

ANNESS I

**LISTA TA'L-ISMIJIET, GHAMLIET FARMAĊEWTIKA, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANTI, ID-DETENTURI TA'
LAWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fissuq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem Ivvinat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jingħata</u>
L-Awstrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-ġilda	użu transdermal
L-Awstrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-ġilda	użu transdermal
L-Awstrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-ġilda	użu transdermal
L-Awstrija		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-ġilda	użu transdermal
Belġju		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-ġilda	użu transdermal
Belġju		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-ġilda	użu transdermal
Belġju		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-ġilda	użu transdermal
Belġju		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-ġilda	użu transdermal

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fissuq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem Ivvinat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jingħata</u>
Ġermanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Ġermanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Ġermanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Ġermanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
L-Italja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
L-Italja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
L-Italja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
L-Italja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fissuq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem Ivvinat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jingħata</u>
Olanda		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Olanda		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Olanda		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Olanda		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Il-Portugall		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanilo Helm	25 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Il-Portugall		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanilo Helm	50 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Il-Portugall		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanilo Helm	75 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal
Il-Portugall		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanilo Helm	100 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill-gilda	użu transdermal

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fissuq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem Ivvinat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jingħata</u>
Is-Slovenja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill- gilda	użu transdermalni
Is-Slovenja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill- gilda	użu transdermalni
Is-Slovenja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill- gilda	użu transdermalni
Is-Slovenja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill- gilda	użu transdermalni
Spanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérnicos EFG	25 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill- gilda	użu transdermalni
Spanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérnicos EFG	50 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill- gilda	użu transdermalni
Spanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérnicos EFG	75 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill- gilda	użu transdermalni
Spanja		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Ġermanja	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérnicos EFG	100 µg/h	Impjastru li jgħaddi il-mediċina mill- gilda	użu transdermalni

ANNESS II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GĦAL OPINJONI POŻITTIVA

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' FENTRIX U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Fentanyl huwa analgeżiku oppjojde sintetiku, li jappartjeni għad-derivati tal-piperidine, u huwa relatat kimikament ma' pethidine. Fentanyl huwa 75-100 darba aktar qawwi minn morfina parenterali. Huwa propost li l-azzjoni analgeżika u sedattiva ta' fentanyl tiġi medjata prinċipalment permezz ta' riċetturi oppjojdi μ . Fentanyl ilu li tqiegħed fis-suq bħala anestetiku iv mis-snin 60. Illum fentanyl jintuża b'mod estensiv bħala anestetiku u analgeżiku. Fentanyl hu liposolubbli ħafna u dan jagħmlu xieraq għall-amministrazzjoni transdermika.

It-teknoloġija tal-istikk transdermiku fentanyl ilha tintuża klinikament biex tipprovdi l-analgeżija mill-1991. L-istikk transdermiċi jiġu applikati fuq gilda intatta sabiex jagħtu s-sustanza attiva liċ-ċirkolazzjoni sistemika b'rata kostanti. Ladarba l-istikk jiġi applikat mal-gilda, il-medicina tinxtered fit-tessuti subkutanji u tiffurma depożitu. Għalhekk, il-half life tal-eliminazzjoni huwa itwal meta mqabbel ma' rotot ta' amministrazzjoni oħrajn, b'madwar 17-il siegħa għal fentanyl wara amministrazzjoni transdermika, meta mqabbel mal-amministrazzjoni parenterali u transmukożali ta' 7 sigħat. Ir-rilaxx tal-medicina mill-istikk huwa kkontrollat mingħajr membrana. Il-fażi ta' regolazzjoni tal-veloċità ta' assorbiment tal-medicina hija normalment il-penetrazzjoni mill-gilda.

Il-bażi ġuridika għal din l-applikazzjoni tirreferi għal: l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Il-prodott mediċinali ta' referenza huwa Dorogesic 25 - 100 μ g/siegħa, (MAH Janssen-Cilag, Neuss, il-Ġermanja).

