

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES, TITULAR DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Bélgica		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Bélgica		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Bélgica		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Bélgica		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Alemania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Alemania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Alemania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Alemania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasia</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Países Bajos		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Países Bajos		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Países Bajos		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanilo Helm	25 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanilo Helm	50 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanilo Helm	75 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanilo Helm	100 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Eslovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Eslovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Eslovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
Eslovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
España		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
España		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
España		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica
España		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemania	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	Parche Transdérmico	Vía Transdérmica

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE FENTRIX Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

El fentanilo es un analgésico opioide sintético que pertenece a los derivados de la piperidina y está químicamente emparentado con la petidina. Es entre 75 y 100 veces más potente que la morfina administrada por vía parenteral. El efecto analgésico y sedante del fentanilo podría estar mediado principalmente por los receptores opioideos μ . El fentanilo se comercializa como anestésico intravenoso desde los años sesenta y en la actualidad su uso está muy extendido como anestésico y analgésico. Es muy liposoluble, lo que le hace adecuado para administración transdérmica.

Los parches transdérmicos de fentanilo se utilizan en la práctica clínica como analgésico desde 1991. Los parches transdérmicos se aplican sobre la piel intacta para que liberen el principio activo a la circulación sistémica a una velocidad constante. Tras su aplicación sobre la piel, el medicamento se difunde en los tejidos subcutáneos y forma un reservorio. Por consiguiente, la semivida de eliminación es más prolongada que la observada con otras vías de administración, siendo de unas 17 horas con el fentanilo transdérmico y de unas 7 horas con el fentanilo administrado por vía parenteral o a través de la mucosa. La liberación del medicamento contenido en el parche se controla sin membrana. El paso que controla la velocidad de absorción suele ser la permeación a través de la piel.

Esta solicitud tiene como fundamento jurídico el apartado 1 del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. El medicamento de referencia es Dorogesic 25 - 100 $\mu\text{g/h}$ (MAH Janssen-Cilag, Neuss, Alemania).

Los Estados miembros afectados (EMA) contrarios a la autorización consideraron que la autorización del medicamento Fentrix, parche transdérmico podía representar un grave riesgo potencial para la salud pública por motivos de seguridad no clínica y clínica. El asunto se remitió al CMD(h) y el Estado miembro de referencia (EMR) evaluó la cuestión. Dado que en el día 60 no se había alcanzado ningún acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP, que evaluó el expediente y los datos disponibles, incluidas las cuestiones planteadas por los EMA contrarios a la autorización.

- Cuestiones no clínicas

El solicitante reconoció que sólo había realizado estudios no clínicos de dosis únicas, a pesar de que en la sección 4.2 «Pruebas de tolerancia dérmica» de la nota orientativa CPMP/SWP/2145/00 (*Note for Guidance on Non-clinical Tolerance Testing of Medicinal Products*) se establece que la tolerancia dérmica debe determinarse mediante la administración de dosis únicas y repetidas, y la consiguiente evaluación del potencial de sensibilización. La justificación del solicitante se basó en que la tolerancia local tras la administración de dosis repetidas se había evaluado ya en el estudio de la bioequivalencia de dosis repetidas en seres humanos.

Sin embargo, los Estados miembros (EM) contrarios a la autorización alegaron que los excipientes en esta solicitud eran cualitativamente diferentes a los del producto de referencia y que el solicitante había utilizado la versión monocapa en lugar de la versión bicapa del parche en algunas investigaciones no clínicas. Pensaban, por tanto, que era necesario realizar estudios específicos de irritación cutánea siguiendo las directrices antes mencionadas.

Para evaluar si esta objeción era pertinente, el CHMP tuvo en cuenta los puntos siguientes:

El parche bicapa actual se diferencia de la anterior formulación monocapa únicamente en la inserción adicional de una capa de reservorio. Este reservorio se introdujo entre la capa en contacto con la piel que contiene el principio activo y la lámina de refuerzo. No obstante, la capa fundamental que contiene el principio activo tiene la misma composición en los parches monocapa que en los parches bicapa. Por este motivo, se alegó que en la evaluación de la tolerabilidad local debían tenerse también en cuenta los estudios no clínicos de la versión monocapa.

La tolerabilidad cutánea de la formulación actual del parche bicapa se analizó en estudios no clínicos en comparación con el producto de referencia «Dorogesic 25» en conejos dentro de los estudios farmacocinéticos A/PK 02-P012 y A/PK 02-P013. En el estudio A/PK 02-P013, se evaluaron las reacciones cutáneas de conformidad con las directrices existentes para las pruebas de tolerabilidad cutánea de dosis únicas (CPMP/SWP/2145/00) y se consideró que el efecto irritante era insignificante o leve, tanto con el parche estudiado como con el parche de referencia. Estos resultados han sido corroborados por el perfil de tolerabilidad similar observado en los estudios clínicos (véase más adelante).

