

BILAGA I

***FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH
INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA***

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Sökanden	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrerings-sätt
Bulgarien		Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD 103, blvd Alexander Stamboliiski 1303 Sofia Bulgarien	Actonel Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmdragerade tabletter + brusgranulat	Oral användning
Frankrike		Procter & Gamble Pharmaceuticals France 163-165 Quai Aulagnier 92600 Asnières-sur-Seine Frankrike	Norsedcombi	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmdragerade tabletter + brusgranulat	Oral användning
Tyskland		Warner Chilcott Deutschland GmbH Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4 64331 Weiterstadt Tyskland	Norsed plus Calcium D	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmdragerade tabletter + brusgranulat	Oral användning
Irland		Warner Chilcott UK Limited, Old Belfast Road, Millbrook, Larne, County Antrim, BT40 2SH Storbritannien	Optinate Plus Ca &D	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmdragerade tabletter + brusgranulat	Oral användning
Italien		sanofi-aventis S.p.A. viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italien	Opticalcio D3	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmdragerade tabletter + brusgranulat	Oral användning
Sverige	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italien		Norsed Combi D	35 mg + 1000 mg/880 IU	filmdragerade tabletter + brusgranulat	Oral användning

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL POSITIVT YTTRANDE

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Norsed Combi D och associerade namn (se bilaga I)

Risedronatnatrium är ett bisfosfonat som hämmar benresorption och har visats öka benmassa och biomekanisk skelettstyrka. Behandling med antiresorptiva substanser såsom bisfosfonater tillsammans med östrogensättningsbehandling kan förhindra eller reducera benvävnadsförlusten i samband med postmenopausal osteoporos. Behandling med bisfosfonater inkluderar vanligtvis även behandling med kalcium för att främja remineraliseringen av skelettet och med kolekalciferol (vitamin D₃) som ökar kalciumabsorptionen. Den sökande lämnade in en ansökan om ömsesidigt erkännande av det godkännande för försäljning som beviljades i Sverige 2006 för Norsed Combi D, ett kombinationsläkemedel som består av risedronatnatrium 35 mg filmdragerade tabletter tillsammans med 1 000 mg kalciumkarbonat och 880 IE kolekalciferol brusgranulat. Förfarandet inleddes i november 2009 och de ansökta indikationerna är *"behandling av postmenopausal osteoporos för att minska risken för vertebrala frakturer"* och *"behandling av fastställd postmenopausal osteoporos för att minska risken för höftfrakturer"*. Samtidig administrering av kalcium försämrar signifikant absorptionen av risedronat och måste därför undvikas. Bisfosfonater behåller sin aktivitet under längre perioder och följaktligen behövs inte kontinuerlig dosering. Därför är föreslagen dosering en tablett risedronat dag 1 följt av en dospåse kalcium/kolekalciferol dagligen under dag 2 till dag 7, och denna sjudagarssekvens upprepas varje vecka.

En berörd medlemsstat tog upp den potentiellt allvarliga folkhälsoriskerna på grund av bristen på effektbevis; i synnerhet beträffande påståendena om förbättrad nytta jämfört med de enskilda läkemedlen och förbättrad följsamhet jämfört med standardbehandling. Förfarandet hänsköts därför till CMD(h) och därefter till CHMP i enlighet med artikel 29.4 i april 2010. Den invändande berörda medlemsstaten ansåg att nytta-riskbalansen för Norsed Combi D vara ogynnsam och presenterade specifika punkter för invändande mot ansökan.

Data inlämnade av den sökande

CHMP beaktade de data som inlämnades i den första ansökan. Modul 2 innehöll den övergripande kvalitetssammanfattningen tillsammans med de kliniska och icke-kliniska översikts- och sammanfattningsdokumenten. Modul 3 innehöll relevant dokumentation om risedronat filmdragerade tabletter, liksom om kalcium-kolekalciferol brusgranulat, om läkemedelssubstansen samt om läkemedlet. Modul 4 innehöll tre prekliniska studier på risedronat. CHMP enades om att farmakologin och toxikologin för kalcium och kolekalciferol är väl dokumenterade, att kombinationer av dessa två läkemedel har använts globalt i klinisk praxis i många år och att den humana erfarenheten ersätter icke-kliniska data. Tjugoåtta adekvata icke-kliniska litteraturreferenser inlämnades också. Modul 5 innehöll pivotala kliniska studier och studierapporter på risedronat 35 mg tablett och preparatet med kalcium plus kolekalciferol liksom den pivotala studien för godkännande av risedronat 35 mg tablett en gång i veckan, i vilken patienterna samtidigt fick kalcium och vitamin D, tillsammans med 46 relevanta litteraturreferenser. Slutligen ansåg CHMP att den sökande hade lämnat in alla relevanta och nödvändiga data som stöd för en fullständig dossieransökan enligt artikel 8.3.

Klassificering som undantagsfall

CHMP ansåg att kombinationsförpackningen av risedronat och kalcium plus kolekalciferol var ett "undantagsfall", baserat på den problematiska doseringen och risken för interaktion som förhindrar samtidigt intag enligt riktlinjerna för kombinationsläkemedel (CHMP/EWP/240/95).

Folkhälsonytta och förbättrad följsamhet

Enligt CHMP:s riktlinjer för kombinationsläkemedel "är kombinationsförpackningar acceptabla endast i undantagsfall, när behandlingsregimen och/eller följsamheten skulle ha tydliga fördelar för folkhälsan, med hänsyn till de nödvändiga motiveringar som anges i avsnitt 5 i dessa riktlinjer". CHMP ansåg att kombinationsförpackningen förenklar korrekt dosering jämfört med de enskilda produkterna och minskar därmed risken för interaktioner. CHMP ansåg detta vara en tydlig fördel för folkhälsan. På grund av detta ansåg inte CHMP att det var något absolut krav att visa förbättrad följsamhet för godkännande av detta kombinationsläkemedel.

Slutligen ansåg CHMP att alla invändningar som gjorts av den invärande berörda medlemsstaten bemötts på ett tillfredsställande sätt och att de inte ska förhindra godkännandet av läkemedlet. CHMP ansåg att ansökan kunde godkännas.

Skäl till positivt yttrande

CHMP har rekommenderat beviljande av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln kvarstår i de slutliga versioner som utarbetades under förfarandet i samordningsgruppen och som anges i bilaga III för Norsed Combi D och associerade namn (se bilaga I), av följande skäl:

- De data som inlämnades i den första produktfilen för ansökan om godkännande ansågs ge tillräckligt stöd för ansökan om godkännande för försäljning.
- CHMP var övertygad om de tydliga fördelarna för folkhälsan och förbättrad följsamhet till följd av detta läkemedel.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versioner som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen.