

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMI,
LIETOŠANAS VEIDS, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJI UN REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBASU ĪPAŠNIEKSI DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas</u> <u>apliecības</u> <u>īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais</u> <u>nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas</u> <u>veids</u>
Austrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Austrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Austrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Austrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Beļģija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Beļģija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Beļģija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Beļģija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Vācija		Helm Pharmaceuticals GmbH	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermāls	transdermālai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas</u> <u>apliecības</u> <u>īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais</u> <u>nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas</u> <u>veids</u>
		Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija			plāksteris	lietošanai
Vācija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Vācija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Vācija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Itālija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Itālija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Itālija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Itālija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Nīderlande		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas</u> <u>apliecības</u> <u>īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais</u> <u>nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas</u> <u>veids</u>
		20097 Hamburg Vācija				
Nīderlande		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Nīderlande		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Nīderlande		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Portugāle		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanilo Helm	25 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Portugāle		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanilo Helm	50 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Portugāle		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanilo Helm	75 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Portugāle		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanilo Helm	100 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Slovēnija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas</u> <u>apliecības</u> <u>īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais</u> <u>nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas</u> <u>veids</u>
		Vācija				
Slovēnija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Slovēnija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Slovēnija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Spānija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdémicos EFG	25 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Spānija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdémicos EFG	50 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Spānija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdémicos EFG	75 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai
Spānija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Vācija	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdémicos EFG	100 µg/h	transdermāls plāksteris	transdermālai lietošanai

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN POZITĪVĀ ATZINUMA PAMATOJUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

FENTRIX UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Fentanils ir sintētisks opioīdu grupas analgētisks līdzeklis, kas pieder pie piperidīna atvasinājumiem un ir ķīmiski radniecīgs petidīnam. Fentanils ir 75–100 reižu spēcīgāks nekā parenterāli ievadīts morfijs. Uzskata, ka fentanila analgētisko un sedatīvo iedarbību mediē galvenokārt μ -opioīdu receptori. Fentanils tiek tirgots kā i.v. ievadāms anestēzijas līdzeklis kopš 20. gadsimta 60. gadiem. Mūsdienās fentanilu plaši lieto kā anestēzijas un pretsāpju līdzekli. Fentanilam piemīt izteikta šķīdība lipīdos, kas to padara par piemērotu transdermālai lietošanai.

Transdermāla fentanila plāksteru tehnoloģiju analgēzijas nodrošināšanai klīniski izmanto kopš 1991. gada. Transdermālos plāksterus līmē uz veselās ādas, lai aktīvā viela nokļūtu sistēmiskā asinsritē ar konstantu ātrumu. Kad plāksteris ir uzlikts uz ādas, zāles difundē zemādas audos un veido rezervuāru. Tādēļ eliminācijas pussadalīšanās periods ir ilgāks nekā izmantojot citus ievadīšanas veidus: aptuveni 17 stundas fentanilam pēc transdermālas lietošanas salīdzinājumā ar septiņām stundām parenterālas un transmukozālas lietošanas gadījumā. Zāļu izdalīšanos no plāksteru kontrolē bez membrānas. Zāļu uzsūkšanos kontrolējošais posms parasti ir izkļūšana cauri ādai.

Šā pieteikuma tiesiskais pamats: grozītās Direktīvas Nr. 2001/83/EK 10. panta 1. punkts. Atsauces zāles ir *Dorogesic* 25–100 $\mu\text{g/h}$ (reģistrācijas apliecības īpašnieks *Janssen-Cilag, Neuss, Vācija*).

Tomēr oponentu puse iesaistītā dalībvalsts uzskatīja, ka, pamatojoties uz neklīnisko un klīnisko drošību, transdermālo plāksteru *Fentrix* reģistrēšana var izraisīt nopietnu risku sabiedrības veselībai. Jautājums tika nosūtīts Savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai *CMD(h)*, un atsauces dalībvalsts veica novērtējumu. Tā kā līdz 60. dienai nebija panākta vienošanās, procedūra tika nodota *CHMP*. *CHMP* novērtēja dosjē un pieejamos datus, tostarp oponentu puses iesaistītās dalībvalsts iebildumus.

- Neklīniskās problēmas

Pieteikuma iesniedzējs atzina, ka ir veikti tikai neklīniski vienreizējas devas pētījumi, lai gan Norādījumu par neklīniskiem panesamības testiem ar zālēm (CPMP/SWP/2145/00) 4.2. apakšpunktā "Dermālās panesamības pārbaudes" ir norādīts, ka panesamību uz ādas pārbauda, lietojot vienreizēju un vairākas devas un novērtējot sensibilizējošās īpašības. Pieteikuma iesniedzējs pamatoja, ka lokālās panesamības novērtēšana pēc atkārtotas devas lietošanas ir veikta vairāku devu lietošanas bioekvivalences pētījumā ar cilvēkiem.

Taču oponentu puse iesaistītā dalībvalsts uzskatīja, ka šajā pieteikumā norādītais palīgvielu saturs kvalitatīvi atšķiras no atsauces līdzekļa un ka pieteikuma iesniedzējs dažos neklīniskos pētījumos ir lietojis plāksteru vienslāņa, nevis divu slāņu variantu. Tādēļ tika norādīts, ka saskaņā ar iepriekš minētajām vadlīnijām ir nepieciešami specifiski ādas kairinājuma pētījumi.

Lai novērtētu šā iebilduma pamatotību, *CHMP* ņēma vērā šādus faktus:

pašlaik pieejamais divslāņu plāksteris atšķiras no iepriekšējās vienslāņa zāļu formas tikai ar papildu rezervuāra slāņa ievietošanu. Šis rezervuārs ir ievietots starp slāni, kas saskaras ar ādu (donora slāni), un pamatnes slāni. Taču nozīmīgā donora slāņa sastāvs ir vienāds vienslāņa un divslāņu plāksteriem. Tādēļ tika uzskatīts, ka, vērtējot lokālo panesamību, jāņem vērā arī neklīniskie pētījumi, kuros pārbaudīts vienslāņa variants.

Pašlaik pieejamā divslāņu plāksteru panesamība uz ādas tika neklīniski analizēta, salīdzinot ar atsauces līdzekli "*Dorogesic* 25" trušiem farmakokinētikas pētījuma A/PK 02-P012 un A/PK 02-P013 ietvaros. Pētījumā A/PK 02-P013 ādas reakcijas tika vērtētas atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām par vienreizējiem dermālās panesamības testiem (CPMP/SWP/2145/00), un tika konstatēts, ka gan

pārbaudāmais līdzeklis, gan atsaucēs plāksteris ir nedaudz vai viegli kairinoši. Šie konstatējumi apstiprināja līdzīgas panesamības īpašības, kas noteiktas klīniskos pētījumos (skat. iepriekš).

Neklīniskie dati par divslāņu plāksteru lokālo panesamību būtu jāpapildina ar tā sensibilizējošo īpašību analīzi. Taču tika konstatēts, ka galvenās plāksteru sastāvdaļas un jo īpaši divas no līmvielām nav sensibilizējošas jūrascūciņu ādai, pārbaudot tās atsevišķi atbilstoši vadlīnijām CPMP/SWP/2145/00 un OECD 406 (Buēlera (*Buehler*) metode). Tā kā ir labi zināms, ka arī aktīvai vielai un visām plāksteru palīgvielām nav sensibilizējošas īpašības un to var klīniski apstiprināt (skat. turpmāk), nav paredzams, ka papildu pētījumos ar dzīvniekiem tiktu iegūta jauna informācija.

Vadlīnijas par lokālās panesamības neklīnisku izpēti tika izstrādātas pirms transdermālo sistēmu ieviešanas. Līdz ar to šajos noteikumos noteiktās prasības Eiropas dalībvalstīs un pieteikuma iesniedzēji līdz šim drīzāk uzskatīja par ieteikumiem nekā par kategoriskām prasībām.

Ņemot vērā visus šos aspektus, CHMP pieņēma argumentu, ka pieejamie neklīniskie dati pietiekami pierāda salīdzināmu *Fentrix* un *Dorogesic* lokālo panesamību. Tādēļ tika uzskatīts, ka viedoklis, ka turpmāki pētījumi nesniegtu būtisku papildinformāciju par šīm labvēlīgām drošības īpašībām, ir pamatots, un tādēļ no tiem jāizvairās dzīvnieku labsajūtas dēļ, kā tas bijis ierasts arī citām Eiropas procedūrām iepriekš.

- Klīniskās problēmas

Lokālā panesamība

Pieteikuma iesniedzējs atzina, ka ir veikti tikai neklīniski vienreizējas devas pētījumi. Tas tika pamatots ar to, ka lokālās panesamības novērtēšana pēc atkārtotas devas lietošanas ir veikta vairāku devu lietošanas bioekvivalences pētījumā ar cilvēkiem.

Atsaucēs dalībvalsts uzskatīja, ka ir pamatoti un ētiski novērtēt opioīdus saturošo transdermālo plāksteru panesamību uz ādas salīdzināšu biopieejamības pētījumu ietvaros. Šāda pieeja parasti tiek pieņemta un to atbalsta arī citas Eiropas Savienības un citu valstu atbildīgās iestādes.

Oponējošā dalībvalsts norādīja, ka, lai gan šis pētījums nebija ne plānots, ne pietiekami apjomīgs, lai novērtētu panesamības īpašības, tā rezultāti liecina par pārbaudāmā līdzekļa sliktākām drošības īpašībām.

Tā kā pašlaik nav pieejami konkrēti Eiropas Savienības norādījumi par transdermālo sistēmu lokālās panesamības novērtēšanu, un, ņemot vērā iepriekšējo pieredzi ar vairāku citu transdermālo plāksteru reģistrācijas apliecībām Eiropas Savienībā, CHMP norādīja, ka panesamība uz ādas ir vienmēr tikusi novērtēta farmakokinētikas pētījumu ietvaros. Gan vienreizējas devas, gan vairāku devu klīniskos farmakokinētikas pētījumos apstiprināts, ka *Fentrix* plāksteris kopumā ir labi panesams, ja to lieto cilvēkam uz ādas.

Lokāla kairinājuma iespējamība

Sākotnēji pieteikuma iesniedzējs iesniedza datus, kuros salīdzinātas nevēlamās blakusparādības bez statistiskās analīzes, un tika pieprasīts statistisks salīdzinājums. Vēlāk izmantoja Maknēmara (*McNemar*) testu, lai noskaidrotu, vai ir novērotas nozīmīgas atšķirības starp pārbaudāmo un atsaucēs līdzekli pacientu skaita ziņā, kuriem radušās nevēlamās blakusparādības. Šajā testā netiek ņemta vērā notikumu attīstība laika ziņā, bet tikai tas, vai pacientam nevēlamās blakusparādības radās, lietojot pārbaudāmo vai atsaucēs līdzekli, abus vai nevienu no tiem.

Oponējošā dalībvalsts uzskatīja, ka pētījuma rezultāti atkārtoti jāizvērtē, jo sākotnēji dati par kairinājumu nav atbilstoši novērtēti. Tādēļ tika norādīts, ka šo pētījumu nevar izmantot līdzīgu drošības īpašību apliecināšanai, kā to nosaka vadlīnijas. No otras puses, vizuāla datu apskate liecināja par sliktākām ādu kairinošām īpašībām.

Vienreizējas devas pētījums: vidējais punktu skaits pārbaudītajam līdzeklim bija 0,39, bet atsaucēs līdzeklim – 0,25.

Vairāku devu pētījums: gadījumu skaits, kad ādas kairinājuma vērtējums pārsniedza 1, bija 77 pārbaudāmajam līdzeklim un 56 atsauces līdzeklim, ādas kairinājums bija radies vienādam skaitam pacientu (26).

Tādēļ oponentojošā iesaistītā dalībvalsts veica jaunu statistisko analīzi, izmantojot loģistisko jaukto regresijas modeli, kurā negatīvu blakusparādību iespējamība ir atkarīga gan no novērojumu skaita, gan veiktās ārstēšanas (fiksēts efekts) un pacienta (nejaušināšanas efekts). Ādas reakcijas ar vērtējumu "1" netika iekļautas analīzē, jo tās bija ļoti vieglas un var rasties, lietojot jebkuru tirgū pieejamo transdermālo līdzekli. Izmantojot šo modeli, konstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības starp abiem ārstēšanas veidiem abos pētījumos (vienreizējas devas un vairāku devu pētījumā), un aprēķinātā riska attiecība bija 8,35 vienreizējas devas pētījumā un 1,45 vairāku devu pētījumā. Tādēļ oponentojošā dalībvalsts uzskatīja, ka atšķirība ir ne tikai statistiski nozīmīga, bet arī klīniski būtiska.

Atbilstoši Kusa (*O. Kuss: How to use SAS for logistic regression with correlated data. (Kā izmantot SAS loģistiskai regresijai ar korelētiem datiem.) SAS lietotāju grupas (SUGI) starptautiskās konferences 27. ziņojums, dokuments 261-27 (2002)*) pieejai pieteikuma iesniedzējs vēlreiz aprēķināja loģistiskā jauktā modeļa datus, izmantojot SAS procedūru *NLMIXED* (SAS versija 9.1.3). Izvēloties bināru vērtēto raksturlielumu ("ādas reakcija > 1"), ārstēšana (pārbaudāmais līdzeklis salīdzinājumā ar atsauces līdzekli) un novērojums (stundās no pirmās lietošanas reizes) tika iekļauti kā fiksētie skaidrojošie mainīgie raksturlielumi un tika vērtēta nejaušinātu pacientu ietekme. Rezultāti, kādus pieteikuma iesniedzējs ieguva par ārstēšanas efektu, izmantojot šo modeli, ir šādi:

