

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНАТА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВОТО НА
ЛЕКАРСТВЕНОТО ВЕЩЕСТВО В ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, НАЧИН НА
ПРИЛОЖЕНИЕ, ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РЕЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ
ЧЛЕНКИ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ**

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име</u>	<u>Количество (активно вещество в дозова единица/обем/маса, като%)</u>	<u>Лекарстве на форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Холандия	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Чехия	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Република Чехия		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Германия		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Република Чехия	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Дания		TEVA Sweden AB PO Box 1070, SE - 25110 Helsingborg, Швеция	Bicalutamid TEVA	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Естония		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Холандия	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Франция		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 Франция	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Гърция		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Холандия	Bicalutamide Teva 150 mg Ερικαλυμμένα με λεπτό υμένιο diskia	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Унгария		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72,	Bicalutamid-Teva	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявитель</u>	<u>Име</u>	<u>Количество (активно вещество в дозова единица/обем/маса, като%)</u>	<u>Лекарстве на форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
		Budapest, H-1074, Унгария				
Италия		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano, Италия	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Латвия		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Холандия	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Литва		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Холандия	Bicalutamide -Teva 150 mg plèvele dengtos tabletès	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Холандия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem Холандия	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Норвегия		TEVA Sweden AB PO Box 1070, SE - 25110 Helsingborg Швеция	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Филмирана таблетка	перорално приложение
Полша	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Република Чехия		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име</u>	<u>Количество (активно вещество в дозова единица/обем/маса, като%)</u>	<u>Лекарстве на форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Португалия		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo, Португалия	Bicalutamida Teva	150 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Словакия		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Република Чехия	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Словения		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Холандия	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Швеция		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Република Чехия	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Великобритания		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, Република Чехия	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ БИКАЛУТАМИД 150 mg

Bicalutamide 150 mg филмирани таблетки (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) е генеричен препарат, съдържащ бикалутамид като активно вещество. Bicalutamide е орален анти-андроген, използван при лечението на рак на простатата в първичен стадий като непосредствена терапия самостоятелно или като адювант при лечение с радикална простатектомия или радиотерапия.

Заявителят е подал заявление за издаване на разрешение за употреба в няколко страни членки чрез процедура за взаимно признаване с Чешката република като референтна държава-членка. Поради опасения от страна на Германия относно потенциалния сериозен риск за общественото здраве предвид съотношението полза/риск на този продукт, съгласно член 29 започва процедура по отнасяне. Биеквивалентността между референтните и изпитваните продукти е доказана достатъчно добре и не е поставена под въпрос при това отнасяне.

Обхватът на отнасянето на Bicaluplex съгласно член 29 засяга съотношението полза/риск и за двете показания: лечение на рак на простатата в първичен стадий и монотерапия в ранното лечение или като адювант при лечение с радиотерапия или радикална простатектомия при пациенти с рак на простатата.

Като взе предвид процедурата по отнасяне на Casodex (бикалутамид 150 mg), извършена съгласно член 31 на Директива 2001/83/ЕО за медицинските продукти, съдържащи бикалутамид, Комитетът стига до заключението, че бикалутамид 150mg е ефективен при лечението на рак на простатата в първичен стадий; все пак СНМР счита, че терапевтичните показания трябва да бъдат ограничени до: „бикалутамид 150 mg е показан или като монотерапия, или като адювант при радикална простатектомия или радиотерапия при пациенти с рак на простатата в първичен стадий, при които има висок риск от прогресиране на заболяването“. СНМР заключава също така, че не може да се изключи потенциална връзка между употребата на бикалутамид 150 mg и сърдечна недостатъчност и следователно счита, че остава необходимостта от допълнително проучване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртността. СНМР заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи бикалутамид 150 mg, е благоприятно при ограничените показания, за които е постигнато съгласие.

Въз основа на тези заключения СНМР счита, че генеричният лекарствен продукт Bicalutamide 150 mg филмирани таблетки (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) може да се допусне за регистрация въз основа на положителното съотношение полза/риск на продуктите, съдържащи бикалутамид 150 mg, които наскоро са оценени в отнасянето за Casodex съгласно член 31.

Поради това СНМР препоръчва да бъдат запазени разрешенията за употреба за всички лекарствени продукти и да бъде издадено разрешение за употреба на всички заявления, посочени в Приложение I на становището съгласно измененията в съответните раздели на Кратката характеристика на продукта и листовката, изложени в Приложение III на становището.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Валидната понастоящем Кратка характеристика на продукта е окончателният текст, постигнат по време на процедурата на Координационната група със следното предложение за изменения.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Bicaluplex 150 mg таблетки е показан като монотерапия или като адювантна терапия с радикална простатектомия или радиотерапия при пациенти с локално авансирал карцином на простатната жлеза и с висок риск от прогресия на заболяването. (вж. т.5.1)

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиандрогени, АТС код: L02BB03

Bicalutamide е нестероиден антиандроген без ендокринна активност. Свързва се с андрогеновите рецептори без да активира генна експресия и по този начин инхибира андрогенната стимулация. Инхибицията води до регресия на простатните тумори. Прекъсване на лечението може да доведе до синдром на отнемане по отношение на антиандрогените при някои пациенти.

