

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N),
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) ANTRAGSTELLER(S), DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

| <u>Mitgliedstaat</u> | <u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> | <u>Antragsteller</u> | <u>Name</u> | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u> | <u>Art der Anwendung</u> |
|-----------------------|---|---|--|---------------|-------------------------|--------------------------|
| Österreich | | Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Niederlande | Bicalutamid-TEVA 150 mg- Filmtabletten | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Tschechische Republik | Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a, 617 00 Brno, Tschechische Republik | | Bicaluplex 150 mg | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Deutschland | | Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a, 617 00 Brno, Tschechische Republik | Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Dänemark | | TEVA Sweden AB PO Box 1070, SE - 25110 Helsingborg Schweden | Bicalutamid TEVA | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Estland | | Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Niederlande | Bicalutamide-TEVA | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Frankreich | | TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12, Frankreich | Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Griechenland | | Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Niederlande | Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο diskia | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Ungarn | | TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72, Budapest, H-1074, Ungarn | Bicalutamid-Teva | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |

| <u>Mitgliedstaat</u> | <u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> | <u>Antragsteller</u> | <u>Name</u> | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u> | <u>Art der Anwendung</u> |
|----------------------|--|--|--|---------------|-------------------------|--------------------------|
| Italien | | TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano, Italien | Bicalutamide TEVA 150 mg comprese rivestite con film | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Lettland | | Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Niederlande | Bicalutamide-TEVA | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Litauen | | Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Niederlande | Bicalutamide -Teva 150 mg plėvele dengtos tabletės | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Niederlande | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem, Niederlande | Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Norwegen | | TEVA Sweden AB PO Box 1070, SE - 25110 Helsingborg, Schweden | Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Polen | Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Tschechische Republik | | Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Portugal | | TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo, Portugal | Bicalutamida Teva | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Slowakische Republik | | Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Tschechische Republik | Bicalutamid-Teva 150 mg | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |

| <u>Mitgliedstaat</u> | <u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> | <u>Antragsteller</u> | <u>Name</u> | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u> | <u>Art der Anwendung</u> |
|---------------------------|---|--|---|---------------|-------------------------|--------------------------|
| Slowenien | | Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Niederlande | Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Schweden | | Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Tschechische Republik | Lansoprazol TEVA 150 mg enterokapslar, hårda | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |
| Vereinigtes Königreich | | Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Tschechische Republik | Bicalutamide 150 mg Film- coated Tablets | 150 mg | Filmtablette | Zum Einnehmen |

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE BICALUTAMID 150 mg ENTHALTEN

Bicalutamid 150 mg Filmtabletten (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) sind Generika, die Bicalutamid als arzneilich wirksamen Bestandteil enthalten. Bicalutamid ist ein orales Antiandrogen, das bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zur Soforttherapie entweder allein oder begleitend zur radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie angewendet wird.

Der Antragsteller beantragte eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in mehreren Mitgliedstaaten gemäß dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, in dem die Tschechische Republik der Referenzmitgliedstaat (RMS) war. Das Verfahren gemäß Artikel 29 wurde eingeleitet, weil Deutschland Bedenken wegen des potenziellen ernstzunehmenden Risikos für die öffentliche Gesundheit aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieses Arzneimittels vorbrachte. Die Bioäquivalenz zwischen dem Referenz- und den Prüfartzneimitteln war hinreichend nachgewiesen und wurde in diesem Verfahren nicht in Frage gestellt.

Das Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 für Bicaluplex betrifft das Nutzen-Risiko-Verhältnis beider Anwendungsgebiete: Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und Frühbehandlung als Monotherapie oder zusätzlich zur Strahlentherapie oder radikalen Prostatektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom.

Der Ausschuss gelangte unter Berücksichtigung des Befassungsverfahrens für Casodex (Bicalutamid 150 mg) gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel, die Bicalutamid enthalten, zu dem Schluss, dass Bicalutamid 150 mg in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wirksam ist, das Anwendungsgebiet jedoch beschränkt werden sollte auf: „Bicalutamid 150 mg ist angezeigt als Monotherapie oder als adjuvante Therapie zusätzlich zur radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit hohem Risiko für eine Krankheitsprogression.“ Der CHMP kam außerdem zu dem Schluss, dass ein potenzieller Zusammenhang zwischen der Anwendung von Bicalutamid 150 mg und Herzinsuffizienz nicht auszuschließen ist und daher weitere Studien zur Untersuchung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erforderlich sind. Der CHMP kam zu dem Ergebnis, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Bicalutamid 150 mg enthalten, in der vereinbarten eingeschränkten Indikation günstig ist.

