

## **ANNES I**

**LISTA TAL-ISMIJET IVVINTATI, GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI, QAWWIET TAL-  
PRODOTTI MEDIĊINALI, MNEJN JINAGHATA, U D-DETENTURI TA' L-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI (EEA)**

<b><u>Stat Membru</u></b>	<b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-sug</u></b>	<b><u>Isem Ivvinat Isem</u></b>	<b><u>Qawwa</u></b>	<b><u>Ghamla Farmaċewtika</u></b>	<b><u>Mnjen jinghata</u></b>
L-Awstrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Krema	Użu għall-gilda
L-Awstrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Emulsjoni għall- gilda	Użu għall-gilda
L-Awstrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Ingwent	Użu għall-gilda
L-Awstrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Ingwent	Użu għall-gilda
Il-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	Suppositorju	Użu għal ġor-rektum
Il-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	Ingwent għar- rektum	Użu għal ġor-rektum

<b><u>Stat Membru</u></b>	<b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-sug</u></b>	<b><u>Isem Ivvintat Isem</u></b>	<b><u>Qawwa</u></b>	<b><u>Ghamla Farmaċewtika</u></b>	<b><u>Mnjen jinghata</u></b>
Ir- Repubblika Ceka	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	Suppositorju	Użu għal ġor-rektum
Ir- Repubblika Ceka	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	Ingwent ghar- rektum	Użu għal ġor-rektum
Franza	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Krema	Użu għall-ġilda
Franza	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Krema	Użu għall-ġilda
Franza	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	Krema	Użu għall-ġilda

<b><u>Stat Membru</u></b>	<b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-sug</u></b>	<b><u>Isem Ivvintat Isem</u></b>	<b><u>Qawwa</u></b>	<b><u>Għamla Farmaċewtika</u></b>	<b><u>Mnjen jingħata</u></b>
Franza	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	Krema	Użu għall-ġilda
Franza	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	Krema	Użu għall-ġilda
Franza	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	Krema	Użu għall-ġilda
L-Ungerija	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Ingwent	Użu għall-ġilda
L-Ungerija	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Suppositorju	Użu għal ġor-rektum

<b><u>Stat Membru</u></b>	<b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-sug</u></b>	<b><u>Isem Ivvintat Isem</u></b>	<b><u>Qawwa</u></b>	<b><u>Ghamla Farmaċewtika</u></b>	<b><u>Mnjen jinghata</u></b>
L-Italja	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Krema	Użu għall-ġilda
Il-Latvja	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	Ingwent	Użu għal ġor-rektum and Użu għall-ġilda
Il-Latvja	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	Suppositorju	Użu għal ġor-rektum
Il-Litwanja	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	Ingwent	Użu għall-ġilda

<b><u>Stat Membru</u></b>	<b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-sug</u></b>	<b><u>Isem Ivvintat Isem</u></b>	<b><u>Qawwa</u></b>	<b><u>Ghamla Farmaċewtika</u></b>	<b><u>Mnjen jinghata</u></b>
Il-Litwanja	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	Suppositorju	Użu għal ġor-rektum
Il-Lussemburgu	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Krema	Użu għall-ġilda
Il-Portugall	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Ingwent	Użu għall-ġilda
Ir-Rumanija	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Suppositorju	Użu għal ġor-rektum
Ir-Rumanija	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Krema għar- rektum	Użu għal ġor-rektum

<b><u>Stat Membru</u></b>	<b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-sug</u></b>	<b><u>Isem Ivvintat Isem</u></b>	<b><u>Qawwa</u></b>	<b><u>Għamla Farmaċewtika</u></b>	<b><u>Mnjen jinghata</u></b>
Is-Slovakkja	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Ingwent ghar- rektum	Użu għal ġor- rektum
Is-Slovakkja	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Suppositorju	Użu għal ġor- rektum

**ANNEX II**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHAR-REVOKA TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ IPPREŻENATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI**



## KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

### SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI LI FIHOM BUFEXAMAC (ara Anness I)

Bufexamac hija mediċina minghajr steroidi kontra l-infjammazzjoni (NSAID) awtorizzata għat-trattament fuq il-ġilda ta' mard dermatoloġiku u proktoloġiku, kif ġej:

