

I. MELLÉKLET

***FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA,
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐ,
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN***

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	Kereskedelmi név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Bulgária		Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD 103, blvd Alexander Stamboliiski 1303 Sofia Bulgária	Actonel Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletta + pezsgőgranulátum	Oralis alkalmazás
Franciaország		Procter & Gamble Pharmaceuticals France 163-165 Quai Aulagnier 92600 Asnières-sur-Seine Franciaország	Norsedcombi	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletta + pezsgőgranulátum	Oralis alkalmazás
Németország		Warner Chilcott Deutschland GmbH Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4 64331 Weiterstadt Németország	Norsed plus Calcium D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletta + pezsgőgranulátum	Oralis alkalmazás
Írország		Warner Chilcott UK Limited, Old Belfast Road, Millbrook, Larne, County Antrim, BT40 2SH Egyesült Királyság	Optinate Plus Ca &D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletta + pezsgőgranulátum	Oralis alkalmazás
Olaszország		sanofi-aventis S.p.A. viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Olaszország	Opticalcio D3	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletta + pezsgőgranulátum	Oralis alkalmazás
Svédország	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Olaszország		Norsed Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Filmtabletta + pezsgőgranulátum	Oralis alkalmazás

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

A Norsed Combi D és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A rizedronát-nátrium olyan biszfoszfonát, amely gátolja a csontreszorpciót, és bizonyítottan növeli a csonttömeget és a csontozat biomechanikai erejét. Az anti-reszorptív hatóanyagokkal (mint például a biszfoszfonátok) való kezelés ösztrogénpótló terápiával együtt megelőzheti vagy csökkentheti a postmenopausalis osteoporosis eredetű csontvesztést. A biszfoszfonátokkal való kezelés általában kalciumterápiát is magában foglal a csontozat remineralizációjának támogatása céljából, valamint kolekalciferol- (D₃-vitamin) terápiát, mivel a D-vitamin elősegíti a kalcium felszívódását. A kérelmező a 2006-ban Svédország által a Norsed Combi D, egy 35 mg-os rizedronát-nátrium filmtablettát, 1000 mg-os kalcium-karbonát és 880 IU kolekalciferol pezsgőgranulátumot tartalmazó, kombinált termékre vonatkozó forgalomba hozatali engedély kölcsönös elismerési eljárás keretében való elismerését kérvényezte. Az eljárás 2009 novemberében kezdődött, és az engedélyeztetni kívánt javallatok az alábbiak voltak: „*postmenopausalis osteoporosis kezelésére a csigolyatörés kockázatának csökkentése céljából*” valamint „*diagnosztizált postmenopausalis osteoporosis kezelésére a csípőcsonttörés kockázatának csökkentése céljából*”. A kalcium egyidejű adása szignifikánsan rontja a rizedronát abszorpcióját, ezért kerülendő. A biszfoszfonátok hosszabb időn át megőrzik aktivitásukat, így nincs szükség folyamatos alkalmazásukra. Ezért a javasolt dózis egy rizedronát tablettát az 1. napon, amelyet napi egy-egy tasak kalcium/kolekalciferol követ a 2-7. napon, és ez a 7-napos sor ismétlődik minden héten.

Az egyik érintett tagállam azonban kifogást emelt a hatásosság bizonyításának hiánya következtében fennálló lehetséges súlyos közegészségügyi kockázat miatt, kifogásolva különösen az egyes, különálló termékekhez képest nagyobb előnyre, illetve a szabványkezeléshez viszonyított jobb compliance-re (az orvos előírásainak beteg általi követése) vonatkozó állításokat. Az eljárás ezért a CMD(h) elé, majd később a CHMP elé került a 29. cikk (4) bekezdésének megfelelően, 2010 áprilisában. A kifogással élő érintett tagállam véleménye szerint az előny-kockázat viszony a Norsed Combi D esetében nem kedvező, ezért betérjesztette a kérelemmel kapcsolatos konkrét kifogásait.

