

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN ,
ART DER ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL,
DES ANTRAGSTELLERS, DES INHABERS DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Österreich		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Österreich		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Österreich		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Deutschland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Deutschland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Deutschland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Niederlande		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Niederlande		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Niederlande		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Niederlande		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanilo Helm	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanilo Helm	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanilo Helm	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanilo Helm	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Deutschland	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	transdermales Pflaster	zur transdermalen Anwendung

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DES POSITIVEN GUTACHTENS

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON FENTRIX UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Fentanyl ist ein synthetisches Opioidanalgetikum, das zu den Piperidinderivaten gehört und chemisch mit Pethidin verwandt ist. Fentanyl ist 75-100 Mal stärker wirksam als parenterales Morphin. Die analgetische und sedative Wirkung von Fentanyl wird vermutlich hauptsächlich durch μ -Opioidrezeptoren vermittelt. Fentanyl wird seit den 1960er Jahren als Anästhetikum für die intravenöse Anwendung in den Verkehr gebracht. Heute wird Fentanyl häufig als Anästhetikum und Analgetikum eingesetzt. Es ist stark fettlöslich, sodass es transdermal angewendet werden kann.

Seit 1991 gibt es transdermale Fentanylpflaster für die klinische Anwendung als Analgetikum. Transdermale Pflaster werden auf intakte Haut aufgebracht, um den Wirkstoff mit konstanter Geschwindigkeit in den systemischen Blutkreislauf abzugeben. Sobald das Pflaster auf der Haut aufgebracht wurde, diffundiert der Wirkstoff in das Subkutangewebe und bildet ein Depot. Die Eliminationshalbwertszeit ist daher im Vergleich zu anderen Arten der Anwendung länger und beträgt bei Fentanyl nach transdormaler Anwendung etwa 17 Stunden. Bei parenteraler und transmukosaler Anwendung des Wirkstoffs beträgt die Eliminationshalbwertszeit dagegen 7 Stunden. Die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Pflaster wird membranfrei gesteuert. Der geschwindigkeitskontrollierende Schritt der Wirkstoffabsorption ist üblicherweise die Durchdringung der Haut.

Der Antrag stützt sich rechtlich auf: Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung. Das Referenzarzneimittel ist Dorogesic 25 – 100 μ g/Std. (MAH Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland).

Nach Ansicht des Widerspruch einlegenden betroffenen Mitgliedstaates (CMS) könnte die Zulassung dieses Arzneimittels Fentrix, transdermales Pflaster, aus Gründen der nicht-klinischen und klinischen Sicherheit ein möglicherweise ernstes Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen. Die Angelegenheit wurde dem CMD(h) übergeben, und der Referenzmitgliedstaat (RMS) führte eine Bewertung durch. Weil bis Tag 60 kein Konsens gefunden wurde, wurde das Verfahren an den CHMP verwiesen. Der CHMP prüfte das Dossier und die zur Verfügung stehenden Daten, einschließlich der von dem Widerspruch einlegenden CMS vorgebrachten problematischen Sachverhalte.

- Nichtklinische Aspekte

Der Antragsteller räumte ein, dass ungeachtet der Tatsache, dass laut Abschnitt 4.2 „Dermale Toleranzprüfungen“ der „Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen“ (Note for Guidance on Non-Clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products) (CPMP/SWP/2145/00) dermale Verträglichkeit durch Anwendung einer Einzeldosis und von Wiederholungsdosen sowie durch Evaluierung des Sensitivierungspotenzials geprüft wird, nur nichtklinische Einzeldosisstudien durchgeführt worden sind. Er begründete dies damit, dass die Evaluierung der lokalen Verträglichkeit nach Anwendung von Wiederholungsdosen bereits während der Bioäquivalenzstudie mit Mehrfachdosis beim Menschen erfolgt ist.

Nach Ansicht der Widerspruch einlegenden Mitgliedstaaten (MS) bestehen zwischen den sonstigen Bestandteilen, die in diesem Antrag genannt sind, und denen des Referenzproduktes qualitative Unterschiede und hat der Antragsteller in einigen nichtklinischen Prüfungen die Einzel- anstelle der Doppelschichtversion des Pflasters verwendet. Daher wurde argumentiert, dass den oben erwähnten Leitlinien zufolge spezifische dermale Reizungsstudien erforderlich sind.

