

**ANEXA I**

**LISTA CU DENUMIRILE INVENTATE, FORMELE FARMACEUTICE,  
CONCENTRAȚIILE PRODUSELOR MEDICAMENTOASE, CĂILE DE ADMINISTRARE  
ȘI DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ DIN STATELE MEMBRE  
(SEE)**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Cremă	Cutanată
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Emulsie cutanată	Cutanată
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Unguent	Cutanată
Austria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Unguent	Cutanată
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	Supozitor	Rectală
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	Unguent rectal	Rectală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u> <u>Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Republica Cehă	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	Supozitor	Rectală
Republica Cehă	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	Unguent rectal	Rectală
Franța	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Cremă	Cutanată
Franța	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Cremă	Cutanată
Franța	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	Cremă	Cutanată

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u> <u>Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Franța	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	Cremă	Cutanată
Franța	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	Cremă	Cutanată
Franța	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	Cremă	Cutanată
Ungaria	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Unguent	Cutanată
Ungaria	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Supozitor	Rectală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Italia	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Cremă	Cutanată
Letonia	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	Unguent	Rectală and Cutanată
Letonia	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	Supozitor	Rectală
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	Unguent	Cutanată

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</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	Supozitor	Rectală
Luxemburg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Cremă	Cutanată
Portugalia	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Unguent	Cutanată
România	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Supozitor	Rectală
România	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Cremă rectală	Rectală

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Republica Slovacia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Unguent rectal	Rectală
Republica Slovacia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Supozitor	Rectală

**ANEXA II**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU REVOCAREA AUTORIZAȚIILOR DE  
PUNERE PE PIAȚĂ PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU  
MEDICAMENTE**



## CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

### REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN BUFEXAMAC (a se vedea Anexa I)

Bufexamac este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) autorizat pentru tratamentul topic al afecțiunilor dermatologice și proctologice, după cum urmează:

- Afecțiuni dermatologice

- pentru reducerea simptomelor inflamatorii ale pielii în neurodermatită și eczema cronică,
- eczemă,
- prurit,
- dermatoze cronice,
- dermatită, cronică și subacută,
- afecțiuni hiperkeratozice, cronice și subacute,

- Afecțiuni proctologice

- simptome inflamatorii anale acute și cronice ale pielii,
- fisură anală,
- eczemă anală acută și cronică,
- afecțiuni inflamatorii ale anusului și rectului,
- pentru reducerea simptomelor de hemoroizi de gradul I și II.

Produsele medicamentoase care conțin bufexamac sunt autorizate în douăsprezece state membre UE, prezentate sub formă de unguent, cremă și/sau supozitoare (a se vedea Anexa I pentru lista produselor medicamentoase care conțin bufexamac autorizate în UE).

La 12 ianuarie 2010, Institutul federal pentru medicamente și dispozitive medicale (BfArM) a emis o alertă rapidă informând statele membre, Agenția Europeană pentru Medicamente și Comisia Europeană, în conformitate cu articolul 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, cu privire la intenția sa de a revoca autorizațiile de punere pe piață pentru toate produsele medicamentoase care conțin bufexamac pentru utilizare topică în Germania din cauza unui risc crescut de dermatită alergică de contact gravă și unor factori de risc privind sensibilizarea de contact la bufexamac.

Decizia autorității germane competente s-a bazat pe numeroase publicații și raportări spontane de reacții alergice de contact în urma administrării unor produse medicamentoase care conțin bufexamac și pe publicații recente ale datelor referitoare la incidența și factorii de risc privind sensibilizarea de contact la bufexamac.

CHMP a analizat această chestiune în conformitate cu articolul 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, în cadrul reuniunii plenare a CHMP din aprilie 2010.

#### **Riscuri**

Bufexamac se utilizează ca substanță antiflogistică nesteroidiană pentru tratamentul topic al mai multor afecțiuni dermatologice și proctologice. Numeroase cazuri raportate de dermatită alergică de contact în urma aplicării bufexamac, parțial grave și generalizate sau care necesitau spitalizare, au fost colectate în bazele de date RAM. Riscul de sensibilizare a fost investigat în diferite studii publicate în ultimii ani.