En principio, los datos no clínicos sobre la tolerancia local del parche bicapa tendrían que haberse complementado con un análisis del potencial de sensibilización. Sin embargo, los componentes principales del parche —sobre todo dos de los adhesivos— no provocaron sensibilización en la piel de cobayas expuestas cuando se analizaron por separado siguiendo las directrices de CPMP/SWP/2145/00 y OECD 406 (método de Buehler). La ausencia de potencial de sensibilización del principio activo y de todos los excipientes del parche está constatada y pudo confirmarse clínicamente (véase más adelante), por lo que no es razonable esperar que pueda obtenerse nueva información en estudios adicionales realizados en animales.

Las directrices aplicables a las investigaciones no clínicas de la tolerancia local se elaboraron antes de la introducción de los sistemas transdérmicos. En consecuencia, los requisitos establecidos en dichas directrices se han tomado más bien como recomendaciones para los Estados miembros y los solicitantes en el pasado que como requisitos absolutos.

Tras considerar todos estos aspectos, el CHMP aceptó el argumento de que los datos no clínicos disponibles eran suficientes para demostrar que la tolerabilidad local de Fentrix y Dorogesic es equivalente. Por consiguiente, era razonable suponer que las investigaciones adicionales no añadirían nada importante a ese perfil de seguridad favorable y, en consecuencia, que debían evitarse en aras del bienestar de los animales, como ha sido práctica habitual en otros procedimientos europeos en el pasado.

- Cuestiones clínicas

Tolerancia local

El solicitante reconoció que sólo se habían realizado estudios no clínicos de dosis únicas. La justificación se basó en que la tolerancia local tras la administración de dosis repetidas se había evaluado ya en el estudio de la bioequivalencia de dosis repetidas en seres humanos.

El EMR consideró razonable y ético que se evaluara la tolerabilidad cutánea de los parches transdérmicos que contienen opioides como parte de los estudios comparativos de biodisponibilidad. Este planteamiento ha sido generalmente aceptado y apoyado también por otras autoridades de la UE y de países extracomunitarios.

Los EM contrarios a la autorización alegaron que si bien ese estudio no se había diseñado para evaluar el perfil de tolerabilidad ni tenía la potencia suficiente para ello, sus resultados indicaban un perfil de seguridad del producto investigado menos favorable.

Al no existir actualmente directrices específicas de la UE para la evaluación de la tolerabilidad local de los sistemas transdérmicos, y teniendo en cuenta la experiencia previa con las autorizaciones de comercialización de otros parches transdérmicos en la UE, el CHMP destacó el hecho de que la tolerabilidad cutánea se hubiera evaluado siempre dentro de los estudios farmacocinéticos. Los estudios de farmacocinética clínica, tanto de dosis únicas como de dosis repetidas, han confirmado que el parche Fentrix es generalmente bien tolerado cuando se aplica a la piel humana.

Potencial de irritación local

En un principio, el solicitante presentó los datos que comparaban los acontecimientos adversos, pero sin ningún análisis estadístico, por lo que se solicitó una comparación estadística. Entonces realizó la prueba de McNemar para determinar la presencia o ausencia de diferencias significativas entre el

producto en investigación y el de referencia en cuanto al número de pacientes que presentaban acontecimientos adversos. En esta prueba no se tuvo en cuenta la evolución temporal de los acontecimientos, sino únicamente si el sujeto presentaba acontecimientos adversos con el producto en investigación, con el producto de referencia, con ambos o con ninguno.

Los EM contrarios a la autorización consideraron necesario que se volvieran a analizar los resultados del estudio, puesto que inicialmente no se habían evaluado correctamente los datos sobre irritación. Por tanto, argumentaron que estos datos no podían utilizarse para respaldar un perfil de seguridad similar al exigido en las directrices. Todo lo contrario, la inspección visual indicaba un mayor potencial de irritación cutánea.

Estudio de dosis únicas: la puntuación media fue de 0,39 para el producto en investigación y de 0,25 para el de referencia.

Estudio de dosis repetidas: el número de episodios de irritación cutánea por encima de 1 punto fue de 77 con el producto en investigación y de 56 con el producto de referencia, para el mismo número de sujetos (26) con irritación cutánea.