Zur Prüfung der Anwendbarkeit dieses Widerspruchs bezog der CHMP folgende Punkte in seine Erwägungen ein:

Das derzeitige zweischichtige Pflaster unterscheidet sich von der vorherigen einschichtigen Formulierung lediglich durch die zusätzlich eingefügte Depotschicht. Dieses Depot wurde zwischen

den Schichten eingeführt, die mit der Haut (Spenderschicht) und der Trägerfolie in Kontakt sind. Die Ausschlag gebende Spenderschicht hat allerdings sowohl in dem ein- als auch in dem zweischichtigen Pflaster eine identische Zusammensetzung. Aus diesem Grund wurde argumentiert, dass auch die nichtklinischen Studien zur Prüfung der einschichtigen Version bei der Bewertung der lokalen Verträglichkeit zu berücksichtigen sind.

Im Rahmen der pharmakokinetischen Studien A/PK 02-P012 und A/PK 02-P013 wurde die dermale Verträglichkeit der aktuellen zweischichtigen Pflasterformulierung einer nichtklinischen Analyse im Vergleich zum Referenzprodukt „Dorogescic 25“ unterzogen. In Studie A/PK 02-P013 wurden Hautreaktionen unter Einhaltung der bestehenden Leitlinie zu Einzeltests der dermalen Verträglichkeit (CPMP/SWP/2145/00) bewertet und sowohl in Bezug auf den Prüfartikel als auch das Referenzpflaster als vernachlässigbar bis leicht reizend eingestuft. Diese Befunde sind durch ein in klinischen Studien (siehe unten) ermitteltes und vergleichbares Verträglichkeitsprofil bestätigt worden.

Die nichtklinischen Daten zur lokalen Verträglichkeit des zweischichtigen Pflasters hätten prinzipiell durch eine Analyse seines Sensitivierungspotenzials ergänzt werden müssen. Die hauptsächlichen Bestandteile des Pflasters, in erster Linie zwei der Haftmittel, erwiesen sich jedoch bei ihrer Prüfung nach Leitlinie CPMP/SWP/2145/00 und OECD 406 (Buehlersche Methode) auf der Haut von Meerschweinchen nicht als sensitivierend. Da auch der Wirkstoff und alle anderen sonstigen Bestandteile des Pflasters bekanntermaßen kein Sensitivierungspotential bergen, was klinisch bestätigt werden konnte (siehe unten), dürften weitere tierexperimentelle Studien aller Voraussicht nach keine neuen Informationen liefern.

Die Leitlinie für nichtklinische Prüfungen der lokalen Verträglichkeit wurde vor der Einführung transdermaler Systeme entwickelt. Die in diesen Verordnungen festgelegten Kriterien sind daher von den europäischen Mitgliedstaaten und den Antragstellern in der Vergangenheit eher als Empfehlung und nicht als absolute Maßgabe betrachtet worden.

Unter Berücksichtigung all dieser Aspekte akzeptierte der CHMP das Argument, dass die vorliegenden nichtklinischen Daten die vergleichbare lokale Verträglichkeit von Fentrix und Dorogescic in ausreichendem Maß belegen. Aus diesem Grund könne zuverlässig davon ausgegangen werden, dass weitere Prüfungen dieses günstige Sicherheitsprofil nicht wesentlich ergänzen würden und daher aus Gründen des Tierschutzes zu vermeiden sind, wie es bei anderen europäischen Verfahren in der Vergangenheit bereits gängige Praxis war.

- Klinische Aspekte

Lokale Verträglichkeit

Der Antragsteller bestätigte, dass nur nichtklinische Einzeldosisstudien durchgeführt worden sind. Er begründete dies damit, dass die Evaluierung der lokalen Verträglichkeit nach Anwendung von Wiederholungsdosen bereits während der Bioäquivalenzstudie mit Mehrfachdosis beim Menschen durchgeführt worden war.

Nach Ansicht des RMS sei es angemessen und ethisch vertretbar, die Hautverträglichkeit von Opioid enthaltenden transdermalen Pflastern im Rahmen vergleichender Bioverfügbarkeitsstudien zu bewerten. Diese Herangehensweise ist von anderen EU- und auch Nicht-EU-Behörden generell anerkannt und wird von ihnen unterstützt.

Der Widerspruch einlegende MS argumentierte, dass diese Studie zwar weder dazu ausgelegt war noch die erforderliche statistische Aussagekraft hatte, um das Verträglichkeitsprofil zu bewerten, ihre Ergebnisse jedoch auf ein ungünstigeres Sicherheitsprofil des Prüfproduktes schließen lassen.

Da es derzeit keine ausdrückliche EU-Leitlinie für die Evaluierung der lokalen Verträglichkeit transdermaler Systeme gibt, und in Anbetracht der bereits vorhandenen Erfahrungen mit Genehmigungen für das Inverkehrbringen mehrerer anderer transdermaler Pflaster in der EU, verwies der CHMP darauf, dass Hautverträglichkeit stets im Rahmen der pharmakokinetischen Studien bewertet worden sei. Sowohl klinische pharmakokinetische Studien, Einzeldosis- (SD) und

Mehrfachdosis (MD)-Studien bestätigten, dass das Fentrix-Pflaster im Allgemeinen gut vertragen wird, wenn es auf die menschliche Haut aufgebracht wird.

Lokales Reizungspotenzial

Der Antragsteller reichte zunächst die Daten ein, in denen die Nebenwirkungen ohne statistische Analyse verglichen wurden, sodass ein statistischer Vergleich verlangt wurde. Daraufhin wurde der McNemar-Test angewendet um zu prüfen, ob zwischen der Test- und der Referenzbehandlung hinsichtlich der Anzahl der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, Unterschiede zu beobachten waren oder nicht. In diesem Test wird die zeitliche Entwicklung von Ereignissen nicht berücksichtigt, sondern lediglich, ob bei einem Probanden nach Anwendung der Testbehandlung, der Referenzbehandlung, beider Behandlungen oder keiner der Behandlungen Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Der Widerspruch einlegende MS war der Ansicht, dass eine erneute Analyse der Studienergebnisse zu erfolgen habe, weil die Daten zur Reizung anfangs nicht in angemessenem Umfang analysiert worden sind. Daher wurde argumentiert, dass sie nicht als Belegdaten für ein leitlinienkonformes ähnliches Sicherheitsprofil verwendet werden könnten und die Sichtprüfung der Datenlage sogar auf ein ungünstigeres Hautreizungspotenzial hindeute.

Einzeldosisstudie: Der mittlere Wert für die Testbehandlung lautete 0,39 und für die Referenzbehandlung 0,25.

Mehrfachdosisstudie: Die Anzahl der Beobachtungen mit einer Hautreizung über einem Wert von 1 bei derselben Anzahl (26) an Probanden mit Hautreizungen betrug für die Testbehandlung 77 und für die Referenzbehandlung 56.

Der Widerspruch einlegende CMS führte daher eine neue statistische Analyse auf der Grundlage eines logistischen Regressionsmischmodells durch, bei dem die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Nebenwirkung zum einen von der Zahl der Beobachtungen und Behandlungen (feste Effektgrößen) und zum anderen vom Probanden (als zufälliger Effektgröße) abhängen. Hautreaktionen mit einem Wert 1 flossen nicht in die Analyse ein, weil sie sehr leicht sind und bei jedem transdermalen Produkt, das sich im Verkehr befindet, zu finden sein könnten. Anhand dieses Modells wurden zwischen Behandlungen in beiden Studien (der Einzeldosisstudie und der Mehrfachdosisstudie) statistisch signifikante Unterschiede festgestellt, und die Punktschätzung des Chancenverhältnisses (Odds-Ratio) betrug in der Einzeldosisstudie 8,35 und in der Mehrfachdosisstudie 1,45. Nach Ansicht des Widerspruch einlegenden MS war der Unterschied daher nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant.

Der Antragsteller berechnete das logistische Mischmodell neu, indem er den Ansatz von Kuss (Kuss O: How to use SAS for logistic regression with correlated data. SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, Paper 261-27 (2002)) unter Anwendung des SAS-Verfahrens NLMIXED (SAS Version 9.1.3) verfolgte. Die Auswahl des binären Endpunktes („Hautreaktionen > 1“) umfasste Behandlungen (Testbehandlung gegenüber Referenzbehandlung) und Beobachtung (in Stunden nach der ersten Anwendung) als feste explanatorische Variablen und einen zufälligen Probandeneffekt. Der Antragsteller erhielt unter Anwendung dieses Modells folgende Ergebnisse für den Behandlungseffekt:

Einzeldosis: OR-Schätzwert: 5,67, 95 % VI [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Mehrfachdosis: OR-Schätzwert: 1,41, 95 % VI [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Die OR-Schätzwerte liegen dicht bei den von dem Widerspruch einlegenden CMS gemeldeten, sind aber nicht genau identisch. Dies könnte möglicherweise den verschiedenen Algorithmen/Spezifikationen des Modells oder ähnlichen Gründen zuzuschreiben sein. Von größerer Relevanz ist, dass der Antragsteller den statistisch signifikanten Produkteffekt für die Einzeldosisstudie wiederholen konnte ($p = 0,0371$), wohingegen die Unterschiede für die Mehrfachdosisstudie statistisch nicht signifikant waren ($p = 0,0716$).

Zur Klärung der klinischen Relevanz dieser Einwände und zur Bewertung der Signifikanz der vom CMS durchgeführten statistischen Analyse berücksichtigte der CHMP folgende Punkte:

- Beide klinischen pharmakokinetischen Studien (Einzeldosis (SD) sowie Mehrfachdosis (MD)) bestätigten, dass bei Anwendung des Fentrix-Pflasters der prozentuale Anteil der Hautreizungswerte über 0 (keine Reizung) und von 1 (minimales Erythem, kaum erkennbar, Bewertung nach der FDA-Branchenleitlinie *Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products*) bei über 90 % lag. Erfahrungsgemäß galten diese Werte als hinreichend übereinstimmend mit den Ergebnissen für andere generische Fentanyl-Pflaster.
- In der von dem Widerspruch einlegenden CMS durchgeführten statistischen Analyse floss nur ein kleiner prozentualer Anteil der Fälle von Hautreizungen, berechnet als 3,28 % (SD)/8,46 % (MD), bei Anwendung des Fentrix-Pflasters und von 0,64 % (SD)/5,93 % (MD) bei Anwendung des Referenzpflasters, in die Evaluierung der Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils ein. Wenn man überein käme, dass Reizungswerte von maximal 1 klinisch nicht relevant sind und dass mehr als 90 % der gemeldeten Fälle deutlich innerhalb dieses anerkannten Bereichs liegen, wäre es folglich falsch, der Entscheidung über ein mögliches ernstes Risiko ausschließlich einen kleinen Anteil (von unter 4 % (SD) bzw. 9 % (MD)) der Gesamteinheit zugrunde zu legen.

Es ist eine anerkannte klinische Tatsache, dass ein Hautreizungswert von 1 bei einer transdermalen Therapie häufig vorkommt und ohne weitere klinische Relevanz ist. Wegen der mechanischen Belastung bei der Ablösung der Haftschrift von der Hautoberfläche ist eine Reizung unvermeidlich; daher wird bei wiederholter Anwendung transdermaler Pflaster immer eine leichte Hautreizung ausgelöst. Die Bioäquivalenzstudien haben die Vergleichbarkeit des Fentrix-Pflasters mit dem Referenzarzneimittel Dorogestic SMAT bestätigt. Dies beweist, dass selbst die per Sichtprüfung festgestellte, leicht erhöhte Häufigkeit von Hautreizungen im Vergleich zum Referenzarzneimittel offensichtlich ohne weiteren Einfluss auf die Permeabilität der Wirksubstanz ist. Wirksamkeit und systemische Verträglichkeit des Wirkstoffes bleiben somit unbeeinflusst.

BEGRÜNDUNG DES POSITIVEN GUTACHTENS

In Erwägung nachstehender Gründe

- Es wurde als angemessen und ethisch vertretbar erachtet, die Hautverträglichkeit von Opioid enthaltenden transdermalen Pflastern im Rahmen vergleichender Bioverfügbarkeitsstudien zu bewerten.
- Das transdermale Pflaster Fentrix erwies sich als gut verträglich und mit dem Referenzarzneimittel Dorogestic vergleichbar.

empfahl der CHMP die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Fentrix und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) zu erteilen, wobei die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in der im Verlauf des Verfahrens der Koordinierungsgruppe vereinbarten endgültigen Fassung verbleiben.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Produktmerkmale, Etikettierung und Packungsbeilage entsprechen der zuletzt abgesegneten Version der Koordinationsgruppe