- Dermatoloġiku

- Għat-tnaqqis ta' sintomi infjammatorji tal-ġilda f'newrodermatite u ekżema kronika,
- ekżema,
- pruritus,
- dermatozi kronika,
- dermatozi, kronika u sotto-akuta,
- kundizzjonijiet iperkeratotiċi, kroniċi u sotto-akuti,

- Proktoloġiku

- sintomi infjammatorji anali tal-ġilda, akuti u kroniċi,
- qasma anali,
- ekżema anali akuta u kronika,
- kundizzjonijiet infjammatorji tal-anu u tar-rektu,
- għat-tnaqqis ta' sintomi ta' morliti tal-1 u t-2 grad.

Prodotti mediċinali li fihom bufexamac huma awtorizzati fi tna-x-il Stat Membru tal-UE ippreżenati bhala ingwent, krema u/jew formolazzjonijiet suppożitorji (ara Anness I għal lista ta' prodotti mediċinali li fihom bufexamac awtorizzati fl-UE).

Fit-12 ta' Jannar 2010, l-Istitut Federali għall-Mediċini u Apparat Mediku (BfArM) hareġ Twissija Rapida li tinforma lill-Istati Membri, lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini u lill-Kummissjoni Ewropea skont l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat, bl-intenzjoni tiegħu li jirrevoka l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti mediċinali kollha li fihom bufexamac għall-użu fuq il-ġilda fil-Ġermanja minhabba riskju akbar ta' dermatite allergika b'kuntatt u fatturi ta' riskju għal sensitizzazzjoni b'kuntatt għal bufexamac.

Id-deċiżjoni tal-Awtorità Kompetenti tal-Ġermanja kienet ibbazata fuq numru ta' pubblikazzjonijiet u rapporti spontani dwar reazzjonijiet allergiċi b'kuntatt wara amministrazzjoni ta' prodotti mediċinali li fihom bufexamac u pubblikazzjonijiet riċenti ta' dejta dwar l-inċidenza u l-fatturi ta' riskju għal sensitizzazzjoni b'kuntatt ta' bufexamac.

Is-CHMP ikkunsidra l-kwistjoni skont l-Artikolu 107(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat waqt il-laqgħa plenarja tas-CHMP ta' April 2010.

### **Riskju**

Bufexamac jintuza bhala sustanza antiflogistika mhux bi steroidi għat-trattament fuq il-ġilda ta' diversi mard dermatoloġiċi u proktoloġiċi. Ingabru f'bażi ta' dejta ADR, hafna rapporti ta' każijiet ta' dermatite allergika b'kuntatt wara l-użu ta' bufexamac, parzjalment serji u ġeneralizzati jew li għandhom bżonn rikoveru fl-isptar. Ir-riskju ta' sensitizzazzjoni ġie investgat f'diversi studji ippubblikati fis-snin riċenti.

Minn meta ngħataw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq, saru diversi reviżjonijiet fuq dawn il-prodotti mediċinali fuq livelli nazzjonali li wasslu għal tibdil fis-Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SPC), tikketta, fuljett ta' taġhrif, jew bidla fl-istat legali minn mediċina minghajr preskrizzjoni għal mediċina bi preskrizzjoni biss. Minkejja l-mizuri li ttiehdu fuq livell nazzjonali f'diversi Stati Membri, komplew jidhru l-effetti fuq il-ġilda u b'mod partikolari r-reazzjonijiet allergiċi b'kuntatt, li f'it minnhom kienu serji, ġeneralizzati jew li kellhom bżonn rikoveru fl-isptar, ikkawżati minn prodotti mediċinali li fihom bufexamac għal użu fuq il-ġilda.

Riżultati aġġornati tal-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq dwar id-dermatite allergika serja b'kuntatt b'bufexamac u d-dejta minn pubblikazzjoni riċenti dwar is-suġġett (eż.. *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*) jipprovdu prova għal riskju akbar ta' dermatite allergika b'kuntatt fil-popolazzjoni ġenerali ta' pazjenti li użaw bufexamac. Dejta addizzjonali dwar l-inkidenza ta' allergiji b'kuntatt ma' bufexamac urew li f'kampjun ta' madwar 40,000 pazjent li sarilhom test fuq il-ġilda, 1.4% urew sensitizzazzjoni għal bufexamac. Il-fatturi li ġejjin kienu assoċjati ma' riskju miżjud b'mod sinifikanti għal sensitizzazzjoni għal bufexamac: lokalizzazzjoni ta' ekżema anogenitali, sensitizzazzjonijiet oħrajn, dermatite atopika, ekżema tas-saqajn, sess femminili, u fatturi ġeografici.

Barra minn hekk, hafna minn madwar 450 każ irrapportat dwar bufexamac fil-baži ta' dejta tar-Reazzjonijiet Avversi tal-Mediċini (ADR) tal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti (BfArM, DE) huma fir-rigward ta' ADRs tal-ġilda jew tas-sistema immunitarja, inklużi 189 każ ta' dermatite b'kuntatt. Ġew irrapportati wkoll każijiet fi Stati Membri oħrajn li wasslu għal azzjonijiet regolatorji. Hafna rapporti iddeskrivew reazzjonijiet kbar, ġeneralizzati, li xi whud kellhom bżonn trattament sistematiku b'kortikosteroidi jew rikoveru fl-isptar.

Għandu jkun innutat ukoll li differenzi sinifikanti bejn id-dejta epidemjoloġika u n-numru ta' rapporti spontanji dwar dermatite b'kuntatt fid-diversi baži ta' dejta ta' farmakovigilanza jissuġġerixxu b'mod ċar nuqqas ta' rrapportar sinifikanti u stima probabbilment nieqsa tal-frekwenza ta' reazzjonijiet allergiċi b'kuntatt.

Fuq il-baži tad-dejta msemmija diġà, b'mod speċjali fir-rigward ta' manifestazzjoni klinika ta' dawn l-ADR s kif imqabbla mas-sintomi li qed jiġu ttrattati, is-CHMP jikkonkludi li l-istampa ta' effetti mhux mixtieqa (ekżema allergika b'kuntatt) hija identika jew simili hafna għas-simptomatoloġija tal-marda li qed tiġi kkurata (li tikkontribwixxi għal dijanjozi żbaljata, dewmien fid-dijanjozi korretta u titwil tal-marda). Barra minn hekk, l-eżistenza minn qabel ta' ċertu mard indikat għat-trattament jista' jikkostitwixxi fattur ta' riskju għal sensitizzazzjoni ta' bufexamac. Għalhekk, is-CHMP jikkunsidra li espożizzjoni għal bufexamac iżżid ir-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi b'kuntatt u saħansitra f'ċerti każijiet ittawwal it-tul tal-marda.

Miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju bħal tibdil fil-Fuljett ta' Tagħrif (kontra-indikazzjonijiet u twissijiet imsahha) u/jew restrizzjoni tad-disponibbiltà kienu proposti mill-MAHs fid-dokument ta' rispons tagħhom għal-Lista ta' Mistoqsijiet adottata mill-Kumitat. Madankollu, is-CHMP jibqa' tal-opinjoni li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju proposti mhumiex biżżejjed sabiex inaqqsu b'mod sostanzjali jew jevitaw ir-riskju ta' allergija b'kuntatt fil-popolazzjoni ta' pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali li fihom bufexamac.

Għalhekk, is-CHMP huwa tal-opinjoni li Bufexamac huwa sensitizzant qawwi fi propozjon għoli ta' pazjenti esposti anke wara użu f'termini ta' żmien qasir li jwassal għal reazzjonijiet avversi (allergiji b'kuntatt, f'ċerti każijiet serji jew ġeneralizzati) li ma jistgħux jiġu distinti b'mod kliniku mill-mard li qed jiġi kkurat u li jwassal għal dijanjozi żbaljata jew dijanjozi korretta ttardjata tal-allergija u b'hekk jiggrava l-marda li tkun qiegħda tiġi kkurata. Barra minn hekk, is-CHMP jinnota li l-eżistenza minn qabel ta' ċertu mard indikat għat-trattament b'bufexamac huma fatturi ta' riskju għal sensitizzazzjoni f'bufexamac.

