

PRÍLOHA I

**ZOZNAM VYMYSLENÝCH NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SÍL LIEKOV, SPÔSOBOV
PODANIA A DRŽITEĽOV POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH V ČLENSKÝCH
ŠTÁTOCH (EHP)**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Krém	Dermálne použitie
Rakúsko	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Dermálna emulzia	Dermálne použitie
Rakúsko	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Masť	Dermálne použitie
Rakúsko	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Masť	Dermálne použitie
Bulharsko	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	Čapík	Rektálne použitie
Bulharsko	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	Rektálna masť	Rektálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Česká 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	Čapík	Rektálne použitie
Česká 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	Rektálna masť	Rektálne použitie
Francúzsko	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Krém	Dermálne použitie
Francúzsko	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Krém	Dermálne použitie
Francúzsko	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	Krém	Dermálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	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	Krém	Dermálne použitie
Francúzsko	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	Krém	Dermálne použitie
Francúzsko	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	Krém	Dermálne použitie
Maďarsko	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Masť	Dermálne použitie
Maďarsko	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Čapík	Rektálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Taliansko	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Krém	Dermálne použitie
Lotyšsko	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	Masť	Rektálne použitie and Dermálne použitie
Lotyšsko	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	Čapík	Rektálne použitie
Litva	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	Masť	Dermálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Litva	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	Čapík	Rektálne použitie
Luxembursko	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Krém	Dermálne použitie
Portugalsko	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Masť	Dermálne použitie
Rumunsko	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Čapík	Rektálne použitie
Rumunsko	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Rektálny krém	Rektálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Slovenská republika	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Rektálna masť	Rektálne použitie
Slovenská republika	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Čapík	Rektálne použitie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU
NA TRH PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH BUFEXAMAK (pozri prílohu I)

Bufexamak je nesteroidový protizápalový liek (NSAID) povolený na lokálnu liečbu dermatologických a proktologických ochorení:

- Dermatologické ochorenia:

- na zmiernenie zápalových symptómov kože v prípade neurodermatitídy a chronického ekzému,
- ekzém,
- pruritus,
- chronické dermatózy,
- chronická a subakútna dermatitída,
- chronické a subakútne hyperkeratotické ochorenia,

- Proktologické ochorenia:

- akútne a chronické análne zápalové symptómy kože,
- análna fyzúra,
- akútne a chronický análny ekzém,
- zápalové stavy análneho otvoru a konečníka,
- na zmiernenie symptómov hemoroidov 1. a 2. stupňa.

Lieky obsahujúce bufexamak sú povolené v dvanástich členských štátoch EÚ vo forme masti, krému a/alebo čapíkov (pozri prílohu I k zoznamu liekov obsahujúcich bufexamak povolených v EÚ).

Dňa 12. januára 2010 Spolkový inštitút pre lieky a zdravotnícke pomôcky (BfArM) vydal rýchlu výstrahu informujúcu členské štáty, Európsku agentúru pre lieky a Európsku komisiu v súlade s článkom 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení, že chce v Nemecku zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce bufexamak na lokálne použitie v dôsledku zvýšeného rizika závažnej alergickej kontaktnej dermatitídy a rizikových faktorov pre kontaktnú zvýšenú citlivosť na bufexamak.

Rozhodnutie príslušného úradu v Nemecku bolo založené na početných publikáciách a spontánnych hláseniach o kontaktných alergických reakciách po podaní liekov obsahujúcich bufexamak a nedávno publikovaných údajov o výskyte a rizikových faktoroch pre kontaktnú zvýšenú citlivosť na bufexamak.

Výbor CHMP posudzoval túto záležitosť na svojej plenárnej schôdzi v apríli 2010 v súlade s postupom odporúčaným v článku 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Riziko

Bufexamak sa používa ako nesteroidová antiflogistická látka na lokálnu liečbu niektorých dermatologických a proktologických ochorení. V databázach nežiaducich liekových reakcií sa zhromaždili mnohé hlásenia o prípadoch alergickej kontaktnej dermatitídy po aplikácii bufexamaku, ktoré boli sčasti závažné a generalizované alebo vyžadovali hospitalizáciu. Riziko zvýšenej citlivosti sa skúmalo v rôznych štúdiách publikovaných v nedávnych rokoch.

