

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM A SIL LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, CESTY
PODÁNÍ, ŽADATELŮ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH
STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Rakousko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Nizozemsko	Bicalutamid-TEVA 150 mg- Filmdabletten	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno Česká republika		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno Česká republika	Bicamid-GRY 150 mg Filmdabletten	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Švédsko	Bicalutamid TEVA	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemsko	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1 92936 Paris La Défense cedex 12 Francie	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemsko	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο diskia	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, Maďarsko	Bicalutamid-Teva	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Itálie	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Zadatel</u>	<u>Název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Lotyšsko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemsko	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemsko	Bicalutamide -Teva 150 mg plėvele dengtos tabletės	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem Nizozemsko	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Švédsko	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno Česká republika		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3 2740-264 Porto Salvo Portugalsko	Bicalutamida Teva	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovensko		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno Česká republika	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemsko	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete			
Švédsko		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno Česká republika	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Velká Británie		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno Česká republika	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH BICALUTAMID 150 mg

Bicalutamid, 150 mg, potahované tablety (Ingers Industrial Solutions s.r.o.), jsou generickým přípravkem, který obsahuje účinnou látku bicalutamid. Bicalutamid je perorální antiandrogen, který se používá k léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty jako bezprostřední léčbě, a to buď samostatně, nebo jako doplněk k léčbě pomocí radikální prostatektomie či radioterapie.

Žadatel podal v několika členských státech žádost o udělení rozhodnutí o registraci prostřednictvím postupu vzájemného uznávání, přičemž referenčním členským státem je Česká republika. V důsledku výhrad, které vneslo Německo a které se týkaly potenciálně závažného rizika pro veřejné zdraví vzhledem k poměru přínosu a rizik tohoto přípravku, byl zahájen postup předložení záležitosti k posouzení na základě článku 29. Bioekvivalence referenčního a testovaného přípravku byla prokázána v dostatečné míře a v tomto řízení nebyla zpochybněna.

Posuzovací řízení podle článku 29 pro přípravek Bicaluplex se vztahuje k poměru přínosu a rizik u obou indikací: léčby lokálně pokročilého karcinomu prostaty a monoterapie včasné léčby nebo jako doplněk k léčbě pomocí radioterapie či radikální prostatektomie u pacientů s karcinomem prostaty.

Výbor vzal v potaz posuzovací řízení týkající se přípravku Casodex (bicalutamid 150 mg) podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující bicalutamid a dospěl k závěru, že bicalutamid 150 mg je v léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty účinný. Výbor CHMP však usoudil, že terapeutická indikace by se měla omezit na: „Bicalutamid 150 mg je určen k samostatné léčbě nebo jako doplněk léčby pomocí radikální prostatektomie či radioterapie u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty s vysokým rizikem progresu onemocnění.“ Výbor CHMP rovněž dospěl k závěru, že nelze vyloučit potenciální souvislost mezi užíváním bicalutamidu 150 mg a selháním srdce, a proto usoudil, že je třeba dále zkoumat kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost. Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosu a rizik léčivých přípravků obsahujících bicalutamid 150 mg ve schválené omezené indikaci je příznivý.

Výbor CHMP na základě těchto závěrů usoudil, že generický přípravek Bicalutamid, 150 mg, potahované tablety (Ingers Industrial Solutions s.r.o.), je přijatelný pro registraci na základě pozitivního poměru přínosu a rizik přípravků obsahujících bicalutamid 150 mg, který vyplynul z nedávného posuzovacího řízení podle článku 31 pro přípravek Casodex.

Výbor CHMP proto doporučil zachovat rozhodnutí o registraci pro veškeré léčivé přípravky a vydat rozhodnutí o registraci pro veškeré žádosti uvedené v příloze I stanoviska v souladu s úpravami příslušných částí souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací uvedených v příloze III stanoviska.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Platný souhrn údajů o přípravku je konečnou verzí získanou v průběhu postupu koordinační skupiny s následujícími úpravami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bicaluplex 150 mg tablety je indikován buď jako samostatná léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii či radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty a vysokým rizikem progresu (viz bod 5.1).

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anti-androgeny, ATC kód: L02BB03

Bikalutamid je nesteroidní anti-androgen bez jiné endokrinní aktivity. Váže se na receptory pro androgeny, aniž by aktivoval expresi genů, a tak inhibuje androgenní stimulaci. Důsledkem inhibice je regrese tumoru prostaty. Přerušení léčby může mít u některých pacientů za následek syndrom z vysazení anti-androgenu.

Bikalutamid je racemát a anti-androgenní účinek má téměř výlučně jeho (R)-enantiomer.

