

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNA, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, WNIOSKODAWCY I PODMIOTY
ODPOWIEDZIALNE
POSIADAJĄCE POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Belgia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Niemcy		Helm Pharmaceuticals GmbH	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	System	Przezskórna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u> <u>UE/EOG</u>	<u>Podmiot</u> <u>odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
		Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy			transdermalny	
Niemcy		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Niemcy		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Niemcy		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Włochy		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Włochy		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Włochy		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Włochy		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Holandia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	System transdermalny	Przezskórna

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
		20097 Hamburg Niemcy				
Holandia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Holandia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Holandia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Portugalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanilo Helm	25 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Portugalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanilo Helm	50 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Portugalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanilo Helm	75 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Portugalia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanilo Helm	100 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Słowenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	System transdermalny	Przezskórna

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
		Niemcy				
Słowenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Słowenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Słowenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Hiszpania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Hiszpania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Hiszpania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	System transdermalny	Przezskórna
Hiszpania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Niemcy	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	System transdermalny	Przezskórna

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU FENTRIX POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Fentanyl to syntetyczny analgetyk opioidowy, należący do grupy pochodnych piperydynowych o właściwościach chemicznych zbliżonych do petydyny. Fentanyl działa 75–100-krotnie silniej od morfiny podawanej drogą parenteralną. Uważa się, że przeciwbólowe i sedatywne działanie fentanylu zachodzi głównie z udziałem receptorów opioidowych μ . Fentanyl jest dostępny na rynku od lat 60. XX wieku jako lek znieczulający do stosowania drogą dożylną. Fentanyl jest obecnie powszechnie stosowany jako środek znieczulający i przeciwbólowy. Jest on substancją silnie rozpuszczalną w tłuszczach i tym samym odpowiednią do stosowania przezskórnego.

W warunkach klinicznych plastry przezskórne uwalniające fentanyl stosuje się w leczeniu bólu od roku 1991. Plastry te nakłada się na nieuszkodzoną skórę w celu dostarczenia do układu krążenia ogólnego substancji czynnej w stałej dawce. Po nałożeniu plastra na skórę lek przenika do tkanki podskórnej i jest w niej składowany. Okres półtrwania preparatu jest zatem dłuższy w porównaniu z innymi drogami podania. Po przezskórnym podaniu fentanylu okres półtrwania wynosi około 17 h, natomiast po podaniu parenteralnym lub przezsłuzówkowym – 7 h. Uwalnianie preparatu z plastra jest regulowane bez membrany. Na stopień wchłaniania preparatu z plastra ma często wpływ jego przenikanie przez skórę.

Podstawą prawną dla tego rodzaju zastosowania jest art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. Referencyjny produkt leczniczy to Durogesic w dawce 25–100 $\mu\text{g/h}$ (podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag, Neuss, Niemcy).

Jednakże sprzeciwiające się zainteresowane państwo członkowskie na podstawie badań nieklinicznych i danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego uznało, że udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego o nazwie Fentrix w postaci plastrów przezskórnych może potencjalnie stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Zagadnienie zostało przedstawione CMD(h), a referencyjne państwo członkowskie przeprowadziło ocenę. Ponieważ nie osiągnięto porozumienia do dnia 60., procedura została zgłoszona do CHMP. CHMP ocenił dokumentację i dostępne dane, włącznie z zastrzeżeniami zgłoszonymi przez sprzeciwiające się zainteresowane państwo członkowskie.

- Zagadnienia związane z badaniami nieklinicznymi

Wnioskodawca przyznał, że przeprowadzono jedynie niekliniczne badania nad pojedynczą dawką preparatu mimo to, że w punkcie 4.2 „Ocena tolerancji skórnej” wytycznych dotyczących nieklinicznych badań tolerancji produktów leczniczych (CPMP/SWP/2145/00) zawarta jest informacja, iż badania tolerancji skórnej powinny być przeprowadzane z zastosowaniem pojedynczej oraz wielokrotnej dawki preparatu, a także z uwzględnieniem oceny pod kątem uczulającego wpływu preparatu na skórę. Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie, zgodnie z którym ocena tolerancji miejscowej podczas wielokrotnego stosowania preparatu została przeprowadzona podczas badania dotyczącego równoważności biologicznej u ludzi z zastosowaniem wielokrotnej dawki preparatu.

Jednakże zdaniem sprzeciwiających się państw członkowskich substancje pomocnicze wykazane we wniosku różniły się jakościowo od tych zawartych w produkcie referencyjnym. Państwa członkowskie wskazały również, że podczas niektórych badań nieklinicznych wnioskodawca zamiast plastrów dwuwarstwowych zastosował plastry jednowarstwowe. Utrzymywano zatem, że zgodnie z przedstawionymi powyżej wytycznymi konieczne jest przeprowadzenie odpowiednich badań oceniających podrażnienie skóry.

Aby ocenić słuszność zgłoszonego zastrzeżenia, CHMP uwzględnił następujące zagadnienia:

Stosowany obecnie plaster dwuwarstwowy różni się od dostępnego wcześniej plastra jednowarstwowego jedynie obecnością dodatkowej warstwy depozytywnej. Warstwa ta została umieszczona pomiędzy warstwą stykającą się ze skórą (warstwa dostarczająca lek) a warstwą podkładową. Niemniej jednak skład kluczowej warstwy dostarczającej lek jest identyczny zarówno w plastrach jednowarstwowym, jak i dwuwarstwowym. Z tego względu stwierdzono, że również badania niekliniczne plastrów jednowarstwowym powinny być uwzględniane podczas przeprowadzania oceny miejscowej tolerancji preparatu.

Tolerancja skórna stosowanych obecnie plastrów dwuwarstwowym była oceniana w nieklinicznych badaniach będących częścią badań farmakokinetycznym A/PK 02-P012 i A/PK 02-P013, prowadzonych na królikach, w których plastry porównywano z produktem referencyjnym „Durogesic 25”. W badaniu A/PK 02-P013 odczyny skórne oceniane były zgodnie z obowiązującymi wytycznymi odnoszącymi się do badań tolerancji dawki pojedynczej (CPMP/SWP/2145/00). Ocena wykazała, że działanie drażniące produktu badanego i plastra referencyjnego było nieistotne lub nieznaczne. Potwierdzeniem tych wyników było wykazanie w badaniach klinicznych porównywalnego profilu tolerancji produktów (zob. niżej).

Zasadniczo dane pochodzące z badań nieklinicznych dotyczących tolerancji miejscowej plastrów dwuwarstwowym powinny zostać uzupełnione o analizę ich wpływu uczulającego. Jednak w badaniach pojedynczym składników przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi CPMP/SWP/2145/00 i OECD 406 (metoda Buehlera) nie wykazano, aby podstawowe części składowe plastra – głównie dwie warstwy przylegające – działały uczulająco na skórę świnek morskich. Jako że powszechnie znany jest również brak jakiegokolwiek wpływu uczulającego substancji czynnej oraz wszystkich innych substancji pomocniczych, który może uzyskać potwierdzenie kliniczne (zob. niżej), nie można oczekiwać, że dodatkowe badania na zwierzętach dostarczą jakichkolwiek nowych informacji.

Wytyczne dotyczące nieklinicznych badań tolerancji miejscowej zostały opracowane przed wprowadzeniem do użycia systemów przezskórny podawania leków. W rezultacie wymogi w nich zawarte odbierane były przez europejskie państwa członkowskie i wnioskodawców bardziej jako zalecenia niż bezwzględne wymagania.

Uwzględniając wszystkie przedstawione zagadnienia, CHMP przyjął argumentację zakładającą, że dostępne dane pochodzące z badań nieklinicznych w wystarczającym stopniu wykazały porównywalność preparatów Fentrix i Durogesic pod względem tolerancji miejscowej. Uznano więc za wiarygodne założenie, że kolejne badania nie przyczyniłyby się do uzyskania nowych znaczących informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa preparatu i w związku z tym nie należy ich przeprowadzać ze względu na ochronę zwierząt laboratoryjnym, tak jak to miało często miejsce podczas innych procedur prowadzonych w przeszłości na terenie Europy.

- Zagadnienia dotyczące badań klinicznych

Tolerancja miejscowa

Wnioskodawca potwierdził, że przeprowadzono wyłącznie niekliniczne badania nad pojedynczą dawką preparatu. W uzasadnieniu wnioskodawca stwierdził, że ocena tolerancji miejscowej podczas powtarzanego stosowania preparatu została przeprowadzona w badaniach dotyczących równoważności biologicznej z zastosowaniem wielokrotnej dawki preparatu u ludzi.

Referencyjne państwo członkowskie uznało za etyczne i uzasadnione przeprowadzenie, w ramach porównawczych badań dotyczących biodostępności, oceny tolerancji skórnej przezskórny plastrów zawierających lek z grupy opioidów. Takie podejście zostało ogólnie przyjęte i poparte przez władze innych państw – zarówno będących, jak i niebędących członkami UE.

Sprzeciwiające się państwo członkowskie argumentowało, iż pomimo tego, że omawiane badanie ani nie zostało zaprojektowane, ani nie miało odpowiedniej mocy do ocenienia profilu tolerancji preparatu, to jego wyniki sugerują mniej korzystny profil bezpieczeństwa produktu badanego.

Z uwagi na to, że obecnie nie są dostępne żadne wyraźne wytyczne UE dotyczące oceny miejscowej tolerancji systemów przezskórnego podawania leków, oraz biorąc pod uwagę poprzednie doświadczenia związane z udzielaniem pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na terenie UE kilku innych plastrów przezskórnych, CHMP zauważył, że ocena tolerancji skórnej była zawsze uznawana za element badań farmakokinetycznych. Kliniczne badania farmakokinetyczne zarówno pojedynczej dawki, jak i wielokrotnych dawek potwierdziły, że podczas stosowania na skórze człowieka plastry Fentrix są ogólnie dobrze tolerowane.

Zdolność do wywoływania podrażnienia miejscowego

Początkowo wnioskodawca przedstawił dane porównujące występowanie zdarzeń niepożądanych bez uwzględnienia analiz statystycznych, wymagane więc było ich przeprowadzenie. W celu oceny występowania istotnych różnic pomiędzy produktem badanym a referencyjnym pod względem liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, zastosowano test McNemara. Test ten nie uwzględnia przebiegu zdarzeń niepożądanych w czasie; bierze się w nim pod uwagę wyłącznie to, czy u danego pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane podczas stosowania produktu badanego, referencyjnego, obydwu produktów lub żadnego z nich.

Sprzeciwiające się państwo członkowskie było zdania, że ze względu na nieodpowiednią początkową ocenę danych dotyczących występowania podrażnień skóry, konieczna jest ponowna analiza wyników badania. Stwierdzono zatem, że – zgodnie z wytycznymi – wyników tych nie można zastosować w celu potwierdzenia podobieństwa profili bezpieczeństwa preparatów. Wizualna ocena danych wskazywała raczej na większą zdolność do wywoływania podrażnień skóry przez produkt badany.

Badanie nad pojedynczą dawką preparatu: średnia punktacja dla produktu referencyjnego wynosiła 0,39 i 0,25.

Badanie nad wielokrotną dawką preparatu: liczba zaobserwowanych przypadków podrażnienia skóry o punktacji ponad 1 w grupie pacjentów z podrażnieniem skóry o tej samej liczebności (26) dla każdego preparatu wynosiła 77 dla produktu badanego oraz 56 dla produktu referencyjnego.

Sprzeciwiające się zainteresowane państwo członkowskie przeprowadziło zatem nową analizę statystyczną z zastosowaniem mieszanego modelu regresji logistycznej, w którym prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego było zależne zarówno od liczby obserwacji i aplikacji (efekty stałe), jak i od liczby pacjentów (efekt losowy). Ze względu na niewielkie nasilenie i możliwość wystąpienia reakcji skórnych po zastosowaniu jakiegokolwiek produktu do stosowania przezskórnego, w analizie nie uwzględniono odczynów skórnych o punktacji 1. Zastosowanie tego modelu pozwoliło wykazać występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma rodzajami leczenia w obydwu badaniach (badanie pojedynczej i wielokrotnej dawki). Estymacja punktowa współczynnika ryzyka (OR) wyniosła 8,35 dla badania nad dawką pojedynczą i 1,45 dla badania nad dawką wielokrotną. W związku z tym sprzeciwiające się państwo członkowskie było zdania, że różnice są nie tylko istotne statystycznie, lecz także mają znaczenie kliniczne.

Zgodnie z podejściem Kussa (Kuss O.: How to use SAS for logistic regression with correlated data. SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, nr 261-27 (2002)) wnioskodawca dokonał ponownego obliczenia mieszanego modelu logistycznego z zastosowaniem procedury SAS NLMIXED (SAS wersja 9.1.3). Wyznaczenie podwójnego punktu końcowego („odczyn skórny > 1”) uwzględniało sposób leczenia (produkt badany w porównaniu z referencyjnym) i okres obserwacji (w godzinach od momentu pierwszego zastosowania) jako stałe zmienne objaśniające i losowe efekty dla pacjentów. Wyniki otrzymane przez wnioskodawcę w analizie oceniającej efekt leczenia z zastosowaniem opisanego modelu są następujące:

Dawka pojedyncza: szacowany OR: 5,67; 95% CI [1,12; 28,78]; $p = 0,0371$.

