

## **ANHANG I**

***VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN  
DES ARZNEIMITTELS, ART DER ANWENDUNG, ANTRAGSTELLER UND  
INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN  
MITGLIEDSTAATEN***

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Antragsteller</b>	<b>(Phantasie- bezeichnung) Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Bulgarien		Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD 103, blvd Alexander Stamboliiski 1303 Sofia Bulgarien	Actonel Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletten + Brausegranulat	Zum Einnehmen
Frankreich		Procter & Gamble Pharmaceuticals France 163-165 Quai Aulagnier 92600 Asnières-sur-Seine Frankreich	Norsedcombi	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletten + Brausegranulat	Zum Einnehmen
Deutschland		Warner Chilcott Deutschland GmbH Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2- 4 64331 Weiterstadt Deutschland	Norsed plus Calcium D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletten + Brausegranulat	Zum Einnehmen
Irland		Warner Chilcott UK Limited, Old Belfast Road, Millbrook, Larne, County Antrim, BT40 2SH Vereinigtes Königreich	Optinate Plus Ca &D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletten + Brausegranulat	Zum Einnehmen
Italien		sanofi-aventis S.p.A. viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italien	Optalcio D3	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletten + Brausegranulat	Zum Einnehmen
Schweden	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italien		Norsed Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletten + Brausegranulat	Zum Einnehmen

## **Anhang II**

*Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für das befürwortende Gutachten*

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### ***Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Norsed Combi D und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)***

Risedronat-Natrium ist ein Bisphosphonat, das die Knochenresorption hemmt und die Knochenmasse sowie die biomechanische Festigkeit des Knochengerüsts nachweislich erhöht. Eine Behandlung mit antiresorptiven Mitteln wie Bisphosphonaten in Kombination mit einer Östrogensersatztherapie kann den durch postmenopausale Osteoporose bedingten Verlust an Knochenmasse verhindern bzw. vermindern. Ergänzt wird die Behandlung mit Bisphosphonaten in der Regel durch die Gabe von Kalzium, um die Remineralisation des Knochengerüsts zu fördern, sowie die Gabe von Colecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>), das die Kalziumresorption erhöht. Der Antragsteller beantragte eine gegenseitige Anerkennung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Norsed Combi D, die in Schweden 2006 erteilt wurde. Bei dem Arzneimittel handelt es sich um ein Kombinationspräparat bestehend aus Risedronat-Natrium 35 mg Filmtabletten, 1 000 mg Kalziumkarbonat und 880 IE Colecalciferol Brausegranulat. Das Verfahren wurde im November 2009 eingeleitet und bezog sich auf die beantragten Anwendungsgebiete *„Behandlung von postmenopausaler Osteoporose zur Verringerung des Risikos von Wirbelfrakturen“* und die *„Behandlung gesicherter postmenopausaler Osteoporose zur Verringerung des Risikos von Hüftfrakturen“*. Die gleichzeitige Verabreichung von Kalzium hemmt die Resorption von Risedronat signifikant und ist daher zu vermeiden. Die Wirkung von Bisphosphonaten hält über längere Zeit an, weshalb keine ständige Verabreichung erforderlich ist. Die vorgeschlagene Dosierung beträgt daher eine Tablette Risedronat an Tag 1, gefolgt von einem Beutel Kalzium/Colecalciferol täglich an Tag 2 bis Tag 7. Diese siebentägige Abfolge wird jede Woche wiederholt.

Ein betroffener Mitgliedstaat äußerte Bedenken hinsichtlich potenzieller schwerwiegender Risiken für die öffentliche Gesundheit, da die Wirksamkeit des Präparats nicht ausreichend nachgewiesen sei; dies gelte insbesondere für die Angaben bezüglich eines verbesserten Nutzens im Vergleich zu den Einzelpräparaten und bezüglich einer verbesserten Compliance im Vergleich zum Behandlungsstandard. Daher wurde das Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 zunächst an den CMD(h) und anschließend im April 2010 an den CHMP verwiesen. Der Einwände erhebende betroffene Mitgliedstaat erachtete das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Norsed Combi D als ungünstig und äußerte bestimmte Einwände gegen den Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen.

