

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И, КОЛИЧЕСТВО НА
АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА,
ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ТЕ ПРОДУКТ/И, ЗАЯВИТЕЛ/И,
ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Австрия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Австрия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Австрия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Белгия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Белгия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Белгия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif	75 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
		Германия	transdermique/transdermales Pflaster			
Белгия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Германия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Германия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentrix 50 µ/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Германия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentrix 75 µ/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Германия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentrix 100 µ/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Италия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Италия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
		20097 Hamburg Германия				
Италия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Италия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Холандия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Холандия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Холандия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Холандия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Португалия		Helm Pharmaceuticals GmbH	Fentanilo Helm	25 µg/h	трансдермален	трансдермално

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
		Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия			пластир	приложение
Португалия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanilo Helm	50 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Португалия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanilo Helm	75 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Португалия		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanilo Helm	100 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Словения		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Словения		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Словения		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Словения		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Испания		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Испания		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Испания		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение
Испания		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Германия	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	трансдермален пластир	трансдермално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА FENTRIX И СРОДНИ ИМЕНА (ВИЖ ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Фентанил е синтетичен опиоиден аналгетик, принадлежащ към пиперидиновите производни и е химически сходен с петидин. Фентанил е 75-100 пъти по-силен от парентерален морфин. Предполага се, че аналгетичното и седативно действие на фентанил се медира главно чрез μ -опиоидните рецептори. Фентанил се предлага като интравенозен анестетик от 60-те години на миналия век. Днес фентанил е широко прилаган като анестетик и аналгетик. Фентанил има висока липидна разтворимост, което го прави подходящ за трансдермално приложение.

Технологията на трансдермалния пластир с фентанил се прилага в клиничната практика за аналгезия от 1991 г. Трансдермалните пластири се прилагат върху здрава кожа, за да се поддържа постоянен темп на навлизане на активното вещество в системното кръвообращение. Когато пластирът се постави върху кожата, лекарството се придвижва чрез дифузия в подкожните тъкани и образува резервоар. Поради това времето на полуелиминация е по-дълго, в сравнение с други пътища на въвеждане с около 17 часа за фентанил при трансдермално приложение, в сравнение със 7 часа при парентералното и транслигавичното приложение. Отделянето на лекарството от пластира се контролира без мембрана. Скоростоопределящата стъпка на лекарствената абсорбция обикновено е етапът на преминаване през кожата.

Правните основания за това заявление се отнасят до: член 10, параграф 1 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Референтният лекарствен продукт е Dorogesic 25 - 100 $\mu\text{g/h}$, (ПРУ Janssen-Cilag, Neuss, Германия).

Въпреки това възразяващите заинтересовани държави-членки смятат, че одобрението на лекарствения продукт Fentrix, трансдермален пластир, може да представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве въз основа на неклиничната и клиничната безопасност. Въпросът се отнася до координационната група за процедура по взаимно признаване и децентрализирани процедури – продукти за хуманна употреба (CMD(h)), а оценка се извършва от референтната държава-членка. Тъй като не се постига споразумение на ден 60, процедурата се отнася до CHMP. CHMP оценява документацията и наличните данни, включително и въпросите, повдигнати от възразяващите заинтересовани държави-членки.

- Неклинични въпроси

Заявителят уведомява, че са проведени само неклинични проучвания с еднократно приложение, въпреки че точка 4.2 „Тестване на кожна поносимост” на ръководството за неклинични тестове за поносимостта на лекарствени продукти (CPMP/SWP/2145/00), указва, че кожна поносимост се изследва чрез еднократни и повторни приложения и оценка на потенциала за сенсibiliзация. Основанието на заявителя е, че оценката на локалната поносимост след повторни приложения се провежда по време на проучвания с многократно приложение за биоеквивалентност при хора.

Въпреки това мнението на възразяващите държави-членки е, че помощните вещества в това заявление са качествено различни от тези в референтния лекарствен продукт и че заявителят е използвал еднослойната, вместо двуслойната версия на пластира при някои неклинични проучвания. По тези причини се твърди, че според по-горе споменатите ръководства са необходими специфични проучвания за кожно раздразнение.

С оглед оценката на приложимостта на това възражение, CHMP взема предвид следните точки:

настоящият двуслоен пластир се различава от предишната еднослойна лекарствена форма само по допълнителното поставяне на резервоарен слой. Този резервоар е поставен между слоя, влизащ в контакт с кожата (донорен слой) и външното покритие. Въпреки това, важният донорен слой има

идентичен състав както при еднослойния, така и при двуслойния пластир. По тази причина се твърди, че неклиничните проучвания с еднослойната версия също трябва да се вземат предвид при оценката на локалната поносимост.

