

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande</u> <u>för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Österrike		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Österrike		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Österrike		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Tyskland		Helm Pharmaceuticals GmbH	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	depotplåster	transdermal

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande</u> <u>för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
		Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland				användning
Tyskland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Tyskland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Tyskland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Nederländerna		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	depotplåster	transdermal användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande</u> <u>för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
		20097 Hamburg Tyskland				
Nederländerna		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Nederländerna		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Nederländerna		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Helm	25 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Helm	50 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Helm	75 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Helm	100 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	depotplåster	transdermal användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
		Tyskland				
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	depotplåster	transdermal användning
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	depotplåster	transdermal användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL POSITIVT YTTRANDE

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV FENTRIL MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Fentanyl är en syntetisk opioid och ett analgetikum, som tillhör derivat av piperidin, och den är kemiskt besläktad med petidin. Fentanyl är 75–100 gånger mer kraftfullt än parenteralt morfin. Den analgetiska och sedativa effekten hos fentanyl föreslås huvudsakligen medieras genom μ -opioidreceptorer. Fentanyl har sålts som intravenöst anestetikum sedan 1960-talet. I dag används fentanyl i stor utsträckning som anestetikum och analgetikum. Fentanyl har en hög lipid upplösbarhet, något som gör läkemedlet lämpligt för transdermal administration.

Transdermal teknik med fentanyl depotplåster har använts kliniskt för att ge analgesi sedan 1991. Transdermala depotplåster appliceras på oskadad hud för att tillföra det aktiva innehållsämnet i ett konstant tempo till det stora kretsloppet. Så snart depotplåstret har applicerats på huden sprids läkemedlet i de subkutana vävnaderna och bildar en reservoar. Därför är elimineringshalveringstiden längre jämfört med andra administreringssätt: cirka 17 timmar för fentanyl efter transdermal administration jämfört med 7 timmar för parenteralt och transmukosalt administrerat läkemedel. Läkemedlets frisättning från depotplåstret kontrolleras utan membran. Det hastighetskontrollerande steget av läkemedelsabsorption är vanligtvis genomträngandet av huden.

Den rättsliga grunden för denna ansökan är artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse. Referensläkemedlet är Dorogesis 25–100 $\mu\text{g/h}$, (MAH Janssen-Cilag, Neuss, Tyskland).

Den invändande berörda medlemsstaten ansåg dock att godkännandet av läkemedlet Fentrix, transdermalt depotplåster, kan utgöra en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan med avseende på icke-klinisk och klinisk säkerhet. Frågan hänsköts till Samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel, CMD(h), och en bedömning genomfördes av referensmedlemsstaten. Eftersom ingen enighet uppnåddes till dag 60 hänsköts förfarandet till Kommittén för humanläkemedel (CHMP). CHMP bedömde ärendet och de tillgängliga uppgifterna, däribland de frågor som den invändande berörda medlemsstaten tagit upp.

- Icke-kliniska frågor

Den sökande erkände att bara icke-kliniska studier av enkeldoser har utförts, trots att det i avdelning 4.2 "Dermal tolerance testing" [test av dermal tolerans] i *Note for Guidance on Non-clinical Tolerance Testing of Medicinal Products* (CPMP/SWP/2145/00) anges att dermal tolerans ska testas genom enkel och upprepad dosadministration och en utvärdering av sensibiliseringspotentialen. Den sökandes motivering var att utvärderingen av den lokala toleransen efter upprepad dosadministration har genomförts under bioekvivalensstudien med multipla doser på människor.

Men den invändande medlemsstaten ansåg att hjälpämnen i denna ansökan skiljer sig kvalitativt från dem i referensläkemedlet och att den sökande hade använt depotplåster med ett skikt i stället för depotplåster med två skikt i vissa icke-kliniska undersökningar. Man hävdade därför att särskilda studier av dermal irritation krävs i enlighet med riktlinjerna ovan.

I syfte att bedöma tillämpligheten av denna invändning tog CHMP hänsyn till följande punkter:

Det aktuella depotplåstret med två skikt skiljer sig från den tidigare utformningen med ett skikt genom att man enbart infört ett extra reservoarskikt. Denna reservoar infördes mellan det skikt som exponeras för huden (matrixskiktet) och den yttre filmen. Trots detta har det viktiga matrixskiktet en identisk sammansättning i både depotplåster med ett och två skikt. Av denna anledning hävdades det att icke-kliniska studier där man testar versionen med ett skikt också bör beaktas när den lokala tolerabiliteten bedöms.

Den dermala tolerabiliteten av det aktuella depotplåstret med två skikt analyserades icke-kliniskt i jämförelse med referensläkemedlet "Dorogesis 25" hos kaniner som en del av de farmakokinetiska

studierna A/PK 02-P012 och A/PK 02-P013. I studien A/PK 02-P013 utvärderades hudreaktioner i enlighet med befintliga riktlinjer för enskilda test av dermal tolerans (CPMP/SWP/2145/00) och bedömdes som försumbara till lindrigt irriterande för både testobjekt och referensdepotplåster. Dessa resultat har bekräftats av en likvärdig tolerabilitetsprofil som fastställts genom kliniska studier (se nedan).