A kérelmező által benyújtott adatok

A CHMP megvizsgálta az eredeti kérelemmel együtt benyújtott adatokat. A 2. modul az általános minőségi összefoglalót és a klinikai és nem klinikai áttekintő és összefoglaló dokumentumokat tartalmazta. A 3. fejezet a rizedronát filmtablettára, valamint a kalcium-kolekalciferol pezsgőgranulátumra vonatkozó dokumentumokat tartalmazta, mind a gyógyszer-hatóanyagokat, mind a készterméket illetően. A 4. fejezet három preklinikai rizedronát vizsgálat adatait tartalmazta. A CHMP egyetértett azzal, hogy a kalcium és a kolekalciferol farmakológiája és toxikológiája jól megalapozott és ismert, és hogy e két termék kombinálását világszerte évek óta alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, valamint, hogy a nem klinikai vizsgálati eredményeket már túlhaladják az emberi felhasználás során szerzett tapasztalatok. Huszonnyolc megfelelő, nem klinikai szakirodalmi referenciát magában foglaló irodalomjegyzék is benyújtásra került. Az 5. modul a 35 mg-os rizedronát tablettát és kalcium plusz kolekalciferol termékre vonatkozó pivotális klinikai vizsgálatokat és vizsgálati jelentéseket, a 46 releváns klinikai szakirodalmi hivatkozást

tartalmazó irodalomjegyzéket, valamint a heti 35 mg-os rizedronát tabletták alkalmazásának engedélyeztetése céljából lefolytatott pivotális vizsgálatot tartalmazta, amelynek során a betegek egyidejűleg kalciumot és D-vitamint kaptak. Következésképpen a CHMP úgy vélte, hogy a kérelmező a 8. cikk (3) bekezdésének értelmében minden szükséges adatot és dokumentációt benyújtott.

Besorolás kivételes esetként

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a rizedronát és a kalcium plusz kolekalciferol kombinációja „kivételes esetnek” minősül a problémás adagolás és a kölcsönhatás kockázata miatt, mely utóbbi a kombinált termékekre vonatkozó iránymutatás (CHMP/EWP/240/95) értelmében kizárja az egyidejű alkalmazást.

Közegészségügyi előny és jobb compliance

A CHMP kombinált termékekre vonatkozó iránymutatása (Guideline on combination products) szerint, „a termékkombinációt tartalmazó termékcsomagok csak azokban a kivételes esetekben fogadhatóak el, amikor a kezelés módja és gyakorisága (kezelési rend) és/vagy a beteg terápiás együttműködése (compliance) egyértelmű közegészségügyi előnyöket biztosít az ezen iránymutatás 5. fejezetében előírt bizonyítékok adatok alapján”. A CHMP úgy vélekedett, hogy a termékkombinációs csomag az egyes különálló termékekhez viszonyítva egyszerűbbé teszi a helyes adagolás betartását, miáltal csökken a kölcsönhatások kialakulásának kockázata. A CHMP szerint ez egyértelmű közegészségügyi előny. Ennek alapján a CHMP úgy vélte, hogy a jobb compliance bizonyítása nem abszolút követelmény e kombinált termék engedélyezéséhez.

Következésképpen a CHMP úgy vélte, hogy a kifogással élő érintett tagállam által felhozott valamennyi kifogás megfelelő módon megválaszolásra került, és a termék engedélyezését nem kell megakadályozni. A CHMP véleménye szerint a kérelem jóváhagyható.

A pozitív vélemény indoklása

Mivel

- Az eredeti forgalomba hozatal iránti kérelemben benyújtott adatok a CHMP véleménye szerint megfelelően alátámasztották a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet.
- A CHMP meggyőződött arról, hogy e termék alkalmazása egyértelmű közegészségügyi előnyöket és jobb compliance-t biztosít,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek kiadását, amely vonatkozásában az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoport által lefolytatott eljárás során kialakított végleges változatnak felel meg, a Norsed Combi D és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) vonatkozó III. mellékletnek megfelelően.

III. MELLÉKLET

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Koordinációs csoport eljárása során megállapított végleges variáció.