

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY,
KONCENTRACE, ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATELÉ A DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí</u> <u>o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Rakousko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Rakousko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Rakousko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Belgie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Belgie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Belgie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Belgie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Německo		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí</u> <u>o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
		20097 Hamburg Německo				
Německo		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Německo		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Německo		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Itálie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Itálie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Itálie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Itálie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Nizozemsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí</u> <u>o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Nizozemsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Nizozemsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Nizozemsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Portugalsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanilo Helm	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Portugalsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanilo Helm	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Portugalsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanilo Helm	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Portugalsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanilo Helm	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Slovinsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Slovinsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí</u> <u>o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
		20097 Hamburg Německo				
Slovinsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Slovinsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Španělsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdémicos EFG	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Španělsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdémicos EFG	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Španělsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdémicos EFG	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání
Španělsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Německo	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdémicos EFG	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU FENTRIX A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Fentanyl je syntetické opioidní analgetikum, které patří mezi piperidinové deriváty a je chemicky příbuzné petidinu. Fentanyl je 75–100krát účinnější než parenterálně podávaný morfin. Analgetické a sedativní působení fentanylu je zprostředkováno především pomocí μ -opioidních receptorů. Fentanyl je na trhu od 60. let jako anestetikum k intravenóznímu podávání. Dnes je fentanyl široce používán jako anestetikum a analgetikum. Je vysoce rozpustný v tucích, takže je vhodný k transdermálnímu podávání.

Technologie transdermální fentanylové náplasti je klinicky používána k analgezii od roku 1991. Transdermální náplasti jsou přikládány na neporušenou kůži, aby mohla léčivá látka vstupovat do systémového oběhu konstantní rychlostí. Jakmile je náplast přiložena na kůži, léčivo proniká do podkožních tkání a vytváří rezervoár. Proto je počasí vylučování ve srovnání s jinými způsoby podání delší, u fentanylu po transdermálním podání je to kolem 17 hodin ve srovnání se 7 hodinami po parenterálním nebo transmukózním podání látky. Uvolňování léčiva z náplasti je řízeno bez zapojení membrány. Fáze regulující rychlost absorpce léčiva je obvykle průnik kůží.

Právním základem této žádosti je čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES v platném znění. Referenčním léčivým přípravkem je Dorogesic 25–100 $\mu\text{g/hod}$ (držitelem rozhodnutí o registraci je společnost Janssen-Cilag, Neuss, Německo).

Dotčený členský stát, který vznesl námitky, se domníval, že registrace léčivého přípravku Fentrix transdermální náplast může představovat potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví z důvodu neklinické a klinické bezpečnosti. Záležitost byla předložena Koordinální skupině pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) a referenční členský stát vypracoval zprávu o hodnocení. Jelikož v průběhu 60denního postupu nebylo dosaženo dohody, byla záležitost předložena Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP). Výbor CHMP zhodnotil předložené dokumenty a dostupné údaje, včetně námitek vznesených dotčeným členským státem.

- Neklinické otázky

Žadatel potvrdil, že byly provedeny pouze neklinické studie s jednorázovým podáním navzdory skutečnosti, že oddíl 4.2 „Zkoušky kožní snášenlivosti“ Pokynů k neklinickým zkouškám snášenlivosti léčivých přípravků (CPMP/SWP/2145/00) uvádí, že kožní snášenlivost je zkoumána pomocí podání jednorázové a opakované dávky a hodnocením senzibilizačního potenciálu. Žadatel v odůvodnění uvedl, že hodnocení lokální snášenlivosti po podání opakovaných dávek bylo provedeno během vícedávkové bioekvivalenční studie u lidí.

Předmětem námitek oponujících členských států nicméně bylo, že pomocné látky v této žádosti jsou kvalitativně odlišné od pomocných látek referenčního přípravku a že žadatel použil v některých neklinických výzkumech jednovrstvou náplast místo dvouvrstvé náplasti. Bylo tudíž namítáno, že podle výše zmíněných pokynů jsou vyžadovány specifické studie kožního dráždění.

Za účelem posouzení opodstatněnosti této námítky vzal výbor CHMP v úvahu tyto body:

Současná dvouvrstvá náplast se liší od dřívější jednovrstvé formy pouze přidáním rezervoárové vrstvy. Tento rezervoár byl včleněn mezi vrstvu přicházející do kontaktu s kůží (dárcovska vrstva) a krycí fólii. Základní dárcovska vrstva má nicméně shodné složení jak u jednovrstvé, tak u dvouvrstvé náplasti. Z tohoto důvodu bylo uvedeno, že by při hodnocení lokální snášenlivosti měly být také zohledněny neklinické studie zkoumající jednovrstvou variantu.

Kožní snášenlivost stávající dvouvrstvé formy náplasti byla v neklinické analýze porovnávána s referenčním přípravkem „Dorogesic 25“ u králíků jako součást farmakokinetických studií A/PK 02-P012 a A/PK 02-P013. Ve studii A/PK 02-P013 byly kožní reakce hodnoceny v souladu se stávajícími

pokyny pro jednorázové testy kožní snášenlivosti (CPMP/SWP/2145/00) a byly ohodnoceny jako zanedbatelné až mírné podráždění, a to jak u zkoumané, tak u referenční náplasti. Tyto závěry byly potvrzeny srovnatelným profilem snášenlivosti zjištěným v klinických studiích (viz níže).