I princip skulle de icke-kliniska uppgifterna om lokal tolerans för depotplåster som består av två skikt ha kompletterats med en analys av dess sensibiliseringspotential. Men depotplåstrets dominerande beståndsdelar – huvudsakligen två av vidhäftningsytorna, ansågs inte vara mottagliga på marsvins hud när läkemedlet testades separat enligt riktlinjerna CPMP/SWP/2145/00 och OECD 406 (Buehlermetoden). Eftersom avsaknaden av all sensibiliseringspotential också är välkänd för det aktiva innehållsämnet och alla övriga hjälpämnen i depotplåstret och eftersom detta skulle kunna bekräftas kliniskt (se nedan), kan inga nya uppgifter rimligtvis förväntas från ytterligare djurstudier.

Riktlinjerna om icke-kliniska undersökningar av lokal tolerans utarbetades innan de transdermala systemen infördes. Följaktligen har EU:s medlemsstater och ansökande betraktat de krav som fastställts i dessa bestämmelser mer som rekommendationer än som absoluta krav.

Efter att CHMP hade tagit hänsyn till alla dessa aspekter godtog kommittén argumentet att de tillgängliga icke-kliniska uppgifterna i tillräcklig grad visar på likvärdig lokal tolerabilitet för Fentrix och Dorogesic. Av denna anledning ansågs det vara tillförlitligt att anta att ytterligare undersökningar inte skulle bidra på något väsentligt sätt till denna tillfredsställande säkerhetsprofil och därför borde undvikas av djurskyddsskäl, något som tidigare har varit sedvanlig praxis när det gäller andra europeiska förfaranden.

- Kliniska frågor

Lokal tolerans

Den sökande erkänner att bara icke-kliniska studier med enkeldoser har utförts. Motiveringen till detta var att utvärderingen av den lokala toleransen efter upprepad dosadministration hade genomförts under bioekvivalensstudien med multipel dos på människor.

Referensmedlemsstaten ansåg att det var rimligt och etiskt att bedöma hudens tolerabilitet för opioidinnehållande transdermala depotplåster som en del av jämförande biotillgänglighetsstudier. Detta tillvägagångssätt har generellt godtagits och även fått stöd av andra europeiska och icke-europeiska myndigheter.

Den invändande medlemsstaten hävdade att även om denna studie varken var utformad eller genomförd för att bedöma tolerabilitetsprofilen, indikerar resultatet en sämre säkerhetsprofil för det testade läkemedlet.

Eftersom det för närvarande inte finns några uttryckliga europeiska riktlinjer tillgängliga när det gäller utvärdering av lokal tolerabilitet av transdermala system, och med tanke på tidigare erfarenhet av godkännande för försäljning av flera transdermala depotplåster inom EU, noterade CHMP att hudens tolerabilitet alltid hade utvärderats som en del av de farmakokinetiska studierna. Både i farmakokinetiska studier samt studier med enkeldoser och multipla doser bekräftades att depotplåstret Fentrix i allmänhet tolereras väl när det appliceras på människors hud.

Lokal irritationspotential

Till att börja med inlämnade den sökande de uppgifter som jämför biverkningarna utan någon statistisk analys, varför en statistisk jämförelse begärdes. Man använde då McNemar-testet för att undersöka huruvida det kunde iakttas några betydande skillnader mellan det testade läkemedlet och referensläkemedlet eller inte i fråga om antalet patienter som drabbades av biverkningar. I detta test beaktades inte den tidsmässiga utvecklingen av händelser – utan bara om försökspersonen drabbades av biverkningar av det testade läkemedlet, referensläkemedlet, båda dessa eller inget av dem.

Den invändande medlemsstaten ansåg att resultaten från studien måste analyseras igen, eftersom uppgifterna om irritation först inte hade bedömts på ett lämpligt sätt. Medlemsstaten menade därför att detta inte skulle kunna användas som stöd för en liknande säkerhetsprofil, såsom krävdes i riktlinjerna. Tvärtom tydde den visuella granskningen av uppgifterna på en värre irritationspotential på huden.

Studie med enkeldos: medelvärde för testet var 0,39 och 0,25 för referensläkemedlet.

Studie med multipel dos: antalet observationer av hudirritation som låg över poängen 1 var 77 för det testade läkemedlet och 56 för referensläkemedlet hos samma antal (26) försökspersoner med hudirritation.

Den invändande berörda medlemsstaten utförde därför en ny statistisk analys på grundval av en blandad modell för logistisk regression, där sannolikheten för en oönskad händelse berodde på såväl antalet observationer och behandlingar (beständiga effekter) som försökspersonen (som en slumpmässig effekt). Hudreaktioner med poängen 1 ingick inte i analysen, eftersom dessa är mycket milda och kunde påträffas i samtliga transdermala produkter på marknaden. Då man genomförde denna modell påträffades statistiska signifikanta skillnader mellan behandlingar i de båda studierna (studien med enkeldos och studien med multipel dos), och chansförhållandet var 8,35 i studien med enkeldos och 1,45 i studien med multipel dos. Den invändande medlemsstaten ansåg därför att skillnaden inte bara var statistiskt signifikant, utan också kliniskt relevant.

I enlighet med Kuss' strategi (Kuss O: *How to use SAS for logistic regression with correlated data. SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, Paper 261-27 (2002)*) omräknade den sökande den logistiskt blandade modellen genom att använda SAS-proceduren NLMIXED (SAS version 9.1.3). Valet av den binära endpointen ("hudreaktion > 1") omfattade behandling (det testade läkemedlet mot referensläkemedlet) och observation (i timmar från första administration) som fasta förklarande variabler och en slumpmässig effekt på försöksobjektet. De resultat som den sökande fick fram för behandlingseffekten genom att använda denna modell var följande:

Enkeldos: uppskattat chansförhållande: 5,67, 95 % CI [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Multipel dos: uppskattat chansförhållande: 1,41, 95 % CI [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

De uppskattade chansförhållandena ligger nära de värden som rapporterats av den invändande berörda medlemsstaten, även om de inte är helt identiska. Detta kan möjligen hänföras till olika algoritmer/specifikationer för modellen eller av liknande skäl. Ännu viktigare är att den sökande på nytt reproducerade den statistiskt signifikanta produkteffekten i studien med enkeldos ($p = 0,0371$), medan skillnaderna för studien med den multipla dosen inte var statistiskt signifikanta ($p = 0,0716$).

För att klargöra den kliniska relevansen av dessa frågor och bedöma betydelsen av den statistiska analys som den berörda medlemsstaten utfört beaktade CHMP följande punkter:

- I var och en av de kliniska farmakokinetiska studierna (både med enkeldos och med multipel dos) bekräftades att för depotplåstret Fentrix uppgick den andel förekommande hudirritation som fick 0 poäng (ingen irritation) eller 1 poäng (minimal erytem, knappt märkbart, poäng enligt FDA:s riktlinjer för industrin, *Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products*) mer än 90 procent. Grundat på erfarenhet ansågs dessa värden ligga väl i linje med resultaten för andra generiska depotplåster med fentanyl.
- I den statistiska analys som utfördes av den invändande berörda medlemsstaten har bara en liten procentandel av förekomsten av hudirritationer, beräknade till 3,28 procent (enkeldos)/8,46 procent (multipel dos) för depotplåstret Fentrix och 0,64 procent (enkeldos)/5,93 procent (multipel dos) för referensdepotplåstret, tagits med i bedömningen av säkerhetsprofilens jämförbarhet. Om man kan enas om att poängen för irritation som ligger på eller under 1 saknar klinisk relevans, och att mer än 90 procent av den rapporterade förekomsten ligger väl inom detta accepterade intervall, skulle det därför vara oriktigt att basera beslutet om en

potentiellt allvarlig risk på enbart en liten andel (mindre än 4 procent (enkeldos) respektive 9 procent (multipel dos) av enheten.

Det är en vedertagen klinisk realitet att en poäng för hudirritation på 1 för transdermal terapi är vanlig och saknar ytterligare klinisk relevans. På grund av den mekaniska påfrestningen vid borttagandet av det adhesiva skiktet från hudens övre lager är irritation oundviklig. En lätt hudirritation uppstår alltid genom upprepat användande av transdermala depotplåster. Baserat på bioekvivalensstudier har depotplåstret Fentrix bekräftats jämförbart med referensläkemedlet, Dorogesic SMAT. Detta bevisar att till och med den visuellt granskade, något ökade förekomsten av hudirritationer uppenbarligen inte ytterligare påverkar permeabiliteten för läkemedlets innehållsämne, i jämförelse med referensläkemedlet. Effektivitet och systematisk tolerabilitet för det aktiva innehållsämnet förblir därmed opåverkade.

SKÄL TILL POSITIVT YTTRANDE

CHMP förordar beviljande av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel kvarstår i de slutliga versioner som utarbetades i samordningsgruppen och som anges i bilaga III för Fentrix med synonymer (se bilaga I), med beaktande av följande:

- Det ansågs rimligt och etiskt att bedöma hudens tolerabilitet för opioidinnehållande transdermala depotplåster som en del av jämförande biotillgänglighetsstudier.
- Det transdermala depotplåstret Fentrix visade sig tolereras väl och vara jämförbart med referensläkemedlet Dorogesic.

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Gällande produktresumé, märkning och bipackssedel är de slutliga versioner som utarbetats under samordningsgruppens förfarande.