

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI, SOLICITANTUL, DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u> <u>Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Germania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Germania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Germania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Germania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Olanda		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Olanda		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Olanda		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Olanda		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Portugalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Helm	25 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Portugalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Helm	50 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Portugalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Helm	75 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Portugalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Helm	100 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Spania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Spania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Spania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică
Spania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	Sistem terapeutic transdermic	Transdermică

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE AVIZULUI FAVORABIL

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A FENTRIX ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Fentanyl este un opioid analgezic sintetic aparținând derivaților piperidinei și este înrudit din punct de vedere chimic cu petidina. Fentanyl este de 75-100 de ori mai puternic decât morfina parenterală. Se propune ca acțiunea analgezică și sedativă a fentanyl să fie mediată în principal prin receptori μ -opioizi. Fentanyl este comercializat ca anestezic intravenos din anii '60. În prezent, fentanyl este utilizat în mare măsură ca anestezic și analgezic. Fentanyl are o solubilitate ridicată în lipide, din acest motiv fiind adecvat pentru administrare transdermică.

Tehnologia de administrare a fentanyl ca plasture transdermic este utilizată clinic pentru inducerea analgeziei din 1991. Plasturii transdermici se aplică pe pielea intactă pentru eliberarea substanței active în circulația sistemică la o rată constantă. Odată ce plasturele este aplicat pe piele, medicamentul se răspândește în țesuturile subcutanate și formează un rezervor. Astfel, timpul de înjumătățire prin eliminare este mai lung în comparație cu alte căi de administrare, respectiv aproximativ 17 ore pentru fentanyl după administrare transdermică, față de 7 ore în cazul administrării transmucoase și parenterale a medicamentului. Eliberarea medicamentului din plasture este controlată fără membrană. Faza de determinare a vitezei de absorbție a medicamentului este dată în mod frecvent de permeabilitatea prin piele.

Temeiul juridic al acestei cereri face referire la: articolul 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare. Produsul medicamentos de referință este Dorogesic 25 - 100 μ g/h, (titularul autorizației de introducere pe piață Janssen-Cilag, Neuss, Germania).

Cu toate acestea, statele membre interesate care au ridicat obiecții au considerat că autorizarea produsului medicamentos Fentrix, plasture transdermic, poate prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea publică, pe motive de siguranță clinică și non-clinică. CMD(h) a fost sesizat în acest sens, iar statul membru de referință a efectuat o evaluare. Deoarece nu s-a ajuns la un acord în ziua 60, procedura a fost înaintată CHMP. CHMP a evaluat dosarul și datele disponibile, inclusiv aspectele prezentate de statele membre interesate care au ridicat obiecții.

- Aspecte non-clinice

Solicitantul a recunoscut că au fost efectuate doar studii non-clinice cu doză unică, în pofida faptului că punctul 4.2 „Testarea toleranței dermice” din Nota de orientare privind testarea non-clinică a toleranței produselor medicamentoase (CPMP/SWP/2145/00), indică faptul că toleranța dermică se testează prin administrare în doză unică și repetată și prin evaluarea potențialului de sensibilizare. Justificarea solicitantului a fost aceea că evaluarea toleranței locale după administrarea în doză repetată a fost efectuată în timpul studiului de bioechivalență cu doză multiplă la om.

Cu toate acestea, statele membre care au ridicat obiecții au considerat că excipienții din această cerere sunt diferiți din punct de vedere calitativ de cei din produsul de referință și că solicitantul a utilizat versiunea monostrat în loc de cea bistratificată a plasturelui în unele investigații non-clinice. Prin urmare, s-a susținut că, în conformitate cu orientările susmenționate, sunt necesare studii specifice privind iritațiile la nivelul dermei.

În vederea evaluării aplicabilității acestei obiecții, CHMP a luat în considerare următoarele aspecte:

Actualul plasture bistratificat diferă de formula monostrat anterioară doar prin introducerea unui strat rezervor suplimentar. Acest rezervor a fost introdus între stratul care intră în contact cu pielea (stratul donor) și pelicula de suport. Totuși, stratul donor esențial are o compoziție identică atât în plasturele monostrat, cât și în cel bistratificat. Din acest motiv, s-a susținut că studiile non-clinice care au testat versiunea monostrat trebuie, de asemenea, luate în considerare la evaluarea tolerabilității locale.

Tolerabilitatea dermică a actualei formule a plasturelui bistratificat a fost analizată non-clinic în comparație cu produsul de referință „Dorogesic 25” la iepuri ca parte a studiilor farmacocinetice A/PK 02-P012 și A/PK 02-P013. În studiul A/PK 02-P013, reacțiile cutanate au fost evaluate în conformitate cu orientările existente privind testele unice de toleranță dermică (CPMP/SWP/2145/00) și au fost considerate neglijabile până la ușor iritante atât pentru produsul testat, cât și pentru plasturele de referință. Aceste constatări au fost confirmate de un profil de tolerabilitate comparabil stabilit în studii clinice (a se vedea mai jos).