Od vydania povolení na uvedenie lieku na trh sa na vnútroštátnej úrovni uskutočnilo niekoľko prieskumov o týchto liekoch, čo viedlo k zmenám v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov, alebo k zmene právneho stavu z lieku, ktorého výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, na liek, ktorého výdaj je viazaný na lekársky predpis. Napriek opatreniam, ktoré sa uskutočnili na vnútroštátnej úrovni v rôznych členských štátoch, sa naďalej vyskytujú kožné účinky, najmä kontaktné alergické reakcie, pričom niektoré sú závažné,

generalizované alebo si vyžadujú hospitalizáciu a sú zapríčinené liekmi obsahujúcimi bufexamak na lokálne použitie.

V aktualizovaných výsledkoch skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh týkajúcich sa závažnej alergickej kontaktnej dermatitídy v dôsledku bufexamaku a v nedávno publikovaných údajoch o tejto téme (napr. *Schnuch A a kol.: Častý a nebezpečný vedľajší účinok: Alergická kontaktná dermatitída zapríčinená bufexamakom používaným pri liečbe dermatitídy. Výsledky z informačnej siete útvarov dermatológie (IVDK) (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*) sú uvedené dôkazy o zvýšenom riziku alergickej kontaktnej dermatitídy v celkovej populácii pacientov používajúcich bufexamak. Ďalšie údaje o výskyte kontaktných alergií na bufexamak to dokázali na vzorke približne 40 000 pacientov, na ktorých sa testovali náplasti, pričom 1,4 % pacientov prejavilo zvýšenú citlivosť na bufexamak. S významne zvýšeným rizikom zvýšenej citlivosti na bufexamak boli spojené nasledujúce faktory: anogenitálna lokalizácia ekzému, iná zvýšená citlivosť, atopická dermatitída, ekzém na nohách, ženské pohlavie a geografické faktory.

Väčšina z približne 450 prípadových hlásení o bufexamaku v databáze nežiaducich liekových reakcií príslušného vnútroštátneho orgánu (BfArM, DE) sa týka nežiaducich liekových reakcií kože alebo imunitného systému vrátane 189 prípadov kontaktnej dermatitídy. Takéto prípady boli hlásené tiež v iných členských štátoch, čo viedlo k regulačným krokom. V mnohých hláseniach sa opisovali silné generalizované reakcie, pričom niektoré vyžadovali systémovú liečbu kortikosteroidmi alebo hospitalizáciu.

Je tiež potrebné poznamenať, že významné rozdiely medzi epidemiologickými údajmi a počtom spontánnych hlásení o kontaktnej dermatitíde v rôznych databázach dohľadu nad liekmi jasne naznačujú významne nedostatočné podávanie hlásení a pravdepodobne podhodnotenie frekvencie kontaktných alergických reakcií.

Výbor CHMP vzhľadom na uvedené údaje, najmä čo sa týka klinického prejavu týchto nežiaducich liekových reakcií v porovnaní so symptómami, ktoré sa majú liečiť, dospel k záveru, že klinický obraz nežiaducich účinkov (kontaktný alergický ekzém) je rovnaký alebo veľmi podobný ako symptomatológia ochorenia, ktoré sa má liečiť (čo prispieva k nesprávnemu stanoveniu diagnózy, oneskoreniu určenia správnej diagnózy a predĺženiu ochorenia). Existencia niektorých indikovaných ochorení, ktoré sa majú liečiť, môže tiež predstavovať rizikové faktory pre zvýšenú citlivosť na bufexamak. Výbor CHMP preto usudzuje, že expozícia bufexamaku zvyšuje riziko výskytu kontaktných alergických reakcií a v niektorých prípadoch dokonca predlžuje ochorenie.

Držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh v dokumente odpovedí na zoznam otázok prijatých výborom CHMP navrhli opatrenia na minimalizáciu rizika, napríklad zmeny v informácii o produkte (kontraindikácie a zdôraznené upozornenia) a/alebo obmedzenie dostupnosti. Výbor CHMP však trvá na svojom názore, že navrhnuté opatrenia na minimalizáciu rizika nie sú dostatočné na podstatné zníženie alebo zabránenie rizika kontaktnej alergie v prípade skupín pacientov liečených liekmi obsahujúcimi bufexamak.

Výbor CHMP je preto toho názoru, že bufexamak je silný liek zvyšujúci citlivosť v prípade vysokého počtu pacientov vystavených dokonca krátkodobému použitiu, čo vedie k nežiaducim reakciám (kontaktné alergie, v niektorých prípadoch závažné alebo generalizované), ktoré sa nedajú klinicky odlíšiť od ochorení, ktoré má liek liečiť, čo vedie k nesprávnemu určeniu diagnózy alebo oneskorenému určeniu správnej diagnózy alergie a následne k zhoršeniu ochorenia, ktoré sa má liečiť. Výbor CHMP tiež poznamenal, že existencia niektorých indikovaných ochorení, ktoré sa majú liečiť bufexamakom, predstavuje rizikové faktory pre zvýšenú citlivosť na bufexamak.

Pomer prínosu a rizika

Bufexamak sa používa ako nesteroidová antiflogistická látka na lokálnu liečbu dermatologických a proktologických ochorení. V kontrolovaných štúdiách sa dokázala nižšia účinnosť bufexamaku, ako majú účinné porovnávacie lieky, alebo žiadny rozdiel v porovnaní s placebom. Výbor CHMP preskúmal dôkazy z týchto kontrolovaných štúdií a je toho názoru, že v prípade uvedených indikácií sa zistil len veľmi obmedzený dôkaz účinnosti bufexamaku. V nedávnych publikáciách o kontaktnej alergii (napr. *Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) sa tiež potvrdilo, že účinnosť bufexamaku pri kožných ochoreniach je sporná.

Aktualizované výsledky zo skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh týkajúce sa závažnej alergickej kontaktnej dermatitídy spôsobenej bufexamakom a údaje z nedávnych publikácií o tejto téme dokazujú, že bufexamak má spornú účinnosť a je spojený s vysokým potenciálom vzniku alergických reakcií.

Významné rozdiely medzi epidemiologickými údajmi a počtom spontánnych hlásení o kontaktnej dermatitíde v rôznych databázach dohľadu nad liekmi jasne naznačujú významne nedostatočné podávanie hlásení a pravdepodobne podhodnotenie frekvencie kontaktných alergických reakcií.

Výbor CHMP vzal do úvahy všetky tieto skutočnosti a dospel k záveru, že lieky obsahujúce bufexamak na lokálne použitie sú škodlivé za normálnych podmienok použitia a že pomer prínosu a rizika bufexamaku sa považuje za nepriaznivý. Výbor preto odporučil zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I.

ODÔVODNENIE ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky obsahujúce bufexamak,
- výbor po preskúmaní dostupných údajov dospel k záveru, že bufexamak na lokálne použitie je škodlivý za normálnych podmienok použitia v dôsledku kožných účinkov, najmä kontaktných alergických reakcií, pričom niektoré sú závažné, generalizované alebo vyžadujú hospitalizáciu; znepokojujúce je najmä to, že klinický obraz nežiaduceho účinku (kontaktný alergický ekzém) je rovnaký alebo veľmi podobný ako ochorenie, ktoré má liek liečiť, čo vedie k nesprávnemu určeniu diagnózy, oneskorenému určeniu diagnózy a k predĺženiu ochorenia,
- výbor CHMP poznamenal, že existencia niektorých indikovaných ochorení, ktoré sa majú liečiť bufexamakom, môže predstavovať rizikové faktory pre zvýšenú citlivosť na bufexamak a závažné reakcie z precitlivenosti,
- výbor vzal do úvahy pomer prínosu a rizika bufexamaku za normálnych podmienok použitia a usúdil, že uvedené dokázané riziko kontaktných alergických reakcií nie je prijateľné, pričom zohľadnil skutočnosť, že účinnosť bufexamaku je pri liečbe dermatologických a proktologických ochorení obmedzená; výbor navyše usúdil, že navrhnuté opatrenia na minimalizáciu rizík nie sú vhodné na zníženie týchto rizík na prijateľnú úroveň,
- výbor vzhľadom na uvedené zistenia dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich bufexamak na lokálne použitie nie je za normálnych podmienok použitia priaznivý.

Na základe ustanovení článku 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) odporúča zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce bufexamak uvedené v prílohe 1.