

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSTE,
MANUSTAMISVIISIDE,
TAOTLEJA, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMPs</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Saksamaa		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMPs</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
		20097 Hamburg Saksamaa				
Saksamaa		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Saksamaa		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Saksamaa		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Itaalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Itaalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Itaalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Itaalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Madalmaad		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMPs</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Madalmaad		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Madalmaad		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Madalmaad		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanilo Helm	25 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanilo Helm	50 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanilo Helm	75 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanilo Helm	100 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Sloveenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Sloveenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMPs</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
		20097 Hamburg Saksamaa				
Sloveenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Sloveenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Hispaania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Hispaania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Hispaania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne
Hispaania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksamaa	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	transdermaalne plaaster	transdermaalne

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA POSITIIVSE ARVAMUSE PÕHJENDUS

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

FENTRIXI JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Fentanüül on sünteetiline opioidanalgeetikum, mis kuulub piperidiini derivaatide hulka ja sarnaneb keemiliselt petidiiniga. Fentanüül on 75–100 korda tugevama toimega kui parenteraalselt manustatav morfiin. Fentanüüli analgeetilist ja sedatiivset toimet vahendavad peamiselt μ -opioidretseptorid. Fentanüüli on intravenoosse anesteetikumina turustatud alates 1960ndatest aastatest, tänapäeval kasutatakse seda laialdaselt nii anesteetikumi kui ka analgeetikumina. Et fentanüüli lahustuvus lipiidides on väga hea, siis sobib see hästi nahakaudseks manustamiseks.

Fentanüüli transdermaalseid plaastreid on kliinilises meditsiinis analgeetikumina kasutatud alates 1991. aastast. Transdermaalsed plaastrid asetatakse tervele nahale, kus need vabastavad toimeainet püsiva kiirusega süsteemsesse vereringesse. Pärast plaastri asetamist nahale difundeerub ravimi toimeaine nahaalusesse koesse, moodustades seal reservuaari. Seetõttu on fentanüüli väljutamise poolväärtusaeg transdermaalse plaastri kasutamisel pikem kui teiste manustamisviiside korral – kui transdermaalsel manustamisel on väljutamise poolväärtusaeg umbes 17 tundi, siis parenteraalse ja transmukoosse manustamise korral 7 tundi. Ravimi vabanemist plaastrist reguleeritakse membraani abita. Selle imendumiskiirust kontrolliv etapp on üldjuhul ravimi tungimine läbi naha.

Müügiloa taotluse õiguslikuks aluseks oli muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõige 1. Võrdlusravim on Dorogesis 25–100 $\mu\text{g/h}$ transdermaalse plaastri kujul (müügiloa hoidja Janssen-Cilag, Neuss, Germany).

Müügiloa väljastamise vastu olnud asjaomane liikmesriik leidis, et müügiloa väljastamine Fentrixi transdermaalsele plaastrile võib mittekliinilise ja kliinilise ohutuse aspektist võib ohustada rahvatervist. Vaidlusküsimus suunati arutamiseks inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraalse menetluse kooskõlastusrühmale ning viiteliikmesriik viis läbi asjakohase hindamise. Kuna menetluse 60. päevaks kokkuleppele ei jõutud, siis suunati küsimus edasiseks arutamiseks inimravimite komiteele. Inimravimite komitee tutvus ravimi registreerimisdokumentide ja muude olemasolevate andmetega, sealhulgas müügiloa väljastamise vastu olnud asjaomase liikmesriigi tõstatatud küsimustega.

- Mittekliinilised küsimused

Müügiloa taotleja tunnistas, et on läbi viinud ainult ühekordse manustamise mittekliinilise uuringu, kuigi ravimpreparaatide komitee juhise „*Note for Guidance on Non-clinical Tolerance Testing of Medicinal Products*“ (CPMP/SWP/2145/00) jaotises 4.2 („*Dermal tolerance testing*“) sätestatakse, et dermatoloogilist talutavust uuritakse nii ühekordsel kui ka korduval manustamisel ning seejuures hinnatakse ka sensibiliseerimisvõimet. Müügiloa taotleja põhjendas seda asjaoluga, et paikse talutavuse testimine korduval manustamisel toimus korduva manustamise bioekvivalentsusuuringu raames.

Müügiloa väljastamise vastu olnud asjaomane liikmesriik leidis aga, et kõnealuses ravimis kasutatud abiained erinevad kvalitatiivselt võrdlusravimi omadest ja et müügiloa taotleja on mõnedes mittekliinilistes uuringutes kasutanud kahekihiliste plaastrite asemel ühekihilisi plaastreid. Seetõttu tuleb eespool viidatud juhise kohaselt teostada spetsiifilised nahaärrituse hindamise uuringud.

Et hinnata selle vastuväite kohaldatavust, arvestas inimravimite komitee järgmiste asjaoludega.

Uus kahekihiline plaaster erineb varasemast ühekihilisest plaastrist üksnes täiendava reservuaarikihi poolest. Nimetatud reservuaar asub nahaga vahetult kokkupuutuva kihi (doonorkiht) ja pealmise kattekihi vahel. Seejuures on plaastris kõige olulisemat osa etendav doonorkiht ühekihilises ja kahekihilises plaastris identse koostisega. Seetõttu leiti, et paikse talutavuse hindamisel võib arvestada ka ühekihilise plaastri mittekliinilise uuringu tulemusi.

Uue kahekihilise plaastri dermatoloogilist talutavust võrreldi võrdlusravimiga „Dorogesic 25“ farmakokineetiliste uuringute A/PK 02-P012 ja A/PK 02-P013 raames läbi viidud küülikute mittekliinilistes uuringutes. Uuringus A/PK 02-P013 hinnati nahareaktsioone vastavalt kehtivatele ühekordse manustamise testimisjuhiste (CPMP/SWP/2145/00); uuringus täheldati nii uuritava kui ka võrdlusravimi puhul minimaalset või vähest nahaärritust. Neid tulemusi kinnitab ka kliinilistes uuringutes täheldatud plaastrite võrreldav talutavusprofiil (vt allpool).

Põhimõtteliselt oleks müügiloa taotleja lisaks kahekihilise plaastri mittekliinilistele paikse talutavuse andmetele pidanud esitama ka sensibiliseerimisvõime analüüsi. Samas leiti, et plaastri peamised koostisained (kaks adhesiivset ainet) ei põhjustanud CPMP/SWP/2145/00 ja OECD 406 juhiste kohaselt (Buehleri meetodil) iseseisvalt manustatuna merisigadel naha sensibiliseerumist. Kuna toimeaine ja kõigi teiste abiainete sensibiliseeriva toime puudumine on hästi teada – seda kinnitasid ka kliinilised uuringud (vt allpool) –, siis ei ole põhjust täiendavatest loomuuuringutest uusi olulisi andmeid oodata.

Mittekliiniliste paikse talutavuse uuringute juhised võeti vastu enne transdermaalsete plaastrite kasutuselevõttu. Seetõttu on Euroopa Liidu liikmesriigid ja müügiloa taotlejad suhtunud varem neisse nõuetesse kui soovitusesse, mitte kui absoluutsetesse nõuetesse.

Kõiki eespool nimetatud asjaolusid arvesse võttes nõustus inimravimite komitee müügiloa taotleja väitega, et esitatud mittekliinilised andmed tõendavad piisaval määral ravimite Fentrix ja Dorogesic võrreldavat paikse talutavuse profiili. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et edasised uuringud ei lisa tõenäoliselt ravimi soodsale ohutusprofiilile enam olulisi andmeid ja neist tuleb katseloomade asjatute kannatuste vältimiseks hoiduda, nagu on viimastel aastatel muudes Euroopas toimunud registreerimismenetlustes üldiselt aktsepteeritavaks tavaks olnud.

- Kliinilised küsimused

Paikne talutavus

Müügiloa taotleja tunnistas, et on läbi viinud ainult ühekordse manustamise mittekliinilise uuringu. Müügiloa taotleja põhjendas seda asjaoluga, et paikse talutavuse testimine korduval manustamisel toimus inimestel läbi viidud korduva manustamise bioekvivalentsusuuringu raames.

Viiteliikmesriik pidas opioidi sisaldava transdermaalse plaastri talutavuse hindamist nahal võrdleva biosaadavusuuringu raames põhjendatuks ja eetiliseks. Nimetatud lähenemisviisi on varem aktsepteerinud ja toetanud ka teiste Euroopa Liidu ning Euroopa Liitu mittekuuluvate riikide ravimiametid.

Müügiloa väljastamisele vastu olnud asjaomane liikmesriik väitis, et ehkki bioekvivalentsusuuring ei olnud kavandatud talutavusprofiili hindamiseks ja sellel puudus piisav statistiline jõud, viitavad uuringu tulemused siiski uuritava ravimi halvemale ohutusprofiilile.

Võttes arvesse, et käesoleval ajal puuduvad üheselt mõistetavad Euroopa Liidu juhised transdermaalsete plaastrite paikse talutavuse hindamiseks, ning arvestades varem mitmele teisele transdermaalsele plaastrile Euroopa Liidus müügilubade väljastamise kogemusi, märkis inimravimite komitee, et ravimi talutavust nahal oli alati hinnatud osana farmakokineetilistest uuringutest. Mõlemad kliinilised farmakokineetilised uuringud – nii ühekordse kui ka korduva manustamise uuring – näitasid, et Fentrixi plaaster on inimese nahal üldiselt hästi talutav.

Paikne nahaärritus

Algul esitas müügiloa taotleja võrdlevad andmed kõrvaltoimete kohta ilma statistilise analüüsita, mistõttu müügiloa taotlejal paluti teha ka statistiline analüüs. Et hinnata, kas patsientide osas, kellel täheldati kõrvaltoimeid, oli uuritava ja võrdlusravimi vahel statistiliselt olulisi erinevusi, kasutati McNemari testi. Nimetatud test ei võta arvesse sündmuste ajalist arengut, vaid arvestab kõrvaltoimete esinemise või mitteesinemise fakti: kas kõrvaltoimeid täheldati ainult uuritava ravimi, ainult võrdlusravimi, mõlema ravimi või mitte kummagi ravimi puhul.

Müügiloa väljastamise vastu olnud asjaomane liikmesriik leidis, et uuringu tulemusi tuleb uuesti analüüsida, sest esialgu ei olnud nahaärrituse andmeid õigesti hinnatud. Seetõttu väideti, et neid tulemusi ei saa kasutada uuritava ravimi sarnase ohutusprofili tõestusena, mida nõuavad vastavad juhised. Müügiloa väljastamisele vastu olnud liikmesriik leidis, et esitatud andmete visuaalse vaatluse alusel võib arvata, et uuritava ravimiga seotud nahaärrituse potentsiaal on suurem.

Ühekordse manustamisega uuring: nahaärrituse keskmine skoor oli uuritava ravimi korral 0,39 ja võrdlusravimi korral 0,25.

Korduva manustamisega uuring: skoori 1 ületavate vaatlusandmete arv oli sama nahaärritusega uuritavate arvu (26) puhul uuritava ravimi korral 77 ja võrdlusravimi korral 56.

Seetõttu viis müügiloa väljastamisele vastu olnud asjaomane liikmesriik läbi uue statistilise analüüsi, mis põhines loogilise regressiooni segatüüpi mudelil, kus kõrvaltoime tekke tõenäosus sõltus nii vaatlusandmete arvust ja ravimi manustamise kordadest (fikseeritud mõju) kui ka uuritavatest (juhuslik mõju). Nahareaktsioone skooriga 1 analüüsi ei kaasatud, sest see on väga kerge nahaärrituse vorm, mida võib täheldada peaaegu iga turustatava transdermaalse plaastri kasutamisel. Nimetatud mudeli puhul leiti mõlemas (nii ühekordse kui korduva manustamisega) uuringus võrreldavate ravimite vahel statistiliselt olulisi erinevusi, kusjuures riskisuhte (OR) punkthinnang ühekordse manustamisega uuringus oli 8,35 ja korduva manustamisega uuringus 1,45. Seetõttu leidis müügiloa väljastamisele vastu olnud liikmesriik, et täheldatud erinevus transdermaalsete plaastrite vahel oli oluline mitte üksnes statistiliselt, vaid ka kliiniliselt.

Müügiloa taotleja tegi loogilist segatüüpi mudelit rakendades SASi menetluse NLMIXED (SASi versioon 9.1.3) abil ümberarvutused, kasutades Kussi lähenemisviisi (Kuss, O., „*How to use SAS for logistic regression with correlated data*“, rahvusvahelise SASi kasutajarühma konverentsi toimetis 27, ettekanne 261-27 (2002)). Müügiloa taotleja valis binaarse tulemusnäitaja (nahareaktsioon > 1), kasutades raviviisi (uuritav ravim vs. võrdlusravim) ja vaatlusandmeid (aeg tundides pärast esimest nahale asetamist) fikseeritud seletavate muutujatena ning arvestades uuritavatest tulenevat juhuslikku mõju. Nimetatud mudelit kasutades sai müügiloa taotleja ravitoime kohta järgmised tulemused.

Ühekordse manustamisega uuring: riskisuhte punkthinnang 5,67, 95% usaldusvahemikus [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Korduva manustamisega uuring: riskisuhte punkthinnang 1,41, 95% usaldusvahemikus [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Saadud riskisuhte punkthinnangud on müügiloa väljastamisele vastu olnud liikmesriigi esitatutega sarnased, ent mitte päris identsed. See võib olla seotud mudeli algoritmide või spetsifikatsioonide erinevuse või mõne muu sarnase põhjusega. Siinjuures on oluline märkida, et müügiloa taotleja tehtud ümberarvutused kinnitasid statistiliselt olulist erinevust uuritava ja võrdlusravimi vahel ühekordsel manustamisel ($p = 0,0371$), mitte aga korduval manustamisel ($p = 0,0716$).

Inimravimite komitee võttis asjaomase liikmesriigi tehtud statistilisest analüüsist tulenevate võimalike probleemide kliinilise tähenduse hindamisel ja statistilise analüüsi olulisuse selgitamisel arvesse järgmisi asjaolusid.

- Mõlemas (nii ühekordse kui ka korduva manustamisega) farmakokineetilises uuringus täheldati Fentrixi plaastri kasutamisel Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiameti (FDA) juhiste „*Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products*“ kohasel hindamisel nahaärrituse skoori 0 (nahaärrituse puudumine) ja 1 (minimaalne vaevumärgatav punetus) enam kui 90 protsendil uuritavatest. Nimetatud tulemused on sarnased teiste geneeriliste fentanüüli sisaldavate plaastrite kasutamisel täheldatud tulemustega.
- Müügiloa väljastamisele vastu olnud asjaomase liikmesriigi tehtud statistiline analüüs, milles hinnati võrdlevalt uuritava ja võrdlusravimi ohutusprofili, hõlmas ainult väikest osa täheldatud nahaärrituse juhtudest: vastavalt 3,28% juhtudest ühekordse manustamise uuringus ja 8,46%

korduva manustamise uuringus Fentrixi plaatri kasutamisel ning 0,64% ja 5,93% juhtudest võrdlusravimi kasutamisel. Üldtunnustatud seisukoha järgi ei ole nahaärritusel skooriga < 1 kliinilist tähendust. Kuna enam kui 90% täheldatud nahaärrituse juhtudest jäid oma raskusastmelt sellest piirist allapoole, siis on ekslik langetada otsust ravimi võimaliku ohu kohta rahvatervisele ainult terviku väikese osa (vähem kui 4% nahaärrituse juhtudest ühekordse manustamise ja 9% korduva manustamise uuringus) alusel.

Kliinilises praktikas on nahaärritus skooriga 1 transdermaalsete plaastrite kasutamisel sage kaasnäht, millel ei ole kliiniliselt olulist tähendust. Plaatri adhesiivse kihi mehaanilise surve tõttu naha välispinnale on nahaärrituse teke plaatri eemaldamisel vältimatu; seetõttu täheldatakse transdermaalsete plaastrite korduval kasutamisel alati nahaärritust. Müügiloa taotleja korraldatud bioekvivalentsuuringud kinnitavad, et Fentrixi plaastrid on võrreldavad võrdlusravimiga Dorogesic SMAT. See tõendab, et Fentrixi plaastrite kasutamisel visuaalselt täheldatud nahaärrituse veidi suurem esinemissagedus võrreldes võrdlusravimiga ei mõjuta ravimi toimeaine tungimist läbi naha. Seega ei mõjuta see toimeaine tõhusust ega süsteemset talutavust.

POSITIIVSE ARVAMUSE PÕHJENDUS

Arvestades, et

- opioidi sisaldava transdermaalse plaatri talutavuse hindamist nahal võrdleva biosaadavusuuringu raames võib pidada põhjendatuks ja eetiliseks ning

- Fentrixi transdermaalne plaaster on hästi talutav ja samalaadne võrdlusravimiga Dorogesic,

soovib inimravimite komitee anda müügiloa, mille korral ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht jäävad lõppversioonide kujule, mis saavutati koordinatsioonirühma menetluse käigus ja mis on esitatud III lisas Fentrixi ja sarnastele nimetuste kohta (vt I lisa).

LISA III

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Kehtiv toote omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on koordinatsioonigrupp teostatud protseduuride ajal saadud lõppversioonid.