

LISA I

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISI, TAOTLEJATE,
MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

Müügiloa hoidjad

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimpreparaadi nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
AT - Austria	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
AT - Austria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
AT - Austria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
AT - Austria	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
CS – Tšehhi Vabariik	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
CS - Tšehhi Vabariik	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
CY - Küpros	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>Ravimpreparaadi nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
DA - Taani	United Kingdom AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
EL - Kreeka	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
EL - Kreeka	Dermos Μεπε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
EL - Kreeka	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
EL - Kreeka	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
ET - Eesti	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimpreparaadi nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
FI - Soome	Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Germany Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Alidex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicadex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimpreparaadi nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
FI - Soome	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatad	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	õhukese polümeerikattega	suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimpreparaadi nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
FI - Soome	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	tablett õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FI - Soome	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
FR - Prantsusmaa	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
HU - Ungari	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
HU - Ungari	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
IS - Island	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
IT - Itaalia	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
LT - Leedu	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimpreparaadi nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
LU - Luksemburg	Cheshire SK10 2NA United Kingdom NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
LV - Läti	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
NO - Norra	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
PL - Poola	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
PT - Portugal	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A.	Bicalutamida Etsi	150 mg	õhukese polümeerikattega	suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimpreparaadi nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora			tablett	
RO - Rumeenia	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
SK - Slovakkia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
SL - Sloveenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
SV - Rootsi	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
UK – Ühendkuningriik	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne
UK - Ühendkuningriik	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	õhukese polümeerikattega tablett	suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

150 mg BIKALUTAMIIDI SISALDAVATE RAVIMITE (vt lisa I) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Taust

Bikalutamiid on eesnäärmevähi ravis kasutatav suukaudne antiandrogeen. Bikalutamiidi (150 mg) turustatakse Euroopa Liidus riigisiseste ja vastastikuse tunnustamise menetluste tulemusel. Heakskiidetud näidustuste hulka kuulub lokaalselt kaugelearenenud eesnäärmevähi vahetu ravi kas ainsa ravimina või eesnäärme radikaalse eemaldamise või kiiritusravi adjuvantravina. Lokaalselt kaugelearenenud eesnäärmevähk tähendab suuremat või lümfisõlmedesse levinud kasvajat, mis ei ole levinud muudesse elunditesse.

2004. aastal ilmus kaks publikatsiooni, milles esitati varase eesnäärmevähi Casodexiga (bikalutamiid) ravi uuringuprogrammi üksikasjalik eelnevalt kavandatud 2. analüüs.

Ühendkuningriik kui viiteliikmesriik käsitles samu andmeid 2003. aastal vastastikuse tunnustamise menetluses. Sel ajal jõudis viiteliikmesriik järeldusele, et Casodexi (bikalutamiid) (150 mg) ei tohi lokaliseerunud eesnäärmevähi raviks kasutada, kuid järeldas, et ravimi kasutamisel vahetult ainsa ravimina või eesnäärme radikaalse eemaldamise või kiiritusravi adjuvantravina valitud patsientidel, kellel on lokaalselt kaugelearenenud eesnäärmevähk, jäi kasulikkuse ja riski suhe positiivseks. Muudeti ravimi omaduste kokkuvõtte jaotist 5.1, et märkida asjaolu, et haiguse progresseerumise vähese riskiga patsientidel võib olla optimaalseks ravistrateegiaks, eriti adjuvantravina kasutamisel pärast eesnäärme radikaalset eemaldamist, hormoonravi edasilükkamine kuni haiguse progresseerumise nähtude ilmnemiseni.

Pärast nende andmete omapoolset läbivaatamist 2004. aastal ning sellest põhjustatud ettevaatlikkuse tõttu bikalutamiidi (150 mg) kasulikkuse ja riski tasakaalu osas, kui ravimit kasutatakse lokaalselt kaugelearenenud eesnäärmevähi raviks, peatas Belgia õigusasutus 2005. aasta augustis Casodexi (bikalutamiid) (150 mg) siseriikliku müügiloa.

Pidades silmas bikalutamiidi (150 mg) ohutuse ja efektiivsusega seotud ettevaatlikkust, pidas Belgia riiklik pädev asutus rahvatervise huvides vajalikuks viia läbi kasulikkuse ja riski uue analüüsi. Seepärast tegi Belgia muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel selles küsimuses 27. juulil 2006 inimintervishoius kasutatavate ravimite komiteele esildise.

Esildises tõstatati järgmised neli küsimust:

- üldist elulemust parandava kasuliku toime puudumine võrreldes kõrvaltoimetega lokaalselt kaugelearenenud eesnäärmevähi korral;
- kordsusega seotud statistikaprobleemid;
- platseeborühma ravi tase kõnealustes uuringutes;
- südamepuudulikkusest põhjustatud surmajuhtumite arv.

Tõstatatud küsimuste alusel esitati taotlejatele/müügiloa hoidjatele inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee koondküsimustiku põhjal järgmised küsimused, millele antud vastuste alusel hindas inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee kasulikkuse ja riski suhet uuesti:

1. Millega põhjendab ettevõtte bikalutamiidi (150 mg) näidustatust lokaalselt kaugelearenenud eesnäärmevähi raviks, teades statistiliselt olulise üldist elulemust parandava kasuliku toime puudumist ja kõrvaltoimete tähtsust?
2. Millega põhjendab ettevõtte varase eesnäärmevähi uuringu tulemuste analüüsi korduse kontrollimise tulemustega korrigeerimata jätmist?
3. Millega põhjendab ettevõtte platseeborühma jätmist asjakohase ravita praegusel ravitasemel ja miks ei ole seda varase eesnäärmevähi uuringu tulemuste analüüsis arvesse võetud?

4. Kuidas võib ettevõtte täielikult välistada bikalutamiidi (150 mg) rolli suuremuse suurenemisel varase eesnäärmevähi uuringu Casodexi ravirühmas südamepuudulikkuse tagajärjel?

Esildismenetlus hõlmas kõiki praegu menetletavaid müügiloa taotlusi ja ka kehtivaid müügilubasid ravimitele, mis sisaldavad bikalutamiidi annuses 150 mg. Veelgi enam, pöördumine puudutas varajase eesnäärmevähi uuringuprogrammile tuginedes ainult ravimi kasutamist ekstrakapsulaarselt levinud metastaseerumata eesnäärmevähi näidustusel ja oli otseselt seotud ravimiomaduste kokkuvõtte jaotiste 4.1 ja 5.1. sõnastusega.

Käesolev pöördumine ei puudutanud bikalutamiidi (150 mg) ravimiomaduste kokkuvõtte teisi osi ega teist näidustust, mis on registreeritud mõnedes EL liikmesriikides.

Kasulikkuse ja riski suhte kaalutlused

Kui varase eesnäärmevähi programmi üle kaheksa aasta tagasi alustati, oli eesmärgiks dokumenteerida varase bikalutamiidravi kasulikkust platseeboga võrreldes selle kasutamisel ainsa ravina või kirurgilise või kiiritusravi adjuvantravina. Kuna varase eesnäärmevähi standardravi osas ei ole laiaulatuslikku üksmeelt, on seda raske uurida. Varase eesnäärmevähi uuring oli kavandatud empiirilisel, st üldiselt võrreldi Casodexi (bikalutamiid) kasutamist standardraviga igas kaasatud piirkonnas.

Teatavasti lokaalselt kaugelearenenud eesnäärmevähi korral statistiliselt olulist kasulikkust elulemusele üldiselt ei esine. Uuring oli aga positiivne haiguse esmase progresseerumiseta elulemuslõppe suhtes nii üldiselt kui ka lokaalselt kaugelearenenud haigusega alarühmades.

Varase eesnäärmevähi näidustuse suhtes algse müügiloa andmise ajal olid andmed üldise elulemuse kohta liiga esialgsed, et neid oleks saanud analüüsida. Elulemuslõpet on siiski mõtet samades alarühmades hiljem analüüsida. Soodsaid suundumusi lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientide üldises elulemuses esineb ainult Casodexi (bikalutamiid) kasutamisel ja patsientidel, kes saavad ka kiiritusravi.