Vienreizēja deva: aprēķinātā RA: 5,67, 95 % TI [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Vairākas devas: aprēķinātā RA: 1,41, 95 % TI [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Aprēķinātā RA ir tuva tai, par kādu ziņoja oponentojošā iesaistītā dalībvalsts, lai gan ne pilnīgi identiska. Tas, iespējams, saistīts ar dažādiem modeļa algoritmiem/specifikācijām vai līdzīgiem iemesliem. Īpaši jāuzsver, ka pieteikuma iesniedzējs reproducēja statistiski nozīmīgu līdzekļa ietekmi vienreizējās devas pētījumam ($p = 0,0371$), bet vairāku devu pētījumam atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,0716$).

Lai noskaidrotu šo bažu klīnisko nozīmi un novērtētu iesaistītās dalībvalsts veiktās statistiskās analīzes nozīmību, CHMP apsvēra šādus faktus:

- katrs klīniskais farmakokinētikas pētījums (vienreizējas devas, kā arī vairāku devu) apstiprināja, ka *Fentrix* plāksterim ādas kairinājuma vērtējuma 0 (kairinājuma nav) un 1 (minimāla eritēma, gandrīz nemanāma, vērtējums atbilstoši FDA vadlīnijām rūpniecībai, *Ādas kairinājuma un sensibilizācijas pārbaudes ģenēriskiem transdermāliem līdzekļiem*) procentuālais daudzums pārsniedza 90%; iepriekšējās pieredzes dēļ šīs vērtības uzskatīja par atbilstīgām rezultātiem, kas iegūti ar citiem fentanila ģenēriskiem plāksteriem;
- statistikajā analīzē, ko veica oponentojošā iesaistītā dalībvalsts, lai novērtētu drošības īpašību salīdzināmību, tika iekļauts tikai neliels ādas kairinājuma gadījumu procentuālais daudzums, kas aprēķināts kā 3,28 % (vienreizējas devas pētījumam)/8,46 % (vairāku devu pētījumam) *Fentrix* plāksterim un 0,64 % (vienreizējas devas pētījumam)/5,93 % (vairāku devu pētījumam) atsauces plāksterim. Ja uzskata, ka kairinājuma vērtējums "1" vai mazāks ir klīniski nenozīmīgs un ka vairāk nekā 90 % novēroto gadījumu atbilst šim pieņemamības diapazonam, būtu kļūdaini balstīt lēmumu par iespējamo nopietno risku tikai uz nelielu daļu gadījumu (mazāk nekā 4 % (vienreizējas devas pētījumam) un attiecīgi 9 % (vairāku devu pētījumam)) no visa kopuma.

Vispārpieņemta klīniskā realitāte ir tāda, ka transdermālai terapijai ādas kairinājuma vērtējums "1" ir bieži sastopams un tam nav nekādas klīniskas nozīmes. Mehāniskās slodzes dēļ pielīpošā slāņa atdalīšanas laikā no augšējā ādas apvidus no kairinājuma nav iespējams izvairīties, tādēļ atkārtota transdermālo plāksteru lietošana vienmēr izraisa nelielu ādas kairinājumu. Ņemot vērā bioekvivalences pētījumus, *Fentrix* plāksteriem apstiprinātas salīdzināmas īpašības ar atsauces līdzekli

Dorogesic SMAT. Tas pierāda, ka, pat vizuāli pārbaudot, nedaudz palielinātai ādas kairinājuma sastopamībai acīmredzot nav turpmākas ietekmes uz zāļu vielas caurlaidību, salīdzinot ar atsaucēs zālēm. Tādēļ aktīvās vielas efektivitāte un sistēmiskā panesamība nemainās.

POZITĪVĀ ATZINUMA PAMATOJUMS

Tā kā:

- uzskatīja, ka ir pamatoti un ētiski novērtēt opioīdus saturošo transdermālo plāksteru panesamību uz ādas salīdzinošu biopieejamības pētījumu ietvaros;
- *Fentrix* transdermālajam plāksterim pierādīta laba panesamība un ar atsaucēs līdzekli *Dorogesic* salīdzināmas īpašības,

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību, kuras zāļu apraksts, etiķetes un lietošanas pamācība paliek tādi paši kā galīgajās versijās, par kurām ir panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts *Fentrix* un radniecīgo nosaukumu zāļu III pielikumā (skat. I pielikumu).

III PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Spēkā esošs zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir šo tekstu galīgā redakcija, par kurām vienošanās panākta koordinācijas grupas darba rezultātā.