

## **I PRIEDAS**

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,  
PAREIŠKĖJŲ, REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE  
SĄRAŠAS**

| <b><u>Valstybė<br/>narė<br/>ES/EEE</u></b> | <b><u>Registravimo<br/>liudijimo<br/>turėtojas</u></b> | <b><u>Pareiškėjas</u></b>                                                      | <b><u>Sugalvotas pavadinimas<br/>Pavadinimas</u></b>                                                                             | <b><u>Stiprumas</u></b> | <b><u>Vaisto forma</u></b> | <b><u>Vartojimo<br/>būdas</u></b> |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Austrija                                   |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h<br>Transdermales Pflaster                                                                          | 25 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Austrija                                   |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h<br>Transdermales Pflaster                                                                          | 50 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Austrija                                   |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h<br>Transdermales Pflaster                                                                          | 75 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Austrija                                   |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h<br>Transdermales Pflaster                                                                         | 100 µg/h                | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Belgija                                    |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h<br>Pleister voor transdermaal<br>gebruik/Dispositif<br>transdermique/transdermales Pflaster | 25 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Belgija                                    |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h<br>Pleister voor transdermaal<br>gebruik/Dispositif<br>transdermique/transdermales Pflaster | 50 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Belgija                                    |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h<br>Pleister voor transdermaal<br>gebruik/Dispositif<br>transdermique/transdermales Pflaster | 75 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Belgija                                    |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28                               | Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h<br>Pleister voor transdermaal                                                              | 100 µg/h                | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |

| <u>Valstybė<br/>narė<br/>ES/EEE</u> | <u>Registravimo<br/>liudijimo<br/>turėtojas</u> | <u>Pareiškėjas</u>                                                             | <u>Sugalvotas pavadinimas<br/>Pavadinimas</u>              | <u>Stiprumas</u> | <u>Vaisto forma</u>        | <u>Vartojimo<br/>būdas</u> |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                     |                                                 | 20097 Hamburg<br>Vokietija                                                     | gebruik/Dispositif<br>transdermique/transdermales Pflaster |                  |                            |                            |
| Vokietija                           |                                                 | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster                     | 25 µg/h          | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai  |
| Vokietija                           |                                                 | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster                     | 50 µg/h          | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai  |
| Vokietija                           |                                                 | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster                     | 75 µg/h          | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai  |
| Vokietija                           |                                                 | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster                    | 100 µg/h         | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai  |
| Italija                             |                                                 | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto<br>transdermico              | 25 µg/h          | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai  |
| Italija                             |                                                 | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto<br>transdermico              | 50 µg/h          | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai  |
| Italija                             |                                                 | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto<br>transdermico              | 75 µg/h          | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai  |

| <b><u>Valstybė<br/>narė<br/>ES/EEE</u></b> | <b><u>Registravimo<br/>liudijimo<br/>turėtojas</u></b> | <b><u>Pareiškėjas</u></b>                                                      | <b><u>Sugalvotas pavadinimas<br/>Pavadinimas</u></b>  | <b><u>Stiprumas</u></b> | <b><u>Vaisto forma</u></b> | <b><u>Vartojimo<br/>būdas</u></b> |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Italija                                    |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto<br>transdermico        | 100 µg/h                | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Nyderlandai                                |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal<br>gebruik  | 25 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Nyderlandai                                |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal<br>gebruik  | 50 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Nyderlandai                                |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal<br>gebruik  | 75 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Nyderlandai                                |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal<br>gebruik | 100 µg/h                | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Portugalija                                |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanilo Helm                                        | 25 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Portugalija                                |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanilo Helm                                        | 50 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Portugalija                                |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28                               | Fentanilo Helm                                        | 75 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |

| <b><u>Valstybė<br/>narė<br/>ES/EEE</u></b> | <b><u>Registravimo<br/>liudijimo<br/>turėtojas</u></b> | <b><u>Pareiškėjas</u></b>                                                      | <b><u>Sugalvotas pavadinimas<br/>Pavadinimas</u></b>                      | <b><u>Stiprumas</u></b> | <b><u>Vaisto forma</u></b> | <b><u>Vartojimo<br/>būdas</u></b> |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
|                                            |                                                        | 20097 Hamburg<br>Vokietija                                                     |                                                                           |                         |                            |                                   |
| Portugalija                                |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanilo Helm                                                            | 100 µg/h                | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Slovėnija                                  |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanil HELM 25 mikrogramov/h<br>transdermalni obliži                    | 25 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Slovėnija                                  |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanil HELM 50 mikrogramov/h<br>transdermalni obliži                    | 50 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Slovėnija                                  |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanil HELM 75 mikrogramov/h<br>transdermalni obliži                    | 75 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Slovėnija                                  |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanil HELM 100 mikrogramov/h<br>transdermalni obliži                   | 100 µg/h                | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Ispanija                                   |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanilo Matrix Helm 25<br>microgramos/hora parches transdérmicos<br>EFG | 25 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |
| Ispanija                                   |                                                        | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanilo Matrix Helm 50<br>microgramos/hora parches transdérmicos<br>EFG | 50 µg/h                 | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai         |

| <u>Valstybė<br/>narė<br/>ES/EEE</u> | <u>Registravimo<br/>liudijimo<br/>turėtojas</u> | <u>Pareiškėjas</u>                                                             | <u>Sugalvotas pavadinimas<br/>Pavadinimas</u>                              | <u>Stiprumas</u> | <u>Vaisto forma</u>        | <u>Vartojimo<br/>būdas</u> |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ispanija                            |                                                 | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanilo Matrix Helm 75<br>microgramos/hora parches transdėrmicos<br>EFG  | 75 µg/h          | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai  |
| Ispanija                            |                                                 | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstrasse 28<br>20097 Hamburg<br>Vokietija | Fentanilo Matrix Helm 100<br>microgramos/hora parches transdėrmicos<br>EFG | 100 µg/h         | Transderminis<br>pleistras | Vartoti<br>transdermaliai  |

## **II PRIEDAS**

### **MOKSLINĖS IŠVADOS IR PALANKAUS ĮVERTINIMO PAGRINDIMAS**

## MOKSLINĖS IŠVADOS

### **FENTRIX IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA**

Fentanilis – tai sintetinis opioidinis anestetikas, priklausantis piperidino derivatams ir chemiškai susijęs su petidinu. Fentanilis veikia 75–100 kartų stipriau nei parenterinis morfinas. Teigiama, kad fentanilio anestetinis ir sedacinis poveikis iš esmės pasireiškia per  $\mu$ -opioidinius receptorius. Fentanilis kaip į veną vartojamas anestetikas rinkoje yra nuo septintojo dešimtmečio. Šiandien fentanilis plačiai vartojamas kaip anestetikas ir analgetikas. Fentanilis gerai tirpsta riebaluose, todėl jis tinkamas vartoti transdermaliai.

Transderminis fentanilio pleistras kliniškai nuskausminimui vartojamas nuo 1991 metų. Transderminiai pleistrai klijuojami ant nepažeistos odos, kad veiklioji medžiaga patektų į sisteminę kraujotaką pastoviu greičiu. Kai tik pleistras priklijuojamas prie odos, vaistas patenka į poodinius audinius, kur susidaro jo sandauba. Dėl to jo pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis nei skiriant vaistą kitais būdais. Vartojant transdermaliai pusinės eliminacijos laikas apytiksliai apima 17 val., palyginti su 7 val. skiriant parenteraliai arba per gleivinę. Vaisto išskyrimas iš pleistro kontroliuojamas be membranos. Vaisto absorbcijos greitį paprastai kontroliuoja prasiskverbimas pro odą.

Teisinis šios paraiškos pagrindas yra iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalis. Referencinis vaistinis preparatas yra *Dorogesic 25* (100  $\mu$ g/val) (rinkodaros teisės turėtoja – bendrovė „Janssen-Cilag“, Noisas, Vokietija).

Prieštaraujančios suinteresuotos valstybės narės laikėsi nuomonės, kad transderminio pleistro *Fenetrax* rinkodaros teisės suteikimas, atsižvelgiant į neklinikinio ir klinikinio saugumo duomenis, gali kelti rimtą pavojų visuomenės sveikatai. Klausimas buvo perduotas svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotų procedūrų koordinavimo grupei (CMD(h)), o įvertinimą atliko referencinė valstybė narė. Kadangi 60-tą dieną sutarimas pasiektas nebuvo, procedūra buvo perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP). CHMP išnagrinėjo vaisto dokumentaciją ir turimus duomenis, įskaitant ir prieštaraujančių suinteresuotų valstybių narių iškeltus klausimus.

#### - Neklinikiniai aspektai

Pareiškėjas pripažino, kad nepaisant to, kad vaistinių preparatų toleravimo neklinikinių tyrimų gairių (CPMP/SWP/2145/00) 4.2 skyriuje „Odos toleravimo tyrimai“ nurodoma, kad odos toleravimas turi būti tiriamas skiriant vienkartinę ir kartotinę dozes ir įvertinant įjautrinimo potencialą, atlikti tik neklinikiniai vienkartinės dozės tyrimai. Pareiškėjas tai paaiškino tuo, kad vietinio toleravimo vertinimas po kartotinės dozės skyrimo buvo atliktas daugkartinės dozės biologinio ekvivalentiškumo tyrimų su žmonėmis metu.

Tačiau prieštaraujančios valstybės narės laikėsi nuomonės, kad paraiškoje nurodytos pagalbinės medžiagos kokybiškai skiriasi nuo referencinio vaistinio preparato ir kad pareiškėjas neklinikinėse tyrimuose naudojo vieno, o ne dviejų sluoksnių pleistrą. Tai reiškia, kad pagal minėtas gaires būtina atlikti specifinius odos sudirginimo tyrimus.

Siekdamas įvertinti šio prieštaravimo pagrįstumą, CHMP atsižvelgė į šiuos punktus:

Naujasis dviejų sluoksnių pleistras nuo ankstesnės vieno sluoksnio formos skiriasi tuo, kad jame yra papildomas rezervinis sluoksnis. Šis sluoksnis įdiegtas tarp su oda besiliečiančio sluoksnio (donorinio sluoksnio) ir sutvirtinančios plėvelės. Nepaisant to, svarbiausias donorinis sluoksnis tiek vieno, tiek dviejų sluoksnių pleistruose yra identiškos sudėties. Dėl šios priežasties argumentuota, kad vertinant vietinį toleravimą, turi būti atsižvelgiama ir į neklinikinius vieno sluoksnio pleistrų tyrimus.

Kaip oda toleruoja dabartinius dviejų sluoksnių pleistrus, tirta neklinikinėse tyrimuose su triušiais, lyginant juos su standartiniu vaistiniu preparatu *Dorogesic 25*. Šie tyrimai atlikti kaip farmakokinetinių tyrimų

A/PK 02-P012 ir A/PK 02-P013 dalis. Tyrime A/PK 02-P013 odos reakcijos buvo vertinamos pagal esamas vienos odos toleravimo testų gaires (CPMP/SWP/2145/00) ir tiek tiriamojo vaistinio preparato, tiek standartinio preparato sukelta reakcija įvertinta kaip nereikšminga arba truputį dirginanti. Šiuos rezultatus patvirtino ir klinikiniuose tyrimuose nustatytas panašios toleravimo charakteristikos (žr. toliau).

Iš esmės, neklinikinių tyrimų duomenys, susiję su dvisluoksniu pleistro vietiniu toleravimu, turėjo būti papildyti įjautrinimo potencialo analize. Tačiau nustatyta, kad svarbiausios pleistro sudedamosios dalys – dvi lipniosios medžiagos – nesukėlė padidinto odos jautrumo reakcijos jūrų kiaulytėms tiriant jas atskirai, kaip nurodyta CPMP/SWP/2145/00 ir OECD 406 (Buehlerio metodas) gairėse. Kadangi gerai žinoma, kad veiklioji medžiaga ir visos kitos pagalbinės pleistro medžiagos neturi jokio įjautrinimo potencialo ir tai galėjo būti kliniškai patvirtinta (žr. toliau), iš papildomų tyrimų su gyvūnais negalima pagrįstai tikėtis jokios naujos informacijos.

Neklinikinių vietinio toleravimo tyrimų gairės sukurtos iki transderminių preparatų naudojimo pradžios. Todėl praeityje Europos valstybės narės ir pareiškėjai šių gairių laikėsi kaip rekomendacijų, o ne kaip griežtų reikalavimų.

Atsižvelgdamas į visus šiuos aspektus, CHMP sutiko su argumentu, kad turimų neklinikinių duomenų pakanka panašiam *Fentrix* ir *Dorogesic* vietiniam toleravimui įrodyti. Todėl nuspręsta, kad pagrįsta manyti, jog tolimesni tyrimai negalėtų iš esmės papildyti šių palankių saugumo charakteristikų, taigi, jų turi būti vengiama dėl gyvūnų gerovės, kaip paprastai buvo daroma praeityje kitose Europos procedūrose.

#### - Klinikiniai aspektai

##### Vietinis toleravimas

Pareiškėjas pripažino, kad atlikti tik neklinikiniai vienkartinės dozės tyrimai, pasiteisindamas tuo, kad vietinio toleravimo vertinimas po kartotinės dozės skyrimo buvo atliktas daugkartinės dozės biologinio ekvivalentiškumo tyrimo su žmonėmis metu.

Referencinė valstybė narė manė esant pagrįsta ir etiška atlikti transderminių pleistrų su opioidais odos toleravimo tyrimą kaip lyginamųjų biologinio įsisavinamumo tyrimų dalį. Toks traktavimas iš esmės buvo priimtas ir palaikytas kitų ES ir ne ES institucijų.

Prieštaraujančios valstybės narės argumentavo, kad nors šis tyrimas nebuvo nei parengtas, nei atliktas toleravimo charakteristikoms įvertinti, ir kad jo rezultatai parodė blogesnes tiriamojo preparato saugumo charakteristikas.

Kadangi šiai dienai nėra detalių ES vietinio transderminių preparatų toleravimo vertinimo gairių ir atsižvelgdamas į ankstesnę kelių kitų transderminių pleistrų rinkodaros teisių suteikimo ES patirtį, CHMP atkreipė dėmesį, kad atliekant farmakokinetinius tyrimus visuomet buvo vertinamas odos toleravimas. Abu klinikiniai farmakokinetiniai tyrimai – tiek vienkartinės, tiek daugkartinės dozės – patvirtino, kad ant žmogaus odos klijuojamas pleistras *Fentrix* yra gerai toleruojamas.

##### Vietinio sudirginimo potencialas

Pradžioje pareiškėjas pateikė nepageidaujamo poveikio duomenis be statistinės analizės, todėl pareikalauta pateikti statistinį palyginimą. Tuomet atliktas McNemaro tyrimas – tirta, ar tarp tiriamojo ir standartinio preparatų esama ženklaus skirtumo, vertinant pacientų skaičių, kuriems pasireiškė nepageidaujamas poveikis. Šiame tyrime nebuvo vertinama reiškinių raida – tik ar tiriamasis patyrė nepageidaujamą poveikį su tiriamuoju preparatu, arba su standartiniu preparatu, arba su abiem preparatais, arba nepageidaujamo poveikio nepatyrė.

Prieštaraujančios valstybės narės pareiškė manančios, kad tyrimo rezultatai turi būti išanalizuoti dar kartą, kadangi pradžioje sudirginimo duomenys nebuvo tinkamai įvertinti. Jos argumentavo, kad tai negali būti

naudojama panašioms saugumo charakteristikoms įrodyti, kaip reikalaujama gairėse. Priešingai, duomenų peržiūra sukėlė minčių apie sunkaus odos sudirginimo potencialą.

Vienkartinės dozės tyrimas: tiriamojo preparato balų vidurkis buvo 0,39, referencinio preparato – 0,25. Daugkartinės dozės tyrimas: pastebėtų odos sudirginimo atvejų, įvertintų daugiau kaip 1 balu, skaičius buvo 77 tiriamojo preparato grupėje ir 56 – referencinio preparato grupėje, esant tokiam pačiam asmeniui, kuriems pasireiškė odos sudirginimas skaičiui (26).

Taigi, prieštaraujančios suinteresuotos valstybės narės atliko naują statistinę analizę, remdamosi mišriu logistinės regresijos analizės modeliu, parodančiu nepageidaujamo poveikio pasireiškimo tikimybę, priklausančią tiek nuo reiškinio ir gydymo kursų skaičiaus (fiksotas poveikis), tiek nuo tiriamojo (kaip atsitiktinis poveikis). 1 balu įvertintos odos reakcijos į analizę įtrauktos nebuvo, kadangi jos yra labai nestiprios ir gali pasireikšti vartojant bet kurį rinkoje esantį transderminį preparatą. Taikant minėtą modelį, pastebėti statistiškai reikšmingi gydymų skirtumai abiejuose tyrimuose (vienkartinės ir kartotinės dozės tyrimuose), paskaičiavus, rezultatai buvo 8,35 vienkartinės dozės tyrime ir 1,45 – kartotinės dozės tyrime. Taigi, prieštaraujančios valstybės narės laikėsi nuomonės, kad skirtumas buvo ne tik statistiškai reikšmingas, bet ir vertinamas kaip kliniškai reikšmingas.

Remdamasis Kusso metodu (Kuss O: *How to use SAS for logistic regression with correlated data*. SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, Paper 261-27 (2002)), pareiškėjas perskaičiavo logistinių mišrų modelį pagal SAS procedūrą NLMIXED (SAS 9.1.3 versija). Pasirinkus binarinį kriterijų („odos reakcija > 1“) įtraukus gydymą (tiriamasis prieš standartą) ir stebėjimą (valandomis nuo pirmojo paskyrimo) kaip fiksuotą paaiškinamąsias kintamąsias ir atsitiktinį poveikį tiriamajam asmeniui. Gydymo poveikio rezultatai, kuriuos pareiškėjas gavo taikydamas šį modelį, yra tokie:

Vienkartinė dozė: OR vertė: 5,67, 95 % CI [1,12; 28,78] p = 0,0371

Kartotinė dozė: OR vertė: 1,41, 95 % CI [0,97; 2,05] p = 0,0716

OR vertės yra panašios į tas, kurias pateikė prieštaraujančios suinteresuotos valstybės narės, tačiau ne identiškos. Tai gali būti susieta su skirtingais algoritmais / modelio ypatybėmis arba panašiomis priežastimis. Svarbiau, kad pareiškėjas atkūrė statistiškai reikšmingą preparato poveikį vienkartinės dozės tyrime (p=0,0371), tuo tarpu kai daugkartinės dozės skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (p=0,0716).

Siekiant išaiškinti šių klausimų klinikinį reikšmingumą ir įvertinti suinteresuotų valstybių narių atliktos statistinės analizės reikšmingumą, CHMP apsvaustė toliau pateiktus punktus:

- Kiekvienas iš klinikinių farmakokinetinių tyrimų (vienkartinės dozės lygiai kaip ir daugkartinės dozės) patvirtino, kad vartojant pleistrą *Fentrix*, odos sudirginimo balų „0“ (nėra sudirginimo) ir „1“ (minimalus paraudimas, vos pastebimas, įvertinimas balais pagal JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA) gaires pramonei, *Generinių transderminių preparatų odos sudirginimo ir įjautrinimo testavimas* (angl. *Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products*) pastebėta daugiau nei 90 proc. Iš patirties, šios reikšmės buvo įvertintos kaip suderinamos su kitų fentanilio generinių pleistrų rezultatais.
- Statistinėje analizėje, kurią atliko prieštaraujančios suinteresuotos valstybės narės apskaičiuotas tik nedidelis odos sudirginimo procentas, t. y. 3,28 % (vienkartinė dozė)/8,46% (daugkartinė dozė) *Fentrix* pleistrams ir 0,64 % (vienkartinė dozė)/5,93 % (daugkartinė dozė) standartiniam pleistrui, į ką buvo atsižvelgta vertinant saugumo charakteristikų palyginamumą. Jeigu gali būti pritarta tam, kad sudirginimas, įvertintas 1 balu arba mažiau, kliniškai nėra reikšmingas, o tokių yra daugiau nei 90 proc. praneštų atvejų, taigi, būtų klaidinga laikyti esminiu sprendimą dėl potencialiai rimtos rizikos remiantis tik maža dalimi (mažiau nei 4 % (vienkartinė dozė) ir 9 % (daugkartinė dozė) atitinkamai).

Pripažįstama klinikinė realybė, kad transderminė terapija dažnai sukelia 1 balu vertinamą odos sudirginimą ir vėliau tai nėra kliniškai reikšminga. Dėl mechaninio sudirginimo nuplėšiant lipnų sluoksnį nuo odos

paviršiaus, sudirginimas yra neišvengiamas; taigi, švelnus odos sudirgimas visuomet sukiamas pakartotinai naudojant transderminius pleistrus. Remiantis biologinio ekvivalentiškumo tyrimais, patvirtintas pleistrų *Fentrix* panašumas su standartiniu vaistiniu preparatu, *Dorogesic* SMAT. Tai įrodo, kad net ir vizualiai stebint, nežymiai padidėjęs odos sudirginimo dažnis akivaizdžiai neturi tolimesnės įtakos vaistinės medžiagos prasiskverbimui, lyginant su standartiniu vaistiniu preparatu. Taigi, veikliosios medžiagos veiksmingumas ir sisteminis toleravimas lieka nepaveikti.

## **PALANKAUS ĮVERTINIMO PAGRINDIMAS**

Kadangi

- nuspręsta, kad transderminių pleistrų su opioidais odos toleravimo tyrimą, kaip biologinio įsisavinamumo tyrimų dalį, atlikti pagrįsta ir etiška,
- įrodyta, kad *Fentrix* transderminis pleistras gerai toleruojamas ir panašus į standartinį vaistinį preparatą *Dorogesic*,

CHMP rekomendavo suteikti *Fentrix* ir susijusių pavadinimų vaistų rinkodaros teisę ir preparato charakteristikų santrauką, ženklinį ir pakuotės lapelį palikti galutinės versijos, kuri parengta per koordinavimo grupės procedūrą ir pateikta III priede (žr. I priedą).

### **III PRIEDAS**

#### **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS**

Galiojančioji gaminių charakteristikos santrauka, vartojimo instrukcija ir aprašymai yra galutinė versija, patvirtinta koordinuojančiosios grupės jų vertinamųjų pasitarimų metu.