Kordsuse küsimuse osas peetakse vajalikuks vaadelda alarühmi statistilisest aspektist, sest nende andmed aitavad kitsendada näidustust patsientidele, kellel oli kasulikkuse ja riski tasakaal bikalutamiidi (150 mg) kasutamisel soodsam. Need ei ole ka meelevaldsed alarühmad, vaid sisalduvad kavandatavas näidustuses ja vastavad eesnäärmevähi liigitusele, ravile ja uuringutele ning vastavad tulemuste poolest ootustele. Näib olevat ilmne, et hea prognoosi saavutamiseks võib patsientidel, kes on saanud ka ravi paranemise eesmärgil, olla bikalutamiidi lisamisest vähem kasu kui teistel patsientidel. Peale selle paraneb kiiritusravi saavatel lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientide elulemus, mis näib olevat kooskõlas varasemate uuringute tulemustega, ning on võimalik ka sünergiline koostoime kiiritusraviga. Haiguse ettearvamatu kulgemise tõttu on raske saada varase eesnäärmevähiga patsientide kohta üldisi elulemuse andmeid. Neil põhjustel leiab inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee, et tulemused haiguse progresseerumiseta elulemuse kohta on tähtsad ning et neid võib vaadelda eraldi. Haiguse progresseerumist võib seostada selliste probleemidega nagu valulikum luumetastaasid, seljaaju kompressioon, patoloogilised murrud ja urineerimistakistus. Allpool on esitatud tulemused progresseerumiseta elulemuse kohta.

Haiguse progresseerumiseta elulemus ravi alarühmades lokaalselt kaugelearenenud haiguse korral

<i>Analüüsi populatsioon</i>	<i>Sündmused (%) Casodexiga ravitud patsientidel</i>	<i>Sündmused (%) platseeboga ravitud patsientidel</i>	<i>Ohusuhe (95% usaldusvahemik)</i>
<i>Tähelepanelik ootamine</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49–0,73)
<i>Kiiritusravi</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40–0,78)
<i>Eesnäärme radikaalne eemaldamine</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61–0,91)

Lokaalselt kauglearenenud eesnäärmevähi korral Casodexi (bikalutamiid) kasutanud patsientidel ilmneb eelkõige haiguse progresseerumiseta elulemuse statistiliselt oluline ja kliiniliselt tähendust omav paranemine võrreldes platseebot kasutanud patsientidega (progresseerumine 58%-l patsientidest võrreldes 69%-ga patsientidest, kes ei saanud adjuvantravina kirurgilist või kiiritusravi).

Lokaalselt kauglearenenud haigusega patsientidel oleneb üldjuhul kasulikkus progresseerumise riskist; kasulikkus väheneb pärast kirurgilist ravi ja juhtudel, kui kiirgusravi eesmärk on tervenemine.

Platseeborühma varase eesnäärmevähi uuringutes saadud ravi asjakohasuse osas tuleb arvestada, et nende uuringute algul ei olnud olemas lokaalselt kauglearenenud eesnäärmevähi laialdaselt tunnustatud standardravi (ega ole ka praegu) ning peetakse piisavaks uuringu empiirilist ülesehitust, mille korral võrreldi Casodexi (bikalutamiid) (150 mg) ja platseebot standardravi adjunktravina. Mitte üheski varase eesnäärmevähi uuringus ei nähtud ette, et platseeborühm jäetakse kuni kliinilise progresseerumiseni ravita. PSA mediaantase med olid aktiivse ravi alustamisel igas alarühmas kehtivates Euroopa Uroloogiaassotsiatsiooni (EAU) suunistes ette nähtud künnisväärtustest kõrgemad.

Nende tulemuste puhul tuleb muidugi arvestada Casodexi (bikalutamiid) taluvuse hästi teadaolevate probleemidega. Paljudel patsientidel on esinenud (põhiliselt esimesel kasutamisaastal) ravitavat günekomastiat ja rinnavalgu. Kliinilistes uuringutes olid need raskekujulised ligikaudu 5%-l patsientidest. Günekomastia ei tarvitse pärast ravi lõppu, eriti pärast pikaajalist ravi, spontaanselt kaduda. EAU suunistes soovitatakse kasutada nende sümptomite ravimiseks rindade profülaktilist kiiritamist ning ravi tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoritega, kuigi neile ei ole sel eesmärgil kasutamiseks müügiluba antud.

