

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJASTA JA MYYNTILUVAN HALTIJASTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Itävalta		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Itävalta		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Itävalta		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Saksa		Helm Pharmaceuticals GmbH	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
		Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa				
Saksa		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Saksa		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Saksa		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Alankomaat		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
		20097 Hamburg Saksa				
Alankomaat		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Alankomaat		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Alankomaat		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Portugali		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanilo Helm	25 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Portugali		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanilo Helm	50 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Portugali		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanilo Helm	75 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Portugali		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanilo Helm	100 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
		Saksa				
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Espanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Espanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Espanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi
Espanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Saksa	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	depotlaastari	Ihon läpi

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA MYÖNTEISEN LAUSUNNON PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ FENTRIX JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Fentanyl on syntetttinen opioidikipulääke, joka kuuluu piperidiinijohdannaisiin ja liittyy kemiallisesti petidiiniin. Fentanyl on 75 - 100 kertaa voimakkaampi kuin ruoansulatuskanavan ulkopuolelta annettava morfiini. Fentanyylin kipua lievittävän ja rauhoittavan vaikutuksen uskotaan välittyvän lähinnä opioidien μ -reseptorien kautta. Fentanyyliä on markkinoitu suonensisäisesti annettavana nukutusaineena 1960-luvulta lähtien. Nykyään fentanyyliä käytetään laajasti nukutusaineena ja kipulääkkeenä. Fentanyylin rasvaliukoisuus on suuri, mikä tekee siitä sopivan ihon läpi annettavaksi.

Fentanyylilaastariteknikkaa on käytetty kliinisesti kivun lievittämiseen vuodesta 1991. Depotlaastarit kiinnitetään ehjään ihoon, jotta vaikuttava aine siirtyy tasaisesti systeemiseen verenkiertoon. Kun laastari on kiinnitetty ihoon, lääke leviää ihonalaisiin kudoksiin ja muodostaa säiliön. Siksi poistumisen puoliintumisaika on pitempi kuin muilla antotavoilla, eli noin 17 h ihon läpi annetulle fentanyylille, kun se ruoansulatuskanavan ulkopuolelta ja limakalvojen läpi annetulle fentanyylille on 7 h. Lääkkeen vapautumista laastarista hallitaan ilman kalvoa. Lääkkeen imeytymisen nopeudenhallintavaihe on yleisesti ihon läpäisy.

Tämän hakemuksen oikeudellisessa perustassa viitataan muutetun direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohtaan. Vertailulääkevalmiste on Dorogestic 25 - 100 $\mu\text{g/h}$, (MAH Janssen-Cilag, Neuss, Germany).

Myyntilupaa vastustava asianomainen jäsenvaltio katsoi kuitenkin, että myyntiluvan myöntäminen tämän lääkevalmisteen, Fentrix, depotlaastarille, voi asettaa kansanterveydelle vakavan riskin ei-kliinisen ja kliinisen turvallisuuden perusteella. Kysymys siirrettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMD(h)), ja asianomainen jäsenvaltio suoritti arvioinnin. Koska 60 päivän aikana ei päästy yksimielisyyteen, kysymys siirrettiin lääkevalmistekomitealle. Lääkevalmistekomitea arvioi asiakirjat ja käytettävissä olevat tiedot, mukaan lukien vastustavan jäsenvaltion esittämät epäilyt.

- Ei-kliiniset kysymykset

Hakija myönsi, että vain ei-kliinisiä yhden annoksen tutkimuksia on suoritettu huolimatta siitä, että ei-kliinisiä sietotestejä koskevan ohjeistuksen (CPMP/SWP/2145/00) osassa 4.2 ”Dermal tolerance testing” todetaan, että ihoon liittyvä sietokyky testataan yhden ja toistoannoksen antamisella sekä herkistämispotentiaalin arvioinnilla. Hakijan perustelu oli, että paikallisen sietokyvyn arviointi toistoannoksen antamisen jälkeen on suoritettu ihmisille tehdyn monen annoksen bioekvivalenssitutkimuksen yhteydessä.