V zásadě měly být neklinické údaje o lokální snášenlivosti dvouvrstvé náplasti doplněny analýzou jejího senzibilizačního potenciálu. Při jednotlivém testování podle pokynů CPMP/SWP/2145/00 a OECD 406 (Buehlerova metoda) se ovšem ukázalo, že převládající složky náplasti – hlavně dvě z adhezivních složek – nejsou pro kůži morčat dráždivé. Jelikož je nepřítomnost jakéhokoli senzibilizačního potenciálu léčivé látky a všech ostatních pomocných látek v náplasti rovněž dobře známa a mohla být klinicky potvrzena (viz níže), nelze od dalších studií na zvířatech očekávat žádné nové informace.

Pokyny pro neklinický výzkum lokální snášenlivosti byly vytvořeny před zavedením transdermálních systémů. Požadavky stanovené v těchto pravidlech byly proto v minulosti evropskými členskými státy a žadateli považovány spíše za doporučení než za bezpodmínečné požadavky.

Výbor CHMP vzal v úvahu všechna tato hlediska a přijal argument, že dostupné neklinické údaje dostatečně prokazují srovnatelnou lokální snášenlivost přípravků Fentrix a Dorogesic. Z tohoto důvodu byl za dostačující považován předpoklad, že další výzkumy by tento příznivý bezpečnostní profil podstatně neovlivnily, a tudíž by od nich mělo být upuštěno z důvodů dobrého zacházení se zvířaty, jak se stalo v minulosti běžnou praxí v jiných evropských postupech.

- Klinické otázky

Lokální snášenlivost

Žadatel potvrdil, že byly provedeny pouze neklinické studie s jednorázovým podáním. Odůvodněním tohoto postupu byla skutečnost, že hodnocení lokální snášenlivosti po podání opakovaných dávek bylo provedeno během vícedávkové bioekvivalenční studie u lidí.

Referenční členský stát považoval hodnocení kožní snášenlivosti u transdermálních náplastí obsahujících opioid v rámci srovnávacích bioekvivalenčních studií za dostatečné a etické. Tento přístup byl všeobecně přijat a podpořen dalšími orgány Evropské unie i orgány mimo EU.

Namítající členský stát uvedl, že přestože tato studie nebyla navržena ani vybavena k hodnocení profilu snášenlivosti, její výsledky naznačují u zkoumaného přípravku horší bezpečnostní profil.

Vzhledem k tomu, že v současné době nejsou dostupné žádné výslovné pokyny EU k hodnocení lokální snášenlivosti transdermálních systémů, a vzhledem k předchozím zkušenostem s registracemi několika jiných transdermálních náplastí v EU výbor CHMP poznamenal, že kožní snášenlivost byla vždy posuzována jako součást farmakokinetických studií. Obě klinické farmakokinetické studie, jak studie s jednorázovým podáním, tak studie s více dávkami, potvrdily, že přípravek Fentrix náplast je při aplikaci na lidskou kůži obecně dobře snášen.

Potenciál lokálního dráždění

Žadatel nejprve předložil údaje porovnávací nežádoucí účinky bez jakékoli statistické analýzy a bylo vyžádáno statistické srovnání. Poté byl použit McNemarův test ke zjištění, zda byly pozorovány významné rozdíly mezi zkoumaným přípravkem a referenčním přípravkem, pokud jde o počet pacientů, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky. Tento test nebere v úvahu časový vývoj příhod, ale pouze to, zda subjekt trpěl nežádoucím účinkem po podání zkoumaného či referenčního přípravku, nebo obou přípravků, či ani jednoho přípravku.

Namítající členský stát byl toho názoru, že výsledky studie je třeba znovu analyzovat, neboť údaje o dráždění nebyly náležitě vyhodnoceny. Byl tedy vznesen argument, že tyto výsledky nemohou být použity jako výsledky potvrzující shodnost bezpečnostního profilu, jak je požadováno v pokynech. Vizuální inspekce údajů naopak naznačovala horší potenciál kožní dráždivosti.

Studie s jednou dávkou: průměrné skóre bylo 0,39 pro zkoumaný přípravek a 0,25 pro referenční přípravek.

Studie s více dávkami: počet pozorování kožní dráždivosti nad hodnotou skóre 1 byl 77 pro zkoumaný přípravek a 56 pro referenční přípravek u stejného počtu (26) subjektů s kožní dráždivostí.