Varase eesnäärmevähi uuringuandmete nõutud lisaanalüüsid kinnitasid südamepuudulikkusest tulenenud surmariski kasvu (kuigi puudus üldine liigne risk südamele ja veresoonkonnale), urogenitaalsete sümptomite riski kasvu (sh günekomastia ja rinnavalgu) põhiliselt esimesel kasutamisaastal ning tõendati trombemboolia nähte süvendava kõrvaltoime puudumist järelkontrolli ajal (mida toetas hormonaaltoimetega ühitamatute nähtude esinemine). Üldise liigse suremuse kohta tõendid puuduvad.

Suremuse kohta südamepuudulikkuse tagajärjel esitasid müügiloo hoidjad selle küsimuse viimase hindamisega võrreldes piiratud hulgal uusi andmeid, nimelt veel ühe kliinilise uuringu tulemused, ajakohastatud kirjandusülevaate ja ajakohastatud ülevaate oma ohutusteabe andmebaasist. Esitatud arvud on suhteliselt väikesed, pikema aja jooksul südamepuudulikkuse tagajärjel suremuses järjepidevat suundumust ei ilmne ning selle valimine surma põhjuseks on teatud määral ebausaldusväärne. Seost bikalutamiidiga ei saa samas ka välistada.

Kuigi esinenud kõrvaltoimed ei ole östrogeenitaseme tõusuga ühitatavad, on teada, et südamelihases on androgeeni retseptorid ning pikaajaline androgeenita jäämine võib seda kahjustada. Kuid kõnealuste juhtude arv on suhteliselt väike ja selge ajaline seos puudub.

Enamikul südamepuudulikkusega patsientidest esines ka uuringu algul kõrvalisi tegureid ning uuringuarstid andsid kõikidele südamepuudulikkusest põhjustatud surmajuhtumitele põhjusliku seose hinnanguks „seostamatu”. Südamepuudulikkusest põhjustatud surmajuhtumite korral ei ole surmapõhjuse määramine teadaolevalt usaldusväärne, samuti tehti lahkamisi väga vähe.

Asjakohaste uuringus osalejate vähesuse tõttu ei olnud võimalik teha järeldusi tamoksifeeni või kiiritusravi mõju kohta südame ja veresoonkonnaga seotud sündmustele ega selle kohta, kas kokkupuude tamoksifeeniga omas sünergilist toimet efektiivsusele. Trombemboolia nähtude mõju südame-veresoonkonna haigustesse suremuse selgitamisel ei saanud aga täielikult välistada.

Endiselt püsib vajadus uurida südame ja veresoonkonnaga seotud haigestumist ja suremust. Kokkulepitud riskijuhtimiskava raames viiakse läbi uus farmakoepidemioloogiline uuring, mida kohustuti pärast arvamuse saamist läbi viima, et mõista paremini südame ja veresoonkonnaga seotud riske. Uuringu eesmärk on hinnata südamepuudulikkuse ning südamest ja veresoonkonnast põhjustatud haigestumise ja suremuse esinemissagedust eesnäärmevähiga patsientidel võrreldes üldise

elanikkonnaga. Uuringus kasutatakse ka eesnäärmevähiga patsientide alarühmi, keda ravitakse Casodexiga (bikalutamiid) ja LHRH analoogidega, orhidektoomiaga ja muu hormoonraviga. Esitatakse ka varase eesnäärmevähi andmete 4. analüüs, kui see saab kättesaadavaks.

Kokkuvõttes tekitavad andmed südamepuudulikkuse kohta endiselt ettevaatlikkust ning nende alusel ei saa teha järeldusi, kuid need ei mõjuta oluliselt kasulikkuse ja riski tasakaalu lokaalselt kaugelarenenud eesnäärmevähiga patsientidel. Samas toetavad need andmed komitee seisukohta, et see näidustus tuleks piirata valitud patsientidega, kellel on lokaalselt kaugelarenenud eesnäärmevähi progresseerumise suur oht.

