

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗΕΣ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝΟΥΣ,
ΤΗΝΤΙΣ ΟΔΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑ, ΤΟΝ
ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
Αυστρία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Αυστρία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Αυστρία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Αυστρία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Βέλγιο		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Βέλγιο		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Βέλγιο		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Βέλγιο		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal	100 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
		20097 Hamburg Γερμανία	gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster			
Γερμανία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Γερμανία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentrix 50 µ/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Γερμανία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentrix 75 µ/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Γερμανία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentrix 100 µ/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Ιταλία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Ιταλία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Ιταλία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Ιταλία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
		20097 Hamburg Γερμανία				
Κάτω Χώρες		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Κάτω Χώρες		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Κάτω Χώρες		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Κάτω Χώρες		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Πορτογαλία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanilo Helm	25 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Πορτογαλία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanilo Helm	50 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Πορτογαλία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanilo Helm	75 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Πορτογαλία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentanilo Helm	100 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
		20097 Hamburg Γερμανία				
Σλοβενία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Σλοβενία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Σλοβενία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Σλοβενία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Ισπανία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdémicos EFG	25 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Ισπανία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdémicos EFG	50 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Ισπανία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Γερμανία	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdémicos EFG	75 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση
Ισπανία		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches	100 µg/h	διαδερμικό έμπλαστρο	διαδερμική χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
		20097 Hamburg Γερμανία	transdérmicos EFG			

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΕΚΔΟΣΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ FENTRIX ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Η φαιντανύλη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές αναλγητικό που ανήκει στα παράγωγα πιπεριδίνης και παρουσιάζει χημική σχέση με την πεθιδίνη. Η φαιντανύλη είναι 75-100 φορές πιο ισχυρή από την παρεντερικά χορηγούμενη μορφίνη. Στην αναλγητική και ηρεμιστική δράση της φαιντανύλης μεσολαβούν κυρίως οι μ-οπιοειδείς υποδοχείς. Η φαιντανύλη διατίθεται ως ενδοφλέβιο αναισθητικό από τη δεκαετία του 1960. Σήμερα, η φαιντανύλη χρησιμοποιείται ευρέως ως αναισθητικό και αναλγητικό. Η φαιντανύλη παρουσιάζει υψηλή λιποδιαλυτότητα, γεγονός που την καθιστά κατάλληλη για διαδερμική χορήγηση.

Η τεχνική των διαδερμικών εμφλάστρων φαιντανύλης χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική για αναλγητικούς σκοπούς από το 1991. Τα διαδερμικά εμφλάστρα εφαρμόζονται σε ανέπαφη περιοχή του δέρματος και διασφαλίζουν σταθερή παροχή της δραστικής ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία. Μόλις το εμφλάστρο τοποθετηθεί πάνω στο δέρμα, το φάρμακο διαχέεται στους υποδόριους ιστούς και σχηματίζει μια δεξαμενή. Ως εκ τούτου, η διάρκεια ημιζωής είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με άλλες οδούς χορήγησης και, συγκεκριμένα, περίπου 17 ώρες για τη διαδερμικά χορηγούμενη φαιντανύλη έναντι 7 ωρών για τη φαιντανύλη παρεντερικής και διαβλεννογονικής χορήγησης. Η έκλυση του φαρμάκου από το εμφλάστρο ελέγχεται χωρίς μεμβράνη. Ο έλεγχος του ρυθμού απορρόφησης του φαρμάκου πραγματοποιείται ως εΐθισται μέσω της δερματικής διαπερατότητας.

Η νομική βάση για την παρούσα αίτηση είναι το άρθρο 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς είναι το Dorogesic 25 - 100 μg/h, (κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Janssen-Cilag, Neuss, Γερμανία).

Ωστόσο, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις έκρινε ότι η έγκριση άδειας κυκλοφορίας του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος Fentrix, διαδερμικού εμφλάστρου, ενδέχεται να παρουσιάζει σοβαρό κίνδυνο στη δημόσια υγεία για λόγους μη κλινικής και κλινικής ασφάλειας. Το ζήτημα παραπέμφθηκε στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h)) και διενεργήθηκε αξιολόγηση από το κράτος μέλος αναφοράς. Καθώς δεν επιτεύχθηκε συμφωνία έως την ημέρα 60, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP. Η CHMP αξιολόγησε τον φάκελο και τα διαθέσιμα στοιχεία, περιλαμβανομένων των ζητημάτων που ανέπτυξε το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις.