De la acordarea autorizațiilor de punere pe piață, au fost efectuate mai multe reexaminări ale acestor produse medicamentoase la nivel național, determinând modificări ale Rezumatului caracteristicilor produsului (RPC), etichetării, prospectului sau schimbarea statutului juridic din medicament eliberat fără prescripție în medicament eliberat numai pe bază de prescripție. În pofida măsurilor luate la nivel național în diferite state membre, efectele cutanate și, în special, reacțiile alergice de contact, dintre

care unele erau grave, generalizate sau necesitau spitalizare, cauzate de produse medicamentoase ce conțin bufexamac pentru utilizare topică au continuat să se producă.

Rezultatele actualizate ale experienței post-punere pe piață cu privire la dermatita alergică de contact gravă în cazul bufexamac și datele dintr-o publicație recentă pe acest subiect (de exemplu, *Schnuch A et al.: Un efect secundar frecvent și insidios: dermatita alergică de contact cauzată de bufexamac utilizat în tratamentul dermatitei. Rezultate din Rețeaua informatică a departamentelor de dermatologie (IVDK). Deutsche Medizinische Wochenschrift 2005; Vol 130; 50: 2881-2886*) oferă dovezi privind un risc crescut de apariție a dermatitei alergice de contact în rândul populației generale de pacienți care utilizează bufexamac. Date suplimentare privind incidența alergiilor de contact la bufexamac au arătat că, într-un eșantion de aproximativ 40 000 de pacienți testați prin plasturi, 1,4% au prezentat sensibilizare la bufexamac. Următorii factori au fost asociați cu un risc crescut semnificativ de sensibilizare la bufexamac: localizarea anogenitală a eczemei, alte sensibilizări, dermatita atopică, eczemă la nivelul picioarelor, sexul feminin și factori geografici.

De asemenea, cea mai mare parte din cele aproximativ 450 de cazuri raportate cu privire la bufexamac în baza de date cu reacții adverse la medicamente (RAM) a autorității naționale competente (BfArM, Germania) se referă la reacții adverse apărute la nivelul pielii sau al sistemului imunitar, incluzând 189 de cazuri de dermatită de contact. Și în alte state membre au fost raportate cazuri care au dus la acțiuni de reglementare. Numeroase raportări descriu reacții extinse și generalizate, dintre care unele au necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi sau spitalizare.

De asemenea, trebuie menționat că diferențele semnificative dintre datele epidemiologice și numărul de raportări spontane de dermatită de contact în diverse baze de date de farmacovigilență sugerează în mod clar o subraportare semnificativă și probabil subestimarea frecvenței reacțiilor alergice de contact.

Pe baza datelor menționate mai sus, în special în ceea ce privește manifestarea clinică a acestor RAM comparativ cu simptomele care trebuie tratate, CHMP concluzionează că imaginea clinică a efectelor adverse (eczemă alergică de contact) este identică sau foarte similară cu simptomatologia afecțiunii care trebuie tratată (ceea ce contribuie la stabilirea greșită a diagnosticului, întârzierea stabilirii unui diagnostic corect și prelungirea afecțiunii). De asemenea, preexistența unora din afecțiunile indicate care trebuie tratate poate constitui un factor de risc privind sensibilizarea la bufexamac. Prin urmare, CHMP consideră că expunerea la bufexamac crește riscul apariției reacțiilor alergice de contact și prelungeste chiar, în unele cazuri, durata bolii.

Măsuri de reducere la minimum a riscului, precum modificări ale informațiilor despre produs (contraindicații și atenționări accentuate) și/sau limitarea disponibilității, au fost propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în documentul lor de răspuns la lista de întrebări adoptată de comitet. Cu toate acestea, CHMP își menține avizul potrivit căruia măsurile propuse de reducere la minimum a riscului nu sunt suficiente pentru a reduce substanțial sau evita riscul de alergie de contact la populațiile de pacienți tratate cu produse medicamentoase care conțin bufexamac.