## **Benefiċċju/riskju**

Bufexamac tintuża bħala sustanza antiflogistika mhux bi sterojdi għat-trattament fuq il-ġilda ta' mard dermatoloġiku u proktoloġiku. Studji b'kontroll urew effikaċja mnaqqsa ta' bufexamac minn komparaturi oħrajn jew l-ebda differenza minn placebo. Is-CHMP, b'reviżjoni tal-evidenza ta' dawn l-istudji b'kontroll, huwa tal-opinjoni li hemm biss evidenza limitata hafna dwar l-effikaċja ta' bufexamac fl-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq. Barra minn hekk, pubblikazzjonijiet riċenti dwar

allergija b'kuntatt (eż.. *Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*), ikkonfermaw li l-effikaċja ta' bufexamac f'mard tal-ġilda hija diskutibbli.

Ir-riżultati aġġornati tal-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq dwar dermatite allergika serja b'kuntatt ma' bufexamac u d-dejta minn pubblikazzjonijiet riċenti dwar is-sugġett juru li bufexamac għandha effikaċja diskutibbli f'assocjazzjoni ma' potenzjal għoli ta' allergija.

Barra minn hekk, differenzi sinifikanti bejn dejta epidemjonoloġika u n-numru ta' rapporti spontanji dwar dermatite b'kuntatt fil-bażi ta' dejta farmakoviġilanti varji juru b'mod ċar nuqqas ta' rapporti sinifikanti u nuqqas probabbli fl-istima tal-frekwenza ta' reazzjonijiet allergiċi b'kuntatt.

Wara li kkunsidra dawn l-elementi kollha, is-CHMP ikkonkluda li l-prodotti mediċinali li fihom bufexamac għall-użu fuq il-ġilda huma ta' ħsara taht kundizzjonijiet normali tal-użu, u li l-bilanċ ta' benefiċċju/riskju għal bufexamac mhux ikkunsidrat favorevoli. Għalhekk il-Kumitat irrakkomanda r-revoka tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għall-prodotti mediċinali li hemm referenza għalihom fl-Anness I.

## **RAĠUNIJIET GħAR-REVOKA TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET GħAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Billi ,

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat, għall-prodotti mediċinali li fihom bufexamac.
- Il-Kumitat ikkonkluda, wara li rreveda d-dejta disponibbli, li bufexamac għall-użu fuq il-ġilda huwa ta' ħsara taht kundizzjonijiet normali tal-użu minhabba effetti kutaneji u b'mod partikolari reazzjonijiet allergiċi b'kuntatt, li whud minnhom huma serji, ġeneralizzati jew li jehtieġu rikoveru fl-isptar. Huwa b'mod partikolari ta' thassib il-fatt li l-istampa klinika tal-effett mhux mixtieq (ekzema allergika b'kuntatt) hija identika jew simili ħafna tal-marda li qed tiġi kkurata, li twassal għal dijanjozi żbaljata, dewmien fid-dijanjozi u titwil tal-marda.
- Il-Kumitat innota li l-eżistenza minn qabel tal-mard indikat għat-trattament b'bufexamac jista' jkun fattur ta' riskju għal sensitizzazzjoni b'bufexamac u reazzjonijiet ta' ipersensittività serji.
- Il-Kumitat ikkunsidra l-bilanċ ta' benefiċċju-riskju ta' bufexamac taht kundizzjonijiet normali tal-użu u kkunsidra li r-riskju pprovat qabel ta' reazzjonijiet allergiċi ta' kuntatt mhux aċċettabbli, meta jitqies li l-effikaċja ta' bufexamac hija limitata fit-trattament ta' mard dermatoloġiku u proktoloġiku. Barra minn hekk, il-Kumitat ikkunsidra li l-miżuri proposti ta' minimizzazzjoni tar-riskju mhux addattati biex inaqqsu r-riskju għal livell aċċettabbli.
- Il-Kumitat, fid-dawl tas-sejbiet ta' hawn fuq, ikkonkluda li l-bilanċ ta' benefiċċju/riskju tal-prodotti mediċinali li fihom bufexamac għall-użu fuq il-ġilda mhux favorevoli taht kundizzjonijiet normali tal-użu.

Bi qbil mad-dispożizzjonijiet taht l-Artikolu 107(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem tal-Aġenzija (CHMP) jirrakkomanda r-revoka tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq tal-prodotti mediċinali kollha li fihom bufexamac elenkati fl-Anness I.