

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTOS, DO REQUERENTES E TITULARES DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Áustria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Áustria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Áustria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Bélgica		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Bélgica		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Bélgica		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Bélgica		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Alemanha		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Alemanha		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Alemanha		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Itália		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Itália		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Itália		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Itália		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Países Baixos		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Países Baixos		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Países Baixos		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanilo Helm	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanilo Helm	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanilo Helm	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanilo Helm	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Eslovénia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Eslovénia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Eslovénia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Eslovénia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Espanha		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Espanha		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Espanha		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica
Espanha		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Alemanha	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	Sistema transdérmico	Via transdérmica

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DO PARECER FAVORÁVEL

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE FENTRIX E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O fentanilo é um analgésico opióide sintético que pertence ao grupo dos derivados da piperidina e está quimicamente relacionado com a petidina. O fentanilo é 75-100 vezes mais potente do que a morfina parentérica. Supõe-se que a acção analgésica e sedativa do fentanilo seja principalmente mediada pelos receptores μ -opióides. O fentanilo é comercializado como anestésico iv desde a década de 1960. Actualmente, o fentanilo é amplamente utilizado como anestésico e analgésico. O fentanilo apresenta uma elevada solubilidade em lípidos, o que o torna adequado para administração transdérmica.

A tecnologia dos sistemas transdérmicos de fentanilo tem sido utilizada clinicamente para a analgesia desde 1991. Os sistemas transdérmicos são aplicados na pele intacta, proporcionando uma taxa constante de penetração da substância activa na circulação sanguínea. Uma vez aplicado o sistema transdérmico na pele, o medicamento difunde-se no tecido subcutâneo e forma um reservatório. Por conseguinte, a semi-vida de eliminação é mais longa quando comparada com a de outras vias de administração, sendo de aproximadamente 17 h para o fentanilo após administração transdérmica, em comparação com 7 h para a administração parentérica e transmucosa do fármaco. A libertação do medicamento do sistema transdérmico é controlada sem membrana. A etapa que controla a velocidade de absorção do fármaco é habitualmente a permeação através da pele.

O presente pedido é efectuado ao abrigo da seguinte base jurídica: artigo n.º 1 do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. O medicamento de referência é o Dorogesic 25 – 100 μ g/h, (TAIM: Janssen-Cilag, Neuss, Alemanha).

No entanto, o Estado-Membro Envolvido (EME) que levantou objecções considerou que a autorização do medicamento Fentrix, sistema transdérmico, pode representar um potencial risco grave para a saúde pública, com base na segurança não clínica e clínica. A questão foi remetida para o CMD(h), tendo o Estado-Membro de Referência (EMR) realizado uma avaliação. Dado que ao Dia 60 não se tinha chegado a acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP. O CHMP avaliou o dossiê e os dados disponíveis, incluindo as questões levantadas pelos EME discordantes.

- Questões não clínicas

O Requerente reconheceu que apenas foram efectuados estudos não clínicos de dose única, apesar de na secção 4.2 “Testes de tolerância dérmica” da Norma Orientadora dos testes de tolerância não clínicos de medicamentos (*Note for Guidance on Non-clinical Tolerance Testing of Medicinal Products* – CPMP/SWP/2145/00) se indicar que a tolerância dérmica é testada pela administração de dose única e de doses repetidas e por uma avaliação do potencial de sensibilização. A justificação do Requerente foi de que a avaliação da tolerância local após administração de doses repetidas tinha sido efectuada durante o estudo de bioequivalência de doses múltiplas em seres humanos.

No entanto, os Estados-Membros (EM) que levantaram objecções consideraram que os excipientes no presente pedido são qualitativamente diferentes dos do medicamento de referência e que o Requerente tinha utilizado uma versão de camada única em vez da versão de camada dupla do sistema transdérmico em algumas das investigações não clínicas. Por conseguinte, argumentou-se que são necessários estudos específicos de irritação dérmica, em conformidade com a norma orientadora acima mencionada.

De modo a avaliar a aplicabilidade desta objecção, o CHMP teve em consideração os pontos subsequentes:

O sistema transdérmico actual com duas camadas é diferente da formulação anterior de camada única exclusivamente pela adição de uma camada de reservatório. Este reservatório foi introduzido entre a camada exposta à pele (camada dadora) e a película traseira. Não obstante, a camada dadora crucial

tem uma composição idêntica em ambos os sistemas transdérmicos, o de camada única e o de camada dupla. Por esta razão, argumentou-se que os estudos não clínicos que testaram a versão de camada única também devem ser tidos em consideração na avaliação da tolerância local.