Prin urmare, CHMP consideră că Bufexamac este un puternic sensibilizator la o mare proporție de pacienți expuși chiar și în urma utilizării pe termen scurt care a dus la reacții adverse (alergii de contact, severe sau generalizate în unele cazuri) ce nu pot fi deosebite clinic de afecțiunile care trebuie tratate, ceea ce determină stabilirea unui diagnostic greșit sau stabilirea cu întârziere a diagnosticului corect de alergie și agravează, în consecință, afecțiunea care trebuie tratată. De asemenea, CHMP observă că preexistența unora din afecțiunile indicate care trebuie tratate cu bufexamac constituie un factor de risc privind sensibilizarea la bufexamac.

## **Raportul risc/beneficiu**

Bufexamac se utilizează ca substanță antiflogistică nesteroidiană pentru tratamentul topic al afecțiunilor dermatologice și proctologice. Studii controlate au demonstrat eficacitatea mai scăzută a

bufexamac față de produsele comparatoare active sau lipsa unei diferențe față de placebo. Analizând dovezile din aceste studii controlate, CHMP consideră că există dovezi extrem de limitate privind eficacitatea bufexamac în indicațiile menționate mai sus. În plus, publicații recente privind alerggia de contact (*de exemplu, Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) au confirmat că eficacitatea bufexamac în afecțiunile cutanate este discutabilă.

Rezultatele actualizate ale experienței post-punere pe piață cu privire la dermatita alergică de contact gravă în cazul bufexamac și datele dintr-o publicație recentă pe acest subiect arată că bufexamac prezintă o eficacitate discutabilă asociată cu un înalt potențial alergen.

De asemenea, diferențele semnificative dintre datele epidemiologice și numărul de raportări spontane de dermatită de contact în diverse baze de date de farmacovigilență sugerează în mod clar o supraportare semnificativă și probabil subestimarea frecvenței reacțiilor alergice de contact.

Luând în considerare toate aceste elemente, CHMP a concluzionat că produsele medicamentoase care conțin bufexamac pentru utilizare topică sunt dăunătoare în condiții normale de utilizare și că raportul risc/beneficiu pentru bufexamac nu este considerat favorabil. Prin urmare, comitetul a recomandat revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase menționate în Anexa I.

## **MOTIVE DE REVOCARE A AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Întrucât,

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin bufexamac.
- Comitetul a concluzionat, după analizarea datelor disponibile, că bufexamac pentru utilizare topică este nociv în condiții normale de utilizare din cauza efectelor cutanate și, în special, a reacțiilor alergice de contact, dintre care unele sunt grave, generalizate sau necesită spitalizare. Un motiv deosebit de îngrijorare îl constituie faptul că imaginea clinică a efectului advers (eczemă alergică de contact) este identică sau foarte similară cu afecțiunea care trebuie tratată, ceea ce contribuie la stabilirea greșită a diagnosticului, întârzierea stabilirii unui diagnostic și prelungirea afecțiunii.
- CHMP a observat că preexistența unora din afecțiunile indicate care trebuie tratate cu bufexamac poate constitui un factor de risc privind sensibilizarea la bufexamac și reacțiile de hipersensibilitate grave.
- Comitetul a analizat raportul risc/beneficiu al bufexamac în condiții normale de utilizare și a considerat inacceptabil riscul dovedit de reacții alergice de contact menționat mai sus, având în vedere că eficacitatea bufexamac este limitată în tratamentul afecțiunilor dermatologice și proctologice. De asemenea, comitetul a considerat că măsurile propuse de reducere la minimum a riscului nu sunt adecvate pentru a reduce riscurile la un nivel acceptabil.
- Având în vedere constatările de mai sus, comitetul a concluzionat că raportul risc/beneficiu al produselor medicamentoase care conțin bufexamac pentru utilizare topică nu este favorabil în condiții normale de utilizare.

În temeiul dispozițiilor articolului 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al agenției recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate produsele medicamentoase care conțin bufexamac enumerate în Anexa I.