

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMAK,
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYDÓZOK,
ALKALMAZÁSI MÓDOK, KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u> <u>EU/EGT</u>	<u>Forgalomb</u> <u>a hozatali</u> <u>engedély</u> <u>jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezet t megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerform</u> <u>a</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Ausztria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Ausztria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Ausztria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Belgium		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Belgium		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Belgium		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Belgium		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>Forgalomb a hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezet t megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerform a</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Németország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Németország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Németország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Németország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Olaszország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Olaszország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Olaszország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Olaszország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>Forgalomb a hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezet t megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerform a</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Hollandia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Hollandia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Hollandia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Hollandia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Portugália		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanilo Helm	25 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Portugália		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanilo Helm	50 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Portugália		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanilo Helm	75 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Portugália		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanilo Helm	100 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>Forgalomb a hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezet t megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerform a</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Szlovénia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Szlovénia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Szlovénia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Szlovénia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Spanyolország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Spanyolország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Spanyolország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra
Spanyolország		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Németország	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	Transzdermális tapasz	Transzdermális alkalmazásra

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A FENTRIX ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

A fentanyl egy szintetikus opioid fájdalomcsillapító, amely a piperidin-származékokhoz tartozik, kémiaiailag pedig a petidin rokona. A fentanyl 75—100-szor erősebb, mint a parenteralis morfin. A fentanyl fájdalomcsillapító és nyugtató hatását a betérjesztés szerint főként a μ -opioid-receptoron fejt ki. A fentanylt az 1960-as évek óta forgalmazzák iv. fájdalomcsillapítóként. Manapság a fentanylt elterjedten alkalmazzák anesztetikumként és fájdalomcsillapítóként. A fentanyl igen jó zsírolékonysággal rendelkezik, ezért alkalmas a transzdermális alkalmazásra.

A transzdermális fentanyltapasz-technológiát 1991 óta alkalmazzák fájdalomcsillapításra a klinikai gyakorlatban. A transzdermális tapaszokat az ép bőrre helyezik, amelyek állandó sebességgel juttatják a hatóanyagot a keringési rendszerbe. Amikor a tapaszt a bőrre helyezik, a gyógyszer bediffundál a szubkután szövetekbe és reservoirt képez. Ezért eliminációs felezési ideje hosszabb, mint más alkalmazási módok esetén; ez a fentanyl transzdermális alkalmazása után körülbelül 17 óra, ezzel szemben parenteralis és nyálkahártyán át történő alkalmazás esetén 7 óra. A tapaszból a gyógyszer felszabadulásának kontrollja membrán nélkül történik. A gyógyszer felszívódási sebességét általában a bőrön át történő permeáció szabályozza.

A kérelem jogi alapját a következők képezik: a módosított 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése. A referencia gyógyszer a Dorogesic 25—100 μ g/h, (a forgalomba hozatali engedély jogosultja a Janssen-Cilag, Neuss, Németország).

Az ellenvetéssel élő érintett tagállamok azonban úgy vélik, hogy ennek a gyógyszernek – a Fentrix transzdermális tapasznak – az engedélyezése potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelent a nem klinikai és klinikai biztonságosság tekintetében. A kérdést az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoport (CMD(h)) elé utalták, és a referencia-tagállam értékelést készített. Mivel a 60. napig nem született megállapodás, az eljárást a emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP) utalták. A CHMP megvizsgálta a dokumentációt és a rendelkezésre álló adatokat, beleértve az ellenvetéssel élő, érintett tagállamok által felvetett kérdéseket.

- Nem klinikai kérdések

A kérelmező elismerte, hogy csak nem klinikai, egyszeri dózissra vonatkozó vizsgálatokat végeztek, annak ellenére, hogy a gyógyszerek nem klinikai toleranciavizsgálatára vonatkozó (CPMP/SWP/2145/00) irányelv 4.2 szakasza, a „Bőrtolerancia vizsgálata” szerint a bőrtoleranciát egyszeri és ismételt dózissal kell vizsgálni és értékelni kell a szenzitizáló potenciált. A kérelmező ezt azzal indokolta, hogy a humán, többszörös dózissal biológiai egyenértékűségi vizsgálatok során elvégezték a lokális tolerancia értékelését az ismételt dózisok alkalmazása után.