Madankollu, l-Istat Membru kkonċernat li oġġezzjona kkunsidra li l-awtorizzazzjoni ta' dan il-prodott mediċinali Fentrix, stikk transdermiku, tista' tippreżenta riskju potenzjali gravi għas-saħħa pubblika minhabba raġunijiet ta' sigurtà mhux klinika u klinika. Il-kwistjoni giet riferuta lis-CMD(h) u l-Istat Membru ta' Referenza għamel valutazzjoni. Minhabba li ma ntlahaq ebda qbil fil-jum 60, il-proċedura giet riferuta lis-CHMP. Is-CHMP vvaluta l-fajl u d-dejta disponibbli, inkluż il-kwistjonijiet li tqajmu mill-Istat Membru kkonċernat li oġġezzjona.

- Kwistjonijiet mhux kliniċi

L-Applikant irrikonoxxa li saru biss studji ta' dożaġġ uniku mhux kliniċi minkejja l-fatt li s-sezzjoni 4.2 "Prova dwar it-tolleranza dermika" tan-Nota ta' Gwida dwar il-Provi Mhux Kliniċi ta' Tolleranza ta' Prodotti Mediċinali (CPMP/SWP/2145/00), tindika li t-tolleranza dermika hija ttestjata b'amministrazzjoni ta' doża waħda u ripetuta u b'evalwazzjoni tal-potenzjal ta' sensitizzazzjoni. Il-ġustifikazzjoni tal-Applikant kienet li l-evalwazzjoni tat-tolleranza lokali wara amministrazzjoni b'doża ripetuta saret matul l-istudju ta' bijoekwivalenza b'doża multipla fil-bnedmin.

Madankollu, fl-opinjoni tal-Istati Membri li oġġezzjonaw, is-sustanzi mhux attivi f'din l-applikazzjoni huma kwalitattivament differenti minn dawk tal-prodott ta' referenza u li f'xi investigazzjonijiet mhux kliniċi, l-Applikant kien uża l-verżjoni tal-istikk ta' saff wiehed minflok ta' saff doppju. Għalhekk għie argumentat li huma meħtieġa studji speċifiċi ta' irritazzjoni dermika skont il-linji gwida msemminjati hawn fuq.

Sabiex tiġi vvalutata l-applikabilità ta' din l-oġġezzjoni, is-CHMP kkunsidra l-punti li ġejjin:

L-istikk ta' saff doppju attwali hija biss differenti minn dik tal-formulazzjoni ta' saff wiehed minhabba ż-żieda ta' saff ta' depożitu. Dan id-depożitu għie introdott bejn is-saff li huwa espost għall-gilda (saff donatur) u r-rita li tiksi. Madankollu, is-saff donatur kruċjali għandu kompożizzjoni identika kemm fl-istikk b'saff wiehed kif ukoll f'dawk b'saff doppju. Għal din ir-raġuni, għie argumentat li l-istudji mhux kliniċi li jittestjaw il-verżjoni b'saff wiehed għandhom jiġu kkunsidrati wkoll meta tiġi vvalutata t-tollerabbiltà lokali.

It-tollerabbiltà dermika tal-formulazzjoni attwali tal-istikk b'saff doppju giet analizzata b'mod mhux kliniku mqabbla mal-prodott ta' referenza "Dorogesic 25" fil-fniek bhala parti mill-istudji farmakokinetiċi A/PK 02-P012 u A/PK 02-P013. Fl-Istudju A/PK 02-P013, ir-reazzjonijiet tal-ġilda ġew ivvalutati f'konformità mal-gwida eżistenti dwar it-testijiet singoli ta' tolleranza dermika (CPMP/SWP/2145/00) u ġew stmati bhala negligibbli għal ftit irritanti kemm għall-oġġett li kien qiegħed jiġi ttestjat kif ukoll għall-istikk ta' referenza. Dawn is-sejbiet ġew ikkonfermati permezz ta' profil ta' tollerabbiltà komparabbli stabbilit fi studji kliniċi (ara hawn taht).

Fil-prinċipju, id-dejta mhux klinika dwar it-tolleranza lokali tal-istikk b'saff doppju kellha tiġi appoġġata minn analiżi tal-potenzjal ta' sensitizzazzjoni tagħha. Madankollu, il-kostitwenti predominanti tal-istikk - prinċipalment tnejn mill-adeżivi, ma nstabux li kienu sensittivi għall-ġilda tal-fniek tal-Indi meta ġew ittestjati wahedhom skont il-linji gwida CPMP/SWP/2145/00 u OECD 406 (metodu Buehler). Minhabba li n-nuqqas ta' kwalunkwe potenzjal ta' sensitizzazzjoni huwa wkoll magħruf għas-sustanza attiva u s-sustanzi mhux attivi l-oħrajn kollha tal-istikk u dan jista' jiġi kkonfermat klinikament (ara hawn taht), ebda informazzjoni ġdida ma tista' tkun mistennija b'mod raġonevoli minn studji addizzjonali fuq l-annimali.

Il-linja gwida dwar investigazzjonijiet mhux kliniċi ta' tolleranza lokali giet żviluppata qabel l-introduzzjoni ta' sistemi transdermiċi. Għaldaqstant, ir-rekwiżiti stabbiliti f'dawn ir-regolamenti tqiesu mill-Istati Membri Ewropej u mill-applikanti fil-passat aktar bhala rakkomandazzjonijiet milli bhala rekwiżiti assoluti.

Wara li kkunsidra dawn l-aspetti kollha, is-CHMP aċċetta l-argument li d-dejta mhux klinika disponibbli turi b'mod suffiċjenti t-tollerabbiltà lokali komparabbli ta' Fentrix u Dorogesic. Għal din ir-raġuni, gie kkunsidrat affidabbli li wiehed jassumi li aktar investigazzjonijiet mhux sejrini iżidu b'mod sostanzjali ma' dan il-profil ta' sigurtà favorevoli u għalhekk għandhom jiġu evitati għal raġunijiet ta' benesseri tal-annimali kif kienet Prattika komuni fi proċeduri Ewropej oħrajn fil-passat.

- Kwistjonijiet kliniċi

Tolleranza lokali

L-Applikant għaraf li saru biss studji ta' doża wahda mhux kliniċi. Il-ġustifikazzjoni għal dan kienet li l-evalwazzjoni tat-tolleranza lokali wara amministrazzjoni b'doża ripetuta saret matul l-istudju ta' bioekwivalenza b'doża multipla fil-bniedem.

L-Istat Membru ta' Referenza kkunsidra li jkun raġonevoli u etiku li tiġi vvalutata t-tollerabbiltà tal-ġilda tal-istikk transdermiċi li fihom l-oppożizzjoni bhala parti minn studji komparattivi ta' biodisponibbiltà. B'mod ġenerali, dan l-approċċ kien aċċettat u appoġġat ukoll minn awtoritajiet oħrajn tal-UE u mhux tal-UE.

L-Istat Membru li oġġezzjona argumenta li għalkemm dan l-istudju la kien imfassal u lanqas mghammar biex jivvaluta l-profil ta' tollerabbiltà, ir-riżultati tiegħu jissuggerixxu profil ta' sigurtà aghar għall-prodott ta' prova.

Minhabba li attwalment m'hemm ebda gwida tal-UE esplicita disponibbli dwar l-evalwazzjoni tat-tollerabbiltà lokali tas-sistemi transdermiċi, u meta wiehed jikkunsidra l-esperjenza preċedenti bl-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' bosta stikk transdermiċi oħrajn fl-UE, is-CHMP nnota li t-tollerabbiltà tal-ġilda dejjem giet ivvalutata bhala parti mill-istudji farmakokinetiċi. Iż-żewġ studji farmakokinetiċi kliniċi, ta' doża wahda (single dose - SD) kif ukoll ta' doża multipla (multiple dose - MD), ikkonfermaw li l-istikk ta' Fentrix huwa ġeneralment tollerat sew meta jiġi applikat fuq il-ġilda tal-bniedem.

Potenzjal ta' irritazzjoni lokali

Fil-bidu, l-Applikant issottometta d-dejta li tqabbel l-effetti avversi minghajr ebda analiżi statistika u ntablagħ paragon statistiku. Imbagħad intuża t-test McNemar biex jinvestiga jekk ġewx osservati differenzi sinifikanti bejn it-test u r-referenza fl-għadd ta' pazjenti li garrbu episodji avversi. Dan it-

test ma jqisx l-evoluzzjoni temporali tal-episodji - jekk is-sugġett ġarrab episodji avversi biss bit-test, jew bir-referenza, jew bit-tnejn, jew b'ebda wiehed minnhom.