Aufgrund dieser Schlussfolgerungen hielt der CHMP die Zulassung von generischen Bicalutamid 150 mg Filmtabletten (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) in Anbetracht des vor kurzem im Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 für Casodex festgestellten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln, die Bicalutamid 150 mg enthalten, für akzeptabel.

Daher empfahl der CHMP, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I des Gutachtens aufgeführten Arzneimittel aufrechtzuerhalten und Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I aufgeführten Anträge zu erteilen, nach Maßgabe der Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage, die in Anhang III des Gutachtens enthalten sind.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG
UND
GEBRAUCHSINFORMATION**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Als gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) ist die endgültige Fassung zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurde mit den folgenden Änderungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bicaluplex 150 mg Tabletten werden bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostata-karzinomen mit hohem Progressionsrisiko als Monotherapie oder zusätzlich zu einer Radiotherapie oder radikalen Prostataektomie angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Androgen, ATC-Code: L02BB03.

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Anti-Androgen ohne andere endokrinen Wirkungen. Es bindet an den androgenen Rezeptor ohne Aktivierung der Gen-Expression und verhindert daher die Androgen-Stimulation. Die Hemmung führt zu einem Rückgang des Prostatumors. Die Beendigung der Behandlung kann bei einigen Patienten zu Antiandrogenen Absetzerscheinungen führen.

Bicalutamid liegt als Racemat vor, dem (R)-Enantiomer, welches die größte antiandrogene Wirkung besitzt.

Die Wirksamkeit von Bicalutamid 150 mg bei der Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem (T1-T2, NO oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3-T4, jedes N, M0; T1-T2, N*, M0) nicht-metastasiertem Prostatakarzinom wurde in einer Kombinationsanalyse der Ergebnisse dreier klinischer, placebokontrollierter Doppelblindstudien mit 8113 Patienten gezeigt, in denen Bicalutamid als sofortige Hormontherapie oder als adjuvante Behandlung nach radikaler Prostataektomie oder Strahlentherapie (vorausgehende äußerliche Strahlentherapie) gegeben wurde. Nach medianer Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren zeigten 27,4% aller mit Bicalutamid behandelten Patienten und 30,7% der mit Bicalutamid beziehungsweise Placebo behandelten Patienten objektive Anzeichen einer Progression der Erkrankung.

Die Abnahme der objektiven Progression der Erkrankung wurde in den meisten Patientengruppen beobachtet, sie war jedoch bemerkenswerter Weise in der Gruppe mit dem höchsten Progressionsrisiko am größten. Daher kann der behandelnde Arzt entscheiden, daß die optimale Behandlungsstrategie bei Patienten mit einem niedrigen Risiko der Progression der Erkrankung, speziell bei der adjuvanten Nachbehandlung nach einer radikalen Prostataektomie, ein Aufschub der Hormonbehandlung bis zum Auftreten der Anzeichen einer Progression ist.

Ein Unterschied in der Gesamtüberlebensrate während der medianen Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren konnte nicht festgestellt werden, die Mortalität lag bei 22,9% (HR=0,99; 95% Konfidenzintervall 0,91-1,09). Jedoch zeigte eine Analyse der Untergruppen der Studien bestimmte Tendenzen.