Az ellenvetéssel élő tagállamok véleménye szerint azonban ebben a kérelemben a segédanyagok minősége eltér a referenciatermékétől, és a kérelmező egyes nem klinikai vizsgálatokban a tapasz kétrétegű változata helyett az egyrétegűt alkalmazta. Ebből következően azzal érveltek, hogy a fentebb említett irányelveknek megfelelően specifikus bőrirritációs vizsgálatokra van szükség.

Az ellenvetés alkalmazhatóságának értékeléséhez a CHMP a következő pontokat vette figyelembe:

A jelenlegi kétrétegű tapasz csak a reservoir réteg hozzáadásában különbözik a korábbi, egyrétegű készítménytől. Ezt a reservoirt a bőrrel érintkező réteg (donor réteg) és a filmbevonat közé helyezték. Ugyanakkor, a kulcsfontosságú donor rétegnek azonos az összetétele az egyrétegű és a kétrétegű tapaszokban is. Ezért azzal érveltek, hogy a lokális tolerálhatóság értékelésekor az egyrétegű változatra vonatkozó, nem klinikai vizsgálatokat is számításba kell venni.

A jelenlegi, kétrétegű tapasz kiszerezés bőrtoleranciáját nem klinikailag elemezték az A/PK 02-P012 és A/PK 02-P013, nyulakon végzett farmakokinetikai vizsgálatok részeként, összehasonlítva a „Dorogesic 25” referenciatermékkel. Az A/PK 02-P013 vizsgálatban a bőrreakciókat a jelenlegi, egyetlen bőrtolerancia-tesztekre vonatkozó (CPMP/SWP/2145/00) iránymutatással összhangban értékelték, és mind a vizsgált tétel, mind a referenciatapasz esetén elhanyagolhatóan enyhén irritálóig terjedően értékelték. Ezeket az eredményeket megerősítette egy klinikai vizsgálatokban meghatározott, összevethető tolerálhatósági profil (lásd alább).

Elvileg a kétrétegű tapasz lokális toleranciájára vonatkozó, nem klinikai adatokat ki kellett volna egészíteni szenzitizációs potenciáljának elemzésével. Ugyanakkor, a tapasz fő összetevői – a ragasztóanyagok közül főként kettő – nem bizonyultak szenzitizálónak a tengerimalac bőrén, ha önmagukban vizsgálták a CPMP/SWP/2145/00 és az OECD 406 (Buehler-módszer) iránymutatásainak megfelelően. Mivel az is jól ismert, hogy a tapasz hatóanyaga és egyéb segédanyagai nem rendelkeznek szenzitizáló potenciállal, és ez klinikailag igazolható (lásd alább), a további állatkísérletektől nem várható érdemi új információ.

Ezt a lokális tolerancia nem klinikai vizsgálataira vonatkozó iránymutatást a transzdermális rendszerek bevezetése előtt alakították ki. Következésképpen korábban az ezekben a rendeletekben meghatározott követelményeket az európai tagállamok és a kérelmezők inkább ajánlásoknak tartották, nem abszolút követelményeknek.

Mindezen szempontokat figyelembe véve, a CHMP elfogadta azt az érvelést, hogy a rendelkezésre álló, nem klinikai adatok kielégítően igazolják a Fentrix és a Dorogesic összevethető lokális tolerálhatóságát. Ezért megbízhatóan feltételezhető, hogy a további vizsgálatok nem járulnak hozzá lényegesen ehhez a kedvező biztonságossági profilhoz, és ezért állatjóléti okok miatt kerülni kell ezeket, amint ez korábban is elfogadott gyakorlat volt az egyéb európai eljárásokban.

- Klinikai kérdések

Lokális tolerancia

A kérelmező elismerte, hogy csak nem klinikai, egyszeres dózissra vonatkozó vizsgálatokat végeztek. Ezt azzal indokolta, hogy a humán, többszörös dózissú biológiai egyenértékűségi vizsgálatok során elvégezték a lokális tolerancia értékelését az ismételt dózisos alkalmazása után.

A referencia-tagállam ésszerűnek és etikusnak ítélte meg, hogy az összehasonlító biológiai egyenértékűségi vizsgálatok részeként értékeljék az opioidot tartalmazó transzdermális tapaszok bőrtoleranciáját. Ezt a megközelítést általánosan elfogadták az európai uniós és a nem európai uniós illetékes hatóságok is.