### **Vom Antragsteller vorgelegte Daten**

Der CHMP nahm die im Rahmen des ursprünglichen Antrags vorgelegten Daten zur Kenntnis. Modul 2 enthielt die Zusammenfassung zur Qualität sowie die Übersicht und Zusammenfassung der klinischen und nichtklinischen Angaben. Modul 3 beinhaltete einschlägige Unterlagen für die Risedronat Filmtabletten und die Kalzium-Colecalciferol-Brausetabletten, sowohl für den Wirkstoff als auch für das Arzneimittel. Modul 4 enthielt Angaben über drei vorklinische Studien zu Risedronat. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Pharmakologie und Toxikologie von Kalzium und Colecalciferol ausreichend dokumentiert sind, dass die beiden Wirkstoffe in Kombination seit Jahren weltweit in der klinischen Praxis angewendet werden und dass die Erfahrung am Menschen schwerer wiegt als die nichtklinischen Daten. Darüber hinaus wurden 28 geeignete Literaturverweise zu nichtklinischen Daten vorgelegt. Modul 5 beinhaltete klinische Zulassungsstudien und Studienberichte für die 35-mg-Tablette Risedronat und das Kalzium-

Colecalciferol-Präparat sowie die zulassungsrelevante Studie zu der einmal wöchentlich verabreichten 35-mg-Tablette Risedronat, in deren Rahmen die Patienten gleichzeitig Kalzium und Vitamin D erhielten. Ferner legte der Antragsteller 46 einschlägige Literaturverweise zu klinischen Daten vor. Zusammenfassend vertrat der CHMP die Auffassung, dass der Antragsteller alle einschlägigen und erforderlichen Daten zur Stützung eines vollständigen Antrags gemäß Artikel 8 Absatz 3 vorgelegt hat.

## **Einstufung als Ausnahmefall**

Der CHMP stufte die Kombinationspackung mit Risedronat und Kalzium plus Colecalciferol aufgrund der problematischen Dosierung und des Risikos von Wechselwirkungen, die nach der Leitlinie für Kombinationspräparate (CHMP/EWP/240/95) eine gleichzeitige Einnahme verbieten, als „Ausnahmefall“ ein.

## **Nutzen für die öffentliche Gesundheit und verbesserte Compliance**

Laut der CHMP-Leitlinie für Kombinationspräparate sind Kombinationspackungen nur in Ausnahmefällen zulässig, wenn sich aus dem Behandlungsschema und/oder der Compliance ein eindeutiger Nutzen für die öffentliche Gesundheit ergibt, wobei die in Abschnitt 5 der Leitlinie aufgeführten erforderlichen Begründungen zu berücksichtigen sind. Der CHMP vertrat die Auffassung, dass die Kombinationspackung im Vergleich zu den Einzelpräparaten eine korrekte Dosierung vereinfachen und hierdurch das Risiko von Wechselwirkungen senken werde. Dies erachtete der CHMP als eindeutigen Nutzen für die öffentliche Gesundheit. Aus diesen Gründen sieht der CHMP den Nachweis einer verbesserten Compliance für die Zulassung dieses Kombinationspräparats nicht als zwingend erforderlich.

Zusammenfassend war der CHMP der Auffassung, dass alle Einwände, die von dem betroffenen Mitgliedstaat vorgebracht worden waren, angemessen behandelt worden seien und der Zulassung des Arzneimittels nicht entgegenstehen sollten. Der CHMP vertrat die Ansicht, dass der Antrag genehmigungsfähig ist.

## ***Begründung für das befürwortende Gutachten***

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die im Rahmen des ursprünglichen Zulassungsantrags vorgelegten Daten des Produktdossiers wurden als ausreichend betrachtet, um den Antrag auf Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu stützen.
- der CHMP war von dem eindeutigen Nutzen für die öffentliche Gesundheit und der verbesserten Compliance, die das Arzneimittel mit sich bringt, überzeugt –

empfiehlt der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage den im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten endgültigen Versionen für Norsed Combi D und zugehörige Bezeichnungen weiterhin entsprechen (siehe Anhang I).

## **ANHANG III**

### ***ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE***

Als gültige Zusammenfassung der Produkteigenschaften, Etikettierung und Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurden.