareizas diagnozes noteikšanu, pareizas diagnozes vēlāku noteikšanu un slimības paildzināšanos). Turklāt dažu ārstējamo slimību iepriekšēja pastāvēšana var būt riska faktors bufeksamaka izraisītai sensibilizācijai. Tādēļ *CHMP* uzskata, ka bufeksamaka iedarbība palielina kontaktalerģisku reakciju risku un dažos gadījumos pat pagarina slimības ilgumu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki savā atbildes dokumentā uz komitejas izveidoto jautājumu sarakstu ierosināja veikt tādu riska mazināšanas pasākumu kā izmaiņas zāļu aprakstā (kontrindikāciju apakšpunktā un pastiprinot brīdinājumus) un/vai ierobežot pieejamību. Tomēr *CHMP* aizvien uzskata, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nav pietiekami, lai būtiski mazinātu kontaktalerģijas risku vai izvairītos no tā pacientiem, kurus ārstē ar bufeksamaku saturošām zālēm.

Tādēļ *CHMP* uzskata, ka bufeksamaks ir spēcīgs sensibilizējošs līdzeklis lielai pacientu daļai, kuri pakļauti preparāta iedarbībai, pat pēc īslaicīgas iedarbības izraisot blakusparādības (kontaktalerģijas, dažos gadījumos smagas vai ģeneralizētas), ko klīniski nav iespējams šķirt no ārstējamām slimībām, kā dēļ tiek noteikta nepareiza diagnoze, vai pareiza alerģijas diagnoze tiek noteikta vēlu, un līdz ar to pasliktinās ārstējamās slimības gaita. Turklāt *CHMP* norāda, ka dažu minēto slimību, kas ārstējamās ar bufeksamaku, esamība ir riska faktors bufeksamaka sensibilizācijai.

Ieguvumi/risks

Bufeksamaku lieto kā nesteroīdu pretiekaisuma līdzekli lokālai dermatoloģisku un proktoloģisku slimību ārstēšanai. Kontrolētos pētījumos bufeksamakam pierādīta vajāka efektivitāte nekā aktīviem salīdzinošiem līdzekļiem vai atšķirību neesamība, salīdzinot ar placebo. Pārskatot šo kontrolēto pētījumu pierādījumus, *CHMP* uzskata, ka pierādījumi par bufeksamaka efektivitāti iepriekš minēto indikāciju gadījumā ir ļoti ierobežoti. Turklāt nesenās publikācijas par kontaktalerģiju (*piemēram, Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) apstiprināja, ka bufeksamaka efektivitāte ādas slimību ārstēšanā ir apšaubāma.

Jaunākie pēcreģistrācijas pieredzes rezultāti par smagu alerģisku kontaktdermatītu, lietojot bufeksamaku, un dati no nesenām publikācijām par šo tematu liecina, ka bufeksamakam ir apšaubāma efektivitāte saistībā ar izteiktu alerģēnisko iedarbību.

Turklāt nozīmīgās atšķirības starp epidemioloģiskiem datiem un spontāno ziņojumu skaitu par kontaktdermatītu dažādās farmakovigilances datu bāzēs skaidri liecina par nepietiekamu ziņošanu nozīmīgā apjomā un, iespējams, nepietiekami novērtētu kontaktalerģisku reakciju biežumu.

Ņemot vērā visus šos elementus, *CHMP* secināja, ka bufeksamaku saturošas zāles lokālai lietošanai parastos lietošanas apstākļos ir kaitīgas un ka bufeksamaka ieguvumu/riska attiecība nav uzskatāma par labvēlīgu. Tādēļ komiteja ieteica atsaukt reģistrācijas apliecības I pielikumā minētajām zālēm.

PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ATSAUKŠANAI

Tā kā:

- komiteja ņēma vērā saskaņā ar grozītās direktīvas 2001/83/EK 107. pantu veikto procedūru bufeksamaku saturošām zālēm;
- komiteja pēc pieejamo datu pārskatīšanas secināja, ka bufeksamaks lokālai lietošanai parastos lietošanas apstākļos ir kaitīgs lietošanai sakarā ar tā ietekmi uz ādu un jo īpaši kontaktalerģisku reakciju dēļ, kas dažos gadījumos bijuša smagas, ģeneralizētas vai to dēļ bijusi nepieciešama hospitalizācija. Īpašas bažas izraisa tas, ka nevēlamo blakusparādību klīniskā aina (alerģiska kontaktezēma) ir identiska vai ļoti līdzīga ārstējamai slimībai, un tā dēļ tiek noteikta nepareiza diagnoze vai arī pareiza diagnoze tiek noteikta novēloti un slimība ieilgst;
- komiteja ņēma vērā, ka dažu identisku ar bufeksamaku ārstējamo slimību esamība var izraisīt riska faktorus bufeksamaka izraisītai sensibilizācijai un smagām paaugstinātas jutības reakcijām;
- komiteja ņēma vērā bufeksamaka ieguvumu un riska attiecību normālos lietošanas apstākļos un uzskatīja, ka iepriekš minētais pierādītais alerģisku kontaktreakciju risks nav pieņemams, jo bufeksamaka efektivitāte dermatoloģisku un proktoloģisku slimību ārstēšanā ir ierobežota. Turklāt komiteja uzskatīja, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nav piemēroti, lai mazinātu risku līdz pieņemamam līmenim;
- ņemot vērā iepriekš minētos konstatējumus, komiteja secināja, ka bufeksamaku saturošo zāļu lokālai lietošanai ieguvumu/riska attiecība parastos lietošanas apstākļos nav labvēlīga.

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. punktu aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) iesaka atsaukt reģistrācijas apliecības visām I pielikumā minētajām bufeksamaku saturošām zālēm.