Az ellenvetéssel élő tagállamok azzal érveltek, hogy bár ezt a vizsgálatot nem úgy tervezték, illetve irányították, hogy a tolerálhatósági profilt vizsgálja, eredményei rosszabb biztonságossági profilt mutattak a vizsgált termék esetén.

Mivel jelenleg nincs részletes EU-iránymutatás a transzdermális rendszerek lokális tolerálhatóságának értékelésére, és figyelembe véve az EU-ban a számos más, transzdermális tapasz forgalomba hozatali engedélyével kapcsolatos korábbi tapasztalatokat, a CHMP tudomásul vette, hogy a farmakokinetikai vizsgálatok részeként mindig is értékelték a bőrtoleranciát. Mindkét farmakokinetikai vizsgálat, az egyszeres dózissra és a többszörös dózissra vonatkozóak is igazolta, hogy a Fentrix tapaszt általánosságban jól tolerálták, ha emberi bőrre helyezték fel.

Lokális irritációs potenciál

A kérelmező a mellékhatásokat összehasonlító adatokat először statisztikai elemzés nélkül nyújtotta be, és statisztikai összehasonlítást kért tőle. Ezután a McNemar-tesztet alkalmazta arra, hogy megvizsgálja, észleltek-e szignifikáns különbséget a vizsgált és a referenciatermék között azon betegek számában, akiknél mellékhatások alakultak ki. Ez a teszt nem veszi számításba az események időbeli alakulását – csak abban az esetben veszi ezt figyelembe, ha a vizsgált személy a vizsgált szernél, vagy a referenciaszernél vagy mindkettőnél vagy egyiknél sem szenvedett el mellékhatást.

Az ellenvetéssel élő tagállamok azon az állásponton voltak, hogy a vizsgálati eredményeket újra analizálni kell, mert először nem értékelték megfelelően az irritációra vonatkozó adatokat. Ebből következően azzal érveltek, hogy azok nem alkalmazhatóak egy hasonló biztonságossági profil alátámasztásaként az iránymutatásban előírtaknak megfelelően. Ezzel szemben az adatok vizuális vizsgálata rosszabb bőrirritációs potenciálra utalt.

Egyszeres dózisa vonatkozó vizsgálat: az átlagos pontszám 0,39 volt a vizsgált szer és 0,25 a referenciaszer esetén.

Többszörös dózisa vonatkozó vizsgálat: 1 pontszám felett a bőrirritációra vonatkozó megfigyelések száma 77 volt a vizsgált szer és 56 a referenciaszer esetén ugyanolyan számú (26) betegnél, akiknél bőrirritáció alakult ki.

Ezért az ellenvetéssel élő érintett tagállamok egy új statisztikai elemzést végeztek egy vegyes logisztikai regresszió-modell alapján, ahol egy mellékhatás kialakulásának valószínűsége függött a megfigyelések és kezelések (rögzített hatások) és a vizsgált személyek (random hatás) számától. Az 1 pontszámú bőrreakciókat nem vették be az elemzésbe, mert nagyon enyhék, és bármely forgalomban lévő, transzdermális termék esetén észlelhetők. A modell alkalmazásakor mindkét vizsgálatban (az egyszeres dózisa vonatkozó vizsgálatban és a többszörös dózisa vonatkozó vizsgálatban is) statisztikailag szignifikáns különbséget találtak a kezelések között; az esélyhányados arány becsült pontértéke az egyszeres dózisa vonatkozó vizsgálatban 8,35, a többszörös dózisa vonatkozó vizsgálatban pedig 1,45 volt. Következésképpen az ellenvetéssel élő tagállamok azon az állásponton voltak, hogy a különbség nem csak statisztikailag szignifikáns, hanem klinikai szempontból is lényeges.