Бикалутамид представлява рацемична смес, (R)-енантиомерът от която притежава по-изразена антиандрогенна активност.

Бикалутамид 150 mg е проучван за лечение при пациенти с локализиран (T1 – T2, N0 или NX, M0) или локално авансирал (T3-T4, някои случаи на N, M0; T1-T2, N+, M0) карцином на простатната жлеза без метастази, в комбиниран анализ на 3 плацебо контролирани двойно-слепи проучвания, проведени при 8113 пациенти, където продуктът е прилаган като непосредствена хормонална терапия или като допълнение към радикална простатектомия или радиотерапия. След проследяване средно 7,4 години, 27,4% от всички пациенти на бикалутамид и 30,7% от тези на плацебо са били с обективизирана прогресия на заболяването.

Намаляване на риска от обективна прогресия на заболяването е наблюдаван сред повечето групи пациенти, но с най-висока степен на достоверност – при тези с най-висок риск от прогресия на заболяването. Затова клиницистите може да решат, че оптималната медицинска стратегия при пациенти с нисък риск от прогресия при определяне на адювантната терапия след радикална простатектомия е да се отсрочи хормоналната терапия до появата на признаци за прогресия на заболяването.

По време на 7,4 годишният период на проследяване не са наблюдавани разлики в общата преживяемост при 22,9% смъртност (HR = 0,99, 95% доверителен интервал 0,91 до 1,09). Все пак по време на експлораторен анализ на подгрупите станаха видни известни тенденции.

Данните за преживяемост, свободна от прогресия и общата преживяемост за пациенти с локално авансирал карцином са обобщени в следните таблици:

Таблица 1:

Преживяемост без прогресия при локално авансирало заболяване по терапевтична подгрупа

Анализирана популация	Събития (%) при пациентите на бикалутамид	Събития (%) при пациентите на плацебо	Коефициент на риск (95% ДИ)
Под наблюдение без непосредствено лечение	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 до 0,73)

Радиотерапия	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 до 0,78)
Радикална простатектомия	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 до 0,91)

Таблица 2:

Обща преживяемост при локално авансирало заболяване по терапевтична подгрупа

Анализирана популация	Смърт (%) при пациентите на бикалутамид	Смърт (%) при пациентите на плацебо	Коефициент на риск (95% ДИ)
Под наблюдение без непосредствено лечение	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 до 1,01)
Радиотерапия	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 до 0,95)
Радикална простатектомия	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 до 1,39)

При пациентите с локализирано заболяване, получаващи бикалутамид като монотерапия няма значими разлики в преживяемостта без прогресия на заболяването. При тях е налице известна тенденция към скъсяване на преживяемостта, спрямо групата на плацебо (HR=1,16, 95% CI 0,99 до 1,37). От тази гледна точка съотношението риск-полза не се приема за благоприятно при тази група пациенти.

Ефективността на бикалутамид 150 mg при лечението на болни с локално авансирал простатен карцином без метастази, при които е било показано първично лечение с хормони, е оценена посредством мета-анализ по отделно, в две клинични проучвания, включващи 480 пациенти с карцином на простатната жлеза без метастази (M0), които не са били лекувани предварително. Между двете групи, лекувани с бикалутамид 150 mg или с кастрация не са установени съществени разлики в преживяемостта (HR=1,05 (CI=0,81-1,36), p=0,669) или в периода до прогресията (HR=1,20 (CI 0,96-1,51), p=0,107). Наблюдавана е тенденция към по-добро качество на живот при болните на бикалутамид 150 mg в сравнение с тези, подложени на кастрация; подгрупите, които дават тези данни показват значително по-висок сексуален афинитет (p=0,029) и общо физическо състояние (p=0,046).

Комбинираният анализ на две клинични проучвания обхващащи общо 805 пациенти с метастазирал карцином на простатната жлеза, които не са били лекувани предварително и с очаквана смъртност 43 %, показва че лечението с бикалутамид 150 mg е по-малко ефикасно от кастрацията по отношение на преживяемост (HR = 1,30 [доверителен интервал 1,04 – 1,65]). Изчислената разлика е 42 дни при средна преживяемост 2 години.

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Валидната понастоящем Опаковка е окончателният текст, постигнат по време на процедурата на Координационната група.

ЛИСТОВКА

Валидната понастоящем Листовка е окончателният текст, постигнат по време на процедурата на Координационната група със следното предложение за изменения.

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА BICALUTAMIDE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Бикалутамид принадлежи към групата на антиандрогените. Антиандрогените действат срещу ефектите на андрогените (мъжки полови хормони).

Бикалутамид се използва при възрастни мъже за лечение на карцином на простатната жлеза без метастази, когато кастрацията или други методи на лечение са неподходящи.

Може да се използва в комбинация с радиотерапия или хирургична интервенция в началните терапевтични програми.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Координирано с референтната държава-членка националните компетентни органи трябва да гарантират, че следните условия се изпълняват от притежателите на разрешение за употреба:

- В допълнение към рутинните дейности по фармакологична бдителност към идентифицираните и потенциални рискове, изискващи интензивен мониторинг и проследяване, трябва да се включат сърдечна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, интерстициално белодробно заболяване, рак на гърдата и данни за бременност при партньорки на пациенти, приемащи бикалутамид.