

ALLEGATO I

ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI

Stato membro EU/EEA	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Bulgaria		Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD 103, blvd Alexander Stamboliiski 1303 Sofia Bulgaria	Actonel Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Comprese rivestite con film + granulato effervescenti	Uso orale
Francia		Procter & Gamble Pharmaceuticals France 163-165 Quai Aulagnier 92600 Asnières-sur-Seine Francia	Norsedcombi	35 mg + 1000 mg/880 IU	Comprese rivestite con film + granulato effervescenti	Uso orale
Germania		Warner Chilcott Deutschland GmbH Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4 64331 Weiterstadt Germania	Norsed plus Calcium D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Comprese rivestite con film + granulato effervescenti	Uso orale
Irlanda		Warner Chilcott UK Limited, Old Belfast Road, Millbrook, Larne, County Antrim, BT40 2SH Regno Unito	Optinate Plus Ca &D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Comprese rivestite con film + granulato effervescenti	Uso orale
Italia		sanofi-aventis S.p.A. viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milano Italia	Optalcio D3	35 mg + 1000 mg/880 IU	Comprese rivestite con film + granulato effervescenti	Uso orale
Svezia	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italia		Norsed Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	Comprese rivestite con film + granulato effervescenti	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Norsed Combi D e denominazioni associate (cfr. allegato I)

Il risedronato sodico è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osseo e ha dimostrato di aumentare la massa ossea e la resistenza biomeccanica dello scheletro. Il trattamento con agenti antiassorbimento come i bifosfonati insieme alla terapia di sostituzione estrogenica può prevenire o ridurre la perdita ossea associata all'osteoporosi postmenopausale. La terapia con i bifosfonati generalmente comprende anche il trattamento con il calcio, per sostenere la rimineralizzazione dello scheletro e con colecalciferolo (vitamina D₃) che aumenta l'assorbimento del calcio. Il richiedente ha presentato una domanda per il mutuo riconoscimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio concessa dalla Svezia nel 2006 per Norsed Combi D, un prodotto combinato composto da risedronato sodico 35 mg compresse rivestite con film insieme a 1000 mg di calcio carbonato e 880 UI di colecalciferolo in granuli effervescenti. La procedura è iniziata a novembre del 2009 e le indicazioni richieste sono il "*trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, per ridurre il rischio di fratture vertebrali*" e il "*trattamento dell'osteoporosi postmenopausale consolidata, per ridurre il rischio di fratture dell'anca*". La somministrazione concomitante di calcio compromette in misura significativa l'assorbimento del risedronato e deve, pertanto, essere evitata. I bifosfonati mantengono la loro attività per periodi prolungati e, di conseguenza, non necessitano del dosaggio continuo. Pertanto, il dosaggio proposto è una compressa di risedronato il giorno 1 seguita da una bustina di calcio/colecalciferolo al giorno per il giorno 2 fino al giorno 7, ripetendo questa sequenza di 7 giorni ogni settimana.

Uno degli stati membri interessati ha sollevato l'ipotesi di potenziali seri rischi per la salute pubblica relativi alla mancanza delle prove di efficacia; in particolare in merito alle dichiarazioni di un migliore beneficio rispetto ai prodotti singoli e di una migliore compliance rispetto alla terapia standard. La procedura è stata, pertanto, rimandata al CMD(h) e, successivamente, al CHMP ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, ad aprile 2010. Lo stato membro interessato obiettante riteneva sfavorevole il rapporto rischi-benefici di Norsed Combi D e ha presentato punti specifici per l'obiezione alla domanda.

Dati presentati dal richiedente

Il CHMP ha preso atto dei dati presentati nella domanda iniziale. Il modulo 2 conteneva il riassunto generale sulla qualità insieme alla descrizione clinica e non clinica e ai documenti di sintesi. Il modulo 3 conteneva documentazione attinente alla compressa rivestita con film di risedronato e ai granuli effervescenti di calcio-colecalciferolo, alla sostanza farmacologica e al medicinale. Il modulo 4 conteneva tre studi preclinici sul risedronato. Il CHMP conveniva sul fatto che la farmacologia e tossicologia del calcio e del colecalciferolo sono ben stabilite, che le combinazioni di questi due prodotti vengono usate in tutto il mondo nella pratica clinica da molti anni e che l'esperienza umana rende superati i dati non clinici. Sono stati anche presentati ventotto (28) adeguati riferimenti della letteratura non clinica. Il modulo 5 conteneva studi clinici cardine e i risultati degli studi per la compressa di risedronato da 35 mg e del prodotto calcio più colecalciferolo e lo studio cardine per l'approvazione della compressa di risedronato da 35 mg settimanale in cui si somministrava contemporaneamente ai pazienti calcio e vitamina D, insieme a 46 riferimenti pertinenti della letteratura clinica. In conclusione, il CHMP ha ritenuto che il richiedente abbia

presentato tutti i dati pertinenti e necessari per sostenere una domanda con fascicolo completo ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3.

Classificazione come caso eccezionale

Il CHMP ha considerato la confezione combinata di risedronato e calcio più colecalciferolo quale "caso eccezionale" in base al dosaggio problematico e al rischio d'interazione che vieta l'assunzione concomitante come prescrive la linea guida per i prodotti combinati (CHMP/EWP/240/95).

Beneficio per la salute pubblica e migliore compliance

Secondo la linea guida del CHMP sui prodotti combinati, "le confezioni combinate sarebbero accettabili solo in casi eccezionali in cui ci sarebbero chiari benefici per la salute pubblica in termini di regime terapeutico e/o di compliance, tenendo conto delle giustificazioni necessarie indicate nel paragrafo 5 di questa linea guida". Il CHMP era del parere che la confezione combinata semplifica il corretto regime posologico rispetto ai prodotti singoli, riducendo così il rischio d'interazioni. Il CHMP ha considerato questo come un chiaro beneficio per la salute pubblica. Su queste basi, il CHMP non ha ritenuto che la dimostrazione di una migliore compliance fosse un requisito assoluto per l'approvazione del prodotto combinato.

In conclusione, il CHMP ha considerato tutte le obiezioni sollevate dallo stato membro interessato obiettante come sufficientemente valutate e che queste non debbano impedire l'autorizzazione del prodotto. Il CHMP era del parere che la domanda fosse approvabile.

Motivi del parere positivo

Considerando che

- si è ritenuto che i dati presentati nella documentazione del medicinale per la prima domanda di autorizzazione sostenessero in misura sufficiente la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio,
- il CHMP era convinto dei chiari benefici per la salute pubblica e della migliore compliance derivante dal prodotto,

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali vengono mantenute le versioni finali del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo concordate nel corso della procedura del gruppo di coordinamento, come menzionato nell'allegato III per Norsed Combi D e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

***RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTE E
FOGLIO ILLUSTRATIVO***

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono nella versione finale concordata durante la Coordination group procedure.