

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederlandene	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tjekkiske republik	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a, 617 00 Brno Tjekkiske republik		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tyskland		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a, 617 00 Brno Tjekkiske republik	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Sverige	Bicalutamid TEVA	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Estland		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederlandene	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Frankrig		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1 92936 Paris La Défense cedex 12, Frankrig	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederlandene	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Ungarn		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, Ungarn	Bicalutamid-Teva	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Italien	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Letland		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederlandene	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Litauen		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederlandene	Bicalutamide -Teva 150 mg plèvele dengtos tabletès	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Nederlandene		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Nederlandene	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Norge		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Sverige	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Polen	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a, 617 00 Brno Tjekkiske republik		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edificio 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo, Portugal	Bicalutamida Teva	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovakien		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a, 617 00 Brno Tjekkiske republik	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovenien		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederlandene	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a, 617 00 Brno Tjekkiske republik	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a, 617 00 Brno Tjekkiske republik	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE BICALUTAMID 150 mg

Bicalutamid, filmovertrukne tabletter, 150 mg (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) er generiske præparater med bicalutamid som aktivt indholdsstof. Bicalutamid er et oralt antiandrogen, der anvendes til umiddelbar behandling af lokal avanceret prostatacancer, enten anvendt alene eller som adjuverende behandling til radikal prostatektomi eller strålebehandling.

Ansøgeren har søgt markedsføringstilladelse i flere medlemsstater gennem den gensidige anerkendelsesprocedure med Tjekkiet som referencemedlemsstat (RMS). En artikel 29-indbringelseprocedure blev indledt som følge af betænkeligheder rejst af Tyskland vedrørende den potentielle alvorlige sundhedsrisiko, der er forbundet med produktets benefit/risk forhold. Bioækvivalensen mellem reference- og testprodukter er tilstrækkeligt dokumenteret og blev ikke draget i tvivl ved henvisningen.

Artikel 29-henvisningen for Bicaluplex vedrører benefit/risk forholdet for begge indikationer: behandling af lokal avanceret prostatacancer og tidlig behandling som monoterapi, og adjuverende behandling til strålebehandling eller radikal prostatektomi ved prostatacancer.

Idet udvalget tog den indbringelse for Casodex (bicalutamid 150 mg) i betragtning, der i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF havde fundet sted for lægemidler indeholdende bicalutamid, konkluderede udvalget, at bicalutamid, 150 mg, er effektivt til behandling af lokal avanceret prostatacancer, men at den terapeutiske indikation bør indskrænkes til følgende: "Bicalutamid, 150 mg, er indiceret til patienter med lokal avanceret prostatacancer med høj risiko for progression af sygdommen, enten som eneste behandling eller som adjuverende behandling til radikal prostatektomi eller strålebehandling". CHMP konkluderede desuden, at det ikke kan udelukkes, at der er sammenhæng mellem brugen af bicalutamid, 150 mg, og hjerteinsufficiens, og fandt det derfor fortsat nødvendigt med yderligere undersøgelser af den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet. CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende bicalutamid, 150 mg, til den godkendte indskrænkede indikation er gunstigt.

På baggrund af disse konklusioner fandt CHMP, at generiske filmovertrukne tabletter indeholdende bicalutamid, 150 mg, (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) kan godkendes til registrering på grundlag af det positive benefit/risk forhold for lægemidler indeholdende bicalutamid, 150 mg, der for nylig blev vurderet ved artikel 31-indbringelsen for Casodex.

CHMP anbefalede derfor opretholdelse af markedsføringstilladelse for alle de lægemidler og udstedelse af markedsføringstilladelse for alle de ansøgninger, der er omhandlet i bilag I til udtalelsen i overensstemmelse med ændringerne af de pågældende afsnit i produktresuméet og indlægssedlen, således som disse fremgår af bilag III til udtalelsen.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

Den gældende tekst til produktresumé er den endelige version der er fastlagt ved behandling i koordinationsgruppen med følgende ændringer.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bicaluplex 150 mg tabletter er indiceret til behandling af lokalt avanceret prostatacancer med høj risiko for sygdomsprogression, enten som behandling alene eller som adjuvant behandling ved radikal prostatektomi eller ved strålebehandling (se afsnit 5.1).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiandrogener, ATC-kode: L02 BB 03

Bicalutamid er et nonsteroidt antiandrogen uden anden endokrin aktivitet. Det binder til en androgenreceptor uden at aktivere genekspression, hvorved det hæmmer den androgene stimulation. Denne hæmning fører til regression af prostatatumorer. Seponering af behandlingen med bicalutamid kan resultere i et ”antiandrogen abstinenssyndrom” hos nogle patienter.

Bicalutamid er et racemat. Den antiandrogene effekt skyldes næsten udelukkende (R)-enantiomeren.

Bicalutamid 150 mg blev undersøgt til behandling af patienter med lokaliseret (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt avanceret (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) ikke-metastaserende prostatacancer i en kombineret analyse af 3 placebokontrollerede dobbeltblinde studier, der omfattede 8113 patienter. Bicaluplex blev givet enten som umiddelbar hormonbehandling eller som adjuvant behandling til radikal prostatektomi eller strålebehandling (primært ekstern stråling). Ved opfølgning efter i median 7,4 år, blev der observeret objektiv sygdomsprogression hos hhv. 27,4 % af alle patienter, som blev behandlet med bicalutamid og hos 30,7 % af alle patienter, som blev behandlet med placebo.

Der blev observeret en reduktion i risikoen for objektiv sygdomsprogression hos de fleste patientgrupper, men den var tydeligst hos de grupper med størst risiko for sygdomsprogression. Derfor kan behandlende læger beslutte, at den optimale medicinske behandling, for en patient med lav risiko for sygdomsprogression særlig ved indsættelse af adjuvant behandling efter radikal prostatektomi, kan være at udsætte hormonal behandling, indtil der opstår tegn på sygdomsprogression.

Der sås ingen generel forskel i overlevelse ved opfølgning efter i median 7,4 år med 22,9 % mortalitet (RR=0,99; 95 % KI 0,91 til 1,09). Ved analyse af patienter i behandlingsundergrupperne var visse overlevelsestendenser dog tydelige.

Progressionsfri overlevelse og total overlevelse for patienter med lokalt avanceret sygdom er vist i de følgende tabeller:

Tabel 1

Progressionsfri overlevelse ved lokalt avanceret sygdom pr. behandlingsundergruppe

Analysepopulation	Tilfælde (%) hos bicalutamidpatienter	Tilfælde (%) hos placebopatienter	Relativ risiko (95 % KI)
Observation (watchful waiting)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 til 0,73)
Strålebehandling	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 til 0,78)
Radikal prostatektomi	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 til 0,91)

Tabel 2

Total overlevelse ved lokalt avanceret sygdom pr. behandlingsundergruppe

Analysepopulation	Dødsfald (%) hos bicalutamidpatienter	Dødsfald (%) hos placebopatienter	Relativ risiko (95 % KI)
Observation (watchful waiting)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 til 1,01)
Strålebehandling	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 til 0,95)
Radikal prostatektomi	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 til 1,39)

For patienter med lokaliseret sygdom, som fik bicalutamid som monoterapi, blev der ikke observeret signifikant forskel i progressionsfri overlevelse. Hos disse patienter sås også en tendens til mindsket overlevelse sammenlignet med placebopatienter (RR=1,16, 95 % KI 0,99 til 1,37). Dette betyder, at risiko-fordele-profilen for brug af bicalutamid, ikke anses for at være fordelagtig for denne gruppe patienter.

Effektiviteten af bicalutamid 150 mg til behandling af patienter med lokalt avanceret prostata-karcinom uden metastaser, for hvem primær hormonbehandling var indiceret, blev evalueret separat. Metaanalyserne fra to studier omfattende 480 patienter med prostata-karcinom uden metastaser (M0), som ikke var blevet behandlet før, blev anvendt. Der var ingen signifikant forskel i overlevelse (RR=1,05 (KI=0,81-1,36), p=0,669) eller i intervallet indtil progression (RR=1,20 (KI 0,96-1,51), p=0,107) mellem gruppen, som blev behandlet med bicalutamid 150 mg og gruppen, som blev behandlet med kastration. Der blev observeret en generel tendens til forbedret livskvalitet ved behandling med bicalutamid 150 mg i forhold til kastration; undergrupperne som frembragte disse data, viste signifikant større sexlyst (p=0,029) og udholdenhed (p=0,046).

Kombinerede analyser af 2 kliniske studier, der omfattede 805 patienter med metastatisk prostata-karcinom, som ikke var blevet behandlet før og med en forventet mortalitet på 43 %, viste at behandlingen med bicalutamid 150 mg er mindre effektiv end kastration i forhold til overlevelsestiden (RR=1,30[konfidensinterval 1,04 – 1,65]). Den estimerede forskel er 42 dage, mens den gennemsnitlige overlevelsestid er 2 år.

ETIKETERING

Den gældende tekst til etikettering er den endelige version der er fastlagt ved behandling i koordinationsgruppen.

INDLÆGSSEDDEL

Den gældende tekst til indlægsseddel er den endelige version der er fastlagt ved behandling i koordinationsgruppen med følgende ændringer.

1. BICALUTAMIDS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Bicalutamid tilhører gruppen af antiandrogener. Antiandrogener modvirker indvirkningen af androgener (mandlige kønshormoner).

Bicalutamid anvendes til behandling af prostatacancer (kræft i blærehalskirtlen) uden metastaser hos voksne mænd, når kastration eller andre former for behandling ikke er tilrådelige eller er uacceptable.

Bicalutamid kan anvendes i kombination med strålebehandling eller ved operation af prostata (blærehalskirtlen) i tidlige behandlingsprogrammer.

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

De nationale kompetente myndigheder sikrer med referencemedlemsstaten (RMS) som koordinerende instans, at indehaverne af markedsføringstilladelse opfylder følgende betingelser:

- Ud over den rutinemæssige lægemiddelovervågning foretages forstærket overvågning og opfølgning af konstaterede og potentielle risici vedrørende hjerteinsufficiens, leversvigt, interstitiel lungesygdom og brystcancer samt af indberettede graviditeter hos partnere til patienter, der er i behandling med bicalutamid.