

ANEXO I

**LISTA DOS NOMES DE FANTASIA, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS
MEDICAMENTOS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS (EEE)**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Creme	50 mg/g	Creme	Uso cutâneo
Áustria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - dermatologische Emulsion	50 mg/g	Emulsão cutânea	Uso cutâneo
Áustria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Fettsalbe	50 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Áustria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien Austria	Parfenac - Salbe	50 mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Bulgária	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	Supositório	Via rectal
Bulgária	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	Pomada rectal	Via rectal

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Répubblica Checa	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	Supositório	Via rectal
Républica Checa	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	Pomada rectal	Via rectal
França	Pierre Fabre Medicament 45 place Abel Gance 92654 Boulogne cedex France	BUFAL 5 POUR CENT, crème en tube	5 g/100 g	Creme	Uso cutâneo
França	Coopération Pharmaceutique Française Place Lucien Auvert 77020 Melun cedex France	BUFEXAMAC COOPER 5 pour cent, crème	5 g/100 g	Creme	Uso cutâneo
França	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	Creme	Uso cutâneo

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	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	Creme	Uso cutâneo
França	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	Creme	Uso cutâneo
França	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	Creme	Uso cutâneo
Hungria	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S	50mg Bufexamac (+5mg Lidocaine)/ 1g	Pomada	Uso cutâneo
Hungria	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Mastu S Forte	250mg Bufexamac, +10mg Lidocaine	Supositório	Via rectal

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Farmigea spa Via Giovan Battista Oliva 6/8 56121 PISA Italy	FANSAMAC	5 g/100 g	Creme	Uso cutâneo
Letónia	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	Pomada	Via rectal and Uso cutâneo
Letónia	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	Supositório	Via rectal
Lituânia	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	Pomada	Uso cutâneo

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Lituânia	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	Supositório	Via rectal
Luxemburgo	PF MEDICAMENT 45, Place Abel Gance 92654 Boulogne Cedex France	BUFAL	5g/100g	Creme	Uso cutâneo
Portugal	Home Products de Portugal, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 2 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Parfenac	50mg/g	Pomada	Uso cutâneo
Roménia	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN FORTE, suppository	250 mg	Supositório	Via rectal
Roménia	STADA ARZNEIMITTEL AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	PROCTOSAN, rectal cream	50 mg	Creme rectal	Via rectal

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Eslováquia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S	50 mg / 1 g	Pomada rectal	Via rectal
Eslováquia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 - 18 61118 Bad Vilbel Germany	MASTU S forte	250 mg	Supositório	Via rectal

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA
EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM BUFXAMAC (ver Anexo I)

O bufexamac é um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE) autorizado para o tratamento tópico das doenças dermatológicas e proctológicas indicadas de seguida:

- Dermatológicas

- Para reduzir os sintomas inflamatórios da pele na neurodermatite e eczema crónico,
- Eczema,
- Prurido,
- Dermatoses crónicas,
- Dermatite, crónica e subaguda,
- Patologias hiperqueratóticas, crónicas e subagudas,

- Proctológicas

- Sintomas anais inflamatórios agudos e crónicos da pele,
- Fissura anal,
- Eczema anal agudo e crónico,
- Patologias inflamatórias do ânus e recto,
- Para reduzir os sintomas das hemorróidas de 1.º e 2.º grau.

Os medicamentos que contêm bufexamac estão autorizados em doze Estados-Membros da UE nas formulações de pomada, creme e/ou supositório (ver no Anexo I a lista de medicamentos que contêm bufexamac autorizados na UE).

Em 12 de Janeiro de 2010, o Instituto Federal para Medicamentos e Dispositivos Médicos (BfArM) lançou um Alerta Rápido informando os Estados-Membros, a Agência Europeia de Medicamentos e a Comissão Europeia, nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, da sua decisão de revogar as autorizações de introdução no mercado de todos os medicamentos que contêm bufexamac para uso tópico na Alemanha, devido ao risco aumentado de dermatite alérgica de contacto grave e a factores de risco para a sensibilização de contacto ao bufexamac.