- Μη κλινικά ζητήματα

Ο αιτών αναγνώρισε ότι έχουν διενεργηθεί αποκλειστικά μη κλινικές μελέτες μίας μόνο δόσης παρόλο που στην ενότητα 4.2 “Δοκιμή ανεκτικότητας του δέρματος” στο επεξηγηματικό σημείωμα για τη μη κλινική δοκιμή ανεκτικότητας φαρμακευτικών προϊόντων (CPMP/SWP/2145/00) υποδεικνύεται ότι η ανεκτικότητα του δέρματος ελέγχεται μέσω της χορήγησης μίας δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων και μέσω της αξιολόγησης της δυνατότητας πρόκλησης ευαισθησίας. Σύμφωνα με την αιτιολόγηση του αιτούντος η αξιολόγηση της τοπικής ανεκτικότητας μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων διενεργήθηκε κατά τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας πολλαπλών δόσεων σε ανθρώπους.

Ωστόσο, κατά την άποψη των κρατών μελών που ήγειραν ενστάσεις, τα έκδοχα στην παρούσα αίτηση διαφέρουν ποιοτικά από εκείνα του προϊόντος αναφοράς και ο αιτών είχε χρησιμοποιήσει σε ορισμένες μη κλινικές έρευνες μονοστρωματικό εμφλάστρο αντί του διστρωματικού. Ως εκ τούτου, υποστηρίχθηκε η άποψη ότι απαιτούνται ειδικές μελέτες δερματικού ερεθισμού σύμφωνα με τις προαναφερθείσες κατευθυντήριες γραμμές.

Για να αξιολογήσει τη δυνατότητα εφαρμογής της εν λόγω ένστασης, η CHMP έλαβε υπόψη τα ακόλουθα σημεία:

Το διστρωματικό έμπλαστρο που κυκλοφορεί επί του παρόντος διαφέρει έναντι της παλαιότερης μονοστρωματικής σύνθεσης μόνο ως προς την προσθήκη ενός στρώματος τύπου δεξαμενής. Η εν λόγω δεξαμενή τοποθετήθηκε μεταξύ του στρώματος που εκτίθεται στο δέρμα (στρώμα δότη) και της μεμβράνης βάσης. Ωστόσο, το καθοριστικό στρώμα δότη παρουσιάζει την ίδια σύνθεση τόσο στο μονοστρωματικό όσο και στο διστρωματικό έμπλαστρο. Για τον λόγο αυτό, η CHMP υποστήριξε ότι κατά την αξιολόγηση της τοπικής ανεκτικότητας πρέπει να ληφθούν επίσης υπόψη οι μη κλινικές μελέτες δοκιμής των μονοστρωματικών εμπλάστρων.

Η ανεκτικότητα του δέρματος στη σημερινή σύνθεση των διστρωματικών εμπλάστρων υποβλήθηκε σε μη κλινική ανάλυση έναντι του προϊόντος αναφοράς “Dorogestic 25” σε κουνέλια στο πλαίσιο των φαρμακοκινητικών μελετών A/PK 02-P012 και A/PK 02-P013. Στη μελέτη A/PK 02-P013, οι δερματικές αντιδράσεις αξιολογήθηκαν βάσει της υφιστάμενης καθοδήγησης για τις μεμονωμένες δοκιμές δερματικής ανεκτικότητας (CPMP/SWP/2145/00) και, τόσο το υπό δοκιμή προϊόν όσο και το έμπλαστρο αναφοράς, κατατάχθηκαν στην κατηγορία «ελάχιστα έως ελαφρώς ερεθιστικά». Τα πορίσματα αυτά ενισχύθηκαν από το συγκρίσιμο προφίλ ανεκτικότητας των δύο προϊόντων όπως αυτό προσδιορίστηκε στις κλινικές μελέτες (βλέπε παρακάτω).

Καταρχήν, τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την τοπική ανεκτικότητα του διστρωματικού εμπλάστρου θα έπρεπε να συνοδεύονται από ανάλυση της πιθανότητας πρόκλησης ευαισθησίας του προϊόντος. Ωστόσο, τα κύρια συστατικά του εμπλάστρου, κυρίως δύο από τις κόλλες, δεν προκάλεσαν ευαισθησία στο δέρμα ινδικών χοιριδίων όταν δοκιμάστηκαν μεμονωμένα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές CPMP/SWP/2145/00 και 406 του ΟΟΣΑ (μέθοδος Buehler). Καθώς η απουσία πιθανότητας πρόκλησης ευαισθησίας για τη δραστική ουσία και για όλα τα έκδοχα του εμπλάστρου είναι ευρέως γνωστή και θα μπορούσε να επαληθευτεί κλινικά (βλέπε παρακάτω), δεν αναμένονται ευλόγως νέα στοιχεία από επιπρόσθετες μελέτες σε ζώα.