Namítající dotčený členský stát tedy provedl novou statistickou analýzu založenou na smíšeném modelu logistické regrese, kde pravděpodobnost výskytu nežádoucího účinku závisela jak na počtu pozorování a léčebných postupů (neměnný vliv), tak subjektů (náhodný vliv). Kožní reakce s hodnotou skóre 1 nebyly do analýzy zahrnuty, protože jde o velmi mírné reakce a vyskytují se při použití jakéhokoli transdermálního přípravku, který je na trhu. Při použití tohoto modelu se vyskytly statisticky významné rozdíly mezi léčbami v obou studiích (studie s jednou dávkou a studie s více dávkami), přičemž odhad poměru šancí byl 8,35 ve studii s jednou dávkou a 1,45 ve studii s více dávkami. Namítající členský stát byl proto toho názoru, že rozdíl nebyl jenom statisticky významný, ale že jej lze rovněž považovat za klinicky relevantní.

Podle Kussova přístupu (Kuss, O.: Jak použít SAS k logistické regresi se souvztažnými údaji. SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, spis 261–27 (2002)) žadatel přepočítal smíšený logistický model za použití postupu SAS NLMIXED (SAS verze 9.1.3). Zvolil dvojčlenný výstup („kožní reakce > 1“) zahrnující léčbu (zkoumaná oproti referenční) a pozorování (v hodinách od prvního podání) jako fixní vysvětlující proměnné a nahodilý vliv subjektu. Výsledky, které žadatel obdržel pro léčebný efekt při použití tohoto modelu, jsou následující:

Jednorázové podání: Odhad poměru šancí: 5,67; 95 % CI [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Vícenásobné podání: Odhad poměru šancí: 1,41; 95 % CI [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Odhady poměru šancí se blíží hodnotám uvedeným namítajícím dotčeným členským státem, přestože nejsou úplně totožné. To lze pravděpodobně přisoudit rozdílným algoritmům/specifikacím modelu nebo obdobným důvodům. Důležitější je, že žadatel zopakoval statisticky významný účinek přípravku pro studii s jednorázovým podáním ($p = 0,0371$), zatímco pro studii s více dávkami nebyly rozdíly statisticky významné ($p = 0,0716$).

Pro objasnění klinického významu těchto záležitostí a zhodnocení významnosti statistické analýzy provedené dotčeným členským státem zvážil výbor CHMP tyto body:

- Všechny klinické farmakokinetické studie (s jednorázovým i vícenásobným podáním) potvrdily, že pro přípravek Fentrix náplast dosáhlo procento skóre kožního dráždění 0 (žádné dráždění) a skóre 1 (minimální erytém, sotva patrný, hodnocení podle pokynů FDA pro průmysl, *Kožní dráždění a zkoušky senzibilizace generických transdermálních přípravků*) více než 90 %. Na základě zkušenosti se dospělo k závěru, že tyto hodnoty jsou v dostatečném souladu s výsledky jiných fentanylových generických náplastí.
- Ve statistické analýze provedené namítajícím dotčeným členským státem bylo do hodnocení srovnatelnosti profilu bezpečnosti zahrnuto pouze malé procento výskytu kožního dráždění, vypočítané jako 3,28 % (u jednorázových podání) / 8,46 % (u vícenásobných podání) pro přípravek Fentrix náplast a 0,64 % (u jednorázových podání) / 5,93 % (u vícenásobných podání) pro referenční náplast. Pokud lze souhlasit s tím, že skóre dráždění v hodnotě nebo pod hodnotou 1 je bez klinického významu a že více než 90 % hlášeného výskytu je v tomto přípustném rozpětí, bylo by chybou zakládat rozhodnutí o potenciálním riziku pouze na malé části (méně než 4 % (jednorázová podání) nebo 9 % (vícenásobná podání)) daného celku.

Je přijatou klinickou realitou, že skóre kožního dráždění u transdermální léčby v hodnotě 1 je běžné a bez dalšího klinického významu. Kvůli mechanickému namáhání během snímání adhezivní vrstvy z kůže je dráždění nevyhnutelné; opakovaným použitím transdermálních náplastí je tedy vždy vyvoláno mírné kožní dráždění. Na základě bioekvivalenčních studií byla potvrzena srovnatelnost přípravku Fentrix náplast s referenčním léčivým přípravkem Dorogesic SMAT. To potvrzuje, že

dokonce vizuálně pozorovaný mírně zvýšený výskyt kožní dráždivosti nemá zřejmě žádný další vliv na průchodnost léčivé látky, pokud je srovnávána s referenčním léčivým přípravkem. Účinnost a systémová snášenlivost léčivé látky tedy zůstávají beze změn.

ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že

- hodnocení kožní snášenlivosti u transdermálních náplastí obsahujících opioid v rámci srovnávacích bioekvivalenčních studií bylo považováno za dostatečné a etické,
- přípravek Fentrix transdermální náplast se ukázal jako dobře snášený a srovnatelný s referenčním léčivým přípravkem Dorogesic,

výbor CHMP doporučil, aby přípravku Fentrix a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I) bylo uděleno rozhodnutí o registraci. Znění souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací, jsou i nadále konečné verze, ke kterým se dospělo v průběhu postupu koordinační skupiny, a jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Platný Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečnými verzemi dosažitelnými v průběhu procesu Koordinační skupiny.