

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKOC, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČ, DRŽITEĽ ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držiteľ</u> <u>rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>
Rakúsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Rakúsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Rakúsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Rakúsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Belgicko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Belgicko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Belgicko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Belgicko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Nemecko		Helm Pharmaceuticals GmbH	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	transdermálna	na transdermálne

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držiteľ</u> <u>rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>
		Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko			náplast'	použitie
Nemecko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Nemecko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Nemecko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Taliansko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Taliansko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Taliansko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Taliansko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Holandsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držiteľ</u> <u>rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>
		20097 Hamburg Nemecko				
Holandsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Holandsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Holandsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Portugalsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanilo Helm	25 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Portugalsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanilo Helm	50 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Portugalsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanilo Helm	75 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Portugalsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanilo Helm	100 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Slovinsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držiteľ</u> <u>rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>
		Nemecko				
Slovinsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Slovinsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Slovinsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Španielsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdémicos EFG	25 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Španielsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdémicos EFG	50 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Španielsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdémicos EFG	75 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie
Španielsko		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Nemecko	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdémicos EFG	100 µg/h	transdermálna náplast'	na transdermálne použitie

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA LIEKU FENTRIX A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Fentanyl je syntetické opioidné analgetikum patriace medzi deriváty piperidínu, ktoré je chemicky príbuzné s petidínom. Fentanyl je 75 – 100-krát silnejší ako parenterálny morfin. Predpokladá sa, že analgetický a sedatívny účinok fentanylu sprostredkujú najmä receptory μ -opioidu. Fentanyl sa uvádza na trh ako intravenózne anestetikum od 60. rokov minulého storočia. V súčasnosti sa fentanyl používa vo veľkej miere ako anestetikum a analgetikum. Fentanyl sa veľmi dobre rozpúšťa v tukoch, v dôsledku čoho je vhodný na transdermálne podávanie.

Technológia transdermálnych náplastí obsahujúcich fentanyl sa používa v klinickej praxi na zabezpečenie analgézie od roku 1991. Transdermálne náplasti sa aplikujú na neporušenú kožu, cez ktorú sa účinná látka vylučuje konštantnou rýchlosťou do systémového obehu. Keď sa náplasť aplikuje na kožu, liek preniká do podkožných tkanív a vytvára rezervoár. Polčas eliminácie je preto dlhší ako v prípade iných spôsobov podávania a v prípade fentanylu trvá asi 17 hodín po transdermálnom podaní, v porovnaní so 7 hodinami pri parenterálnom a transmukóznom podaní. Uvoľňovanie lieku z náplasti je sa reguluje bez membrány. Fázou regulácie rýchlosti absorpcie lieku je zvyčajne prenikanie cez kožu.

Právny základ pre túto žiadosť je článok 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení. Referenčný liek je Dorogesic 25 – 100 $\mu\text{g/h}$, (držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh: Janssen-Cilag, Neuss, Nemecko).

Namietajúci zúčastnený členský štát však usúdil, že povolenie lieku Fentrix, transdermálnej náplaste, môže prípadne predstavovať závažné riziko pre verejné zdravie z dôvodu neklinickej a klinickej bezpečnosti. Táto záležitosť bola predložená koordinačnej skupine pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy humánných liekov (CMD(h)) a referenčný členský štát uskutočnil hodnotenie. Keďže na 60. deň nebola dosiahnutá zhoda, postup bol predložený výboru CHMP. Výbor CHMP vyhodnotil dokumentáciu a dostupné údaje vrátane otázok vznesených namietajúcim zúčastneným členským štátom.

- Neklinické otázky

Žiadateľ uznal, že sa uskutočnili len neklinické štúdie skúmajúce jednu dávku napriek skutočnosti, že v odseku 4.2 Testovanie kožnej znášanlivosti sa v poznámke pre usmernenie o neklinickom testovaní tolerancie liekov (CPMP/SWP/2145/00) uvádza, že kožná znášanlivosť sa testuje podaním jednej a opakovanej dávky a vyhodnotením potenciálu vyvolania citlivosti. Odôvodnenie žiadateľa bolo, že hodnotenie miestnej znášanlivosti po podaní opakovanej dávky sa uskutočnilo počas štúdie bioekvivalencie skúmajúcej viac dávok na ľuďoch.

Namietajúci členský štát bol však toho názoru, že pomocné látky v tejto žiadosti sa kvalitatívne odlišujú od pomocných látok referenčného lieku a že žiadateľ pri niektorých neklinických výskumoch použil jednovrstvovú namiesto dvojvrstvovej verzie náplasti. Preto sa vyslovila námietka, že podľa uvedených usmernení sú potrebné špecifické štúdie skúmajúce podráždenie kože.

Výbor CHMP pri stanovení opodstatnenosti tejto námietky vzal do úvahy tieto body:

Súčasná dvojvrstvová náplasť sa líši od skoršej jednovrstvovej náplasti len vložením rezervoárovej vrstvy. Rezervoár bol vložený medzi vrstvu priliehajúcu na kožu (donorová vrstva) a podložný povlak. Rozhodujúca donorová vrstva má však rovnaké zloženie v jednovrstvovej aj v dvojvrstvovej náplasti. Preto sa dokazovalo, že pri hodnotení miestnej znášanlivosti by sa mali brať do úvahy aj neklinické štúdie testujúce jednovrstvovú verziu.

Kožná znášanlivosť súčasnej dvojvrstvovej náplasti sa v porovnaní s referenčným liekom Dorogesic 25 analyzovala neklinicky v prípade králikov ako súčasť farmakokinetických štúdií

A/PK 02-P012 a A/PK 02-P013. V štúdií A/PK 02-P013 sa hodnotili kožné reakcie v súlade s existujúcim usmernením pre jednoduché testy kožnej znášanlivosti (CPMP/SWP/2145/00) a boli ohodnotené ako nepatrné až slabé podráždenie pre testovanú, ako aj pre referenčnú náplasť. Tieto zistenia potvrdil porovnateľný profil znášanlivosti zistený v klinických štúdiách (pozri ďalej).

Neklinické údaje o miestnej znášanlivosti dvojvrstvovej náplasti by v zásade mali byť doplnené analýzou jej potenciálu vyvolania citlivosti. Zistilo sa však, že prevládajúce zložky náplasti – najmä dve z adhezív – nespôsobujú citlivosť kože morčiat, keď sa testovali samotné podľa usmernení CPMP/SWP/2145/00 a OECD 406 (Buehlerova metóda). Keďže je tiež dobre známe, že účinná látka a žiadna z pomocných látok náplasti nemá potenciál vyvolania citlivosti, a bolo možné to klinicky potvrdiť (pozri ďalej), neočakáva sa, že ďalšie štúdie na zvieratách by priniesli nejaké nové informácie.

Usmernenie o neklinických výskumoch miestnej znášanlivosti bolo vytvorené pred zavedením transdermálnych systémov. Požiadavky uvedené v týchto usmerneniach sa preto v minulosti považovali skôr za odporúčania európskych členských štátov a žiadateľov ako za absolútne požiadavky.

So zreteľom na všetky uvedené aspekty, výbor CHMP prijal odôvodnenie, že dostupné neklinické údaje dostatočne dokazujú porovnateľnú miestnu znášanlivosť liekov Fentrix a Dorogesic. Z tohto dôvodu sa považovalo za dostatočné predpokladať, že ďalšie výskumy by podstatne neovplyvnili tento priaznivý profil bezpečnosti, a preto sa im treba vyhnúť z dôvodu zachovania dobrých životných podmienok zvierat, ako bolo bežnou praxou pri iných európskych postupoch v minulosti.

- Klinické otázky

Miestna znášanlivosť

Žiadateľ uznal, že sa uskutočnili len neklinické štúdie skúmajúce jednu dávku. Bolo to odôvodnené tým, že hodnotenie miestnej znášanlivosti po podaní opakovanej dávky sa uskutočnilo počas štúdie bioekvivalencie skúmajúcej viac dávok na ľuďoch.

Referenčný členský štát považoval za vhodné a etické posudzovať kožnú znášanlivosť transdermálnych náplastí obsahujúcich opioid ako súčasť komparatívnych štúdií skúmajúcich biologickú dostupnosť. Tento prístup bol všeobecne prijatý a podporili ho aj ďalšie orgány v rámci Európskej únie aj mimo nej.