În principiu, datele non-clinice privind toleranța locală a plasturelui bistratificat ar fi trebuit să fie completate de o analiză a potențialului de sensibilizare al acestuia. Cu toate acestea, în ceea ce privește componenții predominanți ai plasturelui – în special doi dintre adezivi - nu s-a constatat sensibilizarea pielii cobailor la testarea separată în conformitate cu orientările CPMP/SWP/2145/00 și OECD 406 (metoda Buehler). Deoarece absența oricărui potențial de sensibilizare este, de asemenea, bine-cunoscută pentru substanța activă și toți ceilalți excipienți ai plasturelui și a putut fi confirmată clinic (a se vedea mai jos), nu pot fi așteptate în mod rezonabil informații noi din studii suplimentare la animale.

Orientările privind investigațiile non-clinice ale toleranței locale au fost elaborate înainte de introducerea sistemelor transdermice. În consecință, cerințele prevăzute în aceste reglementări au fost considerate de către statele membre ale Uniunii Europene și de către solicitanții anteriori a fi mai degrabă recomandări decât cerințe.

Având în vedere toate aceste aspecte, CHMP a acceptat argumentul că datele non-clinice disponibile demonstrează în mod suficient tolerabilitatea locală comparabilă a Fentrix și a Dorogesic. Din acest motiv, s-a considerat adecvat să se presupună că investigațiile ulterioare nu vor avea o influență pozitivă semnificativă pentru acest profil de siguranță favorabil și, prin urmare, ar trebui evitate din motive de bunăstare a animalelor, în conformitate cu practicile frecvente din cadrul altor proceduri europene anterioare.

- Aspecte clinice

Toleranța locală

Solicitantul recunoaște că au fost efectuate numai studii non-clinice cu doză unică. Justificația în acest sens a fost că evaluarea toleranței locale după administrarea în doză repetată a fost efectuată în timpul mai multor studii de bioechivalență cu doză multiplă la om.

Statul membru de referință a considerat că este rezonabil și etic să evalueze tolerabilitatea pentru piele a plasturilor transdermici care conțin opioide ca parte a studiilor comparative de biodisponibilitate. Această abordare a fost în general acceptată și sprijinită și de către alte autorități ale Uniunii Europene și din afara acesteia.

Statele membre care au ridicat obiecții au susținut că, deși acest studiu nu a fost nici conceput și nici realizat pentru evaluarea profilului de tolerabilitate, rezultatele sale sugerează un profil de siguranță mai puțin favorabil pentru produsul testat.

Deoarece în prezent nu există nicio orientare explicită la nivelul Uniunii Europene privind evaluarea tolerabilității locale a sistemelor transdermice și, având în vedere experiența anterioară în legătură cu acordarea autorizației de introducere pe piață pentru mai mulți alți plasturi transdermici în Uniunea Europeană, CHMP a observat că tolerabilitatea pentru piele a fost întotdeauna evaluată ca parte a studiilor farmacocinetice. Atât studiile farmacocinetice clinice cu doză unică (DU), cât și cele cu doze multiple (DM) au confirmat că plasturele Fentrix este în general bine tolerat atunci când este aplicat pe pielea umană.

Potențialul de iritație locală

Inițial, solicitantul a prezentat datele comparative ale evenimentelor adverse fără nicio analiză statistică și a fost solicitată o comparație statistică. Apoi a fost utilizat testul McNemar pentru a se investiga dacă au fost sau nu observate diferențe semnificative între produsul testat și produsul de

referință în ceea ce privește numărul pacienților care au avut evenimente adverse. Acest test nu ia în considerare evoluția în timp a evenimentelor adverse – doar dacă subiectul are evenimente adverse cu produsul testat sau cu produsul de referință sau cu ambele sau cu niciunul.

Statele membre care au ridicat obiecții și-au exprimat opinia că rezultatele studiului trebuiau reanalizate deoarece, inițial, datele referitoare la iritație nu au fost evaluate în mod adecvat. S-a susținut, prin urmare, că acestea nu puteau fi utilizate pentru a susține un profil de siguranță similar, în conformitate cu cerințele din orientări. Dimpotrivă, inspecția vizuală a datelor a indicat un potențial de iritație cutanată mai gravă.

Studiul cu doză unică: scorul mediu pentru produsul testat a fost 0,39, iar pentru produsul de referință 0,25.

Studiul cu doze multiple: numărul de observații de iritație cutanată peste scorul 1 a fost 77 pentru produsul testat și 56 pentru produsul de referință, la același număr (26) de subiecți cu iritație cutanată.