A tolerância dérmica da formulação actual do sistema transdérmico em camada dupla foi analisada num estudo não clínico em coelhos, onde foi comparada com a do medicamento de referência “Dorogesic 25”, como parte dos estudos farmacocinéticos A/PK 02-P012 e A/PK 02-P013. No estudo A/PK 02-P013, as reacções cutâneas foram avaliadas em conformidade com a norma orientadora existente sobre testes de tolerância dérmica de dose única (CPMP/SWP/2145/00), tendo sido classificadas como negligenciáveis a ligeiramente irritantes, tanto em relação ao produto testado como ao sistema transdérmico de referência. Estas observações foram corroboradas por um perfil de tolerância comparável determinado em estudos clínicos (ver em baixo).

Em princípio, os dados não clínicos de tolerância local do sistema transdérmico de camada dupla deveriam ter sido complementados por uma análise do seu potencial de sensibilização. No entanto, os componentes predominantes do sistema transdérmico – em particular dois dos adesivos, não demonstraram causar sensibilização na pele de cobaias quando testados isoladamente de acordo com a norma orientadora CPMP/SWP/2145/00 e OECD 406 (método de Buehler). Dado que a inexistência de qualquer potencial de sensibilização é também bem conhecida no que respeita à substância activa e a todos os outros excipientes do sistema transdérmico, e pôde ser clinicamente confirmada (ver em baixo), não é razoável esperar que novas informações possam resultar de estudos adicionais em animais.

A norma orientadora sobre investigações não clínicas de tolerância local foi desenvolvida antes da introdução dos sistemas transdérmicos. Em consequência, no passado, os requisitos estabelecidos nestes regulamentos têm sido interpretados pelos Estados-Membros europeus e pelos requerentes como recomendações e não como requisitos absolutos.

Tomando todos estes aspectos em consideração, o CHMP aceitou o argumento de que os dados não clínicos disponíveis demonstram de forma suficiente a tolerância local comparável entre o Fentrix e o Dorogesic. Por esta razão, foi considerado seguro inferir que investigações adicionais não irão acrescentar mais informações a este perfil de segurança favorável e que devem ser assim evitadas, por razões relacionadas com o bem-estar dos animais, tal como tem sido prática comum noutros procedimentos europeus do passado.

- Questões clínicas

Tolerância local

O Requerente reconheceu que apenas foram executados estudos não clínicos de dose única. A justificação foi de que a avaliação da tolerância local após administração de doses repetidas tinha sido efectuada durante o estudo de bioequivalência de doses múltiplas em seres humanos.

O EMR considerou que a avaliação da tolerância dérmica de sistemas transdérmicos contendo opióides como parte de estudos comparativos de biodisponibilidade era razoável e ética. Esta abordagem tem em geral também sido aceite e apoiada por outras autoridades da UE e externas à UE.

O EM que levantou objecções argumentou que, apesar de este estudo não ter sido desenhado para avaliar o perfil de tolerância, nem ter a potência para avaliar esse mesmo perfil, os seus resultados sugerem que o medicamento de teste apresenta um perfil de segurança inferior.

Dado que actualmente não se encontra disponível uma orientação explícita na UE sobre a avaliação da tolerância local de sistemas transdérmicos, e tendo em consideração a experiência prévia com as autorizações de introdução no mercado de vários outros sistemas transdérmicos na UE, o CHMP notou que a tolerância dérmica tem sempre sido avaliada como parte de estudos farmacocinéticos. Ambos os estudos clínicos farmacocinéticos, de dose única (SD) e de doses múltiplas (MD), confirmaram que o sistema transdérmico Fentrix é em geral bem tolerado quando aplicado na pele de seres humanos.

Potencial para causar irritação local

Inicialmente, o Requerente submeteu os dados de comparação de eventos adversos sem qualquer análise estatística, pelo que foi solicitada uma comparação estatística. Foi então utilizado o teste de McNemar para determinar se existiam ou não diferenças significativas entre o medicamento de teste e o medicamento de referência em relação ao número de doentes que sofreram eventos adversos. Este teste não tem em consideração a evolução temporal dos eventos – apenas tem em conta o facto de um participante sofrer um evento adverso com o medicamento de teste, com o medicamento de referência, com ambos os medicamentos ou com nenhum dos medicamentos.

Os EM que levantaram objecções consideraram que os resultados do estudo deveriam ser novamente analisados uma vez que, inicialmente, os dados sobre irritação não tinham sido avaliados de forma apropriada. Argumentou-se, por conseguinte, que estes não poderiam ser utilizados para apoiar um perfil de segurança semelhante, conforme requerido pela orientação. Pelo contrário, a inspecção visual dos dados sugeria um potencial de irritação cutânea menos favorável.

Estudo de dose única: a pontuação média do medicamento de teste foi 0,39 e a do medicamento de referência 0,25.

Estudo de doses múltiplas: o número de observações com irritação cutânea acima da pontuação 1 foi de 77 para o medicamento de teste e de 56 para o medicamento de referência, no mesmo número (26) de indivíduos com irritação cutânea.

Por conseguinte, os EME que levantaram objecções executaram uma nova análise estatística baseada num modelo misto de regressão logística, no qual a probabilidade de apresentar um EA dependia tanto do número de observações, como do número de tratamentos (efeitos fixos) e do participante (como efeito aleatório). As reacções cutâneas com uma pontuação 1 não foram incluídas na análise dado que são muito ligeiras e podem ser causadas por qualquer sistema transdérmico disponível no mercado. De acordo com este modelo, foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos, em ambos os estudos (estudo de dose única e estudo de doses múltiplas), sendo a estimação pontual do risco relacional (*odds ratio* – OR) de 8,35 no estudo de dose única e de 1,45 no estudo de doses múltiplas. Por conseguinte, os EM que levantaram objecções consideraram que a diferença era não só estatisticamente significativa, mas que esta diferença era também considerada clinicamente relevante.

Utilizando a abordagem 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)*), o Requerente recalculou o modelo misto logístico utilizando o procedimento NLMIXED do SAS (SAS Versão 9.1.3). A escolha do parâmetro de avaliação final binário (“reacção cutânea > 1”) incluiu o tratamento (teste vs. referência) e a observação (em h a partir da primeira administração) como variáveis fixas explicativas e um efeito aleatório relacionado com os participantes. Os resultados que o Requerente obteve utilizando este modelo em relação ao efeito do tratamento foram os seguintes:

Dose única: Estimativa de OR: 5,67, IC de 95 % [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Doses múltiplas: Estimativa de OR: 1,41, IC de 95 % [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

As estimativas dos OR são semelhantes às referidas pelos EME que levantaram objecções, apesar de não serem exactamente idênticas. Este facto pode possivelmente ser atribuído à utilização de algoritmos/especificações diferentes no modelo ou razões semelhantes. Mais importante é o facto de o Requerente ter reproduzido o efeito estatisticamente significativo do medicamento para o estudo de dose única ($p = 0,0371$), enquanto que no estudo de doses múltiplas as diferenças não foram estatisticamente significativas ($p = 0,0716$).

Para clarificar a relevância clínica destas preocupações e avaliar o significado da análise estatística efectuada pelos EME, o CHMP teve em consideração os seguintes pontos:

- Cada um dos estudos farmacocinéticos clínicos (dose única (SD) e doses múltiplas (MD)), confirmou que, em relação ao sistema transdérmico Fentrix, a percentagem de participantes com pontuação de irritação cutânea de 0 (sem irritação) e 1 (eritema mínimo, pouco perceptível, pontuação de acordo com a Orientação sobre testes de irritação e sensibilização cutânea de medicamentos transdérmicos genéricos da FDA (*FDA Guidance for industry, Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products*)) era superior a 90 %. A partir da experiência obtida, estes valores foram considerados como estando perfeitamente de acordo com os resultados de outros sistemas transdérmicos genéricos que contêm fentanilo.
- Na análise estatística efectuada pelos EME que levantaram objecções, apenas uma pequena percentagem de observações de irritação cutânea, calculada em 3,28 % (SD)/8,46 %(MD) para o sistema transdérmico Fentrix e 0,64 % (SD)/5,93 %(MD) para o sistema transdérmico de referência, foi incluída para avaliar a comparabilidade do perfil de segurança. Caso se concorde que as pontuações de irritação iguais ou inferiores a 1 não têm relevância clínica, e que mais de 90 % dos casos comunicados se encontram bem dentro deste intervalo aceite, seria errado basear uma decisão sobre um risco potencial grave apenas numa proporção reduzida (inferior a 4 % (SD) e 9 % (MD)) da entidade.

O facto de na terapêutica transdérmica uma pontuação de irritação cutânea de 1 ser frequente e não ter relevância clínica é uma realidade clínica aceite. A irritação causada pela acção mecânica da retirada da camada adesiva da superfície da pele é inevitável; por conseguinte, uma ligeira irritação é sempre induzida pela utilização repetitiva de sistemas transdérmicos. Com base nos estudos de bioequivalência, os sistemas transdérmicos Fentrix confirmaram ser comparáveis ao medicamento de referência Dorogesis SMAT. Isto prova que mesmo o ligeiro aumento da incidência de irritação cutânea determinado por inspecção visual não tem, obviamente, influência sobre a permeabilidade à substância do fármaco, em comparação com o medicamento de referência. Por conseguinte, a eficácia e a tolerância sistémica da substância activa não são afectadas.

FUNDAMENTOS DO PARECER FAVORÁVEL

O CHMP,

- tendo considerado que a avaliação da tolerância dérmica de sistemas transdérmicos contendo opióides como parte de estudos comparativos de biodisponibilidade era razoável e ética,

- tendo considerado que o sistema transdérmico Fentrix demonstrou ser bem tolerado e comparável ao medicamento de referência Dorogesis,

recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado, para a qual o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem em conformidade com as versões finais resultantes do procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, para o Fentrix e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo validados correspondem às versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação.