



# Informe Público de Evaluación

## FENTANILO PROTEUS 1600 MICROGRAMOS COMPRIMIDOS PARA CHUPAR

*Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

FENTANILO PROTEUS 1600 MICROGRAMOS COMPRIMIDOS PARA CHUPAR

### Principio Activo

FENTANILO

### Titular de la autorización de comercialización

PROTEUS PHARMA SL

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

19/09/2018

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA BUCAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Fentanilo Proteus 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos comprimidos para chupar, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Fentanilo Proteus 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos comprimidos para chupar tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (fentanilo, en forma de fentanilo citrato) y la misma forma farmacéutica que los productos de referencia Actiq 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado, que fue autorizado por procedimiento de reconocimiento mutuo.

La seguridad y la eficacia de fentanilo, en forma de fentanilo citrato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Fentanilo Proteus 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos comprimidos para chupar se solicitan como medicamentos genéricos y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Fentanilo Proteus 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos comprimidos para chupar son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

FENTANILO PROTEUS 1600 MICROGRAMOS COMPRIMIDOS PARA CHUPAR contiene como principio activo FENTANILO, en forma de FENTANILO CITRATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO PARA CHUPAR.

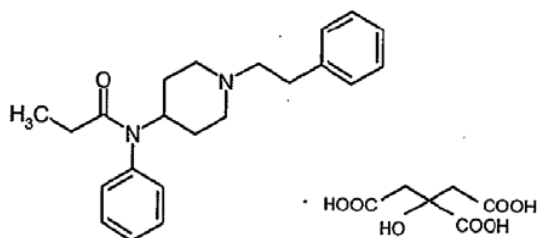
### 2.1. Sustancia Activa

FENTANILO, en forma de FENTANILO CITRATO  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

*INN:* Fentanilo, citrato de  
*Nombre químico:* Dihidrógeno-2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de *N*-fenil-*N*[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]propanamida

*Estructura:*



*Fórmula molecular:*  $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$   
*Masa molecular:* 528.59  
*CAS No:* [990-73-8]

La sustancia activa, FENTANILO, en forma de FENTANILO CITRATO, presenta monografía en Ph.Eur. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP.

#### - Propiedades generales

FENTANILO, en forma de FENTANILO CITRATO es un polvo blanco o casi blanco, soluble en agua, fácilmente soluble en metanol, bastante soluble en etanol a 96 por ciento.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está avalada por el CEP.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos y la validación están avalados por el CEP. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

#### - Envase /cierre

FENTANILO, en forma de FENTANILO CITRATO se almacena en un material de envase adecuado.

### - Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimido para chupar. Fentanilo Proteus está formulado como una matriz farmacéutica de polvo comprimido de color blanco a blanquecino, unido con una goma comestible a un aplicador de plástico radiopaco resistente a la rotura, en el que figura la concentración de dosificación.

La composición cualitativa es:

FENTANILO CITRATO  
DEXTRATOS HIDRATADOS  
HIDROGENO FOSFATO DE DISODIO ANHIDRO  
CITRICO, ACIDO, ANHIDRO  
ESENCIA DE FRUTOS ROJOS  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
ALMIDON DE MAIZ  
AZUL BRILLANTE FCF (E 133, CI=42090)

Los COMPRIMIDO PARA CHUPAR se acondicionan en PVC-PCTFE-PVdC-PVC/Al.

### - Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur. e internas y habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

### - Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye datos de validación suficientes para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

### - Excipientes

Excipientes de declaración obligatoria: glucosa y propilenglicol.

Los excipientes utilizados son calidad Ph.Eur. e internas.

Ninguno de los excipientes es de origen animal o humano por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

### - Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente

### - Sistema envase/cierre:

El material de envase propuesto es PVC-PCTFE-PVdC-PVC/AI. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - PVC-PCTFE-PVdC-PVC/AI - 1

Val. Propuesta: 36 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Blister - PVC-PCTFE-PVdC-PVC/AI - 3

Val. Propuesta: 36 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Blister - PVC-PCTFE-PVdC-PVC/AI - 15

Val. Propuesta: 36 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

Blister - PVC-PCTFE-PVdC-PVC/AI - 30

Val. Propuesta: 36 Months

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido para chupar que contiene el principio activo, fentanilo, en forma de fentanilo citrato, en la misma forma que el medicamento de referencia Actiq comprimidos para chupar. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

## 4. Datos Clínicos

### 4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación inmediata y según la guía europea “Guideline on the investigation of bioequivalence” (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 400 microgramos porque a dosis superiores existen problemas de seguridad.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 400 mcg es extrapolable al resto de las dosis, ya que se trata de comprimidos para chupar con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa constante en excipientes, excepto en el diluyente que se emplea para compensar las diferencias en la cantidad de principio activo, ya que el principio activo representa menos del 5% del comprimido para chupar. Las formulaciones están fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

### 4.3. Estudios Clínicos

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

G12-01 (CUNFI-1223). Eudra CT: 2012-005406-22.

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Unidad de Investigación clínica. Universidad de Navarra. 31008 Pamplona. España.

Centro analítico: Laboratorio Farmacocinética Dynakin S.L. Parque Tecnológico de Vizcaya. Ed. 801-B, 48160 Derio, Vizcaya. España

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

##### 4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, en dos etapas, de dosis única en ayunas. Para contrarrestar los efectos del fentanilo se administró un comprimido 50 mg de naltrexona 12 horas antes, otro a tiempo 0h y un tercer comprimido 12 h después de la administración de los fármacos en estudio. El estudio se terminó en el análisis intermedio del diseño en dos etapas al demostrarse equivalencia con el IC al 94.12% para AUC y Cmax.

##### 4.3.1.3. Formulación del test

Fentanilo 400 microgramos comprimidos para chupar (Prasfarma Oncológicos, España). Número de lote: 13002. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 01/2014. Contenido: 101.9%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Actiq 400 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado (Teva, España). Número de lote: C70604. Caducidad: 11/2014. Contenido: 102.0%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 36 sujetos, 36 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

4 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de fentanilo en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.3.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.3.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC94.12% del cociente T/R
$C_{max}$	102.85	91.96-115.04
$AUC_{0-72}$	105.54	96.76-115.11

Los intervalos de confianza al 94.12% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo fentanilo, en forma de fentanilo citrato, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia

presentado se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

#### 4.5. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

### 5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo fentanilo, en forma de fentanilo citrato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Fentanilo Proteus 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos comprimidos para chupar han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.