Prin urmare, statele membre interesate care au ridicat obiecții au efectuat o nouă analiză statistică pe un model logistic mixt de regresie în care probabilitatea apariției unui eveniment advers depindea atât de numărul de observații și tratamente (efecte stabilite), cât și de subiect (ca efect aleatoriu). Reacțiile cutanate cu un scor de 1 nu au fost incluse în analiză deoarece sunt foarte ușoare și pot fi constatate la orice produs transdermic de pe piață. În urma aplicării acestui model, au fost constatate diferențe statistice semnificative între tratamente în ambele studii (studiul cu doză unică și studiul cu doze multiple), iar estimarea punctuală a raportului de probabilități a fost 8,35 în studiul cu doză unică și 1,45 în studiul cu doze multiple. Prin urmare, statele membre care au ridicat obiecții și-au exprimat opinia potrivit căreia diferența nu a fost doar semnificativă din punct de vedere statistic, ci a fost considerată și relevantă din punct de vedere clinic.

În urma abordării Kuss [Kuss O: How to use SAS for logistic regression with correlated data (*Cum se utilizează SAS pentru regresia logistică cu date corelate*). SAS User Group International (SUGI) Lucrările conferinței 27, documentul 261-27 (2002)], solicitantul a recalculat modelul logistic mixt utilizând procedura SAS NLMIXED (SAS versiunea 9.1.3). Alegerea criteriului binar („reacție cutanată > 1”) a inclus tratamentul (produs testat vs. produs de referință) și observația (în ore de la prima administrare) ca variabile explicative fixe și un efect aleatoriu pe subiect. Rezultatele pe care solicitantul le-a obținut pentru efectul tratamentului utilizând acest model sunt următoarele:

Doză unică: estimare OR: 5,67, 95 % CI [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Doze multiple: estimare OR: 1,41, 95 % CI [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Estimările OR sunt apropiate de cele raportate de statele membre interesate care au ridicat obiecții, deși nu sunt strict identice. Aceasta poate fi atribuită eventual diferitelor algoritme/specificații ale modelului sau unor motive similare. O mai mare importanță o are faptul că solicitantul a reprodus efectul semnificativ din punct de vedere statistic al produsului pentru studiul cu doză unică ($p = 0,0371$), în timp ce pentru studiul cu doze multiple diferențele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0,0716$).

Pentru a clarifica relevanța clinică a acestor preocupări și pentru a evalua importanța analizei statistice efectuate de către statele membre interesate, CHMP a luat în considerare următoarele aspecte:

- Fiecare dintre studiile clinice farmacocinetice [doză unică (DU) și doze multiple (DM)] a confirmat că, pentru plasurele Fentrix, procentajul scorurilor iritației cutanate 0 (lipsa iritației) și 1 [eritem minimal, aproape imperceptibil, scor în conformitate cu Orientările FDA pentru industrie, *Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products (Testarea iritației și a sensibilizării cutanate pentru produsele transdermice generice)*] a depășit 90 %. Pe baza experienței, aceste valori au fost considerate foarte compatibile cu rezultatele altor platuri generice cu fentanyl.

- În analiza statistică efectuată de către statele membre interesate care au ridicat obiecții, doar un procent mic de cazuri de iritații cutanate, calculate ca 3,28 % (DU)/8,46%(DM) pentru plasturele Fentrix și 0,64 % (DU)/5,93%(DM) pentru plasturele de referință, au fost incluse în vederea evaluării comparabilității profilului de siguranță. Dacă se poate conveni asupra faptului că scorurile iritației cutanate mai mici sau egale cu 1 nu sunt relevante din punct de vedere clinic, iar peste 90 % din cazurile raportate se înscriu în acest interval acceptat, ar fi, în consecință, greșit ca decizia referitoare la un potențial risc grav să se bazeze doar pe o proporție mică [mai puțin de 4 % (DU), respectiv 9 % (DM)] din entitate.

Faptul că un scor al iritației cutanate de 1 pentru terapia transdermică este frecvent și nu are o altă relevanță din punct de vedere clinic este o realitate clinică acceptată. Datorită solicitării mecanice în timpul detașării stratului adeziv de pe zona superioară a pielii, iritația este inevitabilă; prin urmare, utilizarea repetată a plasturilor transdermici întotdeauna induce iritație. Pe baza studiilor de bioechivalență, a fost confirmată comparabilitatea plasturilor Fentrix cu produsul medicamentos de referință, Dorogesic SMAT. Aceasta dovedește că, chiar și în urma inspecției vizuale, ușoara creștere a incidenței iritațiilor cutanate nu are, în mod evident, nicio altă influență asupra permeabilității substanței medicamentoase, în comparație cu produsul medicamentos de referință. Astfel, eficacitatea și tolerabilitatea sistemică a substanței active nu sunt afectate.

MOTIVELE AVIZULUI FAVORABIL

Întrucât

- s-a considerat că este rezonabil și etic să se evalueze tolerabilitatea pentru piele a plasturilor transdermici care conțin opioide ca parte a studiilor comparative de biodisponibilitate
- s-a demonstrat că plasturele transdermic Fentrix este bine tolerat și comparabil cu produsul medicamentos de referință Dorogesic

CHMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân conforme cu versiunile finale obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare, astfel cum se precizează în anexa III pentru Fentrix și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt versiunile finale, obținute în cursul procedurii grupului de coordonare.