

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER, HOUDER VAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Oostenrijk		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Oostenrijk		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Oostenrijk		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
België		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
België		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
België		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
België		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Duitsland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Duitsland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Duitsland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Italië		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Italië		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Italië		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Italië		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Nederland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Nederland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Nederland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Nederland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanilo Helm	25 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanilo Helm	50 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanilo Helm	75 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanilo Helm	100 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Slovenië		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Slovenië		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Slovenië		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Slovenië		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Spanje		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Spanje		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Spanje		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid
Spanje		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Duitsland	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	pleisters voor transdermaal gebruik	voor gebruik op de huid

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN FENTRIX EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Fentanyl is een synthetische opioïde pijnstiller, behorend tot de piperidinederivaten, die chemisch verwant is aan pethidine. Fentanyl is 75-100 maal krachtiger dan parenterale morfine. De analgetische en sederende werking van fentanyl zou voornamelijk worden gemedieerd via μ -opiatreceptoren. Fentanyl is sinds de jaren zestig op de markt als een intraveneus anestheticum. Tegenwoordig wordt fentanyl op grote schaal toegepast als anestheticum en analgeticum. Fentanyl is goed oplosbaar in vet, wat het geschikt maakt voor transdermale toediening.

De transdermale pleistertechnologie voor fentanyl wordt al sinds 1991 klinisch toegepast voor analgesie. Transdermale pleisters worden op de intacte huid aangebracht om met een constante snelheid de werkzame stof af te geven aan de systemische circulatie. Zodra de pleister op de huid is aangebracht, diffundeert het geneesmiddel tot in de subcutane weefsels en vormt het een reservoir. De eliminatiehalfwaardetijd is dan ook langer dan die van andere toedieningswegen, met ongeveer 17 uur voor fentanyl na transdermale toediening, tegenover 7 uur in geval van het parenteraal en transmucosaal toegediende geneesmiddel. De geneesmiddelaafgifte vanuit de pleister wordt zonder membraan gereguleerd. De stap die de snelheid van de geneesmiddelabsorptie bepaalt, is doorgaans de permeatie door de huid.

De wettelijke basis voor deze aanvraag verwijst naar artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd. Het referentiegeneesmiddel is Dorogesic 25 – 100 $\mu\text{g/u}$ (vergunninghouder Janssen-Cilag, Neuss, Duitsland).

De betrokken lidstaat die bezwaar aantekende, was echter van oordeel dat de vergunning voor dit geneesmiddel, Fentrix, pleister voor transdermaal gebruik, een potentieel ernstig risico kan vormen voor de volksgezondheidszorg vanwege de niet-klinische en klinische veiligheid. De kwestie werd doorverwezen naar de coördinatiegroep voor Wederzijdse Erkenning en Gedecentraliseerde Procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik), kortweg CMD(h), en er werd een beoordeling uitgevoerd door de rapporterende lidstaat. Aangezien er op dag 60 geen overeenkomst was bereikt, werd de procedure doorverwezen naar het CHMP. Het CHMP beoordeelde het dossier en de beschikbare gegevens, waaronder de problemen die aan de orde waren gesteld door de betrokken lidstaat die bezwaar aantekende.

- Niet-klinische aspecten

De aanvrager erkende dat er alleen niet-klinische onderzoeken met enkelvoudige dosis zijn uitgevoerd ondanks het feit dat paragraaf 4.2 “Dermal tolerance testing” van het richtsnoer inzake Non-clinical Tolerance Testing of Medicinal Products (Niet-klinisch testen op verdraagbaarheid van geneesmiddelen) (CPMP/SWP/2145/00) aangeeft dat dermale verdraagbaarheid wordt getest door toediening van een enkelvoudige dosis en van herhaalde doses en een beoordeling van het sensibiliserende potentieel. De rechtvaardiging van de aanvrager luidde dat de beoordeling van de lokale verdraagbaarheid na toediening van herhaalde doses heeft plaatsgevonden tijdens het bio-equivalentieonderzoek met meervoudige doses bij mensen.

De lidstaten die bezwaar aantekenden, waren echter van mening dat de hulpstoffen in deze toepassing kwalitatief anders waren dan die in het referentiegeneesmiddel en dat de aanvrager in sommige niet-klinische onderzoeken de versie van de pleister met een enkele laag had gebruikt in plaats van die met twee lagen. Daarom werd gesteld dat specifieke huidirritatieonderzoeken noodzakelijk zijn overeenkomstig de bovengenoemde richtsnoeren.

Bij haar beoordeling van de geldigheid van dit bezwaar nam het CHMP de volgende punten in aanmerking:

Het enige verschil tussen de huidige pleister met twee lagen en de eerdere formulering met een enkele laag is een extra aangebrachte reservoirlaag. Dit reservoir werd aangebracht tussen de laag die aan de huid wordt blootgesteld (afgiftelaag), en de verstevigingslaag. De samenstelling van de bepalende afgiftelaag is in de pleisters met één en twee lagen echter identiek. Daarom werd gesteld dat de niet-klinische onderzoeken waarin de pleister met een enkele laag werd getest, ook moeten worden meegewogen bij de beoordeling van de lokale verdraagbaarheid.

De dermale verdraagbaarheid van de huidige pleisterformulering met dubbele laag werd als onderdeel van de farmacokinetische onderzoeken A/PK 02-P012 en A/PK 02-P013 bij konijnen niet-klinisch vergeleken met het referentiegeneesmiddel "Dorogestic 25". In onderzoek A/PK 02-P013 werden huidreacties beoordeeld overeenkomstig het bestaande richtsnoer voor enkelvoudige dermale verdraagbaarheidsonderzoeken (CPMP/SWP/2145/00) en zowel het geteste middel als de referentiepleister werden beoordeeld als verwaarloosbaar tot licht irriterend. Deze bevindingen zijn bevestigd door een vergelijkbaar verdraagbaarheidsprofiel zoals vastgesteld in klinische onderzoeken (zie hieronder).

In principe hadden de niet-klinische gegevens over lokale verdraagbaarheid van de pleister met twee lagen moeten zijn aangevuld met een analyse van het sensibilisatiepotentieel van de formulering. De voornaamste bestanddelen van de pleister – voornamelijk twee van de kleefstoffen – bleken echter niet-sensibiliserend voor de huid van cavia's wanneer uitsluitend werd getest overeenkomstig de richtsnoeren CPMP/SWP/2145/00 en OECD 406 (Buehler-test). Aangezien ook bekend is dat er voor de werkzame stof en alle andere hulpstoffen van de pleister geen sprake is van een sensibiliserend potentieel en dit klinisch kan worden bevestigd (zie hieronder), kan er redelijkerwijs geen nieuwe informatie worden verwacht van extra onderzoeken met dieren.

Het richtsnoer inzake niet-klinisch onderzoek naar lokale verdraagbaarheid is ontwikkeld vóór de introductie van transdermale systemen. De vereisten die in deze voorschriften waren vastgelegd, zijn door Europese lidstaten en aanvragers dan ook meer opgevat als aanbevelingen dan als absolute vereisten.

Rekening houdend met al deze aspecten, accepteerde het CHMP het argument dat de beschikbare, niet-klinische gegevens de lokale verdraagbaarheid van Fentrix en Dorogestic voldoende aantonen. Daarom werd geoordeeld dat veilig kon worden aangenomen dat verder onderzoek niets wezenlijks zou toevoegen aan dit gunstige veiligheidsprofiel en derhalve moet worden vermeden om redenen van dierwelzijn, zoals ook bij andere Europese procedures in het verleden de gangbare praktijk was.

- Klinische aspecten

Lokale verdraagbaarheid

De aanvrager erkende dat er uitsluitend niet-klinisch onderzoek met enkelvoudige doses is uitgevoerd. De rechtvaardiging hiervoor was dat de beoordeling van de lokale verdraagbaarheid na toediening van herhaalde doses had plaatsgevonden tijdens het bio-equivalentieonderzoek met meervoudige doses bij mensen.

De rapporterende lidstaat vond dat het redelijk en ethisch is om verdraagbaarheid op de huid te beoordelen van opioïdbevattende transdermale pleisters als onderdeel van vergelijkende biobeschikbaarheidsonderzoeken. Deze benadering wordt algemeen aanvaard en ondersteund door andere EU- en niet-EU-autoriteiten.

De bezwaar aantekenende lidstaat stelde dat, hoewel dit onderzoek niet is ontwikkeld of gepowerd om het verdraagbaarheidsprofiel te beoordelen, de resultaten ervan duiden op een ongunstiger veiligheidsprofiel voor het onderzochte geneesmiddel.

Aangezien er op dit moment geen specifiek EU-richtsnoer beschikbaar is voor de beoordeling van lokale verdraagbaarheid van transdermale systemen, en gezien de eerdere ervaring met handelsvergunningen van een aantal andere transdermale pleisters in de EU, stelde het CHMP dat verdraagbaarheid voor de huid altijd is beoordeeld als onderdeel van de farmacokinetische

onderzoeken. Zowel klinische farmacokinetische onderzoeken met enkelvoudige doses als die met meervoudige doses bevestigden dat de Fentrix-pleister in het algemeen goed wordt verdragen bij toepassing op de menselijke huid.

Potentieel voor lokale irritatie

In eerste instantie legde de aanvrager vergelijkende gegevens over ongewenste voorvallen over zonder enige statistische analyse; daarom werd om een statistische vergelijking verzocht. Vervolgens werd de McNemar-test uitgevoerd om te onderzoeken of er significante verschillen tussen het onderzochte middel en het referentiemiddel werden waargenomen bij de patiënten met ongewenste voorvallen. Deze test houdt geen rekening met het temporele beloop van gebeurtenissen maar alleen met de vraag of de proefpersoon last had van ongewenste voorvallen met het geteste middel, met het referentiemiddel, met beide of met geen van beide middelen.

De bezwaar aantekenende lidstaten waren van oordeel dat de onderzoeksresultaten opnieuw moesten worden geanalyseerd, omdat de gegevens over irritatie in eerste instantie niet op juiste wijze waren beoordeeld. Daarom werd gesteld dat deze niet konden worden gebruikt als ondersteuning van een vergelijkbaar veiligheidsprofiel zoals het richtsnoer vereist. Visuele inspectie van de gegevens wezen juist op een ongunstiger potentieel voor huidirritatie.

Onderzoek met enkelvoudige dosis: de gemiddelde score voor het onderzochte middel bedroeg 0,39 en 0,25 voor het referentiemiddel.

Onderzoek met meervoudige doses: het aantal waarnemingen van huidirritatie met een score hoger dan 1 bedroeg 77 voor het onderzochte middel en 56 voor het referentiemiddel, met hetzelfde aantal proefpersonen (26) met huidirritatie.

Daarom voerden de bezwaar aantekenende betrokken lidstaat een nieuwe statistische analyse uit op basis van een gemengd logistisch regressiemodel, waarbij de kans op het optreden van een ongewenst voorval afhankelijk was van zowel het aantal waarnemingen en behandelingen (vaste effecten) als de proefpersoon (als willekeurig effect). Huidreacties met een score van 1 werden niet in de analyse opgenomen omdat deze zeer licht van aard zijn en kunnen optreden bij elk transdermaal geneesmiddel dat in de handel is. Bij toepassing van dit model werden in beide onderzoeken statistisch significante verschillen tussen de behandelingen waargenomen (onderzoek met enkelvoudige dosis en met meervoudige doses) en de puntschatting van de kansverhouding bedroeg 8,35 in het onderzoek met enkelvoudige dosis en 1,45 in het onderzoek met meervoudige doses. Daarom waren de bezwaar aantekenende lidstaten van oordeel dat het verschil niet alleen statistisch significant was, maar dat het daarnaast ook als klinisch relevant moest worden beschouwd.