Η κατευθυντήρια γραμμή για μη κλινικές μελέτες τοπικής ανεκτικότητας είχε εκδοθεί πριν από την εισαγωγή των διαδερμικών συστημάτων. Ως εκ τούτου, τα ευρωπαϊκά κράτη μέλη και οι αιτούντες λάμβαναν τις προβλεπόμενες στους εν λόγω κανονισμούς απαιτήσεις μάλλον ως συστάσεις και όχι ως απόλυτες απαιτήσεις.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η CHMP αποδέχθηκε το επιχείρημα ότι τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα αποδεικνύουν επαρκώς τη συγκρίσιμη τοπική ανεκτικότητα των Fentrix και Dorogestic. Για τον λόγο αυτό, κρίθηκε ασφαλές να διατυπωθεί η παραδοχή ότι περαιτέρω έρευνες δεν θα ενίσχυαν ουσιαστικά το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και, ως εκ τούτου, πρέπει να αποφευχθούν για λόγους προστασίας των ζώων, όπως ορίζει η συνήθης πρακτική που εφαρμόστηκε και σε άλλες ευρωπαϊκές διαδικασίες στο παρελθόν.

- Κλινικά ζητήματα

Τοπική ανεκτικότητα

Ο αιτών αναγνώρισε ότι έχουν διενεργηθεί αποκλειστικά μη κλινικές μελέτες μίας δόσης. Σύμφωνα με την αιτιολόγηση του αιτούντος, η αξιολόγηση της τοπικής ανεκτικότητας μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων διενεργήθηκε κατά τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας πολλαπλών δόσεων σε ανθρώπους.

Το κράτος μέλος αναφοράς έκρινε εύλογη και δεοντολογική την αξιολόγηση της ανεκτικότητας του δέρματος για τα διαδερμικά έμπλαστρα που περιέχουν οποιοιδήποτε ως μέρος των συγκριτικών μελετών βιοδιαθεσιμότητας. Η εν λόγω προσέγγιση είναι γενικά αποδεκτή και υποστηρίζεται και από άλλους φορείς εντός και εκτός της ΕΕ.

Το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις υποστήριξε ότι παρόλο που η εν λόγω μελέτη δεν σχεδιάστηκε και δεν πραγματοποιήθηκε με σκοπό την αξιολόγηση του προφίλ ανεκτικότητας, τα αποτελέσματά της υποδεικνύουν κατώτερο προφίλ ασφάλειας για το υπό δοκιμή προϊόν.

Καθώς δεν υπάρχει επί του παρόντος ρητή κοινοτική καθοδήγηση σχετικά με την αξιολόγηση της τοπικής ανεκτικότητας των διαδερμικών συστημάτων και λαμβάνοντας υπόψη παλαιότερες

περιπτώσεις αδειών κυκλοφορίας διαφόρων άλλων διαδερμικών εμπλάστρων στην ΕΕ, η CHMP παρατήρησε ότι η ανεκτικότητα του δέρματος έχει πάντοτε αξιολογηθεί στο πλαίσιο των φαρμακοκινητικών μελετών. Αμφότερες οι κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες, μίας δόσης και πολλαπλών δόσεων, επιβεβαίωσαν ότι το έμπλαστρο Fentrix είναι εν γένει καλώς ανεκτό όταν εφαρμόζεται στο ανθρώπινο δέρμα.

Πιθανότητα πρόκλησης τοπικών ερεθισμών

Αρχικά, ο αιτών υπέβαλε τα στοιχεία σύγκρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών χωρίς στατιστική ανάλυση και στη συνέχεια απαιτήθηκε στατιστική σύγκριση. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή McNemar προκειμένου να διερευνηθεί εάν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς ως προς τον αριθμό των ασθενών που ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η δοκιμή αυτή δεν λαμβάνει υπόψη τη χρονική εξέλιξη των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εξετάζει μόνο εάν το υποκείμενο παρατήρησε ανεπιθύμητες ενέργειες με το υπό δοκιμή προϊόν ή με το προϊόν αναφοράς, ή με αμφότερα ή με κανένα από τα δύο.

Το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις εξέφρασε την άποψη ότι τα αποτελέσματα της μελέτης πρέπει να αναλυθούν εκ νέου διότι αρχικά δεν είχαν αξιολογηθεί δεόντως τα στοιχεία που αφορούσαν τους ερεθισμούς. Ως εκ τούτου, υποστήριξαν ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν προς υποστήριξη παρόμοιου προφίλ ασφάλειας όπως προβλέπεται από την κατευθυντήρια γραμμή. Αντιθέτως, η οπτική επιθεώρηση των στοιχείων υποδείκνυε αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης δερματικού ερεθισμού.

Μελέτη μίας δόσης: η μέση βαθμολογία για το υπό δοκιμή προϊόν ήταν 0,39 έναντι 0,25 για το προϊόν αναφοράς.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: ο αριθμός αντιδράσεων δερματικού ερεθισμού σοβαρότερου από την κατηγορία 1 που παρατηρήθηκαν για το υπό δοκιμή προϊόν ήταν 77 και 56 για το προϊόν αναφοράς με τον ίδιο πληθυσμό υποκειμένων (26) που παρουσίασαν δερματικό ερεθισμό.

Ως εκ τούτου, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις διενήργησε νέα στατιστική ανάλυση βάσει ενός μικτού μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης στο οποίο η πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας εξαρτάται τόσο από τον αριθμό των παρατηρήσεων και θεραπειών (σταθερές επιδράσεις) όσο και από το υποκείμενο (ως τυχαία επίδραση). Οι δερματικοί ερεθισμοί κατηγορίας 1 δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση καθώς είναι πολύ ήπιοι και απαντώνται σε οποιοδήποτε διαδερμικό προϊόν του εμπορίου. Κατά την εφαρμογή του παραπάνω μοντέλου, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των θεραπειών σε αμφότερες τις μελέτες (τη μελέτη μίας δόσης και τη μελέτη πολλαπλών δόσεων) και το σημείο εκτίμησης της αναλογίας πιθανοτήτων ήταν 8,35 στη μελέτη μίας δόσης και 1,45 στη μελέτη πολλαπλών δόσεων. Κατά συνέπεια, το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις έκρινε ότι η διαφορά δεν ήταν απλώς στατιστικά σημαντική, αλλά ότι επιπλέον παρουσίαζε κλινική συνάφεια.

Εφαρμόζοντας την προσέγγιση Kuss (Kuss, O.: "How to use SAS for logistic regression with correlated data", SAS User Group International-SUGI, Conference Proceedings 27, Paper 261-27 - Πώς να χρησιμοποιείτε το σύστημα στατιστικής ανάλυσης για λογιστική παλινδρόμηση με συσχετισμένα δεδομένα, πρακτικά Συνεδρίου Διεθνούς Ομάδας Χρηστών SAS-SUGI 27, εργασία 261-27, 2002), ο αιτών υπολόγισε εκ νέου το λογιστικό μικτό μοντέλο εφαρμόζοντας τη διαδικασία NLMIXED του λογισμικού SAS (SAS έκδοση 9.1.3). Η επιλογή του δυαδικού τελικού σημείου («δερματική αντίδραση > 1») περιελάμβανε τη θεραπεία (υπό δοκιμή προϊόν έναντι προϊόντος αναφοράς) και την παρατήρηση (σε ώρες από την πρώτη χορήγηση) ως προκαθορισμένες επεξηγηματικές μεταβλητές, καθώς και την τυχαία επίδραση στο υποκείμενο. Τα αποτελέσματα στα οποία κατέληξε ο αιτών για την επίδραση της θεραπείας με τη χρήση του συγκεκριμένου μοντέλου είναι τα εξής:

Μία δόση: Εκτίμηση αναλογίας πιθανοτήτων: 5,67, με διάστημα εμπιστοσύνης 95 % [1,12 και 28,78]
 $p = 0,0371$

Πολλαπλές δόσεις: Εκτίμηση αναλογίας πιθανοτήτων: 1,41, με διάστημα εμπιστοσύνης 95 % [1,12 και 2,05] $p = 0,0716$

Οι εκτιμήσεις αναλογίας πιθανοτήτων προσεγγίζουν εκείνες που αναφέρονται από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις χωρίς, ωστόσο, να είναι ταυτόσημες. Αυτό πιθανόν να οφείλεται σε διάφορους αλγόριθμους/προδιαγραφές του μοντέλου ή σε παρόμοιες αιτίες. Το σημαντικότερο δε είναι ότι ο αιτών αναπαρήγαγε τη στατιστικά σημαντική επίδραση του προϊόντος για τη μελέτη μίας δόσης ($p = 0,0371$), ενώ στη μελέτη πολλαπλών δόσεων οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p = 0,0716$).

Για να διασαφηνιστεί η κλινική συνάφεια των ζητημάτων αυτών και να αξιολογηθεί η σημασία της στατιστικής ανάλυσης που διενήργησε το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, η CHMP έλαβε υπόψη τα ακόλουθα σημεία:

- Αμφότερες οι κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες (μίας δόσης και πολλαπλών δόσεων) επιβεβαίωσαν ότι στην περίπτωση του εμπλάστρου Fentrix, το ποσοστό των περιστατικών δερματικού ερεθισμού κατηγορίας 0 (απουσία ερεθισμού) και κατηγορίας 1 (ελάχιστο, ανεπαίσθητο ερύθημα, βαθμολογία σύμφωνα με τις οδηγίες του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τον κλάδο *Δοκιμή γενόσημων διαδερμικών προϊόντων ως προς την πρόκληση δερματικών ερεθισμών και ευαισθησίας*) υπερέβη το 90 %. Βάσει της εμπειρίας, οι τιμές αυτές θεωρήθηκε ότι συνάδουν με τα αποτελέσματα άλλων γενόσημων εμπλάστρων φαιντανύλης.
- Στη στατιστική ανάλυση που διενήργησε το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις, μόνο ένα μικρό ποσοστό περιστατικών δερματικού ερεθισμού, που υπολογίστηκε σε 3,28 % (μία δόση)/8,46% (πολλαπλές δόσεις) για το έμπλαστρο Fentrix και 0,64 % (μία δόση)/5,93% (πολλαπλές δόσεις) για το έμπλαστρο αναφοράς, συμπεριλήφθηκε στην αξιολόγηση της συγκρισιμότητας του προφίλ ασφάλειας. Εφόσον συμφωνηθεί ότι ερεθισμοί κατώτεροι της κατηγορίας 1 δεν παρουσιάζουν κλινική συνάφεια και ότι πάνω από το 90% των αναφερόμενων περιστατικών εμπίπτουν στο αποδεκτό αυτό εύρος τιμών, θα ήταν σφάλμα να βασιστεί η λήψη απόφασης σχετικά με ενδεχόμενο σοβαρό κίνδυνο μόνο σε ένα μικρό ποσοστό, χαμηλότερο του 4% (μία δόση) και αντιστοίχως 9% (πολλαπλές δόσεις) του συνόλου.

Αποτελεί γενική παραδοχή στην κλινική πραγματικότητα ότι στη διαδερμική θεραπεία οι δερματικοί ερεθισμοί κατηγορίας 1 είναι συνήθεις και χωρίς περαιτέρω κλινική συνάφεια. Λόγω της μηχανικής καταπόνησης κατά την αποκόλληση του κολλητικού στρώματος από την επιφάνεια του δέρματος, η πρόκληση ερεθισμών είναι αναπόφευκτη. Ως εκ τούτου, η επαναλαμβανόμενη χρήση διαδερμικών εμπλάστρων προκαλεί πάντοτε κάποιους ήπιους δερματικούς ερεθισμούς. Βάσει των μελετών βιοϊσοδυναμίας, έχει επιβεβαιωθεί η συγκρισιμότητα των εμπλάστρων Fentrix έναντι του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, Dorogesic SMAT. Αυτό αποδεικνύει ότι ακόμη και η οπτικά εμφανής, ελαφρώς αυξημένη επίπτωση δερματικών ερεθισμών προφανώς δεν επηρεάζει περαιτέρω τη διαπερατότητα της ουσίας του φαρμάκου, εν συγκρίσει με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς. Ως εκ τούτου, παραμένει αναλλοίωτη η αποτελεσματικότητα και η συστηματική ανεκτικότητα της δραστικής ουσίας.

ΛΟΓΟΙ ΕΚΔΟΣΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- κρίθηκε εύλογη και δεοντολογική η αξιολόγηση της ανεκτικότητας του δέρματος στα διαδερμικά έμπλαστρα που περιέχουν οπιοειδή ως μέρος των συγκριτικών μελετών βιοδιαθεσιμότητας
- το διαδερμικό έμπλαστρο Fentrix αποδείχθηκε ότι είναι καλώς ανεκτό και συγκρίσιμο με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς Dorogesic

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην οποία η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης και η επισήμανση παραμένουν ίδιες με τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού όπως αναφέρεται στο παράρτημα ΙΙΙ για το Fentrix και συναφείς ονομασίες (βλέπε παράρτημα Ι).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσεως είναι οι τελικές εκδόσεις που έχουν επιτευχθεί κατά την διάρκεια της διαδικασίας της Ομάδας Συντονισμού.