Neid patsiente võib määrata kindlaks selliste kriteeriumide põhjal nagu PSA-tase, Gleasoni näit ja haiguse staadium. Varase eesnäärmevähi andmete põhjal on raske määratleda konkreetsemat sihtpopulatsiooni ning suuri erinevusi kohalikes tavades ja vältimatuid muutusi tavapärasel ravil on parem hõlmata mõistega „suur risk”, millega võetakse arvesse üksikpatsientide paljusid muutujaid, mis võivad suurendada progresseerumiskiski. Patsiendid ja arstid peavad valima igale patsiendile kõige sobivama ravi, arutades läbi kõikide kättesaadavate raviviiside efektiivsuse ja taluvuse aspektid ning kõik haiguse progresseerumise riski tegurid ning võttes arvesse patsiendi elustiili. Ravimi omaduste kokkuvõtet on vastavalt muudetud ja jaotises 5.1 märgitakse, et lokaalselt kaugelarenenud haigusega patsientidel „ilmnes haiguse progresseerumise riski vähenemine ... kõige rohkem patsientidel, kellel haiguse progresseerumise risk oli kõige suurem. Arst võib seepärast otsustada, et haiguse progresseerumise vähesel riskiga patsientide puhul võib olla optimaalseks ravistrateegiaks, eriti adjuvantravina kasutamisel pärast eesnäärme radikaalset eemaldamist, hormoonravi edasilükkamine kuni haiguse progresseerumise nähtude ilmnemiseni.” Ravimi omaduste kokkuvõtte jaotis 5.1 sisaldab ka varase eesnäärmevähi uuringu tulemuste tõhususe kokkuvõtet.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUS

Arvestades, et

- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee vaatas läbi muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt esitatud esildise bikalutamiidi 150 mg sisaldavate ravimite kohta;
- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee leidis, et bikalutamiid (150 mg) on efektiivne lokaalselt kaugelarenenud eesnäärmevähi raviks; samas oli komitee seisukohal, et see näidustus tuleks piirata nende patsientide raviga, kellel on suur haiguse progresseerumise risk;
- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee jõudis kättesaadavate andmete põhjal otsusele, et potentsiaalset seost bikalutamiidi (150 mg) ja südamepuudulikkuse vahel ei saa välistada, ning leidis seetõttu, et südame ja veresoonkonnaga seotud põhjustel haigestumist ja suremust on vaja täiendavalt uurida. Selle probleemi lahendamiseks viiakse kokkulepitud riskijuhtimiskava raames läbi uus epidemioloogiline uuring;
- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee otsustas, et bikalutamiidi 150 mg sisaldavate ravimite kasulikkuse ja nendega seotud riskide suhe kokkulepitud piiratud näidustuse puhul on soodne,

soovitas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee jätta kehtima kõikide ravimite müügiloa ja väljastada müügiloa kõikide arvamus I lisas viidatud taotluste põhjal, vastavalt arvamus III lisas esitatud ravimi omaduste kokkuvõtete asjakohastele jaotistele.

III LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUDATUSED

Märkus: käesolev III lisa (ravimi omaduste kokkuvõtte muudatused) on esitatud kujul, nagu see lisati komisjoni otsusele, mis käsitleb artikli 31 alusel tehtud esildismenetlust 150 mg bikalutamiidi sisaldavate ravimite suhtes.

Sel ajal kehtis selline tekst.

Pärast komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad asutused III lisa nõutud viisil. Nii võib III lisa tekst praegusest erineda.

PARANDUSED 150 MG BIKALUTAMIIDI SISALDAVATE RAVIMPREPARAATIDE RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE OLULISTES OSADES

4.1 Näidustused

[.....]

[Ravimpreparaadi nimetus] 150 mg on näidustatud ainsa ravina või toetava ravina lisaks radikaalsele prostatektoomiale või kiiritusravile ekstrakapsulaarse metastaseerumata eesnäärmevähiga patsientidel, kellel on kõrge risk haiguse progresseerumiseks.

[.....]

5.1 Farmakodünaamilised omadused

[.....]

CASODEX 150 (bikalutamiid) ravi analüüsi kombinieritult piirdunud (T1-T2, N0 või NX, M0) või ekstrakapsulaarselt levinud (T3-T4, kõik N, M0; T1-T2, N+, M0) metastaseerumata eesnäärmevähiga 8113 patsiendil läbiviidud kolme platseebo-kontrollitud, topeltpimedas uuringu tulemuste põhjal. Nendes uuringutes kasutati CASODEXi ainsa hormoonravina või radikaalse prostatektoomia või kiiritusravi toetusravina. Keskmiselt 7,4-aastase jälgimisperioodi jooksul tekkis haiguse objektiivne süvenemine CASODEXi ja platseebo rühmas vastavalt 27,4% ja 30,7%. Objektiivse haiguse süvenemise ohu vähenemist täheldati enamikes patsientide rühmades, kuid enim ilmnes see haiguse süvenemise kõrgeima ohuga patsientidel. Seetõttu võivad arstid haiguse süvenemise madala ohuga patsientide puhul pidada optimaalseks ravistrateegiaks hormoonravi alguse edasilükkamist kuni haiguse süvenemise nähtude ilmnemiseni.

Üldises elulemuses ei täheldatud erinevust mediaanselt 7,4-aastase jälgimisperioodi jooksul 22,9%-lise suremuse korral (riski suhe = 0,99; 95% [CI 0,91 kuni 1,09]). Vaatamata sellele ilmnemise mõningad kalduvused alarühmiti läbiviidud süvaanalüüsis.

Progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus ekstrakapsulaarselt levinud eesnäärmevähiga korral on kokkuvõtlikult esitatud järgmistes tabelites:

Tabel 1 Progressioonivaba elulemus ekstrakapsulaarselt levinud eesnäärmevähiga korral CASODEX 150 mg ravi saanud patsientide alagrupis

Analüüsi grupp	Suremus (%) CASODEX 150 patsientide hulgas	Suremus (%) platseebo patsientide hulgas	Riski suhe (95% CI)
Jälgimine	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 – 0,73)
Kiiritusravi	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 – 0,78)
Radikaalne prostatektoomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 – 0,91)

Tabel 2 Üldine elulemus ekstrakapsulaarselt levinud eesnäärmevähiga korral CASODEX 150 mg ravi saanud patsientide alagrupis

Analüüsi grupp	Suremus (%) CASODEX 150 patsientide hulgas	Suremus (%) platseebo patsientide hulgas	Riski suhe (95% CI)
----------------	--	---	------------------------

Jälgimine	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 – 1,01)
Kiiritusravi	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 – 0,95)
Radikaalne prostataktomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 – 1,39)

Lokaliseerunud haigusega patsientidel ei ilmnenu CASODEX 150 ravi saamisest olulist erinevust progressioonivaba elulemuse osas. Nendel patsientidel ilmnest trend elulemuse vähenemisele võrreldes platseebo rühma patsientidega (riski suhe =1,16; 95% CI 0,99 kuni 1,37). Kirjeldatud riski/kasu suhtele tuginedes ei peeta CASODEX 150 ravi selles patsientide rühmas soovitatavaks.

[.....]

IV LISA
MÜÜGILOA TINGIMUSED

Riiklikud pädevad asutused, kelle tegevust koordineerib viiteliikmesriik, tagavad järgmiste tingimuste täitmise müügilubade omanike poolt:

- Ühe või mitme farmakoepidemioloogilise uuringu läbiviimine, et paremini mõista südame ja veresoonekonnaga seotud riske. Uuringu eesmärk peaks olema hinnata südamepuudulikkuse ning südamest ja veresoonekonnast põhjustatud haigestumise ja suremuse esinemissagedust eesnäärmevähiga patsientidel võrreldes üldise elanikkonnaga. Uuringus tuleks kasutada ka eesnäärmevähiga patsientide alarühmi, keda ravitakse bicalutamiidiga ja LHRH analoogidega, orhidektoomiaga ja muu hormoonraviga. Tulemustest tuleb teatada viiteliikmesriigile ja nende riikide pädevatele riiklikele asutustele, kus bicalutamiid 150 mg on saanud müügiloo.
- Viiteliikmesriigile ja nende riikide pädevatele siseriiklikele asutustele, kus bicalutamiid 150 mg on saanud müügiloo, tuleb esitada varase eesnäärmevähi andmete 4. analüüsi tulemused.
- Kõik müügiloo hoidjad peavad lisaks tavapärastele ravimiohutuse järelevalvega seotud tegevustele tugevdama seiret ja järelkontrolli järgmiste väljaselgitatud ja võimalike riskide osas:

südamepuudulikkus

maksapuudulikkus

interstitsiaalsed kopsuhaigused

rinnavähk

bicalutamiiidi kasutavate patsientide partnerite rasedus