Bylo studováno podávání bikalutamidu v dávce 150 mg při léčbě lokalizovaného (T1-T2, N0 nebo NX, M0) nebo lokálně pokročilého (T3-T4, jakékoli N, M0; T1-T2, N+, M0) karcinomu prostaty bez metastáz metodou kombinované analýzy, zahrnující 3 placebem kontrolované dvojitě zaslepené studie, jichž se zúčastnilo 8113 pacientů. V těchto studiích byl lék podáván jako bezprostředně nasazená hormonální léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii (zejména ozařování externím svazkem). Při sledování s mediánem 7,4 roku byla u 27,4 % pacientů léčených bikalutamidem a u 30,7 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo, zjištěna objektivní progresse onemocnění.

Snížení rizika objektivní progresse onemocnění bylo pozorováno ve většině skupin pacientů, nejzřetelnější však bylo u skupin s nejvyšším rizikem progresse. Proto se ošetřující lékař může rozhodnout, že optimální strategií pro pacienta s nízkým rizikem progresse onemocnění, zejména při možnosti adjuvantního podávání po radikální prostatektomii, může být odložení hormonální terapie až do objevení známek, že onemocnění progreduje.

Při sledování s mediánem doby 7,4 roku a mortalitou 22,9 % (HR = 0,99; 95% interval spolehlivosti 0,91 až 1,09) nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkovém přežití. Při analýze podskupin pacientů však byly pozorovatelné určité trendy.

Přežití bez progresse a celkové údaje o přežití pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním jsou shrnuty v následujících tabulkách:

Tabulka 1

Přežití bez progresse u lokálně pokročilého onemocnění podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Události (%) u pacientů užívajících Bikalutamid	Události (%) u pacientů užívajících placebo	Poměr rizika (95% interval spolehlivosti)
Čekání a sledování	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 až 0,73)
Radioterapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 až 0,78)
Radikální prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 až 0,91)

Tabulka 2:

Celkové přežití u lokálně pokročilého onemocnění podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Úmrtí (%) u pacientů užívajících Bikalutamid	Úmrtí (%) u pacientů užívajících placebo	Poměr rizika (95% interval spolehlivosti)
Čekání a sledování	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 až 1,01)
Radioterapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 až 0,95)
Radikální prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 až 1,39)

U pacientů s lokalizovaným onemocněním při podávání bikalutamidu v monoterapii nebyly pozorovány významné rozdíly v přežití bez progresu. U těchto pacientů byl rovněž pozorován trend k nižšímu přežití oproti pacientům užívajícím placebo (HR=1,16, 95% CI 0,99 až 1,37). Vzhledem k těmto skutečnostem není považován poměr rizik a léčebného prospěchu při užívání bikalutamidu u této skupiny pacientů za příznivý.

Účinnost podávání bikalutamidu v dávce 150 mg v léčbě pacientů s místně pokročilým karcinomem prostaty bez metastáz, u kterého byla indikována primární léčba hormony, byla vyhodnocena zvlášť pomocí metaanalýzy dvou studií, zahrnujících 480 dříve neléčených pacientů s karcinomem prostaty bez metastáz (M0). Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v přežití (HR=1,05 (CI=0,81-1,36), p=0,669) nebo v časovém intervalu do progresu (HR=1,20 (CI 0,96-1,51), p=0,107) mezi skupinami léčenými bikalutamidem v dávce 150 mg a skupinou léčenou kastrací. Pokud jde o kvalitu života, byl pozorován obecný trend ve prospěch 150 mg bikalutamidu oproti kastraci; v podskupině, která poskytla uvedené údaje, byla zjištěna signifikantně vyšší sexuální apetence (p=0,029) a zdatnost (p=0,046).

Kombinovaná analýza 2 klinických studií, zahrnujících 805 dříve neléčených pacientů s metastatickým prostatickým karcinomem s očekávanou mortalitou 43 %, prokázala, že léčba bikalutamidem v dávce 150 mg je méně účinná než kastrace, pokud jde o dobu přežití (HR = 1,30 [interval spolehlivosti 1,04 – 1,65]). Odhadovaný rozdíl je 42 dnů, zatímco střední doba přežití je 2 roky.

OZNAČENÍ NA OBALU

Platné označení je konečnou verzí získanou v průběhu postupu koordinační skupiny.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Platná příbalová informace je konečnou verzí získanou v průběhu postupu koordinační skupiny s následujícími úpravami.

1. CO JE BIKALUTAMID A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Bikalutamid patří do skupiny anti-androgenů. Anti-androgeny působí proti účinku androgenů (mužských pohlavních hormonů).

Bikalutamid je používán u dospělých mužů k léčbě rakoviny prostaty bez metastáz u pacientů, pro které kastrace nebo jiná léčba není indikována nebo není přijatelná.

Přípravek může být používán v kombinaci s radioterapií nebo operací prostaty v rámci programu časně léčby.

PŘÍLOHA IV
PODMÍNKY UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PODMÍNKY UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Příslušné vnitrostátní úřady koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili následující podmínky:

- Vedle běžných činností v rámci farmakovigilance by zjištěná a potenciální rizika, která je třeba intenzivněji sledovat, měla zahrnovat selhání srdce, selhání jater, intersticiální plicní onemocnění, karcinom prsu a zprávy týkající se těhotenství partnerek pacientů užívajících bicalutamid.