Кожната поносимост на настоящата двуслойна версия се анализира неклинично в сравнение с референтния продукт „Dorogesic 25” при зайци, като част от фармакокинетичните проучвания А/РК 02-Р012 и А/РК 02-Р013. В проучването А/РК 02-Р013 кожните реакции се оценяват в съответствие с наличните ръководства за изследване за кожна поносимост при еднократно приложение (CPMP/SWP/2145/00) и се оценяват като незначителни реакции до слабо раздразнение както за тествания, така и за референтния пластир. Тези разкрития се потвърждават от подобните показатели за поносимост, определени в клиничните проучвания (виж по-долу).

Като цяло, неклиничната информация за местна поносимост на двуслойния пластир би трябвало да се допълни от анализ на потенциала за сенсibiliзация. Все пак основните съставки на пластира – главно две от лепилата не показват развитие на свръхчувствителност върху кожата на морски свинчета при самостоятелно изследване според ръководствата CPMP/SWP/2145/00 и ОИСП 406 (метод на Buehler). Тъй като липсата на потенциал за сенсibiliзиране на активното вещество и на всички други помощни вещества на пластира е добре известна и може да се докаже клинично (виж по-долу), не може да се очаква нова информация от допълнителни проучвания при животни.

Ръководството за неклинични проучвания за местна поносимост се развиват преди въвеждането на трансдермалните системи. В последствие, изискванията, изложени в тези регулации, се приемат по-скоро като препоръки от европейските държави-членки и заявителите в миналото, отколкото като абсолютно задължителни изисквания.

Вземайки предвид всички тези аспекти, СМНР приема твърдението, че наличните неклинични данни демонстрират в достатъчна степен сравнимата местна поносимост на Fentrix и Dorogesic. По тази причина се смята за оправдано да се приеме, че бъдещи изследвания не биха допринесли значително за тези положителни показатели за безопасност и съответно следва да се избягват поради причини, свързани с грижата за животните, каквато е общоприетата практика при други европейски процедури в миналото.

- Клинични въпроси

Местна поносимост

Заявителят уведомява, че са проведени само неклинични проучвания. Основанието за това е, че оценяването на местната поносимост след повторни приложения се провежда по време на проучвания с многократно приложение за биоеквивалентност при хора.

Заинтересованите държави-членки приемат за оправдано и етично оценяването на кожната поносимост на съдържащи опиоид трансдермални пластири като част от сравнителни проучвания на биоеквивалентността. Този подход като цяло се приема и подкрепя от другите власти в ЕС и извън него.

Възражаващите държави-членки твърдят, че въпреки, че това проучване не е нито изградено, нито насочено към оценката на показателите за поносимост, то предполага едни по-неблагоприятни показатели за безопасност на изследвания продукт.

Поради това, че понастоящем в ЕС няма налично ясно формулирано ръководство за оценката на местната поносимост на трансдермалните системи и вземайки предвид опита с разрешенията за употреба на няколко трансдермални пластири в ЕС, СМНР отбелязва, че кожната поносимост винаги е оценявана като част от фармакокинетичните проучвания. Клиничните фармакокинетични проучвания и проучванията с еднократно приложение, както и проучвания с многократно

приложение потвърждават, че Fentrix пластир като цяло се понася добре, когато се прилага на човешката кожа.

Потенциал за локално раздразнение

Първоначално заявителят предоставя данни, сравняващи нежеланите събития без статистически анализ, поради което е изискано статистическо сравнение. Използва се тестът на McNemar за изследване на това дали се наблюдават значими разлики в броя на пациентите, изпитали нежелани събития при приложение на изследвания и референтния продукт. Този тест не взема предвид развитието на събитията във времето – а само дали субектът е изпитал нежелани събития при използване на изследвания, референтния, при двата, или при нито един от продуктите.

Възразяващите държави-членки са на мнение, че резултатите от проучването трябва да се преоценят, поради това че първоначално данните за раздразнение не са оценени подходящо. По тази причина се твърди, че тези данни не могат да се използват в подкрепа на сходните показатели за безопасност, както се изисква в ръководството. От друга страна, визуалният преглед на данните предполага потенциал за по-силно кожно раздразнение.

Проучване с еднократно приложение: средният резултат за изследвания продукт е 0,39, а за референтния – 0,25.

Проучване с многократно приложение: броят на наблюдаваните кожни раздразнения над оценка 1 е 77 за изследвания продукт и 56 за референтния, при еднакъв брой (26) пациенти с кожно раздразнение.