In navolging van de benadering van 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)), voerde de aanvrager een herberekening van het gemengde logistische model uit met behulp van de NLMIXED-procedure volgens SAS (SAS versie 9.1.3). Het kiezen van het binaire eindpunt ("huidreactie > 1") omvatte behandeling (onderzochte middel vs. referentiemiddel) en waarneming (in uren vanaf eerste toediening) als vaste verklarende variabelen en een willekeurig proefpersooneffect. De uitkomsten die de aanvrager met dit model voor het behandelingseffect verkreeg waren:

Enkelvoudige dosis: geschatte kansverhouding: 5,67; 95 %-betrouwbaarheidsinterval [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Meervoudige dosis: geschatte kansverhouding: 1,41; 95 %-betrouwbaarheidsinterval [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

De geschatte kansverhoudingen zijn vrijwel maar niet geheel identiek aan de door de bezwaar aantekenende betrokken lidstaat gemelde geschatte kansverhoudingen. Dit kan mogelijk worden toegeschreven aan verschillende algoritmen/specificaties van het model of vergelijkbare oorzaken. Belangrijker was dat de aanvrager het statistisch significante geneesmiddeleffect reproduceerde voor

het onderzoek met enkelvoudige dosis ($p = 0,0371$), terwijl in het onderzoek met meervoudige doses de verschillen niet statistisch significant waren ($p = 0,0716$).

Om de klinische betekenis van deze punten van zorg op te helderen en de significantie te beoordelen van de door de betrokken lidstaat uitgevoerde statistische analyse, werden de onderstaande punten door het CHMP in overweging genomen:

- Elk van de klinische farmacokinetische onderzoeken (met enkelvoudige dosis én meervoudige doses) bevestigde dat voor de Fentrix-pleister het percentage huidirritatiescore 0 (geen irritatie) en 1 (minimaal erytheem, nauwelijks waarneembaar, meting overeenkomstig het FDA-richtsnoer voor de sector “*Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products*” (testen op huidirritatie en -sensibilisatie van generieke transdermale middelen) meer dan 90 % bedroeg. Gezien de ervaring werden deze waarden beoordeeld als zijnde overeenkomstig de resultaten van andere generieke fentanylpleisters.
- In de door de bezwaar aantekenende betrokken lidstaat uitgevoerde statistische analyse werd slechts een klein percentage van de voorvallen van huidirritatie, berekend als 3,28 % (enkelvoudige dosis)/8,46 % (meervoudige doses) voor de Fentrix-pleister en 0,64 % (enkelvoudige dosis)/5,93 % (meervoudige doses) voor het referentiemiddel, opgenomen voor de beoordeling van de vergelijkbaarheid van het veiligheidsprofiel. Als er overeenstemming bestaat dat irritatiescores van 1 of lager niet van klinisch belang zijn en dat meer dan 90 % van de gemelde incidenties ruim binnen dit aanvaarde bereik valt, zou het onjuist zijn om de beslissing over een potentieel ernstig risico uitsluitend te baseren op een klein percentage (respectievelijk minder dan 4 % (enkelvoudige dosis) en 9 % (meervoudige doses)) van de entiteit.

Het is een geaccepteerde klinische realiteit dat bij transdermale behandeling een huidirritatiescore van 1 vaak voorkomt en geen verdere klinische betekenis heeft. Als gevolg van de mechanische belasting tijdens het losraken van de kleeflaag van het opperhuidgebied, is irritatie onvermijdelijk; daardoor wordt er door het herhaalde gebruik van transdermale pleisters altijd een lichte huidirritatie geïnduceerd. In de bio-equivalentieonderzoeken is bevestigd dat de Fentrix-pleisters vergelijkbaar zijn met Dorogesisic SMAT, het referentiegeneesmiddel. Dit bewijst dat, vergeleken met het referentiegeneesmiddel, zelfs de visueel waargenomen, enigszins verhoogde incidentie van huidirritatie duidelijk geen verdere invloed heeft op de permeabiliteit van het werkzame bestanddeel van het middel. De werkzaamheid en systemische verdraagbaarheid van de werkzame stof worden dan ook niet beïnvloed.

REDENEN VOOR POSITIEF ADVIES

Overwegende dat

- geoordeeld werd dat het redelijk en ethisch is om verdraagbaarheid op de huid te beoordelen van opioïdbevattende transdermale pleisters als onderdeel van vergelijkende biobeschikbaarheidsonderzoeken;
- gebleken is dat de Fentrix-pleister voor transdermaal gebruik goed wordt verdragen en vergelijkbaar is met het referentiemiddel geneesmiddel Dorogesisic;

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunning te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III voor Fentrix en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de definitieve versies bekomen tijdens de procedure van de coördinatiegroep.