Vastustavien asianomaisten jäsenvaltioiden kanta oli kuitenkin, että hakemuksen apuaineet eroavat laadullisesti vertailuvalmisteen apuaineista ja että hakija oli käyttänyt kaksikerroksisen laastarin sijasta yksikerroksista laastaria joissakin ei-kliinisissä tutkimuksissa. Siksi katsottiin, että edellä mainitun ohjeistuksen mukaan vaaditaan erityisiä ihonärsytystutkimuksia.

Arvioidakseen tämän vastaväitteen soveltuvuutta lääkevalmistekomitea huomioi seuraavat näkökohdat:

Nykyinen kaksikerroksinen laastari eroaa aikaisemmasta yksikerroksisesta laastarista vain varakerroksen lisäämisen osalta. Tämä varakerros lisättiin ihoa vasten tulevan kerroksen (eli luovuttajakerroksen) ja taustakalvon väliin. Siitä huolimatta olennaisen luovuttajakerroksen koostumus on identtinen yksikerroksisessa ja kaksikerroksisessa laastarista. Tästä syystä katsottiin, että yksikerroksista versiota testaavat ei-kliiniset tutkimukset pitäisi myös huomioida arvioitaessa paikallista siedettävyyttä.

Osana farmakokineettisiä tutkimuksia A/PK 02-P012 ja A/PK 02-P013 nykyisen kaksikerroksisen laastarimuodon ihosiedettävyyden analysoitiin ei-kliinisesti kaneilla vertaamalla sitä Dorogesic 25 - rinnakkaisvalmisteseen. Tutkimuksessa A/PK 02-P013 ihoreaktiot arvioitiin yksittäisiä ihosiedettävyydestestejä voimassa olevan ohjeistuksen mukaisesti (CPMP/SWP/2145/00) ja niiden todettiin vaihtelevan merkityksettömästä lievästi ärsyttävään sekä testikohteen että vertailulaastarin osalta. Nämä tulokset vahvistaa kliinisissä tutkimuksissa (katso jäljempänä) määritetty vertailukelpoinen siedettävyyden profiili.

Periaatteessa kaksikerroksisen laastarin paikallisen siedettävyyden ei-kliinisiä tietoja olisi pitänyt täydentää sen herkistyspotentiaalin analyysillä. Laastarin hallitsevien ainesosien – lähinnä kahden liima-aineen, ei kuitenkaan todettu herkistävän marsujen ihoa testattaessa yksin ohjeistuksen CPMP/SWP/2145/00 ja OECD 406 (Buehlerin menetelmä) mukaisesti. Koska herkistämispotentiaalin puuttuminen tunnetaan hyvin vaikuttavan aineen sekä laastarin kaikkien muiden apuaineiden osalta ja voitaisiin vahvistaa kliinisesti (katso jäljempänä), mitään uusia tietoja ei voi kohtuudella odottaa eläimillä tehtävistä lisätutkimuksista.

Ohjeistus paikallisen siedon ei-kliinisille tutkimuksille kehitettiin ennen depotjärjestelmien käyttöön ottoa. Niinpä aiemmin jäsenvaltiot ja hakijat ovat ottaneet näissä säännöissä asetetut vaatimukset lähinnä suosituksina ehdottomien vaatimusten sijasta.

Ottaen kaikki nämä näkökohdat huomioon lääkevalmistekomitea hyväksyi argumentin, että käytettävissä olevat kliiniset tiedot riittävästi osoittavat Fentrixin ja Dorogesicin vertailukelpoisen paikallisen siedettävyyden. Tästä syystä katsottiin voitavan luotettavasti olettaa, että lisätutkimukset eivät toisi olennaisesti lisää tähän suotuisaan turvallisuusprofiiliin ja että niitä sen vuoksi pitäisi välttää eläinten hyvinvoinnin vuoksi, mikä on tähän asti ollut yleinen käytäntö muissa eurooppalaisissa menettelyissä.

- Kliiniset kysymykset

Paikallinen sieto

Hakija myönsi, että vain ei-kliinisiä yhden annoksen tutkimuksia oli suoritettu. Perusteluna oli, että paikallisen sietokyvyn arviointi toistoannoksen antamisen jälkeen on suoritettu ihmisille tehdyn monen annoksen bioekvivalenssitutkimuksen yhteydessä.

Asianomainen jäsenvaltio katsoi, että opioidia sisältävän depotlaastarin ihosiedettävyyden arvioiminen osana biologisen hyötyosuuden vertailevia tutkimuksia on kohtuullista ja eettistä. Muut EU-maiden samoin kuin muiden maiden viranomaiset ovat yleensä hyväksyneet tämän lähtökohdan.

Myyntilupaa vastustava jäsenvaltion katsoi, että, vaikka tätä tutkimusta ei oltu sen enempää suunniteltu kuin tarkoitettu siedettävyyden arvioimiseen, sen tulokset viittaavat testituotteen huonompaan turvallisuusprofiiliin.

Koska tällä hetkellä ei ole saatavilla mitään eksplisiittistä EU-ohjeistusta depotjärjestelmien paikallisesta siedettävyydestä, ja ottaen huomioon aiemmat kokemukset useiden muiden depotlaastareiden myyntiluvista EU:ssa, lääkevalmistekomitea totesi, että ihosiedettävyys on aina arvioitu osana farmakokineettisiä tutkimuksia. Molemmat kliiniset farmakokineettiset tutkimukset, yhden annoksen (SD) samoin kuin monen annoksen (MD) tutkimukset, vahvistivat, että Fentrix-laastaria siedetään yleensä hyvin käytettynä ihmisen iholla.

Paikallisen ärsytyksen potentiaali

Aluksi hakija toimitti tiedot, joissa vertailtiin haittavaikutuksia ilman mitään tilastollista analyysia, ja siltä pyydettiin tilastollista vertailua. McNemar-testiä käytettiin sen tutkimiseen, havaittiinko testin ja vertailukohteen välillä merkittäviä eroja niiden potilaiden määrässä, jotka kärsivät haittavaikutuksista. Tämä testi ei ota huomioon haittavaikutusten ajallista kehittymistä – ainoastaan, kärsikö kohdehenkilö haittavaikutuksista testissä, vertailukohteessa, molemmissa vai ei kummassakaan.

Vastustava jäsenvaltio katsoi, että tutkimustulokset pitää analysoida uudelleen, koska alustavasti ärsytystietoja ei oltu arvioitu oikein. Siksi väitettiin, että tätä ei voitu käyttää tukemaan samanlaista turvallisuusprofiilia ohjeistuksen vaatimalla tavalla. Päinvastoin, tietojen visuaalinen tarkastelu viittasi pahempaan ihonärsytyspotentiaaliin.

Yhden annoksen tutkimus: testin keskiarvotulos oli 0,39 ja vertailukohteen 0,25.

Monen annoksen tutkimus: Yli 1 pisteen ihonärsytyshavaintojen määrä oli 77 testille ja 56 vertailukohteen, ja ihonärsytyksestä kärsineitä henkilöitä oli yhtä monta (26).

Siksi myyntilupaa vastustava asianomainen jäsenvaltio suoritti uuden tilastollisen analyysin logistisen regression sekamallin perusteella. Mallissa haittavaikutuksen todennäköisyys riippui sekä havaintojen ja hoitojen määrästä (kiinteät vaikutukset) että kohdehenkilöstä (satunnaisvaikutus). Analyysiin ei sisällytetty 1 pisteen ihoreaktioita, koska ne ovat erittäin lieviä ja niitä voidaan havaita minkä tahansa markkinoilla olevan depottuotteen kanssa. Suorittamalla tämä malli löydettiin tilastollisesti merkittäviä eroja molempien tutkimusten (yhden annoksen tutkimuksen ja monen annoksen tutkimuksen) hoitojen välillä, ja arvio todennäköisyssuhteelle oli 8,35 yhden annoksen tutkimukselle ja 1,45 monen annoksen tutkimukselle. Siksi vastustava jäsenvaltio katsoi, että ero ei ollut ainoastaan tilastollisesti merkityksellinen vaan myös kliinisesti relevantti.

