

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKOC, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČI, DRŽITELIA ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Držítelia rozhodnutia o registrácii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
AT - Rakúska republika	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
AT - Rakúska republika	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
AT - Rakúska republika	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
AT - Rakúska republika	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
BE - Belgické kráľovstvo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
BG - Bulharská republika	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
CS - Česká republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
CS - Česká republika	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
CY - Cyperská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
DA - Dánske kráľovstvo	Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
EL - Helénska republika	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
EL - Helénska republika	Dermos Μερε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
EL - Helénska republika	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
EL - Helénska republika	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
ET - Estónska republika	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3	Bicalutamid CT-Arzneimittel	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
FI - Fínska republika	89079 Ulm Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Alidex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicadex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
FI - Fínska republika	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatad	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
FI - Fínska republika	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FI - Fínska republika	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
FR – Francúzska republika	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
HU - Maďarská republika	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
HU - Maďarská republika	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
IS – Islandská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
IT - Talianska republika	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
LT - Litovská	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	filmom obalené	perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
republika	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom			tablety	
LU - Luxemburské veľkovoľvodstvo	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
LV - Lotyšská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
NO – Nórske kráľovstvo	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
PL - Poľská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
PT - Portugalská republika	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
PT - Portugalská republika	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
PT - Portugalská republika	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
PT - Portugalská republika	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
RO-Rumunsko	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
SK - Slovenská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
SL - Slovinská republika	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
SV - Švédske kráľovstvo	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
UK - Spojené kráľovstvo Veľkej Británie a Severného Írska	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie
UK - Spojené kráľovstvo Veľkej Británie a Severného Írska	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	filmom obalené tablety	perorálne použitie

PRÍLOHA II

ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA LIEKOV, KTORÉ OBSAHUJÚ BIKALUTAMID 150 mg (pozri prílohu I)

Základné informácie

Bikalutamid je perorálny antiandrogén, ktorý sa používa pri manažmente karcinómu prostaty. Bikalutamid 150 mg bol uvedený na trh EÚ na základe žiadosti o vnútroštátny postup a postup vzájomného uznávania. K schváleným indikáciám tohto prípravku patrí liečba pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty ako bezprostredná liečba samotná alebo ako adjuvantná liečba k radikálnej prostatektómii alebo k rádioterapii. Lokálne pokročilý karcinóm prostaty sa vzťahuje na väčšie tumory alebo na tumory, ktoré sa šíria do lymfatických uzlín, ale nešíria sa do iných orgánov.

V roku 2004 boli uverejnené 2 publikácie podrobne opisujúce vopred naplánovanú druhú analýzu programu štúdie o lieku Casodex (bikalutamid) a karcinóme prostaty v počiatočnom štádiu.

Tieto isté údaje vzalo v roku 2003 do úvahy Spojené kráľovstvo, referenčný členský štát pre postup vzájomného uznávania. V tom čase referenčný členský štát dospel k záveru, že Casodex (bikalutamid) 150 mg sa nemá používať pri liečbe lokalizovaného karcinómu prostaty, avšak dospelo sa k záveru, že pomer prínosu/rizika ostal pozitívny pre vybraných pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty pri bezprostrednej liečbe samotnej alebo pri adjuvantnej liečbe k radikálnej prostatektómii alebo k rádioterapii. Časť 5.1 Súhrnu charakteristických vlastností lieku bola upravená tak, aby uvádzala, že optimálna lekárska stratégia pre pacienta s nízkym rizikom progresie ochorenia, zvlášť v adjuvantných podmienkach po radikálnej prostatektómii, by mohla oddialiť hormonálnu liečbu, až kým sa neobjavia príznaky, že ochorenie sa zhoršuje.

Belgický regulačný úrad po vlastnom preskúmaní týchto údajov uskutočnenom v roku 2004 a vzhľadom na z toho vyplývajúce výhrady týkajúce sa pomeru prínosu/rizika bikalutamidu 150 mg pri lokálne pokročilom karcinóme prostaty v auguste 2005 pozastvil vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh pre Casodex (bikalutamid) 150 mg.

Príslušný vnútroštátny úrad v Belgicku vzhľadom na výhrady týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti bikalutamidu 150 mg usúdil, že v záujme verejného zdravia treba nanovo posúdiť pomer prínosu/rizika. Belgicko preto 27. júla 2006 predložilo túto záležitosť na posúdenie výboru CHMP podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

V rámci tohto konania boli vznesené nasledujúce štyri otázky:

- nedostatočný prínos pre celkové prežitie v porovnaní s nežiaducimi účinkami pri lokálne pokročilom karcinóme prostaty,
- štatistické výhrady týkajúce sa početnosti,
- štandard starostlivosti v prípade skupiny, ktorá v príslušných štúdiách dostávala placebo,
- počet úmrtí v dôsledku zlyhania srdca.

Na základe vznesených výhrad boli žiadateľom/držiteľom rozhodnutia o povolení na uvedenie na trh položené nasledujúce otázky ako súčasť konsolidovaného zoznamu otázok výboru CHMP, pričom odpovede na tieto otázky boli základom opakovaného hodnotenia pomeru prínosu/rizika výborom CHMP:

1. Ako spoločnosť odôvodní indikáciu bikalutamidu 150 mg pri lokálne pokročilom karcinóme prostaty, keď vie, že celkové prežitie a dôležité vedľajšie účinky nie sú štatisticky významné?
2. Ako spoločnosť odôvodní nedostatočnú prípravu na testy početnosti pri analýze výsledkov karcinómu prostaty v počiatočnom štádiu?
3. Ako spoločnosť odôvodní, že skupina, ktorá dostávala placebo, nedostala primeranú liečbu podľa súčasného štandardu starostlivosti, a prečo sa to nebralo do úvahy pri analýze výsledkov karcinómu prostaty v počiatočnom štádiu?

4. Ako môže spoločnosť vylúčiť akékoľvek spojenie bicalutamidu 150 mg so stúpajúcou mortalitou v dôsledku zlyhania srdca v skupine, ktorá dostávala Casodex v rámci skúšky karcinómu prostaty v počiatočnom štádiu?

Arbitráž zahŕňala všetky podané žiadosti o uvedenie lieku na trh, ako aj všetky rozhodnutia o povolení na uvedenie liekov obsahujúcich 150 mg bicalutamidu na trh. Arbitráž sa ďalej týkala len indikácie „lokálne pokročilý karcinóm prostaty“ a to na základe štúdie „Early Prostate Cancer“ a priamo s tým súvisiaceho textu v častiach 4.1 a 5.1 SPC.

Iné aspekty SPC a ostatné indikácie bicalutamidu 150 mg, ktoré sú schválené v niektorých členských štátoch EÚ, neboli predmetom arbitráže.

Úvahy o prínose/riziku

Keď bol pred vyše 8 rokmi iniciovaný program pre karcinóm prostaty v počiatočnom štádiu [Early Prostate Cancer, EPC], jeho cieľom bolo dokumentovať prínos včasnej monoterapeutickej liečby pomocou bicalutamidu v porovnaní s placebom alebo adjuvantnej liečby k operácii alebo k rádioterapii. Keďže chýba široký konsenzus v otázke štandardu starostlivosti v prípade karcinómu prostaty v počiatočnom štádiu, je ťažké uskutočniť súvisiace štúdie. Štúdia karcinómu prostaty v počiatočnom štádiu bola empirickým rozvrhom, teda vo všeobecnosti porovnávala podávanie lieku Casodex (bicalutamid) so štandardnou starostlivosťou v každom zapojenom regióne.

Je potvrdené, že pri lokálne pokročilom karcinóme prostaty celkovo neexistuje štatisticky významný prínos pre prežitie. Avšak štúdia bola vzhľadom na primárny parameter prežitia bez progresie pozitívna celkovo aj v skupinách s lokálne pokročilým ochorením.

Pri pôvodnom schválení indikácie karcinómu prostaty v počiatočnom štádiu boli údaje pre celkové prežitie príliš neúplné na uskutočnenie analýzy, avšak má zmysel postupne analyzovať tento parameter v tých istých podskupinách, a pokiaľ ide o celkové prežitie pozorujú sa priaznivé trendy u pacientov s lokálne pokročilým ochorením, ktorí dostávajú Casodex (bicalutamid) samotný a pacientov, ktorí dostávajú aj rádioterapiu.

Čo sa týka vznesenej otázky početnosti, považuje sa za vhodné pozeráť sa na podskupiny zo štatistického hľadiska, pretože pomohli zúžiť indikáciu na pacientov s priaznivejším pomerom prínosu/rizika pre bicalutamid 150 mg. Toto nie sú ľubovoľné podskupiny, ale sú zahrnuté do navrhutej indikácie, zodpovedajú spôsobu, akým je karcinóm prostaty klasifikovaný, kontrolovaný a skúmaný, a výsledky sú zhodné s výsledkami, aké by sa mohli očakávať. Na základe intuície sa zdá, že pridanie bicalutamidu u pacientov, ktorí majú dobrú prognózu a ktorí tiež dostávali liečbu s cieľom uzdravenia, by mohlo mať menší prínos ako v prípade iných pacientov. Okrem toho sa zdá, že prínos pre prežitie, ktorý sa pozoroval v prípade pacientov s lokálne pokročilým ochorením, ktorí dostávali rádioterapiu, je zhodný s prínosom, ktorý sa pozoroval v predchádzajúcich štúdiách, pričom synergický účinok spolu s rádioterapiou je hodnoverný. Je ťažké získať údaje o celkovom prežití pacientov s karcinómom prostaty v skorom štádiu v dôsledku nepredvídateľného priebehu ochorenia. Z týchto dôvodov výbor CHMP usúdil, že výsledky prežitia bez progresie sú dôležité a môže sa uvažovať o ich význame. Progresia ochorenia môže byť spojená s takými problémami, ako napr. bolestivé metastázy v kostiach, kompresia chordy, patologické fraktúry a urinárna obštrukcia. Nižšie sú uvedené výsledky prežitia bez progresie:

Prežitie bez progresie pri lokálne pokročilom ochorení v terapeutických podskupinách

Analyzovaná populácia	Udalosti (%) v prípade pacientov, ktorí dostávali Casodex	Udalosti (%) v prípade pacientov, ktorí dostávali placebo	Miera rizika (95 % IS)
<i>Pozorné čakanie</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 až 0,73)
<i>Rádioterapia</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 až 0,78)

Štatisticky a klinicky významné zlepšenie prežitia bez progresie sa pozorovalo zvlášť v prípade pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty, ktorí dostávali Casodex (bikalutamid; 58 % v porovnaní so 69 % v prípade pacientov, ktorí nepodstúpili adjuvantnú operáciu ani rádioterapiu) v porovnaní s placebom.

Prínos je v prípade pacientov s lokálne pokročilým ochorením väčšinou funkciou progresie rizika; prínos sa zmenší po operácii alebo v prípadoch, keď má rádioterapia pravdepodobne liečivý účinok.

Pokiaľ ide o primeranosť liečby v skupine, ktorá dostávala v rámci štúdií karcinómu prostaty v počiatočnom štádiu placebo, berúc do úvahy, že v čase začatia týchto štúdií nebol v širokom rozsahu schválený štandard starostlivosti pre lokálne pokročilý karcinóm prostaty (niekedy sa to stáva aj v súčasnosti), empirický rozvrh týchto štúdií, v ktorých sa porovnával Casodex (bikalutamid) 150 mg alebo placebo podávané ako doplnok k štandardnej starostlivosti, sa považuje za opodstatnený. V žiadnej skúške týkajúcej sa karcinómu prostaty v počiatočnom štádiu nebolo nariadené vysadiť liečbu v prípade pacientov zo skupiny, ktorá dostávala placebo, až do klinickej progresie. Priemerné hladiny antigénu špecifického pre prostatu na začiatku aktívnej liečby sú podľa súčasných usmernení Európskej urologickej asociácie (EAU) pre každú podskupinu nadprahové.

Tieto výsledky by samozrejme mali byť v rovnováhe s dobre známymi problémami tolerovateľnosti lieku Casodex (bikalutamid). Bola vyzdvihnutá gynekomastia a bolesť pŕs (zvlášť v prvom roku liečby), ktoré sú kontrolovateľné u mnohých pacientov. V klinických štúdiách bol tento problém závažný asi v prípade 5 % pacientov. Gynekomastia nemusí spontánne ustúpiť po ukončení liečby, zvlášť po dlhodobej liečbe. Usmernenia EAU uvádzajú na kontrolu týchto symptómov profylaktické ožarovanie pŕs, používanie tamoxifénu alebo inhibítorov aromatázy, hoci tieto metódy nie sú na používanie v takomto prípade povolené.

Požadované ďalšie analýzy údajov zo skúšok karcinómu prostaty v počiatočnom štádiu potvrdzujú zvýšené riziko úmrtí v dôsledku zlyhania srdca (avšak bez celkového nadmerného rizika pre kardiovaskulárny systém), zvýšené riziko urogenitálnych symptómov (vrátane gynekomastie a bolesti pŕs), zvlášť počas prvého roku liečby, pričom sa nepozorovali nežiaduce účinky na tromboembolické udalosti počas sledovania (podporuje to vzor udalostí, ktoré sa nezhodujú s hormonálnymi účinkami). Nedokázalo sa celkové nadmerné zvýšenie mortality.

Keďže táto otázka bola nedávno skúmaná, držitelia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s mortalitou spojenou so zlyhaním srdca predložili obmedzené množstvo nových údajov, zvlášť výsledky ďalšej klinickej štúdie, aktualizovaný prehľad literatúry a aktualizovaný prehľad databázy bezpečnosti. Príslušné počty sú relatívne nízke, neexistuje zhodný vzor pre úmrtia v dôsledku zlyhania srdca počas dlhšieho obdobia a výber tohto faktora ako príčiny úmrtia nie je úplne spoľahlivý. Avšak súvislosť s bikalutamidom sa nedá vylúčiť.

Hoci vzor nežiaducich účinkov svedčí proti úlohe zvýšených hladín estrogénov, je známe, že myokard má androgénové receptory a mohol by byť ovplyvnený dlhodobým nedostatkom androgénov. Avšak počet príslušných prípadov je relatívne nízky, pričom neexistuje zrejmy dočasný vzťah.

Na väčšinu pacientov so zlyhaním srdca pri vstupe do štúdie pôsobili rozporuplné faktory, a podľa hodnotenia výskumníkov všetky úmrtia pripísané zlyhaniu srdca nesúviseli s touto príčinou. Pokiaľ ide o úmrtia v dôsledku zlyhania srdca, je známe, že priradenie príčiny smrti je nespoľahlivé, pričom sa uskutočnilo veľmi málo pitiev.

Vzhľadom na nízky počet relevantných subjektov sa nemohli vyvodiť žiadne závery o prínose tamoxifénu alebo rádioterapie na kardiovaskulárne výsledky, ani o tom, či expozícia tamoxifénu mala synergický vplyv na účinnosť. Avšak nie je možné úplne vylúčiť tromboembolické udalosti ako doplnkové vysvetlenie zvýšenej kardiovaskulárnej mortality.

Je potrebné ďalej skúmať kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Uskutoční sa nová farmakoepidemiologická štúdia ako súčasť schváleného plánu riadenia rizík v rámci záväzku po vydaní stanoviska lepšie porozumieť kardiovaskulárnemu riziku. Cieľom štúdie je odhadnúť výskyt zlyhania srdca, kardiovaskulárnej morbidity a mortality v prípade pacientov s karcinómom prostaty v porovnaní s celkovou populáciou. Štúdia bude ďalej zahŕňať podskupiny pacientov s karcinómom prostaty tak, aby zahŕňala pacientov liečených liekom Casodex (bikalutamid) a pacientov liečených analógmi LHRH, orchiektómiou a inou hormonálnou liečbou.

Bude tiež predložená štvrtá analýza údajov o karcinóme prostaty v počiatočnom štádiu, ak budú dostupné.

Údaje o zlyhaní srdca teda stále nie sú vyriešené a sú nepresvedčivé, ale nemenia významne pomer prínosu/rizika v prípade pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty. Avšak tieto údaje podporujú stanovisko výboru, že indikácia by sa mala obmedziť na vybraných pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty, v prípade ktorých je vysoké riziko progresie ochorenia.

Identifikácia takýchto pacientov by mohla byť založená na takých kritériách ako sú hladiny antigénu špecifického pre prostatu, Gleasonovo skóre a stupeň ochorenia. Konkrétnejšia cieľová populácia sa na základe údajov o karcinóme prostaty v počiatočnom štádiu dá ťažko definovať a všeobecný výraz „vysokorizikovní“ lepšie zodpovedá veľkým rozdielom miestnej praxe a nevyhnutným zmenám štandardnej starostlivosti, pričom berie do úvahy mnohé premenné jednotlivého pacienta, ktoré môžu prispieť k riziku progresie. Pacienti a klinickí lekári by mali rozhodnúť o najvhodnejšej liečbe na individuálnej báze a mali by prediskutovať aspekty účinnosti a tolerovateľnosti všetkých dostupných možností liečby, všetkých dostupných rizikových faktorov progresie ochorenia a mali by brať do úvahy životný štýl pacienta. Súhrn charakteristických vlastností lieku bol zodpovedajúcim spôsobom upravený a v časti 5.1 sa v súvislosti s pacientmi s lokálne pokročilým ochorením uvádza: „Zníženie rizika objektívnej progresie ochorenia (...) bolo najevidentnejšie v prípade pacientov s najvyšším rizikom progresie ochorenia. Klinickí lekári preto môžu rozhodnúť, že optimálnou lekárskou stratégiou pre pacienta s nízkym rizikom progresie ochorenia, zvlášť v adjuvantných podmienkach po radikálnej prostatektómii, môže byť odloženie hormonálnej liečby, kým sa neobjavia príznaky, že ochorenie sa zhoršuje.“ V časti 5.1 Súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza súhrn výsledkov účinnosti zo štúdie EPC.

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Keďže

- výbor vzal do úvahy konanie, ktoré sa uskutočnilo podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení v súvislosti s liekmi, ktoré obsahujú bikalutamid 150 mg,
- výbor usúdil, že bikalutamid 150 mg je účinný pri liečbe lokálne pokročilého karcinómu prostaty; avšak výbor CHMP usúdil, že terapeutická indikácia by sa mala obmedziť na liečbu pacientov s vysokým rizikom progresie ochorenia,
- výbor CHMP vzhľadom na dostupné údaje dospel k záveru, že potenciálna súvislosť medzi používaním bikalutamidu 150 mg a zlyhaním srdca sa nedá vylúčiť, a preto usúdil, že je potrebné ďalej skúmať kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu; na vyriešenie tejto otázky sa uskutoční nová epidemiologická štúdia ako súčasť schváleného plánu riadenia rizík,
- výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu/rizika liekov obsahujúcich bikalutamid 150 mg v schválenej obmedzenej indikácii je priaznivý.

Výbor CHMP preto odporučil zachovať povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky a udeliť povolenia na uvedenie na trh pre všetky žiadosti uvedené v prílohe I k stanovisku v súlade s úpravami

príslušných častí Súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý je uvedený v prílohe III k stanovisku.

PRÍLOHA III

ÚPRAVY V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Poznámka: Táto príloha III (Úpravy v Súhrne charakteristických vlastností lieku) je prílohou, ktorá bola pripojená k rozhodnutiu Komisie týkajúcej sa arbitráže podľa článku 31 pre lieky obsahujúce bicalutamid 150 mg.

Znenie textu zodpovedá verzii platnej v tom čase.

Po rozhodnutí Komisie kompetentné úrady členského štátu podľa potreby aktualizujú prílohu III. Znenie prílohy III preto nemusí nevyhnutne zodpovedať súčasnému zneniu textu.

DODATKY K RELEVANTNÝM ČASTIAM SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PRE LIEKY S OBSAHOM BIKALUTAMIDU 150 MG

4.1 Terapeutické indikácie

[.....]

[Vymyslený názov] 150 mg je indikovaný buď samostatne alebo v kombinácii s radikálnou prostatektómiou alebo rádioterapiou u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty s vysokým rizikom progresie ochorenia (pozri časť 5.1).

[.....]

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[.....]

Účinnosť lieku CASODEX (bikalutamid) 150 mg na lokalizovaný (T1-T2, N0 alebo NX, M0) alebo lokálne pokročilý (T3-T4, každé štádium N, M0; T1-T2, N+, M0) karcinóm prostaty bez metastáz sa sledovala v kombinovanej analýze troch placebo kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdií u 8113 pacientov, kde sa CASODEX podával ako okamžitá hormonálna liečba, alebo ako adjuvantná liečba k radikálnej prostatektómii alebo rádioterapii (najmä rádiácia s použitím externého žiarenia). V mediáne sledovania 7,4 rokov sa u 27,4% pacientov užívajúcich CASODEX a u 30,7% pacientov užívajúcich placebo prejavila objektívna progresia ochorenia.

Zníženie rizika objektívnej progresie ochorenia bolo pozorované u väčšiny zo skupín pacientov, najviac badateľné však bolo u pacientov s najväčším rizikom progresie ochorenia. Lekár sa preto môže rozhodnúť, že optimálnou liečebnou stratégiou u skupiny pacientov s nízkym rizikom progresie ochorenia, predovšetkým u adjuvantnej liečby nasledujúcej po radikálnej prostatektómii, je odložiť hormonálnu liečbu dovtedy, kým sa neobjavia príznaky progresie ochorenia.

Nebol pozorovaný žiadny celkový rozdiel v prežívaní v mediáne sledovania 7,4 rokov pri mortalite 22,9% (HR=0,99; 95% CI 0,91 až 1,09). Niektoré tendencie však boli zjavné vo výskumných analýzach podskupín pacientov.

Prežívanie bez progresie ochorenia a údaje o celkovom prežívaní u pacientov s lokálne pokročilým ochorením sú zhrnuté v nasledujúcich tabuľkách:

**Tabuľka 1 Prežívanie bez progresie ochorenia u lokálne pokročilého ochorenia podľa
liečebných podskupín**

Analyzovaná populácia	Udalosti (%) u pacientov liečených CASODEXom	Udalosti (%) u pacientov užívajúcich placebo	Pomer rizika (95% CI)
Pod prísny dohľadom lekára	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49- 0,73)
Rádioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40- 0,78)
Radikálna prostatektómia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61- 0,91)

Tabuľka 2 Celkové prežívanie u pacientov s lokálne pokročilým ochorením podľa liečebných podskupín

Analyzovaná populácia	Úmrtia (%) u pacientov liečených CASODEXom	Úmrtia (%) u pacientov užívajúcich placebo	Pomer rizika (0,95% CI)
Pod prísnym dohľadom lekára	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66- 1,01)
Rádioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44- 0,95)
Radikálna prostatektómia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85- 1,39)

U pacientov s lokalizovaným ochorením užívajúcich CASODEX samotný nebol pozorovaný signifikantný rozdiel v prežívaní bez progresie ochorenia. U týchto pacientov bola navyše tendencia ku skrátenému prežívaniu v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (HR=1,16; 95% CI 0,99-1,37). Profil benefitu a rizika liečby CASODEXom sa preto u tejto skupiny pacientov nepovažuje za výhodný.

[.....]

PRÍLOHA IV
PODMIENKY POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Príslušné vnútroštátne úrady koordinované referenčným členským štátom majú zabezpečiť, aby držiteľia povolení na uvedenie na trh splnili nasledujúce podmienky:

- Musí sa uskutočniť nová farmakoepidemiologická štúdia (štúdie) na lepšie pochopenie kardiovaskulárneho rizika. Cieľom tejto štúdie má byť odhad výskytu zlyhania srdca, kardiovaskulárnej morbidity a mortality v prípade pacientov s karcinómom prostaty v porovnaní s celkovou populáciou. Štúdia má ďalej zahŕňať podskupiny pacientov s karcinómom prostaty tak, aby zahŕňala pacientov liečených bikalutamidom a pacientov liečených analógmi LHRH, orchiektómiou a inou hormonálnou liečbou. Výsledky majú byť nahlásené referenčnému členskému štátu a príslušným vnútroštátnym úradom krajín, v ktorých je bikalutamid 150 mg schválený.
- Referenčnému členskému štátu a príslušným vnútroštátnym úradom krajín, v ktorých je bikalutamid 150 mg schválený, sa musí predložiť výsledok štvrtej analýzy údajov o karcinóme prostaty v počiatočnom štádiu.
- Pokiaľ ide o všetkých držiteľov rozhodnutí o registrácii, okrem bežných činností farmakovigilancie by identifikované a potenciálne riziká dôležité pre zvýšené monitorovanie a sledovanie mali zahŕňať:
 - Zlyhanie srdca
 - Zlyhanie pečene
 - Intersticiálne ochorenie pľúc
 - Karcinóm prsníka
 - Hlásenia o gravidite partneriek pacientov užívajúcich bikalutamid.