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)) megközelítése alapján a kérelmező újraszámította a vegyes logisztikai modellt az SAS NLMIXED (SAS 9.1.3 változat) eljárás alkalmazásával. A kettős végpont kiválasztásakor („bőrreakció >1”) a vizsgálatba belefoglalták a kezelést (vizsgált szer, illetve referenciaszer) és a megfigyelést (az első alkalmazástól számítva órában kifejezve) rögzített eredményváltozóként, illetve egy random, vizsgált személy hatást. A kérelmező által e modell használatával kapott eredmények a kezelés hatásának vonatkozásában a következők:

Egyszeres dózis: esélyarány becslése: 5,67, 95% konfidenciaintervallum (KI) [1,12; 28,78] $p = 0,0371$
Többszörös dózis: esélyarány becslése: 1,41, 95% konfidenciaintervallum (KI) [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Az esélyarány becslései közelítik azokat, amelyekről az ellenvetéssel élő érintett tagállamok számoltak be, noha nem pontosan egyeznek meg azokkal. Ez feltehetően a modellek eltérő algoritmusainak/előírásainak vagy hasonló okoknak tudható be. Ezenkívül a kérelmező statisztikailag szignifikáns termékhatást kapott az egyszeres dózisa vonatkozó vizsgálatban ($p = 0,0371$), míg a többszörös dózisa vonatkozó vizsgálatban a különbségek nem voltak statisztikailag szignifikánsak ($p = 0,0716$).

A felvetett aggályok klinikai jelentőségének tisztázásához és az érintett tagállamok által elvégzett statisztikai elemzés szignifikanciájának értékeléséhez a CHMP a következő szempontokat vette figyelembe:

- Mindegyik klinikai farmakokinetikai vizsgálat (az egyszeres dózisa vonatkozó és a többszörös dózisa vonatkozó) azt igazolta, hogy a Fentrix tapasz esetén a 0 pontos (nincs irritáció) és az 1 pontos (minimális bőrpír, alig érzékelhető, pontozás az FDA által az ágazat számára készített, *A generikus transzdermális termékek bőrirritációjának és szenzitizálódásának vizsgálata*, című iránymutatása alapján) bőrirritáció százalékos aránya több, mint 90% lett. A tapasztalatok alapján ezeket az értékeket megfelelően összhangban állónak tartották az egyéb generikus fentanyltapaszok eredményeivel.

- Az ellenvetéssel élő, érintett tagállamok által elvégzett statisztikai elemzés a biztonságossági profil összehasonlíthatóságának értékeléséhez a bőrirritációk előfordulásának csak kis százalékát tartalmazta, a számított érték a Fentrix tapasz esetén 3,28% (egyszeres dózis)/8,46%(többszörös dózis), a referenciatapasz esetén 0,64% (egyszeres dózis)/5,93%(többszörös dózis). Ha meg lehet állapodni abban, hogy az 1 vagy az alatti irritációs pontértékek klinikailag nem jelentősek, és hogy a bejelentett előfordulások több mint 90%-a jóval ezen az elfogadott tartományon belül van, akkor ebből következően hiba a potenciális súlyos kockázatokra vonatkozó döntést kizárólag az entitás egy kis részére (4%-nál kevesebb (egyszeres dózis), 9%-nál kevesebb (többszörös dózis)) alapozni.

Elfogadott klinikai tény, hogy transzdermális kezelés esetén az 1 pontszámú bőrirritáció gyakori és nincs későbbi klinikai jelentősége. A ragasztós réteg leválasztása a bőr felszínéről mechanikai igénybevétele okoz és ez az irritáció elkerülhetetlen; ebből következően a transzdermális tapaszok ismételt használatakor mindig kialakul enyhe bőrirritáció. A biológiai egyenértékűségi vizsgálatok igazolták, hogy a Fentrix tapaszok összevethetőek a referenciagyógyszerrel, a Dorogesic SMAT készítménnyel. Ez azt bizonyítja, hogy nyilvánvalóan még a szemmel látható, kissé gyakrabban előforduló bőrirritációnak sincs további hatása a gyógyszerhatóanyag permeabilitására, összevetve a referenciagyógyszerrel. Ezért a hatóanyag hatásossága és szisztémás tolerálhatósága változatlan marad.

A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

Mivel:

- ésszerűnek és etikusnak ítélték meg, hogy az összehasonlító biológiai egyenértékűségi vizsgálatok részeként értékeljék az opioidot tartalmazó transzdermális tapaszok bőrtoleranciáját,
- a Fentrix transzdermális tapasz jól tolerálhatónak, és a Dorogesic referenciagyógyszerrel összevethetőnek bizonyult,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását, amelynek tekintetében a Fentrixre és kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben említett, a koordinációs csoportban zajlott eljárás során megszületett végleges változatban marad.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

Az érvényes termékösszefoglaló, címkék és a csomagolásban található tájékoztató a koordinációs csoport eljárás során készült végleges verzió.