

BIJLAGE I

***LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS, HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN***

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	(Fantasie) Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Farmaceutisch e vorm
Bulgarije		Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD 103, blvd Alexander Stamboliiski 1303 Sofia Bulgarije	Actonel Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmomhulde tabletten + bruisgranulaat	oraal gebruik
Frankrijk		Procter & Gamble Pharmaceuticals France 163-165 Quai Aulagnier 92600 Asnières-sur-Seine Frankrijk	Norsedcombi	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmomhulde tabletten + bruisgranulaat	oraal gebruik
Duitsland		Warner Chilcott Deutschland GmbH Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2- 4 64331 Weiterstadt Duitsland	Norsed plus Calcium D	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmomhulde tabletten + bruisgranulaat	oraal gebruik
Ierland		Warner Chilcott UK Limited, Old Belfast Road, Millbrook, Larne, County Antrim, BT40 2SH Verenigd Koninkrijk	Optinate Plus Ca &D	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmomhulde tabletten + bruisgranulaat	oraal gebruik
Italië		sanofi-aventis S.p.A. viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italië	Optalcio D3	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmomhulde tabletten + bruisgranulaat	oraal gebruik
Zweden	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italië		Norsed Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmomhulde tabletten + bruisgranulaat	oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Norsed Combi D en verwante namen (zie bijlage I)

Natriumrisedronaat is een bisfosfonaat die de botresorptie remt en aantoonbaar de botmassa en biomechanische skeletsterkte doet toenemen. Behandeling met antiresorptieve geneesmiddelen als bisfosfonaten in combinatie met oestrogeensubstitutie therapie kan botverlies gerelateerd aan postmenopauzale osteoporose voorkomen of verminderen. Behandeling met bisfosfonaten omvat in het algemeen ook behandeling met calcium om de remineralisatie van het skelet te ondersteunen en met colecalciferol (vitamine D₃), dat de calciumabsorptie bevordert. De aanvrager legde een aanvraag over voor de wederzijdse erkenning van de handelsvergunning die in 2006 door Zweden werd verleend voor Norsed Combi D, een combinatiegeneesmiddel bestaand uit filmomhulde tabletten met 35 mg natriumrisedronaat in combinatie met bruisgranulaat van 1000 mg calciumcarbonaat en 880 IE colecalciferol. De procedure werd in november 2009 gestart en de aangevraagde indicaties zijn *“behandeling van postmenopauzale osteoporose, ter reducering van het risico van wervelfracturen”* en *“behandeling van bestaande postmenopauzale osteoporose, ter reducering van het risico van heupfracturen”*. Gelijktijdige toediening van calcium betekent een significant verminderde absorptie van risedronaat en moet daarom worden vermeden. Bisfosfonaten behouden gedurende langere tijd hun werking en hoeven dus niet voortdurend te worden toegediend. Daarom is de voorgestelde dosering één tablet risedronaat op dag 1, gevolgd door één sachet calcium/colecalciferol per dag op dag 2 tot en met dag 7, met wekelijkse herhaling van dit 7-daagse schema.

Een betrokken lidstaat maakte gewag van potentiële ernstige risico's voor de volksgezondheid in verband met het gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid, in het bijzonder met betrekking tot de claims voor een verbeterd voordeel ten opzichte van de afzonderlijke geneesmiddelen en de verbeterde therapietrouw vergeleken met standaardbehandeling. Daarom werd de procedure in april 2010 doorverwezen naar de Coördinatiegroep voor Wederzijdse Erkenning en Gedecentraliseerde Procedures – Geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)) en vervolgens naar het CHMP krachtens artikel 29, lid 4. De bezwaar aantekende betrokken lidstaat was van mening dat de baten-risicoverhouding van Norsed Combi D ongunstig was en presenteerde specifieke bezwaren tegen de aanvraag.

Door de aanvrager overgelegde gegevens

Het CHMP nam kennis van de bij de initiële aanvraag overgelegde gegevens. Module 2 bevatte de Quality Overall Summary, het klinische en niet-klinische overzicht en samenvattende documenten. Module 3 bevatte relevante documentatie voor de filmomhulde risedronaat tablet evenals voor het calcium-colecalciferolbruisgranulaat, voor de werkzame stof en voor het geneesmiddel. Module 4 bevatte drie preklinische onderzoeken met risedronaat. Het CHMP bevestigde dat de farmacologie en toxicologie van calcium en colecalciferol ruimschoots bewezen zijn, dat combinaties van deze twee geneesmiddelen over de hele wereld jarenlang in de klinische praktijk zijn gebruikt en dat de ervaring bij de mens als vervanging kan tellen voor niet-klinische gegevens. Daarnaast werden 28 adequate literatuurverwijzingen met niet-klinische gegevens overgelegd. Module 5 bevatte klinische hoofdonderzoeken en onderzoeksverslagen voor de tablet met 35 mg risedronaat en het combinatiemiddel calcium plus colecalciferol, evenals het hoofdonderzoek voor goedkeuring van de

wekelijks toe te dienen tablet met 35 mg risedronaat, waarbij patiënten eveneens calcium en vitamine D toegediend kregen, naast 46 relevante literatuurverwijzingen betreffende klinische ervaring. Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel was dat de aanvrager alle relevante en benodigde gegevens heeft overgelegd ter ondersteuning van een aanvraag op basis van een volledig dossier krachtens artikel 8, lid 3.

Classificatie als een uitzonderlijk geval

Het CHMP oordeelde dat de combinatieverpakking van risedronaat en calcium plus colecalciferol een 'uitzonderlijk geval' was vanwege de lastige toediening en het risico van interactie dat gelijktijdige inname onmogelijk maakt overeenkomstig het richtsnoer voor combinatiegeneesmiddelen (CHMP/EWP/240/95).

Voordeel voor de volksgezondheid en verbeterde therapietrouw

Volgens het CHMP-richtsnoer voor combinatiegeneesmiddelen, zijn "combinatieverpakkingen uitsluitend in uitzonderlijke gevallen aanvaardbaar, wanneer er sprake zou zijn van duidelijke voordelen van het behandelingschema voor de volksgezondheid en/of de therapietrouw, rekening houdend met de noodzakelijke motiveringen zoals uiteengezet in paragraaf 5 van dit richtsnoer". Het CHMP was van oordeel dat de combinatieverpakking het juiste doseringsschema vergemakkelijkt vergeleken met de afzonderlijke geneesmiddelen, waardoor het risico van interacties wordt verlaagd. Het CHMP vond dit een duidelijk voordeel voor de volksgezondheid. Daarom was het CHMP van oordeel dat het aantonen van een verbeterde therapietrouw voor de goedkeuring van dit combinatiegeneesmiddel geen absolute vereiste was.

Tot slot oordeelde het CHMP dat alle bedenkingen van de bezwaar makende betrokken lidstaat voldoende waren opgelost en dat deze de goedkeuring van het geneesmiddel niet in de weg zouden mogen staan. Het CHMP was van oordeel dat de aanvraag kan worden goedgekeurd.

Redenen voor positief advies

Overwegende dat

- de gegevens die waren overgelegd in het geneesmiddeldossier bij de initiële goedkeuringsaanvraag, de aanvraag voor een handelsvergunning voldoende ondersteunen;
- het CHMP overtuigd was van de duidelijke voordelen voor de volksgezondheid en verbeterde therapietrouw met dit geneesmiddel;

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III voor Norsed Combi D en verwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, LABELLING EN DE PATIËNTENBIJSLUITER

De valide samenvatting van de productkenmerken, labelling en de patiëntenbijsluiter zijn de finale versies bekomen tijdens de Coordination group procedure.