Seuraten Kussin lähestymistapaa (Kuss O: How to use SAS for logistic regression with correlated data. SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, Paper 261-27 (2002)) hakija laski uudelleen logistisen sekamallin käyttämällä SAS-menetelmää NLMIXED (SAS-versio 9.1.3). Binaarisen loppupisteen ("ihoreaktio > 1") valintaan sisältyi hoito (testi vastaan vertailukohde) ja havainto (tunneissa ensimmäisestä annosta) kiinteinä selittävinä muuttujina ja satunnaisena kohdehenkilövaikutuksena. Hakijan saamat tulokset hoidolle tätä mallia käyttämällä olivat seuraavat:

Yksi annos: TAI-arvio: 5,67, 95 % CI [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Monta annosta: TAI-arvio: 1,41, 95 % CI [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

TAI-arviot ovat lähellä vastustavan jäsenvaltion raportoimia arvioita, vaikka eivät täysin samoja. Tämä saattaa selittyä mallin eri algoritmeilla/määrittäyksillä tai vastaavilla syillä. Tärkeämpää on, että hakija tuotti uudelleen tilastollisesti merkittävän tulovaikutuksen yhden annoksen tutkimukselle ($p = 0,0371$), kun taas monen annoksen tutkimuksen erot eivät olleet tilastollisesti merkittäviä ($p = 0,0716$).

Selvittääkseen näiden kysymysten kliinistä merkittävyyttä ja arvioidakseen osallisen jäsenvaltion suorittaman tilastollisen analyysin merkittävyyttä lääkevalmistekomitea tarkasteli seuraavia seikkoja:

- Kumpikin kliinisistä farmakokineettisistä tutkimuksista (yhden annoksen (SD) samoin kuin monen annoksen (MD)), vahvisti, että Fentrix-laastarille ihonärsytyksen pisteiden 0 (ei ärsytystä) ja 1 (minimaalinen punoitus, tuskin havaittava, pisteytys FDA-ohjeistuksen *Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products* mukainen) tapausten osuus oli yli 90 %. Kokemuksen perusteella näiden arvojen katsottiin olevan täysin yhdenmukaisia muiden geneeristen fentanyylilaastareiden kanssa.
- Vastustavan jäsenvaltion suorittamassa tilastollisessa analyysissä vain pieni prosenttiosuus ihonärsytystapauksista, laskettu 3,28 % (SD)/8,46%(MD) Fentrix-laastarille ja 0,64 % (SD)/5,93 % (MD) vertailulaastarille, on sisällytetty turvallisuusprofiilin vertailukelpoisuuden arviointiin. Jos voidaan myöntää, että enintään 1 pisteen ärsytykset ovat kliinisesti merkityksettömiä ja että yli 90 % raportoiduista tapauksista on selvästi tämän hyväksytyn välin sisällä, olisi siis virheellistä perustaa päätös potentiaalisesta vakavasta riskistä vain pieneen osuuteen (alle 4 % (SD) ja 9 % (MD)) kokonaisuudesta.

On hyväksytty kliininen tosiasia, että dephoidon ihoärsytyksen pistearvo 1 on tavallinen ja kliinisesti merkityksellinen. Johtuen mekaanisesta ärsytyksestä irrotettaessa liimakerrosta ihon pinnasta, ärsytys on väistämätöntä. Siksi depotlaastareiden toistuva käyttö aiheuttaa aina lievää ihon ärsytystä.

Bioekvivalenssitutkimusten perusteella Fentrix-laastareille on vahvistettu vertailukelpoisuus vertailulääkevalmisteen, Dorogesic SMAT, kanssa. Tämä todistaa, että edes visuaalisesti havaitulla, lievällä ihonärsytystapausten lisääntymisellä ei selvästikään ollut vaikutusta lääkkeen vaikuttavan aineen läpäisevyyteen verrattuna vertailulääkevalmisteseen. Siten vaikuttavan aineen teho ja systeeminen siedettävyyden on ennallaan.

MYÖNTEISEN LAUSUNNON PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

-opioidia sisältävän depotlaastarin ihosiedettävyyden arvioimisen osana vertailevia biologisen hyötyosuuden tutkimuksia katsottiin olevan kohtuullista ja eettistä

- Fentrix-depotlaastarin osoitettiin olevan hyvin siedetty ja vertailukelpoinen vertailulääkevalmiste Dorogesicin kanssa

lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä Fentrixille ja sen rinnakkaisnimille (katso liite I). Valmisteyhteenvetö, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Voimassa oleva tuotteen ominaisuuksien yhteenveto, nimeäminen ja pakkausseloste ovat lopullisia, Koordinoitiryhmän toiminnassa aikaansaatuja versioita.