Por consiguiente, los EMA contrarios a la autorización realizaron un nuevo análisis estadístico basado en un modelo mixto de regresión logística, en el cual la probabilidad de presentar un AA dependía tanto del número de observaciones y del tratamiento (efectos fijos) como del sujeto (efecto aleatorio). En este análisis no se incluyeron las reacciones cutáneas con una puntuación igual a 1, ya que eran muy leves y podían observarse con cualquier producto transdérmico disponible en el mercado. Cuando se aplicó este modelo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en ambos estudios (el de dosis únicas y el de dosis repetidas), y el valor estimado puntual de la razón de riesgos instantáneos fue de 8,35 en el estudio de dosis únicas y de 1,45 en el de dosis repetidas. Por consiguiente, los EM contrarios a la autorización opinaron que la diferencia no sólo era estadísticamente significativa, sino también clínicamente relevante.

Con la aplicación del método de Kuss (Kuss O: *How to use SAS for logistic regression with correlated data*, SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, Paper 261-27 (2002)), el solicitante volvió a calcular el modelo logístico mixto utilizando el procedimiento NLMIXED de SAS (SAS Versión 9.1.3). Se eligió un criterio de valoración binario («reacción cutánea > 1») y se incluyeron el tratamiento (producto en investigación frente al producto de referencia) y la observación (en horas desde la primera administración) como variables explicativas fijas y un efecto aleatorio del sujeto. Los resultados obtenidos por el solicitante con este modelo en cuanto al efecto del tratamiento fueron los siguientes:

Dosis única: estimación de la RRI: 5,67; IC del 95 % [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Dosis repetidas: estimación de la RRI: 1,41, IC del 95 % [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Las RRI estimadas se aproximan a las comunicadas por los EMA contrarios a la autorización, aunque no son exactamente idénticas. La diferencia podría atribuirse a los diferentes algoritmos/especificaciones del modelo o a razones similares. Lo más importante es que el solicitante reprodujo el efecto estadísticamente significativo del producto en el estudio de dosis únicas ($p = 0,0371$), mientras que en el estudio de dosis repetidas las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,0716$).

Para aclarar la relevancia clínica de estas cuestiones y evaluar la importancia del análisis estadístico realizado por los EMA, el CHMP consideró los siguientes aspectos:

- Todos los estudios de farmacocinética clínica (de dosis únicas y repetidas) confirmaron que, con el parche de Fentrix, el porcentaje de puntuaciones de irritación cutánea iguales a 0 (ausencia de irritación) o a 1 (eritema mínimo, apenas perceptible, puntuación conforme a la Directriz de la FDA para la industria sobre los análisis de irritación y sensibilización cutáneas de productos transdérmicos genéricos) superaba el 90%. Teniendo en cuenta la experiencia previa, estos valores

se consideraron muy en consonancia con los resultados obtenidos con otros parches genéricos de fentanilo.

- En el análisis estadístico realizado por los EMA contrarios a la autorización, sólo se consideró un pequeño porcentaje de incidencias de irritación cutánea, aproximadamente del 3,28% (dosis única) y 8,46% (dosis repetidas) para el parche de Fentrix y del 0,64% (dosis única) y 5,93% (dosis repetidas) para el parche de referencia, en la evaluación de la comparabilidad del perfil de seguridad. Si se admite que las puntuaciones de la irritación iguales o inferiores a 1 carecen de relevancia clínica y que más del 90% de las incidencias notificadas están claramente dentro de este intervalo aceptado, sería un error que la decisión sobre un riesgo potencial grave se basara sólo en una pequeña parte (menos del 4% (dosis única) y del 9% (dosis repetidas), respectivamente) de los casos ocurridos.

Una realidad clínica aceptada es que, con el tratamiento transdérmico, la puntuación de irritación cutánea igual a 1 es frecuente y carece de relevancia clínica. Debido al estrés mecánico que se produce al retirar la lámina adhesiva de la superficie exterior de la piel, la irritación es inevitable; por consiguiente, siempre se observa una ligera irritación cutánea con el uso repetido de parches transdérmicos. Basándose en los estudios de bioequivalencia, se ha confirmado que los parches de Fentrix son equivalentes al medicamento de referencia, Dorogesic SMAT. Esto demuestra que incluso el ligero aumento de la incidencia de irritación cutánea, determinada mediante inspección visual, carece obviamente de influencia en la permeabilidad del principio activo, si se compara con el medicamento de referencia. Por tanto, la eficacia y la tolerabilidad sistémica del principio activo no resultan afectadas.

MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

Considerando

- que se estimó razonable y ético evaluar la tolerabilidad cutánea de los parches transdérmicos que contienen opioides como parte de los estudios comparativos de biodisponibilidad,
- que se demostró que el parche transdérmico de Fentrix es bien tolerado y equiparable al medicamento de referencia Dorogesic,

el CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en el Anexo III de la documentación de Fentrix y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

El resumen de las características de Producto, etiquetado y prospecto de envase válidos, son las versiones finales alcanzadas durante el procedimiento, por el Grupo de Coordinación.