

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**FENTANYL NOVENTIA PHARMA**

(Fentanil)

**Noventia Pharma**

**Numero di AIC: 043518**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Fentanyl Noventia Pharma. Esso spiega come Fentanyl Noventia Pharma è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Fentanyl Noventia Pharma.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Fentanyl Noventia Pharma i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Fentanyl Noventia Pharma e a cosa serve?**

Fentanyl Noventia Pharma è un medicinale contenente il principio attivo fentanil ed è disponibile in cerotti transedermici che rilasciano 12 microgrammi/ora, 25 microgrammi/ora, 50 microgrammi/ora, 75 microgrammi/ora, 100 microgrammi/ora di principio attivo.

Fentanyl Noventia Pharma è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Durogesic, già autorizzato in Italia.

Fentanyl Noventia Pharma si usa, per gli adulti e gli adolescenti di età superiore a 16 anni, nel trattamento del dolore cronico da cancro e del dolore ribelle che necessita di un'analgesia a base di sostanze oppiacee.

Per i bambini di età compresa tra 2 anni e 16 anni, Fentanyl Noventia Pharma è indicato nel trattamento a lungo termine del dolore severo nei bambini che sono già in trattamento con sostanze oppiacee.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Fentanyl Noventia Pharma?**

Fentanyl Noventia Pharma può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile). E’ un medicinale iscritto nella tabella II, sezione D del testo unico di cui al D.P.R. 309/90.

Il medico stabilirà la dose ottimale di Fentanyl Noventia Pharma in base alla patologia e alle condizioni cliniche del paziente, iniziando dalla dose più bassa possibile e incrementandola, se necessario, ad intervalli regolari.

Il cerotto di Fentanyl Noventia Pharma deve essere applicato su un tratto liscio, possibilmente glabro, pulito e asciutto di pelle non irritata e non irradiata del tronco o degli avambracci. Nei bambini piccoli, il sito di applicazione preferito è la parte alta della schiena in modo da minimizzare il rischio che il bambino se lo tolga.

Il cerotto va applicato immediatamente dopo averlo estratto dall'involucro sigillato e deve essere portato ininterrottamente per 72 ore. Ogni nuovo cerotto va applicato in un punto diverso dal precedente.

**3) COME FUNZIONA Fentanyl Noventia Pharma?**

Fentanyl Noventia Pharma, il cui codice ATC è N02AB03, contiene il principio attivo fentanil che è un analgesico oppiaceo prevalentemente con affinità per i recettori µ degli oppiacei. Le sue principali azioni terapeutiche sono l’analgesia e la sedazione.

**4) COME È STATO STUDIATO Fentanyl Noventia Pharma?**

Poiché Fentanyl Noventia Pharma è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Durogesic. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Fentanyl Noventia Pharma?**

Fentanyl Noventia Pharma è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Fentanyl Noventia Pharma E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 23-25 marzo 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Durogesic, i benefici di Fentanyl Noventia Pharma sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Fentanyl Noventia Pharma?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Fentanyl Noventia Pharma.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Fentanyl Noventia Pharma**

Il 13 luglio 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Fentanyl Noventia Pharma.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Fentanyl Noventia Pharma, si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 30.07.2015.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Noventia Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Fentanyl Noventia Pharma il 13 luglio 2015.

Fentanyl Noventia Pharma può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta non ripetibile). E’ un medicinale iscritto nella tabella II, sezione D del testo unico di cui al D.P.R. 309/90.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Fentanyl Noventia Pharma è un medicinale generico contenente un principio attivo, fentanil, presente nel medicinale di riferimento Durogesic, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Fentanyl Noventia Pharma, il cui codice ATC è N02AB03, contiene il principio attivo fentanil che è un analgesico oppiaceo con affinità prevalentemente per i recettori µ. Le sue principali azioni terapeutiche sono l’analgesia e la sedazione.

Fentanyl Noventia Pharma è indicato, per gli adulti e gli adolescenti di età superiore a 16 anni, nel trattamento del dolore cronico da cancro e del dolore ribelle che necessita di un'analgesia a base di sostanze oppiacee.

Per i bambini di età compresa tra 2 anni e 16 anni, Fentanyl Noventia Pharma è indicato nel trattamento a lungo termine del dolore severo nei bambini che sono già in trattamento con sostanze oppiacee.

Poiché Fentanyl Noventia Pharma contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Durogesic è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Fentanyl Noventia Pharma e quelli del medicinale di riferimento Durogesic autorizzato in Italia.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

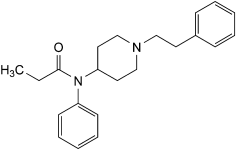
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Fentanyl Noventia Pharma contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO FENTANIL**

Nome chimico: *N*-Phenyl-*N*-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]propanamide

Struttura:



Formula molecolare: C22H28N2O

Peso molecolare: 336.5 g/mol

CAS: [437-38-7]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca.

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, facilmente solubile in etanolo 96% e in metanolo.

Polimorfismo: fentanil mostra polimorfismo.

Il principio attivo fentanil è presente in Farmacopea Europea; il produttore di principio attivo ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllati con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento consiste in una doppia sacca in polietilene inserita all’interno di un contenitore in polietilene ad alta densità oppure in un contenitore di vetro ambrato di tipo III.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nei confezionamenti proposti per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di validità di 24 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Fentanyl Noventia Pharma è disponibile in cerotti transdermici che rilasciano 12 microgrammi/ora, 25 microgrammi/ora, 50 microgrammi/ora, 75 microgrammi/ora, 100 microgrammi/ora di principio attivo.

Il cerotto transdermico consiste in un supporto impermeabile colorato in marrone chiaro, una riserva di farmaco, una membrana che controlla la velocità di rilascio ed un adesivo cutaneo, con film di protezione che copre l’adesivo fino a quando non viene rimosso prima dell’applicazione.

I cerotti portano impresso:

“Fentanyl 12 µg/h” in inchiostro rosso

“Fentanyl 25 µg/h” in inchiostro rosso

“Fentanyl 50 µg/h” in inchiostro rosso o verde

“Fentanyl 75 µg/h” in inchiostro rosso o blu

“Fentanyl 100 µg/h” in inchiostro rosso o grigio.

Gli eccipienti sono:

*Strato esterno di rivestimento*

Film di polietilene tereftalato con rivestimento di rilascio in fluorocarbonio.

*Strato di supporto*

Film colorato di polietilene tereftalato/etilen-vinil-acetato copolimero.

*Strato adesivo del farmaco*

Silicone adesivo (polidimetilsiloxano, resina di silicati)

Polidimetilsiloxano.

*Membrana che controlla il rilascio*

Film di etilene vinilacetato copolimero.

*Strato adesivo della pelle*

Silicone adesivo (polidimetilsiloxano, resina di silicati)

Polidimetilsiloxano.

*Strato di protezione*

Film di polietilene tereftalato con rivestimento di rilascio in fluorocarbonio.

*Inchiostro da stampa*

Inchiostro marrone chiaro, rosso, verde, blu o grigio.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di film di polietilene tereftalato con rivestimento di rilascio in fluorocarbonio, inchiostri, silicone adesivo, film di etilene vinilacetato copolimero, film di etilene vinilacetato copolimero, le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Durogesic autorizzato in Italia.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per tutti i dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Fentanyl Noventia Pharma è confezionato in buste a prova di bambino, con alluminio come barriera principale e uno strato saldato a caldo dal lato del medicinale. Il medicinale è posto tra le 2 pareti della busta, con lo strato termosaldato (poli-(etilen-co-acido metacrilico)copolimero) di entrambe le sezioni a contatto con il medicinale. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni protetto dall’umidità e con conservazione a temperatura non superiore a 25°C.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Fentanyl Noventia Pharma è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Fentanyl Noventia Pharma dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Fentanyl Noventia Pharma contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Durogesic è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Fentanyl Noventia Pharma è indicato:

*Adulti:* nel trattamento del dolore cronico da cancro e del dolore ribelle che necessita di un'analgesia a base di sostanze oppiacee.

*Bambini:* nel trattamento a lungo termine del dolore severo nei bambini a partire dai 2 anni che sono già in trattamento con sostanze oppiacee.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di fentanil è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di fentanil è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Fentanyl Noventia Pharma contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Durogesic autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da tre studi di bioequivalenza (due in dose singola, uno in dose ripetuta) che hanno confrontato i profili farmacocinetici di Fentanyl Noventia Pharma e quelli del medicinale di riferimento Durogesic autorizzato in Italia.

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore (100 microgrammi/ora) per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

1. Studio in dose singola

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, replicato, a dose singola, 4-periodi, crossover condotto in 28 volontari sani, uomini e donne. Un soddisfacente periodo di wash-out di 5 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Durante ogni trattamento, sono stati somministrati a ciascun soggetto 50 mg di naltrexone 2 volte al giorno come protezione da effetti eccessivi da oppiacei.

I cerotti rimossi sono stati analizzati per l’analisi del contenuto residuo di fentanil.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 72 ore dopo l’applicazione del cerotto; il cerotto veniva rimosso dopo 72 ore dall’applicazione e i prelievi continuavano fino a 120 ore. I livelli plasmatici del principio attivo fentanil sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: Cmax, tmax Ct, λz, t1/2, AUCT e AUC.

La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUCT e AUC cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

28 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 27 soggetti hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Durante lo studio non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Nel corso dello studio,venivano riscontrati in totale 41 eventi avversi giudicati possibilmente correlati con le formulazioni in studio, ed erano tutti di entità lieve o moderata.

La maggioranza di questi eventi erano relativi a mal di testa, nausea, brachicardia, vomito, reazioni al sito di applicazione del cerotto. Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinale di riferimento.

*Tollerabilità locale*

Non sono state rilevate reazioni gravi, ma solo leggera irritazione cutanea dopo la rimozione del cerotto. In generale, entrambi i trattamenti, con medicinale test e con medicinale di riferimento, sono ben tollerati.

*Adesività*

Non sono state rilevate significative differenze di adesività tra cerotto test e cerotto di riferimento, anche se il primo ha mostrato una adesività leggermente migliore.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **FENTANIL** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC** | 157148 | 167498 | 0.9382 | 89.52-99.33 |
| **AUCT** | 141143 | 150725 | 0.9364 | 89.36-98.13 |
| **Cmax** | 2216.41 | 2405.87 | 0.9212 | 87.12-97.42 |

1. Studio in dose singola

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 34 volontari sani, uomini e donne. Un soddisfacente periodo di wash-out di 21 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Durante ogni trattamento, sono stati somministrati a ciascun soggetto 25 mg di naltrexone 12 ore prima dell’applicazione del cerotto, 50 mg un’ora prima dell’applicazione, durante il trattamento e dopo la rimozione del cerotto come protezione da effetti eccessivi da oppiacei.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 72 ore dopo l’applicazione del cerotto; il cerotto veniva rimosso dopo 72 ore dall’applicazione e i prelievi continuavano fino a 144 ore. I livelli plasmatici del principio attivo fentanil sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: Cmax, tmax, t1/2 el , AUC 0-t, AUC 0-inf, Cmax/AUC 0-t  area residua e K el.

La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC 0-t  e AUC 0-inf cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

34 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 29 soggetti hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Durante lo studio non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Nel corso dello studio,venivano riscontrati in totale 185 eventi avversi giudicati possibilmente correlati con le formulazioni in studio, ed erano tutti di entità lieve o moderata.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinale di riferimento.

*Tollerabilità locale*

Non sono state rilevate reazioni gravi. In generale, entrambi i trattamenti, con medicinale test e con medicinale di riferimento, sono ben tollerati.

*Adesività*

L’adesività è stata valutata approssimativamente a 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 e 60 ore dopo l’applicazione del cerotto e immediatamente prima della rimozione, in ogni periodo.

Non sono state rilevate significative differenze di adesività tra cerotto test e cerotto di riferimento, anche se il primo ha mostrato una adesività leggermente migliore.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **FENTANIL** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-inf** | 116800 | 124307 | 0.934 | 89.32-97.68 |
| **AUC0-t** | 112660 | 120229 | 0.929 | 88.78-97.36 |
| **Cmax** | 1766 | 1898 | 0.925 | 86.62-98.87 |

1. Studio in dose multipla

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose ripetuta (3 cerotti successivi mantenuti per 72 ore), 2-periodi, crossover condotto in 36 volontari sani, uomini e donne. Un soddisfacente periodo di wash-out di 10 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Durante ogni trattamento, sono stati somministrati a ciascun soggetto 50 mg di naltrexone 12 ore prima dell’applicazione del cerotto, 50 mg un’ora prima dell’applicazione, durante il trattamento e dopo la rimozione del cerotto come protezione da effetti eccessivi da oppiacei.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose), prima di ogni applicazione (giorno 1, 4 e 7) e a specificati tempi fino a 72 ore dopo ogni applicazione del cerotto e fino a 120 ore dopo la rimozione del terzo cerotto. I livelli plasmatici del principio attivo fentanil sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: Cmax, , Cmin, tmax, AUC t-0  e %FI.

La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC 0-t  e C min cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

36 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 31 soggetti hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Durante lo studio non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Nel corso dello studio,venivano riscontrati in totale 118 eventi avversi giudicati possibilmente correlati con le formulazioni in studio, ed erano tutti di entità lieve o moderata.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinale di riferimento.

*Tollerabilità locale*

Non sono state rilevate differenze tra i trattamenti con medicinale test e medicinale di riferimento. In generale, entrambi, sono ben tollerati.

*Adesività*

Non sono state rilevate significative differenze di adesività tra cerotto test e cerotto di riferimento, anche se il primo ha mostrato una adesività leggermente migliore.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **FENTANIL** | | | | |
| **Parametro** | **Test (A)** | **Reference (B)** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 144958 | 144161 | 0.9873 | 93.57-104.17 |
| **Cmax** | 2881 | 3030 | 0.9286 | 88.18-97.79 |
| **Cmin** | 1262 | 1194 | 1.082 | 94.65-123.70 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Fentanyl Noventia Pharma è ben conosciuti.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Fentanyl Noventia Pharma.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Depressione respiratoria  Reazioni di ipersensibilità  Disordini cardiovascolari (bradicardia, ipotensione)  Reazioni (mio)cloniche  Dipendenza e sindrome di astinenza  Abuso, misuso, uso voluttuario |
| Rischi importanti potenziali | Aumentata frequenza respiratoria e aumentata resistenza alla respirazione in pazienti con patologie polmonari croniche  Tossicità per uso in pazienti anziani e in pazienti con problemi epatici e renali  Aumento della temperatura corporea  Interazioni con inibitori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)  Interazioni con depressivi del sistema nervoso centrale  Interazioni con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)  Interazioni con barbiturici, buprenorfina, nalbufina, pentazocina  Esposizione accidentale  Errore medico  Overdose |
| Informazioni mancanti | Uso in gravidanza e durante l’allattamento  Uso in bambini di età inferiore a 2 anni |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Fentanyl Noventia Pharma sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Fentanyl Noventia Pharma è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In accordo alla normativa vigente, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) si è impegnato a presentare il Foglio Illustrativo redatto in conformità al modello (modello QRD) redatto secondo il formato europeo leggibile per il paziente, confermato dai risultati del test di leggibilità che sarà condotto in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Fentanyl Noventia Pharma è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Fentanyl Noventia Pharma e il medicinale di riferimento Durogesic autorizzato in Italia sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).