Das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 1

Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittenem Karzinom unterteilt nach Untergruppen

| Untersuchte Gruppe | Ereignisse (%) bei Bicalutamid-Patienten | Ereignisse (%) bei Placebo -Patienten | –Hazard ratio (95 % CI) |
|--------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------|
| Watchful waiting | 193/335 (57.6) | 222/322 (68.9) | 0.60 (0.49 to 0.73) |
| Radiotherapie | 66/161 (41.0) | 86/144 (59.7) | 0.56 (0.40 to 0.78) |
| Radikale Prostataektomie | 179/870 (20.6) | 213/849 (25.1) | 0.75 (0.61 to 0.91) |

Tabelle 2

Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenem Karzinom unterteilt nach Untergruppen

| Untersuchte Gruppe | Todesfälle (%)bei Bicalutamid-Patienten | Todesfälle (%)bei Placebo -Patienten | Hazard ratio (95% CI) |
|--------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------|
| Watchful waiting | 164/335 (49.0) | 183/322 (56.8) | 0.81 (0.66 to 1.01) |
| Radiotherapie | 49/161 (30.4) | 61/144 (42.4) | 0.65 (0.44 to 0.95) |
| Radikale Prostataektomie | 137/870 (15.7) | 122/849 (14.4) | 1.09 (0.85 to 1.39) |

Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid in Monotherapie erhielten, konnte kein Unterschied bezüglich der progressionsfreien Überlebensdauer festgestellt werden. Diese Patienten tendierten sogar eher zu einer geringeren Überlebensrate als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (HR=1,16, 95% CI 0.99 bis 1,37). Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bicalutamid bei dieser Patientengruppe als ungünstig eingestuft.

Die Effektivität von Bicalutamid 150 mg in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Metastasen, bei denen eine Erstbehandlung mit Hormonen angezeigt war, wurde separat über eine Metaanalyse zweier Studien ausgewertet, die 480 Patienten mit Prostatakarzinom ohne Metastasen umfaßte (M0), die zuvor nicht behandelt worden waren. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Sterblichkeit (HR= 1.05 (CI=0,81-1,36),p=0,669) oder dem Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung (HR=1,20 (CI=0,96-1,51), p=0,107) zwischen der Gruppe, die mit 150 mg Bicalutamid behandelt worden war, und der Gruppe, bei der eine Kastration durchgeführt worden war, festgestellt werden. Eine generelle Tendenz unter Berücksichtigung der Lebensqualität zu Gunsten von 150 mg Bicalutamid im Vergleich zur Kastration wurde beobachtet; die Untergruppen, von denen diese Daten stammen, zeigten ein signifikant höheres sexuelles Verlangen (p=0,029) und Fitness (p=0,046).

Eine Kombinationsanalyse zweier klinischer Studien, die 805 unbehandelte Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom einschlossen und die eine Sterblichkeit von 43% erwarten ließ, zeigte, daß die Behandlung mit Bicalutamid weniger effektiv für die Überlebenszeit ist als die Kastration (HR=1,30 Zufallsintervall 1,04-1,65). Der geschätzte Unterschied beläuft sich auf 42 Tage wobei die Hauptüberlebenszeit 2 Jahre beträgt.

ETIKETTIERUNG

Als gültige Etikettierung ist die endgültige Fassung zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurde.

GEBRAUCHSINFORMATION

Als gültige Packungsbeilage ist die endgültige Fassung zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurde mit den folgenden Änderungen.

1. WAS IST BICALUTAMID UND ZUGEHÖRIGE PRODUKTNAMEN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Bicalutamid gehört zur Gruppe der Anti-Androgene. Antiandrogene hemmen die Wirkung von Androgenen (männliche Sexualhormone).

Bicalutamid wird angewendet bei erwachsenen Männern zur Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms, wenn operative Kastration oder andere Formen der Behandlung nicht angezeigt oder inakzeptabel sind.

Es kann in Kombination mit Radiotherapie oder Prostataoperation in frühen Behandlungsstadien eingesetzt werden.

ANHANG IV

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die zuständigen nationalen Behörden tragen, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat (RMS), Sorge dafür, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

- Zusätzlich zu den routinemäßigen Pharmakovigilanz-Aktivitäten sollte besonderes Augenmerk gelegt werden auf die verstärkte Überwachung und Nachbeobachtung im Hinblick auf die identifizierten und potenziellen Risiken Herzinsuffizienz, Leberversagen, interstitielle Lungenerkrankung, Brustkrebs sowie die Berichte über Schwangerschaft bei Partnerinnen von Patienten, die Bicalutamid einnehmen.