A decisão das Autoridades Competentes da Alemanha baseou-se em inúmeras publicações e notificações espontâneas de reacções alérgicas de contacto após a administração de medicamentos que contêm bufexamac e publicações recentes de dados sobre a incidência e os factores de risco para a sensibilização de contacto ao bufexamac.

O CHMP analisou a questão de acordo com o n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, no âmbito da reunião plenária do CHMP de Abril de 2010.

Risco

O bufexamac é utilizado como substância anti-inflamatória não esteróide para o tratamento tópico de diversas doenças dermatológicas e proctológicas. Foram recolhidas nas bases de dados de reacções farmacológicas adversas (RFA) inúmeras notificações de casos de dermatite alérgica de contacto após a aplicação do bufexamac, parcialmente graves e generalizados ou requerendo a hospitalização. O risco de sensibilização foi estudado em diversos estudos publicados nos últimos anos.

Desde a concessão das autorizações de introdução no mercado, foram realizadas diversas revisões destes medicamentos a níveis nacionais que levaram a alterações do Resumo das Características do Medicamento (RCM), rotulagem, folheto informativo ou a uma mudança do estatuto legal, passando de medicamentos de venda livre para medicamentos sujeitos a receita médica. Apesar de serem

tomadas medidas a nível nacional em diversos Estados-Membros, continuaram a registar-se os efeitos cutâneos referidos e, mais especificamente, as reacções alérgicas de contacto, algumas das quais graves, generalizadas ou que requeriam hospitalização, causadas por medicamentos que contêm bufexamac para uso tópico.

Resultados actualizados da experiência pós-comercialização referentes à dermatite alérgica de contacto grave com bufexamac e dados de uma publicação recente sobre esta matéria (por exemplo, *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*) proporcionam provas de um risco aumentado de dermatite alérgica de contacto na população em geral de doentes que utilizam bufexamac. Dados adicionais sobre a incidência das alergias de contacto ao bufexamac vieram mostrar que, numa amostra de cerca de 40 000 doentes testados com sistema transdérmico, 1,4 % apresentaram sensibilização ao bufexamac. Os seguintes factores foram associados a um risco significativamente aumentado de sensibilização ao bufexamac: localização anogenital do eczema, outras sensibilizações, dermatite atópica, eczema das pernas, sexo feminino e factores geográficos.

Além disso, a maior parte das cerca de 450 notificações de casos sobre o bufexamac na base de dados de Reacções Farmacológicas Adversas (RFA) das Autoridades Nacionais Competentes (BfArM, DE) dizem respeito a RFA da pele ou do sistema imunitário, incluindo 189 casos de dermatite de contacto. Foram também notificados casos noutros Estados-Membros, que levaram a acções regulamentares. Muitas notificações descreveram reacções muito extensas e generalizadas, algumas necessitando de tratamento sistémico com corticosteróides ou hospitalização.

É também necessário referir que as diferenças significativas entre os dados epidemiológicos e o número de notificações espontâneas de dermatite de contacto em diversas bases de dados de farmacovigilância sugerem claramente uma significativa subnotificação e, provavelmente, subestimativa da frequência das reacções alérgicas de contacto.

Com base nos dados previamente referidos, sobretudo relativamente às manifestações clínicas destas RFA, em comparação com os sintomas a serem tratados, o CHMP conclui que o quadro clínico dos efeitos indesejáveis (eczema alérgico de contacto) é idêntico ou muito semelhante à sintomatologia da doença a ser tratada (o que contribui para um diagnóstico errado, um atraso no diagnóstico correcto e um prolongamento da doença). Além disso, a pré-existência de algumas das doenças indicadas a serem tratadas pode constituir um factor de risco para a sensibilização ao bufexamac. Por conseguinte, o CHMP considera que a exposição ao bufexamac aumenta o risco de ocorrência de reacções alérgicas de contacto e, em alguns casos, chega mesmo a prolongar a duração da doença.

