

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Lastniško ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Danska	Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irska		Vantas	50 mg	Implantat	Subkutana	50 mg
Nemčija		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irska	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutana	50 mg
Irska		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irska	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutana	50 mg
Italija		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irska	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutana	50 mg
Španija		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irska	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutana	50 mg
Združeno kraljestvo (Velika Britanija)		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irska	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutana	50 mg

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA VANTAS (glejte Dodatek I)

V svojih zgodnjih stadijih je rak prostate odvisen od androgena, moškega spolnega hormona. Kasneje v kliničnem poteku postane pri svojem razvoju neodvisen od androgena in neodziven na hormonsko zdravljenje. Vendar pa rak prostate tudi v stadiju, ko je neodvisen od moškega spolnega hormona, po vsej verjetnosti vsebuje podskupine celic, ki ostajajo odvisne od tega hormona. Na osnovi teh omejenih podatkov je trenutno veljaven standard zdravljenja pri raku prostate, ki ni odvisen od moškega spolnega hormona, neprekinjena supresija moškega spolnega hormona. V preteklosti so supresijo testosterona dosegli z obojestransko orhiektomijo (kirurško kastracijo). V zadnjih dveh desetletjih so ablacijo moškega spolnega hormona dosegali z vbrizgavanjem dolgo delujočih agonistov hormona za sproščanje luteinizirajočega hormona (LH-RHa-ji). Načeloma je pomembno doseči najmanjše možne koncentracije testosterona v serumu, da bi ADT čim manj spodbujal celice raka prostate. Koncentracije testosterona v serumu, ki ustrezajo ravnom po kastraciji, so bile določene na manj kot 50 ng/dl (1,7 nmol/l), ob upoštevanju znanih odstopanj vrednosti v referenčnih laboratorijih. Doseganje ravni testosterona, ki so enake kot po kastraciji, je sprejemljiva nadomestna končna točka pri zdravljenju na hormone občutljivega raka prostate v naprednem stadiju in ki se lahko izrazi kot manj bolečin zaradi kostnih metastaz, izboljšanje pretoka urina in v nekaterih primerih tudi upočasnitev napredovanja tumorja, čeprav jasnega izboljšanja stopnje preživetja ni bilo mogoče dokazati. Ablacija moškega spolnega hormona se šteje za paliativno zdravljenje. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je poleg tega po znanstvenem priporočilu Delovne skupine za znanstveno svetovanje (SAWP) sprejel zmanjšanje ravni testosterona na enake kot pri kastriranih osebah za veljaven nadomestek za klinično učinkovitost pri napredovalem stadiju raka prostate. Zato je dokumentirana farmakološka končna točka za testosteron v serumu < 50 ng/dl, ki je bila dokumentirana za zdravilo Vantas v študijah 302, 301 in poleg tega tudi v dolgotrajnem podaljšku študije 301, sprejemljiva primarna končna točka učinkovitosti pri raku prostate v napredovalem stadiju.

Zaradi 98–100 % učinkovitosti nižanja ravni testosterona so nadaljnje aktivne primerjalne študije odvečne in nepotrebne. Uporabili bi lahko tudi drugo vrsto agonista LHRH, vendar pa bi bilo to odveč, če upoštevamo meta-analizo, ki jo je predložil vlagatelj. Orhidektomija ni sprejemljiva, če so na voljo reverzibilne metode, metoda z DES je zastarela, nesteroidni antiandrogen pa je lahko manj učinkovit, če se ga uporablja kot monoterapijo.

Zbirka podatkov o varnosti je na prvi pogled omejena, vendar pa niti nadzor po uvedbi zdravila na trg v Ameriki niti preizkušanja niso razkrila nobenih nepričakovanih varnostnih zadržkov. Podatki iz dolgotrajnega podaljška študije 301 govorijo v prid varnosti na dolgi rok pri bolnikih, ki se z zdravilom Vantas zdravijo že dve leti ali dlje. Pri tem je treba razlikovati med varnostnimi vidiki zdravljenja s supresijo moškega spolnega hormona na splošno in (lokalno) varnostjo zdravila. Varnost supresije moškega spolnega hormona je dobro znana, tako da nadaljnje informacije o varnosti zdravila niso potrebne. Lokalna varnost zdravila Vantas je bila raziskana v zadostni meri, tako da nadaljnje primerjalne študije niso potrebne. Sprejet je bil predlog vlagatelja/imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da v načrt za obvladovanje tveganja vključi pet vprašanj o varnosti z vidika farmakovigilance (dve se nanašata zlasti na edinstveno formulacijo zdravila Vantas, medtem ko ostala tri spadajo med učinke razreda: izključitve, celulitis, začetni dvig koncentracije testosterona (flare), osteoporoza in podaljšanje QT intervala).

CHMP se v zaključku strinja, da odgovori, predloženi s strani vlagatelja, kažejo, da so omenjena vprašanja rešena. Zdravilo Vantas je nov agonist LHRH iz farmakološkega razreda, ki je bil za zdravljenje raka prostate v napredovalem stadiju vpeljan pred več kot 20 leti. Ni indikacij, da bi bil kateri koli od članov tega razreda drugačen z vidika učinkovitosti in varnosti, kar velja tudi za zdravilo Vantas. Podatki *dolgotrajnega podaljška študije 301*, ki se nanašajo na učinkovitost in varnost, podpirajo tako dolgotrajno učinkovitost kot varnost pri bolnikih, ki prejemajo paliativno zdravljenje

raka prostate v napredovalem stadiju s histrelinskimi vsadki že dve leti ali dlje. CHMP zahteva vključitev petih vprašanj varnosti z vidika farmakovigilance v načrt za obvladovanje tveganja, kot je predlagal vlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in kot so opisana zgoraj.

CHMP je priporočilodobritev dovoljenja za promet z zdravilom, za katerega so bile končne različice Povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in Navodila za uporabo dosežene med postopkom koordinacijske skupine, kot je omenjeno v Dodatku III za zdravilo Vantas.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so zadnje različice, ki so bile pripravljene v postopku koordinacijske skupine.