

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermalni obliž	transdermalna uporaba
Avstrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermal patch	transdermal route
Avstrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermal patch	transdermal route
Avstrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermal patch	transdermal route
Belgija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermal patch	transdermal route
Belgija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermal patch	transdermal route
Belgija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermal patch	transdermal route
Belgija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermal patch	transdermal use

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Nemčija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Nemčija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Nemčija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Nemčija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Italija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Italija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Italija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Italija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	transdermal patch	transdermal use

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Nizozemska		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Nizozemska		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Nizozemska		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Nizozemska		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Portugalska		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanilo Helm	25 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Portugalska		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanilo Helm	50 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Portugalska		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanilo Helm	75 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Portugalska		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanilo Helm	100 µg/h	transdermal patch	transdermal use

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Slovenije		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Slovenije		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Slovenije		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Slovenije		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Španija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Španija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Španija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	transdermal patch	transdermal use
Španija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemčija	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	transdermal patch	transdermal use

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA FENTRIX IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Fentanil je sintetični opioidni analgetik, ki spada med derivate piperidina in je kemijsko soroden petidinu. Fentanil je 75–100-krat močnejši od parenteralnega morfina. Analgetični in sedativni učinek fentanila naj bi bil posredovan predvsem preko opioidnih receptorjev μ . Fentanil je v prometu kot i.v. anestetik od 1960-ih. Danes je uporaba fentanila kot anestetika in analgetika zelo razširjena. Fentanil je zelo topen v maščobah, zaradi česar je primeren za transdermalno uporabo.

Tehnologija transdermalnega fentanilnega obliža se klinično uporablja za analgezijo od leta 1991. Transdermalni obliži se nanesejo na nepoškodovano kožo za vnos zdravilne učinkovine v sistemski obtok s stalno hitrostjo. Ko je obliž nanesen na kožo, zdravilo difundira v podkožna tkiva in napravi zalogo. Zato je razpolovna doba eliminacije daljša kot pri drugih poteh uporabe zdravila, tj. 17 ur za fentanil po transdermalni uporabi v primerjavi s 7 urami po parenteralni ali transmukozni uporabi. Sproščanje zdravila iz obliža se uravnava brez membrane. Hitrost absorpcije zdravila v kožo običajno omejuje prodiranje skozi kožo.

Pravna podlaga za to vlogo se nanaša na: člen 10(1) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Referenčno zdravilo je Dorogesic 25 - 100 $\mu\text{g/h}$, (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Janssen-Cilag, Neuss, Nemčija).

Vendar je zadevna država članica ugovarjala, saj je menila, da odobritev zdravila Fentrix transdermalni obliž lahko predstavlja možno resno tveganje za javno zdravje zaradi neklinične in klinične varnosti. Zadržek je bil napoten na Usklajevalno skupino za postopek medsebojnega priznavanja in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini CMD(h) in referenčna država članica je izvedla vrednotenje. Ker do 60. dne ni bilo doseženega soglasja, je bil postopek napoten na CHMP. CHMP je ovrednotil dokumentacijo in razpoložljive podatke, vključno z zadržki, ki jih je navedla nasprotujoča zadevna država članica.

- Neklinični zadržki

Predlagatelj je potrdil, da je opravil le neklinične študije z enim odmerkom, čeprav je v razdelku 4.2 „Preskušanje kožne tolerance“ v Navodilih za neklinično preskušanje tolerance za zdravila (CPMP/SWP/2145/00) navedeno, da se kožna toleranca preskuša z enim odmerkom in ponavljajočimi se odmerki ter vrednotenjem potenciala za povečanje preobčutljivosti. Utemeljitev predlagatelja je bila, da je bilo vrednotenje lokalne tolerance po dajanju ponavljajočih se odmerkov opravljeno med študijo biološke enakovrednosti večkratnih odmerkov pri ljudeh.

Vendar je bilo mnenje nasprotujočih držav članic, da so pomožne snovi v tej aplikaciji kvalitativno drugačne od tistih v referenčnem zdravilu ter da je predlagatelj v nekaterih nekliničnih raziskavah uporabil enoslojno in ne dvoslojne različice obliža. Zato so ugovarjale, da so potrebne posebne študije draženja kože v skladu z zgoraj omenjenimi smernicami.

Za vrednotenje smiselnosti tega ugovora, je CHMP upošteval naslednje točke:

Trenutni dvoslojni obliž se razlikuje od prvotne enoslojne formulacije le v dodatni vstavitvi založnega sloja. To zalogo so vstavili med plast, ki je izpostavljena koži (darovalni sloj), in podložni film. Vendar pa ima ključna darovalna plast identično sestavo v enoslojnih in dvoslojnih obližih. Zaradi tega je bil izraženo nasprotovanje, da je treba pri vrednotenju lokalne tolerance upoštevati tudi neklinične študije, v katerih so preskušali enoslojno različico.

Kožna toleranca trenutne dvoslojne formulacije obliža je bila analizirana neklinično v primerjavi z referenčnim zdravilom „Dorogesic 25“ na kuncih v okviru farmakokinetičnih študij A/PK 02-P012 in A/PK 02-P013. V študiji A/PK 02-P013 so kožne reakcije vrednotili skladno z obstoječimi

smernicami o posamičnih preskusih kožne tolerance (CPMP/SWP/2145/00). Reakcije pri preskusnem zdravilu in referenčnem obližu so bile ocenjene kot zanemarljive do rahlo dražilne. Ta odkritja so podkrepili s kliničnimi študijami (glejte v nadaljevanju), kjer so ugotovili primerljiv profil tolerance.

Načeloma bi morali neklinične podatke o lokalni toleranci dvoslojnega obliža dopolniti z analizo potenciala za povečanje preobčutljivosti. Vendar za prevladujoče sestavine obliža—v glavnem dve lepili—ni bila ugotovljena občutljivost kože buder ob preskušanju v skladu s smernicami CPMP/SWP/2145/00 in OECD 406 (Buehlerjeva metoda). Ker je odsotnost potenciala za povečanje preobčutljivosti kože tudi dobro znana pri zdravilni učinkovini in vseh pomožnih snoveh obliža in jo je mogoče klinično potrditi (glejte v nadaljevanju), novih podatkov iz dodatnih študij na živalih ne moremo upravičeno pričakovati.

Smernice o nekliničnih raziskavah lokalne tolerance so bile zasnovane pred uvedbo transdermalnih sistemov. Posledično so v preteklosti države članice Evropske unije in predlagatelji zahteve v teh pravilih šteli za priporočila in ne kot absolutne zahteve.

Ob upoštevanju vseh omenjenih vidikov je CHMP sprejel argument, da razpoložljivi neklinični podatki zadostno dokazujejo primerljivo lokalno toleranco zdravil Fentrix in Dorogesic. Zaradi tega se je za zanesljivo štela domneva, da nadaljnje raziskave ne bi bistveno prispevale k temu ugodnemu varnostnemu profilu in se jim je treba posledično izogniti v dobrobit živali, kar je bila običajna praksa v drugih evropskih postopkih v preteklosti.

- Klinični zadržki

Lokalna toleranca

Predlagatelj je potrdil, da je opravil le neklinične študije z enim odmerkom. Utemeljitev za to je bila, da je bilo vrednotenje lokalne tolerance po dajanju ponavljajočih se odmerkov opravljeno med študijo biološke enakovrednosti večkratnih odmerkov pri ljudeh.

Referenčna država članica je menila, da je razumno in etično vrednotiti kožno toleranco transdermalnih obližov z opioidom v okviru primerjalnih študij biološke enakovrednosti. Ta pristop so na splošno sprejeli in podprli tudi drugi pristojni organi EU in izven EU.

Nasprotujoča država članica je ugovarjala, da študija ni bila zasnovana za vrednotenje profila tolerance in je prešibka, vendar njeni rezultati kažejo na slabši varnostni profil preskušane zdravila.

Ker trenutno ni jasnih smernic EU za vrednotenje lokalne tolerance transdermalnih sistemov in ob upoštevanju preteklih izkušenj z dovoljenji za promet z več drugimi transdermalnimi obliži v EU, je CHMP izpostavil, da se je kožna toleranca vedno vrednotila kot del farmakokinetičnih študij. Klinične farmakokinetične študije enega odmerka in več odmerkov so potrdile, da je človeška koža obliž Fentrix na splošno dobro prenašala.

Možnost lokalnega draženja

Najprej je predlagatelj predložil podatke o primerjavi neželenih učinkov brez statističnih analiz, zato je bila naročena statistična primerjava. Za ugotovitev statistično pomembnih razlik med preskusnim in referenčnim zdravilom v številu bolnikov z neželenimi učinki so uporabili McNemarjev preskus. Ta preskus ne upošteva časovne evolucije dogodkov—samo, ali se je pri preiskovancu pojavil neželeni učinek zaradi preskusnega ali referenčnega zdravila, zaradi obeh ali zaradi nobenega od zdravil.

Mnenje nasprotujočih držav članic je bilo, da je treba rezultate študije znova analizirati, ker na začetku podatki o draženju niso bili primerno ovrednoteni. Zato so ugovarjale, da tega ni mogoče uporabiti v podporo podobnemu varnostnemu profilu, kar zahtevajo smernice. Nasprotno, pregled podatkov s prostim očesom je kazal na slabši potencial draženja kože.

Študija z enim odmerkom: povprečni rezultat za preskusno zdravilo je bil 0,39, rezultat za referenčno zdravilo pa 0,25.

Študija z več odmerki: ob enakem številu (26) preiskovancev z draženjem kože je bilo število opažanj z rezultatom draženja kože nad 1 za preskusno zdravilo 77, za referenčno zdravilo pa 56.

Zato so nasprotujoče države članice opravile novo statistično analizo na podlagi logističnega regresijskega mešanega modela, kjer je verjetnost neželenega učinka odvisna od števila opažanj, od zdravljenja (fiksni vplivi) in od preiskovanca (kot naključni vplivi). Kožnih reakcij z rezultatom 1 niso vključili v analizo, ker so zelo blage in jih lahko ugotovimo pri vseh transdermalnih zdravilih v prometu. Po izvedbi modela so v obeh študijah (študiji z enim odmerkom in študiji z več odmerki) ugotovili statistično pomembne razlike med zdravljenjema. Točkovna ocena razmerja verjetnosti je bila 8,35 v študiji z enim odmerkom in 1,45 v študiji z več odmerki. Zato so nasprotujoče države članice menile, da razlika ni pomembna le statistično, ampak tudi klinično.

Predlagatelj je znova izračunal logistični mešani model s postopkom SAS NLMIXED (SAS, različica 9.1.3) s Kussovim pristopom (Kuss O: How to use SAS for logistic regression with correlated data. Zbornik konference SAS User Group International (SUGI) 27, referat 261-27 (2002)). Z izbiro binarnega končnega izida („kožna reakcija > 1“) so vključili zdravljenje (preskusno zdravilo proti referenčnemu zdravilu) in opazovanje (v urah po prvi uporabi) kot fiksni eksplanatorni spremenljivki in kot naključen vpliv preiskovanca. Rezultati, ki jih je pridobil predlagatelj za učinek zdravljenja s tem modelom, so naslednji:

Študija z enim odmerkom: ocena razmerja verjetnosti: 5,67; 95-odstotni IZ [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Študija z več odmerki: ocena razmerja verjetnosti: 1,41; 95-odstotni IZ [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Oceni razmerja verjetnosti sta blizu tistim, o katerih so poročale nasprotujoče države članice, čeprav niso povsem enake. To lahko pripišemo različnim algoritmom/specifikacijam modela ali podobnim razlogom. Pomembneje je, da je predlagatelj reproduciral statistično pomemben učinek zdravila v študiji z enim odmerkom ($p = 0,0371$), vendar razlike v študiji z več odmerki niso bile statistično pomembne ($p = 0,0716$).

CHMP je za razjasnitev kliničnega pomena teh zadržkov in vrednotenje pomembnosti statistične analize, ki so jo opravile nasprotujoče države članice, obravnaval naslednje točke:

- V obeh kliničnih farmakokinetičnih študijah (z enim odmerkom in več odmerki) so potrdili, da je za zdravilo Fentrix obliž odstotek rezultatov preskusov draženja kože 0 (brez draženja) in 1 (minimalna pordelost, komaj zaznavna, točkovanje v skladu s smernicami FDA za industrijo, *Preskušanje draženja kože in preobčutljivosti za generična transdermalna zdravila*) višji od 90 %. Z vidika izkušenj so te vrednosti šteli za dobro skladne z rezultati drugih generičnih obližev s fentanilom.
- V statistični analizi, ki so jo opravile nasprotujoče države članice, je bil le majhen odstotek pojavov draženja kože, izračunan kot 3,28 % (en odmerek)/8,46 % (več odmerkov) za zdravilo Fentrix obliž in 0,64 % (en odmerek)/5,93 % (več odmerkov) za referenčni obliž, vključen v vrednotenje primerljivosti varnostnega profila. Če se lahko doseže soglasje, da rezultati draženja 1 ali manj nimajo kliničnega pomena in da je več kot 90 % opisanih pojavov znotraj tega sprejemljivega območja, bi bilo posledično napačno osnovati odločitev o možnem resnem tveganju samo na majhnem deležu (manj kot 4 % (en odmerek) in 9 % (več odmerkov)) vseh podatkov.

Sprejeto klinično realno stanje je, da je pri transdermalnem zdravljenju rezultat draženja kože 1 pogost in brez dodatnega kliničnega pomena. Zaradi mehanskega stresa med odstranjevanjem lepilnega sloja z gornjega področja kože je draženje neizogibno; zato ponavljajoča se raba transdermalnih obližev vedno povzroči majhno draženje kože. Na podlagi študij biološke enakovrednosti so obliži Fentrix potrjeno primerljivi z referenčnim zdravilom, Dorogesic SMAT. To dokazuje, da tudi s prostim očesom pregledana nekoliko zvišana pojavnost draženja kože očitno nima nadaljnjega učinka na

prepustnost zdravilne učinkovine v primerjavi z referenčnim zdravilom. Zato učinkovitost in sistemska toleranca zdravilne učinkovine ostajata nespremenjeni.

PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE

Ob upoštevanju naslednjega:

- Izraženo je bilo mnenje, da je razumno in etično vrednotiti kožno toleranco za transdermalne obliže z opioidom v okviru primerjalnih študij biološke enakovrednosti;
- Za zdravilo Fentrix transdermalni obliž je bilo dokazano, da ga bolniki dobro prenašajo in da je primerljivo z referenčnim zdravilom Dorogesic;

CHMP je priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo ostanejo enaki zadnjim različicam, pripravljenim v postopku koordinacijske skupine in navedenim v Dodatku III za zdravilo Fentrix in z njim povezana imena (glejte Dodatek I).

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so zadnje različice, do katerih so prišli med postopkom koordinacijske skupine.