

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΑΙΤΟΥΝΤΕΣ ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

Κράτος μέλος Ευρωπαϊκή Ένωση/ Ευρωπαϊκή Οικονομική Ένωση	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Αιτών	(Επινοηθείσα) ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Βουλγαρία		Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD 103, blvd Alexander Stamboliiski 1303 Sofia Βουλγαρία	Actonel Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία + αναβράζοντα κοκκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία		Procter & Gamble Pharmaceuticals France 163-165 Quai Aulagnier 92600 Asnières-sur-Seine Γαλλία	Norsedcombi	35 mg + 1000 mg/880 IU	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία + αναβράζοντα κοκκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία		Warner Chilcott Deutschland GmbH Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2- 4 64331 Weiterstadt Γερμανία	Norsed plus Calcium D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία + αναβράζοντα κοκκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία		Warner Chilcott UK Limited, Old Belfast Road, Millbrook, Larne, County Antrim, BT40 2SH Ηνωμένο Βασίλειο	Optinate Plus Ca &D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία + αναβράζοντα κοκκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία		sanofi-aventis S.p.A. viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Ιταλία	Opticalcio D3	35 mg + 1000 mg/880 IU	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία + αναβράζοντα κοκκία	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος Ευρωπαϊκή Ένωση/ Ευρωπαϊκή Οικονομική Ένωση	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Αιτών	(Επινοηθείσα) ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Σουηδία	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Ιταλία		Norsed Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία + αναβράζοντα κοκκία	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Norsed Combi D και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα Ι)

Το ρισεδρονικό νάτριο είναι ένα διφωσφονικό άλας που αναστέλλει την οστική αποδόμηση και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την οστική μάζα και την εμβιομηχανική αντοχή του σκελετού. Η θεραπεία με παράγοντες κατά της αποδόμησης, όπως τα διφωσφονικά άλατα, σε συνδυασμό με θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων μπορεί να προλάβει ή να μειώσει την οστική απώλεια που σχετίζεται με τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Συνήθως, στο πλαίσιο της θεραπείας με διφωσφονικά άλατα, χορηγείται επίσης θεραπεία με ασβέστιο, για τη στήριξη της επαναλάτωσης ουσιών του σκελετού, καθώς και θεραπεία με χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃) που αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου. Ο αιτών υπέβαλε αίτηση αμοιβαίας αναγνώρισης της άδειας κυκλοφορίας που χορηγήθηκε από τη Σουηδία το 2006 για το Norsed Combi D, ένα προϊόν συνδυασμού αποτελούμενο από επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ρισεδρονικού νατρίου 35 mg, 1000 mg ανθρακικού ασβεστίου και 880 ΔΜ αναβραζόντων κοκκίων χοληκαλσιφερόλης. Η διαδικασία ξεκίνησε τον Νοέμβριο του 2009 και οι ενδείξεις για τις οποίες υποβλήθηκε αίτηση είναι «*θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, για τη μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων*» και «*θεραπεία διαπιστωμένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, για τη μείωση του κινδύνου ισχιακών καταγμάτων*». Η συντρέχουσα χορήγηση ασβεστίου μειώνει σημαντικά την απορρόφηση ρισεδρονάτης και, ως εκ τούτου, πρέπει να αποφεύγεται. Η δράση των διφωσφονικών αλάτων διατηρείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα και, συνεπώς, δεν χρειάζεται συνεχής χορήγηση δόσεων. Συνεπώς, η προτεινόμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο ρισεδρονάτης την ημέρα 1 ακολουθούμενο από έναν φακελίσκο ασβεστίου/χοληκαλσιφερόλης καθημερινώς για τις ημέρες 2 έως 7. Το δοσολογικό αυτό σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε εβδομάδα.

Ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ήγειρε ανησυχία σχετικά με δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία που προκύπτει από την έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων αποτελεσματικότητας, ειδικότερα σε ό,τι αφορά τους ισχυρισμούς περί βελτιωμένου οφέλους σε σύγκριση με τα μεμονωμένα προϊόντα και περί βελτιωμένης συμμόρφωσης σε σύγκριση με τις συνήθεις θεραπείες. Ως εκ τούτου, η διαδικασία παραπέμφθηκε τον Απρίλιο του 2010 στη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h)) και, ακολούθως, στην CHMP δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4. Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις έκρινε αρνητική τη σχέση οφέλους/κινδύνου για το Norsed Combi D και παρουσίασε επιστημονικά επιχειρήματα για την απόρριψη της αίτησης.

Δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα

Η CHMP έλαβε υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν στην αρχική αίτηση. Στην ενότητα 2 περιλαμβάνεται η γενική περίληψη ποιότητας, μαζί με την κλινική και μη κλινική επισκόπηση καθώς και τα έγγραφα σύνοψης. Στην ενότητα 3 περιλαμβάνεται η σχετική τεκμηρίωση για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ρισεδρονάτης καθώς και για τα αναβράζοντα κοκκία ασβεστίου-χοληκαλσιφερόλης, για τη δραστική ουσία καθώς και για το φαρμακευτικό προϊόν. Στην ενότητα 4 περιλαμβάνονται τρεις προκλινικές μελέτες για τη ρισεδρονάτη. Η CHMP συμφώνησε ότι η φαρμακολογία και η τοξικολογία του ασβεστίου και της χοληκαλσιφερόλης είναι επαρκώς

τεκμηριωμένες, οι συνδυασμοί δε των εν λόγω δύο προϊόντων χρησιμοποιούνται παγκοσμίως στην κλινική πρακτική εδώ και πολλά χρόνια, ενώ η εμπειρία σε ανθρώπους αντικαθιστά τα μη κλινικά δεδομένα. Επίσης, υποβλήθηκαν είκοσι οκτώ επαρκείς μη κλινικές βιβλιογραφικές αναφορές. Στην ενότητα 5 περιλαμβάνονται βασικές κλινικές μελέτες και εκθέσεις μελετών για τα δισκία 35 mg ρισεδρονάτης και για το προϊόν ασβεστίου και χοληκαλσιφερόλης, καθώς και η βασική μελέτη έγκρισης της εβδομαδιαίας δόσης του δισκίου 35 mg ρισεδρονάτης, στο πλαίσιο της οποίας οι ασθενείς λάμβαναν παράλληλα ασβέστιο και βιταμίνη D, όπως επίσης και 46 συναφείς κλινικές βιβλιογραφικές αναφορές. Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι ο αιτών υπέβαλε όλα τα συναφή και απαραίτητα δεδομένα για την υποστήριξη ενός ολοκληρωμένου φακέλου αίτησης δυνάμει του άρθρου 8 παράγραφος 3.

Ταξινόμηση ως εξαιρετική περίπτωση

Η CHMP έκρινε ότι ο συνδυασμός ρισεδρονάτης και ασβεστίου-χοληκαλσιφερόλης αποτελεί «εξαιρετική περίπτωση», λόγω της προβληματικής δοσολογίας και του κινδύνου αλληλεπίδρασης που αναστέλλει την ταυτόχρονη χορήγηση, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τα προϊόντα συνδυασμού (CHMP/EWP/240/95).

Όφελος για τη δημόσια υγεία και βελτιωμένη συμμόρφωση

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα προϊόντα συνδυασμού, «τα σχήματα συνδυασμού γίνονται δεκτά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις, στις οποίες το θεραπευτικό δοσολογικό σχήμα συνεπάγεται σαφές όφελος για τη δημόσια υγεία και/ή συμμόρφωση, λαμβανομένης υπόψη της απαιτούμενης τεκμηρίωσης που ορίζεται στην παράγραφο 5 της εν λόγω κατευθυντήριας γραμμής». Η CHMP εξέφρασε τη γνώμη ότι ο συνδυασμός θα απλοποιήσει το σωστό δοσολογικό σχήμα σε σύγκριση με τα μεμονωμένα προϊόντα, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο αλληλεπιδράσεων. Η CHMP θεώρησε ότι αυτό αποτελεί σαφές όφελος για τη δημόσια υγεία. Για τους λόγους αυτούς, η CHMP δεν θεώρησε ότι η τεκμηρίωση της βελτιωμένης συμμόρφωσης αποτελεί απόλυτη απαίτηση για την έγκριση του προϊόντος συνδυασμού.

Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι όλες οι ενστάσεις που εγέρθηκαν από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος διευθετούνται επαρκώς και ότι δεν πρέπει να αποτραπεί η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο προϊόν. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η αίτηση γίνεται αποδεκτή.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι,

- τα δεδομένα που υποβλήθηκαν στον φάκελο της αρχικής αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στο προϊόν κρίνονται επαρκή για τη στήριξη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας,
- η CHMP πείστηκε για τα σαφή οφέλη για τη δημόσια υγεία και τη βελτιωμένη συμμόρφωση που προκύπτουν από το εν λόγω προϊόν,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας στο Norsed Combi D και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα I), για τα οποία η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης συμφωνούν με τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρεται στο παράρτημα III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

***ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ
ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ***

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδοχές που προέκυψαν στο πλαίσιο της διαδικασίας που ακολούθησε η ομάδα Συντονισμού.