

DODATEK I

**SEZNAM IZMIŠLJENIH IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL, POTI
UPORABE ZDRAVIL IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V
DRŽAVAH ČLANICAH (EGP)**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Krema	Dermalna uporaba
Avstrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Dermalna emulzija	Dermalna uporaba
Avstrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Mazilo	Dermalna uporaba
Avstrija	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Mazilo	Dermalna uporaba
Bolgarija	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	Svečka	Rektalna uporaba
Bolgarija	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	Rektalno mazilo	Rektalna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Češka	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	Svečka	Rektalna uporaba
Češka	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	Rektalno mazilo	Rektalna uporaba
Francija	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Krema	Dermalna uporaba
Francija	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Krema	Dermalna uporaba
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	Krema	Dermalna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</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	Krema	Dermalna uporaba
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	Krema	Dermalna uporaba
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	Krema	Dermalna uporaba
Madžarska	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Mazilo	Dermalna uporaba
Madžarska	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Svečka	Rektalna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Italija	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Krema	Dermalna uporaba
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	Mazilo	Rektalna uporaba and Dermalna uporaba
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	Svečka	Rektalna uporaba
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	Mazilo	Dermalna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</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	Svečka	Rektalna uporaba
Luksemburg	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Krema	Dermalna uporaba
Portugalska	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Mazilo	Dermalna uporaba
Romunija	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Svečka	Rektalna uporaba
Romunija	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Rektalna krema	Rektalna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Slovaška	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Rektalno mazilo	Rektalna uporaba
Slovaška	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Svečka	Rektalna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA ODVZEM DOVOLJENJ ZA PROMET Z
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO BUFEKSAMAK (glejte Dodatek I)

Bufeksamak je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), odobreno za topično zdravljenje dermatoloških in proktoloških bolezni, kot so:

- dermatološke bolezni

- zmanjšanje simptomov kožnega vnetja pri nevrodermatitisu in kroničnemu ekcemu,
- ekcem,
- pruritus,
- kronične dermatoze,
- dermatitis, kronični in subakutni,
- hiperkeratotična stanja, kronična in subakutna,

- proktološke bolezni

- akutni in kronični simptomi analnega kožnega vnetja,
- analna fisura,
- akutni in kronični analni ekcem,
- vnetna stanja anusa in rektuma,
- zmanjšanje simptomov hemoroidov prve in druge stopnje.

Zdravila, ki vsebujejo bufeksamak, so odobrena v dvanajstih državah članicah EU v obliki mazila, kreme in/ali pripravkov v obliki svečk (glejte Dodatek I za seznam zdravil, vsebujočih bufeksamak, ki so odobrena v EU).

Dne 12. januarja 2010 je nemški Zvezni inštitut za zdravila in medicinske pripomočke (BfArM) izdal hitro opozorilo, s katerim je države članice, Evropsko agencijo za zdravila in Evropsko komisijo v skladu s členom 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, obvestil o svoji nameri, da želi v Nemčiji odvzeti dovoljenja za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo bufeksamak in so namenjena za topično uporabo, zaradi povečanega tveganja za hud alergijski kontaktni dermatitis in dejavnike tveganja kontaktne preobčutljivosti za bufeksamak.

Odločitev nemškega pristojnega organa je temeljila na številnih publikacijah in spontanah poročilih o kontaktnih alergijskih reakcijah po dajanju zdravil, vsebujočih bufeksamak, in nedavnih objavah podatkov o pojavnosti in dejavniki tveganja za kontaktno preobčutljivost za bufeksamak.

CHMP je proučil zadevo v skladu s členom 107(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, na plenarnem zasedanju CHMP aprila 2010.

Tveganje

Bufeksamak se uporablja kot nesteroidna antiflogistična snov za topično zdravljenje različnih dermatoloških in proktoloških bolezni. V zbirkah podatkov o neželenih učinkih so zbrana številna poročila o posameznih primerih alergijskega kontaktnega dermatitisa po uporabi bufeksamaka, ki so delno hudi in generalizirani oziroma zahtevajo hospitalizacijo. Tveganje za preobčutljivost so proučevali v različnih študijah, objavljenih v preteklih letih.