Dawka wielokrotna: szacowany OR: 1,41; 95% CI [0,97; 2,05]; $p = 0,0716$.

Szacowane wartości OR były zbliżone do wartości przedstawionych przez sprzeciwiające się zainteresowane państwo członkowskie, chociaż nie identyczne. Otrzymanie takich wyników można przypisać zastosowaniu różnych algorytmów/specyfikacji modelu lub zbliżonym czynnikom. Co ważniejsze, wnioskodawca ponownie otrzymał wyniki wskazujące na występowanie istotnego statystycznie efektu stosowania produktu w badaniu pojedynczej dawki ($p = 0,0371$), podczas gdy dla badania z dawką wielokrotną różnice nie były statystycznie istotne ($p = 0,0716$).

W celu wyjaśnienia znaczenia klinicznego rozważanych zagadnień oraz w celu oceny istotności wyników analiz statystycznych przeprowadzonych przez zainteresowane państwo członkowskie, CHMP uwzględnił następujące zagadnienia:

- Każde z klinicznych badań farmakokinetycznych (dawka pojedyncza i dawka wielokrotna) potwierdziło, że zastosowanie plastra Fentrix wiązało się z ponad 90-procentowym występowaniem podrażnienia skóry o punktacji 0 (brak podrażnienia) i 1 (ledwie zauważalny, znikomy rumień, punktacja wg wytycznych Agencji ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych (FDA) dla przemysłu, *Badanie podrażnienia lub uczulenia skóry pod wpływem działania generycznych produktów do stosowania przezskórnego*). W oparciu o doświadczenia wartości te zostały uznane za zgodne z wynikami otrzymanymi w przypadku innych plastrów generycznych zawierających fentanyl.
- W analizie statystycznej przeprowadzonej przez sprzeciwiające się zainteresowane państwo członkowskie jedynie niewielki odsetek przypadków podrażnienia skóry, mający wg wyliczeń wartość 3,28% (dawka pojedyncza)/8,46% (dawka wielokrotna) dla plastrów Fentrix i 0,64% (dawka pojedyncza)/5,93% (dawka wielokrotna) dla plastrów referencyjnych został uwzględniony w ocenie porównywalności pod względem profilu bezpieczeństwa. Przy założeniu, że podrażnienie skóry o punktacji 1 lub mniejszej nie jest istotne klinicznie oraz że ponad 90% zgłaszanych przypadków mieściło się w tym dopuszczalnym zakresie punktacji, stwierdzenie istnienia potencjalnie poważnego zagrożenia wyłącznie na podstawie tak niewielkiego odsetka całości (odpowiednio poniżej 4% dla dawki pojedynczej i 9% dla dawki wielokrotnej) byłoby błędne.

Podczas stosowania klinicznego terapii przezskórnej dopuszcza się możliwość występowania podrażnienia skóry o punktacji 1 bez dalszych następstw o znaczeniu klinicznym. Podrażnienia skóry nie można uniknąć z uwagi na występowanie mechanicznego urazu wierzchnich warstw skóry podczas odklejania plastra, zatem wielokrotnemu zastosowaniu plastrów przezskórnych zawsze towarzyszy niewielkie podrażnienie skóry. Badania dotyczące równoważności biologicznej wykazały porównywalność plastrów Fentrix z referencyjnym produktem leczniczym, którym jest Durogesic SMAT. Dowodzi to, że nawet wizualna ocena wykazująca nieznaczne zwiększenie częstości podrażnień skóry w sposób oczywisty pozostaje bez dalszego wpływu na przenikalność substancji leczniczej w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym. Nie wpływa to zatem na skuteczność i ogólną tolerancję substancji czynnej.

PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII

Zważywszy, że:

- uznano za etyczne i uzasadnione przeprowadzenie oceny tolerancji skórnej plastrów przezskórnych zawierających leki z grupy opioidów jako elementu porównawczych badań biodostępności;
- wykazano, że plastry przezskórne Fentrix są dobrze tolerowane i porównywalne z referencyjnym produktem leczniczym Durogesic;

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają zgodne z ostateczną

wersją ustaloną podczas procedury grupy koordynacyjnej, zamieszczoną w Aneksie III dla preparatu Fentrix pod różnymi nazwami (zob. Aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Aktualne Podsumowanie charakterystyki produktu, etykiety oraz ulotka dołączona do opakowania są wersjami ostatecznymi uzyskanymi w wyniku pracy zespołu koordynującego.