No documento de resposta à Lista de Perguntas adoptada pelo Comité, os Titulares de AIM propuseram medidas de minimização dos riscos, como alterações na Informação sobre o medicamento (contra-indicações e advertências reforçadas) e/ou restrição da disponibilidade. Contudo, o CHMP continua a considerar que as medidas de minimização dos riscos propostas não são suficientes para reduzir substancialmente ou evitar o risco de alergia de contacto em populações de doentes tratadas com medicamentos que contêm bufexamac.

Por conseguinte, o CHMP considera que o bufexamac é um potente sensibilizador numa elevada percentagem de doentes expostos, mesmo após uma utilização a curto prazo, o que leva a reacções adversas (alergias de contacto, graves ou generalizadas em alguns casos) que não se distinguem clinicamente das doenças a serem tratadas, o que conduz a um diagnóstico incorrecto ou a um diagnóstico correcto tardio da alergia e, conseqüentemente, a um agravamento da doença a ser tratada. Além disso, o CHMP refere que a pré-existência de algumas das doenças indicadas a serem tratadas com o bufexamac pode constituir um factor de risco para a sensibilização ao bufexamac.

Benefício/risco

O bufexamac é utilizado como substância anti-inflamatória não esteróide para o tratamento tópico de doenças dermatológicas e proctológicas. Estudos controlados demonstraram uma eficácia mais baixa do bufexamac relativamente aos agentes de comparação activos ou nenhuma diferença relativamente ao placebo. Depois de rever as provas obtidas nestes estudos controlados, o CHMP considera serem muito limitadas as provas da eficácia do bufexamac nas indicações supra-mencionadas. Além disso, publicações recentes sobre a alergia de contacto (*por exemplo, Gniazdowska 1999, Waltermamm 2009*) vieram confirmar que a eficácia do bufexamac nas doenças cutâneas é questionável.

Os resultados actualizados da experiência pós-comercialização relativamente à dermatite alérgica de contacto grave com o bufexamac e os dados de publicações recentes sobre esta matéria mostram que o bufexamac apresenta uma eficácia questionável, associada a um elevado potencial alergénico.

Além disso, as diferenças significativas entre os dados epidemiológicos e o número de notificações espontâneas da dermatite de contacto nas diversas bases de dados de farmacovigilância sugerem claramente uma significativa subnotificação e, provavelmente, subestimativa da frequência das reacções alérgicas de contacto.

Depois de tomar todos estes elementos em linha de conta, o CHMP concluiu que os medicamentos que contêm bufexamac para uso tópico são nocivos em condições normais de utilização e que o perfil de benefício/risco para o bufexamac não é considerado favorável. Por conseguinte, o Comité recomendou a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I.

FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, para os medicamentos que contêm bufexamac.
- Depois de rever os dados disponíveis, o Comité concluiu que o bufexamac para uso tópico é nocivo em condições normais de utilização devido a efeitos cutâneos e, mais especificamente, a reacções alérgicas de contacto, algumas das quais são graves, generalizadas ou requerem hospitalização. É especialmente preocupante o facto de o quadro clínico do efeito indesejável (eczema alérgico de contacto) ser idêntico ou muito semelhante à doença a ser tratada, o que conduz a um diagnóstico incorrecto, a um atraso no diagnóstico e a um prolongamento da doença.
- O Comité referiu que a pré-existência de algumas das doenças indicadas a serem tratadas com o bufexamac pode constituir um factor de risco para a sensibilização ao bufexamac e reacções de hipersensibilidade graves.
- O Comité avaliou o perfil de benefício-risco do bufexamac nas condições de utilização normais e considerou que o supra-mencionado risco demonstrado de reacções alérgicas de contacto não é aceitável, tendo em conta que a eficácia do bufexamac é apenas limitada no tratamento das doenças dermatológicas e proctológicas. Além disso, o Comité considerou que as medidas de minimização dos riscos propostas não são adequadas para reduzir os riscos para um nível aceitável.

- Tendo em consideração as informações acima referidas, o Comité concluiu que o perfil de benefício/risco dos medicamentos que contêm bufexamac para uso tópico é desfavorável nas condições normais de utilização.

De acordo com as disposições do número 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência recomenda a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado referentes a todos os medicamentos que contêm bufexamac referidos no Anexo I.