Od odobritve dovoljenj za promet dalje je bilo izvedenih več pregledov teh zdravil na nacionalni ravni, zaradi česar so bili spremenjeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje, navodilo za uporabo ter pravni status iz zdravila, ki je na voljo brez recepta, v zdravilo, ki se dobi samo na recept. Kljub sprejetim ukrepom na nacionalni ravni v različnih državah članicah so se še naprej pojavljali učinki na kožo, zlasti kontaktne alergijske reakcije (nekatero med njimi so bile hude, generalizirane ali so zahtevale hospitalizacijo) na zdravila, ki vsebujejo bufeksamak in so namenjena za topično uporabo.

Posodobljeni rezultati iz obdobja trženja zdravila s hudim alergijskim kontaktnim dermatitisom pri bufeksamaku in podatki iz nedavne publikacije na to temo (npr. *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 (Pogost in trdovraten neželen učinek: Alergijski kontaktni dermatitis kot posledica uporabe bufeksamaka pri zdravljenju dermatitisa. Rezultati informacijske mreže oddelkov za dermatologijo (IVDK). Nemški medicinski tednik) 2005; zvezek 130; 50: 2881–2886*) dokazujejo povečano tveganje za alergijski kontaktni dermatitis pri splošni populaciji bolnikov, ki uporabljajo bufeksamak. Dodatni podatki o pogostosti kontaktnih alergij na bufeksamak so pokazali, da je bila v vzorcu pribl. 40 000 z obližem testiranih bolnikov pri 1,4 % bolnikov razvidna preobčutljivost za bufeksamak. Naslednji dejavniki so bili povezani z bistveno povečanim tveganjem preobčutljivosti za bufeksamak: anogenitalni lokalizaciji ekcem, druge preobčutljivosti, atopični dermatitis, ekcem nog, ženski spol in geografski dejavniki.

Poleg tega se večina izmed približno 450 poročil o posameznih primerih bufeksamaka v zbirki podatkov o neželenih učinkih nacionalnega pristojnega organa (BfArM, DE) nanaša na neželene učinke na kožo ali na imunski sistem, vključno s 189 primeri kontaktnega dermatitisa. Tudi v drugih državah članicah so poročali o primerih, kar je privedlo do regulatornih ukrepov. V mnogih poročilih so opisovali obsežne, generalizirane reakcije, pri nekaterih od njih pa je bilo potrebno sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi ali hospitalizacija.

Poudariti je treba tudi, da bistvene razlike med epidemiološkimi podatki in številom spontanih poročil o kontaktnem dermatitisu v različnih zbirkah podatkov o farmakovigilanci jasno kažejo na bistveno premajhno pogostost poročanja in morebitno podcenjevanje pogostosti kontaktnih alergijskih reakcij.

CHMP je na podlagi zgoraj navedenih podatkov, zlasti glede kliničnih znakov teh neželenih učinkov v primerjavi s simptomi, ki jih je treba zdraviti, sklenil, da je klinična slika neželenih učinkov (kontaktnega alergijskega ekcema) enaka ali zelo podobna simptomatologiji bolezni, ki jo je treba zdraviti (kar prispeva k nepravilni diagnozi, podaljšanju časa do pravilne diagnoze in podaljšanju trajanja bolezni). Poleg tega lahko predhodni obstoj nekaterih indiciranih bolezni, ki jih je treba zdraviti, pomeni dejavnike tveganja za preobčutljivost na bufeksamak. CHMP zato meni, da izpostavljenost bufeksamaku povečuje tveganje za pojav kontaktnih alergijskih reakcij in v nekaterih primerih celo podaljša trajanje bolezni.

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so v svojem dokumentu z odgovori na seznam vprašanj, ki ga je sprejel Odbor, predlagali ukrepe za zmanjšanje tveganja, kot so spremembe podatkov o zdravilu (kontraindikacije in okrepljena opozorila) in/ali omejitve razpoložljivosti. Vendar pa CHMP vztraja pri svojem mnenju, da predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja ne zadoščajo za bistveno zmanjšanje ali preprečevanje tveganja kontaktne alergije v populacijah bolnikov, ki prejemajo zdravila, vsebujoča bufeksamak.

CHMP zato meni, da je bufeksamak močan povzročitelj preobčutljivosti, ki pri velikem deležu bolnikov (tudi pri zelo kratkotrajni izpostavljenosti) povzroči neželene učinke (kontaktne alergije, ki so v nekaterih primerih hude ali generalizirane), ki jih ni mogoče klinično razlikovati od bolezni, ki jih je treba zdraviti, kar vodi do nepravilne diagnoze ali pozne pravilne diagnoze alergije in posledično do poslabšanja bolezni, ki jo je treba zdraviti. Poleg tega je CHMP ugotovil, da predhodni obstoj nekaterih indiciranih bolezni, ki jih je treba zdraviti z bufeksamakom, pomeni dejavnike tveganja za preobčutljivost na bufeksamak.

Koristi/tveganja

Bufeksamak se uporablja kot nesteroidna antiflogistična snov za topično zdravljenje dermatoloških in proktoloških bolezni. Nadzorovane študije so dokazale, da je bufeksamak manj učinkovit od aktivnih primerjalnih zdravil oz. da med njim in placebom ni nobene razlike. CHMP po pregledu rezultatov teh nadzorovanih študij meni, da obstajajo le zelo omejeni dokazi učinkovitosti bufeksamaka pri zgoraj

navedenih indikacijah. Poleg tega so nedavne publikacije o kontaktni alergiji (*npr. Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) potrdile, da je učinkovitost bufeksamaka pri kožnih boleznih vprašljiva.

Posodobljeni rezultati iz obdobja trženja zdravila v zvezi s hudim alergijskim kontaktnim dermatitisom pri bufeksamaku in podatki iz nedavnih publikacij na to temo kažejo, da je učinkovitost bufeksamaka ob upoštevanju njegovega visokega alergenskega potenciala vprašljiva.

Poleg tega bistvene razlike med epidemiološkimi podatki in številom spontanih poročil o kontaktnem dermatitisu v različnih zbirkah podatkov o farmakovigilanci jasno kažejo na bistveno premajhno pogostost poročanja in verjetno podcenjevanje pogostosti kontaktnih alergijskih reakcij.

Ob upoštevanju vseh teh elementov je CHMP sklenil, da so zdravila, ki vsebujejo bufeksamak in so namenjena za topično uporabo, pod normalnimi pogoji uporabe škodljiva in da razmerje med koristmi in tveganji za bufeksamak ni ugodno. Odbor je zato priporočil odvzem dovoljenj za promet z zdravili, ki so navedena v Dodatku I.

PODLAGA ZA ODVZEM DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval postopek po členu 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo bufeksamak.
- Odbor je po pregledu razpoložljivih podatkov zaključil, da je bufeksamak za topično uporabo pod normalnimi pogoji uporabe škodljiv zaradi učinkov na kožo, zlasti zaradi kontaktnih alergijskih reakcij (nekateri med njimi so bile hude, generalizirane ali so zahtevale hospitalizacijo). Zlasti je zaskrbljujoče, da je klinična slika neželenih učinkov (kontaktnega alergijskega ekcema) enaka ali zelo podobna kot pri bolezni, ki jo je treba zdraviti, kar prispeva k nepravilni diagnozi, podaljšanju časa do diagnoze in podaljšanju trajanja bolezni.
- Odbor je ugotovil, da predhodni obstoj nekaterih indiciranih bolezni, ki jih je treba zdraviti z bufeksamakom, lahko pomeni dejavnike tveganja za preobčutljivost na bufeksamak in hude preobčutljivostne reakcije.
- Odbor je ocenil razmerje med koristmi in tveganji za bufeksamak pod normalnimi pogoji uporabe in menil, da zgoraj navedeno dokazano tveganje za kontaktne alergijske reakcije ni sprejemljivo, ob upoštevanju dejstva, da je učinkovitost bufeksamaka omejena le na zdravljenje dermatoloških in proktoloških bolezni. Poleg tega je Odbor štel predlagane ukrepe za zmanjšanje tveganja kot neustrezne za zmanjšanje tveganja na sprejemljivo raven.
- Odbor je na podlagi zgoraj navedenih ugotovitev zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo bufeksamak in so namenjena za topično uporabo, pod normalnimi pogoji uporabe ni ugodno.

V skladu z določbami člena 107(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji priporočil odvzem dovoljenj za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo bufeksamak in so navedena v Dodatku I.