Поради това възразяващите заинтересовани държави-членки провеждат нов статистически анализ, основан на смесен модел на логистична регресия, където вероятността да има нежелано събитие зависи едновременно от броя наблюдения и лечения (фиксиран ефект) и пациенти (като случаен ефект). Кожни реакции с оценка 1 не са включени в анализа, тъй като са много слаби и могат да се наблюдават при всеки трансдермален продукт на пазара. При използването на този модел са открити статистически значими разлики между леченията в двете проучвания (проучването с еднократно приложение и проучването с многократно приложение), а точковата оценка на съотношението на вероятностите е 8,35 при проучването с еднократно приложение и 1,45 при проучването с многократно приложение. Поради това възразяващите държави-членки смятат, че разликата е не само статистически значима, но и също така се приема за клинично значима.

Следвайки подхода на Kuss (Kuss O: Как да се използва софтуер за статистически анализ (SAS) за логистична регресия с взаимосвързани данни. SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, Paper 261-27 (2002)), заявителят преизчислява логистичния смесен модел, използвайки SAS процедура NLMIXED (SAS версия 9.1.3). Изборът на двойна крайна точка („кожна реакция > 1”) включва лечение (изследван срещу референтен продукт) и наблюдение (в часове от първоначалното приложение) като фиксирани пояснителни променливи и случаен субективен ефект. Получените резултати относно ефекта от лечението при приложение на този модел, са както следва:

Еднократно приложение: оценка на съотношение на вероятностите: 5,67, 95 % доверителен интервал [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Многократно приложение: оценка на съотношение на вероятностите: 1,41, 95 % доверителен интервал [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Оценените съотношения на вероятностите са близки до тези, докладвани от заинтересованите държави-членки, въпреки че не са абсолютно същите. Това вероятно може да се отдаде на различните алгоритми/спецификации на този модел или сходни причини. По-важното е, че заявителят възпроизвежда статистически значимия ефект на продукта за проучването с еднократно приложение ($p = 0,0371$), докато за проучването с многократно приложение разликите не са статистически значими ($p = 0,0716$).

За изясняване на клиничната значимост на тези въпроси и за оценка на значението на статистическия анализ, проведен от заинтересованите държави членки, CHMP взема предвид следните точки:

- всяко едно от проведените фармакокинетични проучвания (проучвания с еднократно приложение, както и с многократно приложение) потвърждават, че за Fentrix пластир процентът кожни раздразнения с оценка 0 (без раздразнение) и оценка 1 (минимално зачервяване, едва забележимо, оценка според ръководството за индустрията на FDA, *Кожни раздразнения и тестове за сенситизирване за генерични трансдермални продукти*) достига над 90 %. От опит се смята, че тези нива са в съответствие с резултатите от други генерични пластири с фентанил.
- в статистическия анализ, проведен от възразяващите заинтересовани държави-членки, само малък процент от случаите на кожни раздразнения, изчислени на 3,28 % (еднократно приложение)/8,46 % (многократно приложение) за Fentrix пластир и 0,64 % (еднократно дозиране)/5,93 % (многократно дозиране) за референтния пластир, са включени в оценяването на сравнимостта на показателите за безопасност. Ако може да се приеме, че оценките за раздразнение, равни на или под 1, са без клинично значение, и че повече от 90% от докладваните случаи са в границите на този приемлив интервал, следователно би било погрешно решението за потенциален сериозен риск да се основава само на малка част (под 4%(еднократно приложение) съответно 9%(многократно приложение)) от съвкупността.

Общоприета клинична теза е, че за трансдермална терапия оценка 1 за кожно раздразнение е честа и без последващо клинично значение. Поради механичното напрежение по време на отделянето на залепващия слой от повърхността на кожата, слабо раздразнение е неизбежно, поради което винаги се предизвиква слабо кожно раздразнение от многократната употреба на трансдермални пластири. Въз основа на проучванията за биоеквивалентност, Fentrix пластир доказва сравнимост с референтния лекарствен продукт, Dorogesis SMAT. Това доказва, че дори визуално наблюдаваната слабо повишена честота на кожни раздразнения очевидно няма клинично влияние върху проникването на лекарственото вещество в сравнение с референтния лекарствен продукт. Съответно, ефикасността и системната поносимост на активното вещество остават непроменени.

ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

Като се има предвид, че

- се приема за оправдано и етично изследването за кожна поносимост на съдържащи опиоид трансдермални пластири като част от сравнителни проучвания на биоеквивалентността
- трансдермалните пластири Fentrix показват добра поносимост и сравнимост с референтния лекарствен продукт Dorogesis

CHMP препоръчва издаването на разрешение за употреба, за което кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката остават съгласно окончателната версия, постигната по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III за Fentrix и сродни имена (виж Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

Валидната Кратка характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са окончателните версии, постигнати по време на процедура на Координационната група.