Namietajúci členský štát vyhlásil, že hoci táto štúdia nebola ani navrhnutá ani oprávnená na hodnotenie profilu tolerovateľnosti, z jej výsledkov vyplýva horší profil bezpečnosti testovaného lieku.

Keďže v súčasnosti nie je k dispozícii žiadne jasné usmernenie EÚ pre hodnotenie miestnej znášanlivosti transdermálnych systémov a so zreteľom na predchádzajúce skúsenosti s povoleniami na uvedenie na trh pre niekoľko transdermálnych náplastí v rámci EÚ, výbor CHMP poznamenal, že kožná znášanlivosť sa vždy posudzovala ako súčasť farmakokinetických štúdií. Obidve klinické farmakokinetické štúdie, a to štúdia skúmajúca jednu dávku, ako aj štúdia skúmajúca viac dávok, potvrdili, že liek Fentrix náplasť sa všeobecne dobre znáša, keď sa aplikuje na ľudskú kožu.

Potenciál miestneho podráždenia

Žiadateľ pôvodne predložil údaje porovnávajúce nežiaduce účinky bez akejkoľvek štatistickej analýzy, pričom sa požadovalo štatistické porovnanie. Potom sa použil McNemarov test na zistenie toho, či existujú významné rozdiely medzi testovaným a referenčným liekom v prípade niektorých pacientov, pri ktorých sa nežiaduce účinky prejavili. Tento test neberie do úvahy časový vývoj udalostí – len to, či sa u jedinca prejavili nežiaduce účinky pri použití testovaného alebo referenčného lieku, alebo pri použití obidvoch liekov, alebo bez použitia lieku.

Namietajúci členský štát bol toho názoru, že výsledky štúdie sa musia znova analyzovať, pretože údaje o podráždení pôvodne neboli primerane vyhodnotené. Bola preto vznesená námietka, že tieto výsledky

nemožno použiť na potvrdenie podobného profilu bezpečnosti, ako sa požaduje v usmernení. Vizuálna kontrola údajov, naopak, naznačila horší potenciál poškodenia kože.

Štúdia skúmajúca jednu dávku: priemerná zistená výsledná hodnota pre testovaný liek bola 0,39 a pre referenčný liek 0,25.

Štúdia skúmajúca viac dávok: počet pozorovaní podráždenia kože s hodnotou vyššou ako 1 bol 77 pre testovaný liek a 56 pre referenčný liek pri rovnakom množstve skúmaných jedincov (26) s podráždením kože.

Namietajúci zúčastnený členský štát preto vykonal novú štatistickú analýzu založenú na zmiešanom modeli logistickej regresie, kde pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov závisela od počtu pozorovaní a od liečby (stabilné vplyvy) a od skúmaného jedinca (ako náhodný vplyv). Do analýzy neboli zahrnuté kožné reakcie s hodnotou 1, pretože sú veľmi mierne a mohli by sa zistiť pri každom transdermálnom lieku, ktorý je na trhu. Pri použití tohto modelu sa zistili štatisticky významné rozdiely medzi druhmi liečby v oboch štúdiách (štúdia skúmajúca jednu dávku a štúdia skúmajúca viac dávok) a bodový odhad relatívneho rizika bol 8,35 v štúdii skúmajúcej jednu dávku a 1,45 v štúdii skúmajúcej viac dávok. Namietajúci členský štát bol preto toho názoru, že tento rozdiel bol nielen štatisticky významný, ale považoval ho tiež za klinicky významný.

Podľa prístupu Kussa (Kuss O: Ako používať SAS pre logistickú regresiu s korelovanými údajmi. Postupy medzinárodnej konferencie skupiny používateľov SAS (SUGI) 27, článok 261-27 (2002)); žiadateľ prepočítal logaritmický zmiešaný model pomocou postupu SAS NL MIXED (verzia SAS 9.1.3). Voľba binárneho parametra (kožná reakcia > 1) zahŕňala liečbu (testovaný v. referenčný liek) a pozorovanie (v hodinách od prvého podania) ako stabilné vysvetľujúce premenné a náhodný vplyv jedinca. Výsledky, ktoré žiadateľ pomocou tohto modelu získal v súvislosti s účinkom liečby, sú tieto:

Jedna dávka: odhad relatívneho rizika: 5,67, 95 % IS [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Viac dávok: odhad relatívneho rizika: 1,41, 95 % IS [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Odhady relatívneho rizika sú blízke odhadom, ktoré hlásil namietajúci zúčastnený členský štát, ale nie sú úplne rovnaké. To sa môže pripísať rôznym algoritmom/špecifikáciám modelu alebo podobným dôvodom. Dôležitejšie však je, že žiadateľ zopakoval štatisticky významný účinok lieku v štúdii skúmajúcej jednu dávku ($p = 0,0371$), kým v štúdii skúmajúcej viac dávok tieto rozdiely neboli štatisticky významné ($p = 0,0716$).

Na objasnenie klinického významu týchto výhrad a posúdenie významu štatistickej analýzy, ktorú uskutočnil dotknutý členský štát, výbor CHMP zvážil tieto body:

- V každej z klinických farmakokinetických štúdií (štúdia skúmajúca jednu dávku, ako aj štúdia skúmajúca viac dávok) sa potvrdilo, že v prípade lieku Fentrix náplast' bolo percento výsledku podráždenia kože 0 (bez podráždenia) a výsledok 1 (minimálne sčervenanie, sotva badateľné, vyhodnotenie podľa usmernenia FDA pre priemysel, *Podráždenie kože a testovanie vyvolania citlivosti generických transdermálnych produktov*) dosiahlo viac ako 90 %. Na základe skúseností sa tieto hodnoty považovali za hodnoty, ktoré sú v súlade s výsledkami iných generických náplastí obsahujúcich fentanyl.
- V štatistickej analýze, ktorú uskutočnil namietajúci zúčastnený členský štát, bolo do hodnotenia porovnateľnosti profilov bezpečnosti zahrnuté len malé percento výskytu podráždenia kože, vypočítané ako 3,28 % (jedna dávka)/8,46 % (viac dávok) pre Fentrix náplast' a 0,64 % (jedna dávka)/5,93 % (viac dávok) pre referenčnú náplast'. Ak by bolo schválené, že výsledky podráždenia 1 alebo menej ako 1 nemajú klinický význam a že viac ako 90 % hláseného výskytu je v tomto prijateľnom rozsahu, potom by bolo chybné zakladať toto rozhodnutie o potenciálnom závažnom riziku len na malom pomere (menej ako 4 % (jedna dávka), respektíve 9 % (viac dávok)).

V klinickej praxi sa uznáva, že v prípade transdermálnej liečby je výsledná hodnota podráždenia kože 1 bežná a nemá ďalší klinický význam. V dôsledku mechanického namáhania počas odlepovania adhezívnej vrstvy z povrchu kože sa podráždeniu nedá vyhnúť; opakované používanie transdermálnych náplastí preto vždy vyvolá slabé podráždenie kože. Na základe štúdií bioekvivalencie sa potvrdilo, že Fentrix náplasti sú porovnateľné s referenčným liekom Dorogesic SMAT. To dokazuje, že dokonca ani viditeľný, slabo zvýšený výskyt podráždenia kože zrejme nemá žiadny ďalší vplyv na prenikanie účinnej látky, v porovnaní s referenčným liekom. Účinnosť a systémová znášanlivosť účinnej látky teda nie sú ovplyvnené.

ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA

Keďže

- sa dospelo k názoru, že je vhodné a etické stanoviť kožnú znášanlivosť transdermálnych náplastí obsahujúcich opioid ako súčasť komparatívnych štúdií skúmajúcich biologickú dostupnosť,
- sa preukázalo, že liek Fentrix transdermálna náplast' je dobre znášaný a porovnateľný s referenčným liekom Dorogesic,

výbor CHMP odporučil vydať povolenie na uvedenie lieku na trh, Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, ktorých konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny sú uvedené v prílohe III pre liek Fentrix a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU,
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Platný Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie a písomná informácia pre používateľov sú konečnými verziami získanými počas postupu koordinačnej skupiny.