L-Istati Membri li oġġezzjonaw kienu tal-opinjoni li r-rizultati tal-istudju għandhom jergħu jiġu analizzati għax fil-bidu, id-dejta ta' irritazzjoni ma kinitx ivvalutata b'mod xieraq. Għalhekk ġie argumentat li dan ma setax jintuża bħala appoġġ għal profil tas-sigurtà simili kif mitlub mil-linja gwida. B'mod kontrarju, l-ispezzjoni viżiva tad-dejta ssuġġeriet potenzjal ta' irritazzjoni tal-ġilda aghar.

Studju b'doża waħda: il-punteġġ medju għat-test kien ta' 0.39 u 0.25 għar-referenza.

Studju b'doża multipla: l-għadd ta' osservazzjonijiet b'irritazzjoni tal-ġilda b'punteġġ ta' aktar minn 1 kien ta' 77 għat-test u 56 għar-referenza, fl-istess numru (26) ta' suġġetti b'irritazzjoni tal-ġilda.

Għalhekk, l-Istat Membru kkonċernat li oġġezzjona għamel analiżi statistika ġdida bbażata fuq mudell imhallat ta' regressjoni loġistika fejn il-possibbiltà li jkun hemm AE kienet tiddependi kemm fuq in-numru ta' osservazzjonijiet u trattamenti (effetti fissi) kif ukoll fuq is-sugġett (bħala effett random). Ir-reazzjonijiet tal-ġilda b'punteġġ 1 ma ġewx inklużi fl-analiżi minhabba li dawn huma ħfief hafna u jistgħu jinstabu fi kwalunkwe prodott transdermiku fis-suq. Fl-eżekuzzjoni ta' dan il-mudell, instabu differenzi statistikament sinifikanti bejn it-trattamenti fiż-żewġ studji (l-istudju b'doża waħda u l-istudju b'doża multipla), u l-istima tal-punti tal-proporzjon ta' probabbiltà kienet ta' 8.35 fl-istudju b'doża waħda u 1.45 fl-istudju b'doża multipla. Għalhekk, l-Istati Membri li oġġezzjonaw kienu tal-opinjoni li d-differenza ma kinitx biss statistikament sinifikanti iżda li d-differenza kienet ikkunsidrata wkoll bħala klinikament rilevanti.

Billi segwa l-approċċ ta' 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)), l-Applikant reġa' kkalkula l-mudell loġistiku mhallat bl-użu tal-Proċedura tal-SAS NLMIXED (Verżjoni SAS 9.1.3). L-għażla tal-punt finali binarju ("reazzjoni tal-ġilda > 1") kienet tinkludi trattament (test vs. referenza) u osservazzjoni (f'sigħat mill-ewwel amministrazzjoni) bħala varjabbli ta' spjegazzjoni fissi u effett random fuq il-pazjent. Ir-rizultati li kiseb l-Applikant għall-effett tat-trattament bl-użu ta' dan il-mudell huma dawn li ġejjin:

Doża waħda: stima OR: 5.67, 95 % CI [1.12; 28.78] $p = 0.0371$

Doża multipla: stima OR: 1.41, 95 % CI [0.97; 2.05] $p = 0.0716$

L-istimi OR huma qrib dawk li ġew irrappurtati mill-Istat Membru kkonċernat li oġġezzjona, għalkemm mhux eżattament l-istess. Dan jista' jiġi attribwit għal algoritmi/specifikazzjonijiet differenti tal-mudell jew raġunijiet simili. Aktar importanti minn hekk, l-Applikant irriproduċa l-effett statistikament sinifikanti tal-prodott għall-istudju b'doża waħda ($p = 0.0371$), filwaqt li għall-istudju b'doża multipla, id-differenzi ma kinux statistikament sinifikanti ($p = 0.0716$).

Biex tiġi ċċarata r-rilevanza klinika ta' dan it-tħassib u biex jiġi vvalutat is-sinifikat tal-anliżi statistika mwettqa mill-Istat Membru kkonċernat, is-CHMP kkunsidra l-punti li ġejjin:

- Kull wiehed mill-istudji kliniċi farmakokinetiċi (b'doża unika (SD) kif ukoll b'doża multipla (MD)), ikkonferma li għall-istikk ta' Fentrix, il-perċentwal ta' punteġġ 0 ta' irritazzjoni tal-ġilda (ebda irritazzjoni) u punteġġ 1 (eritema minima, li kwazi ma tistax tiġi pperċepita, bl-għoti ta' punti skont il-Gwida tal-FDA għall-industrija, *Irritazzjoni tal-Ġilda u l-Ittestjar tas-Sensittizzazzjoni tal-Prodotti Transdermiċi Ġeneriċi*) lahaq aktar minn 90%. Mill-esperjenza, dawn il-valuri ġew ikkunsidrati bħala konformi hafna mar-rizultati ta' stikks ġeneriċi ta' fentanyl ohra.
- Fl-analiżi statistika li għamel l-Istat Membru kkonċernat li oġġezzjona, perċentwal żgħir biss ta' incidenzi ta' irritazzjonijiet tal-ġilda, ikkalkolat bħala 3.28 % (SD)/8.46%(MD) għall-istikk ta' Fentrix u 0.64% (SD)/5.93%(MD) għall-istikk ta' referenza, ġew inklużi biex tiġi evalwata l-komparabbiltà tal-profil ta' sigurtà. Jekk jista' jintlaħaq qbil li punti ta' irritazzjoni ta' 1 jew tahtu

m'għandhom ebda rilevanza klinika u li aktar minn 90% tal-inċidenzi rrappurtati jaqgħu sew fi ħdan din il-medda aċċettata, konsegwentament ikun żbaljat li wiehed jibbaża d-deċiżjoni dwar riskju potenzjali gravi biss fuq proporzjon żgħir (inqas minn 4 % (SD) rispettivament 9 % (MD)) tal-entità.

Hija realtà klinika aċċettata li għat-terapija transdermika, puntegg ta' irritazzjoni tal-ġilda ta' 1 huwa komuni u mingħajr rilevanza klinika ohra. Minhabba l-istress mekkaniku li jsir meta wiehed jaqla' s-saff adeżiv minn mal-parti ta' fuq tal-ġilda, l-irritazzjoni ma tistax tiġi evitata; għaldaqstant, irritazzjoni żgħira tal-ġilda dejjem tiġi indotta bl-użu ripetut ta' stikks transdermiċi. Fuq il-bażi tal-istudji ta' bijoekwivalenza, l-stikks ta' Fentrix ikkonfermaw il-komparabbiltà mal-prodott mediċinali ta' referenza, Dorogesis SMAT. Dan huwa prova li anke l-inċidenza ta' irritazzjonijiet tal-ġilda spezzjonata viżwalment li żdiedet ftit, ovvjament ma għandhiex aktar influwenza fuq il-permeabbiltà tas-sustanza tal-mediċina, jekk titqabbel mal-prodott mediċinali ta' referenza. Għalhekk, l-effikaċja u t-tollerabbiltà sistemika tas-sustanza attiva jibqgħu mhux affettwati.

RAĠUNIJET GĦAL OPINJONI POŻITTIVA

Billi

- ġie kkunsidrat li jkun raġonevoli u etiku li tiġi vvalutata t-tollerabbiltà tal-ġilda għall-istikks transdermiċi li fihom l-oppjojdi bħala parti minn studji komparattivi ta' bijodisponibbiltà
- l-istikk transdermiku ta' Fentrix wera li huwa tollerata sew u li huwa komparabbli mal-prodott mediċinali ta' referenza Dorogesis

is-CHMP rrakkomanda li tingħata l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif tagħha jibqgħu bħall-verżjonijiet finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinament kif imsemmi fl-Anness III għal Fentrix u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

ANNESS III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Is-Sommarju validu tal- Karatteristiċi tal-Prodott, tikketta u l-fuljett tal-pakkett huma l-verżjonijiet finali miksubin waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni.