

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISI,
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Madalmaad	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tšehhi Vabariik		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Saksamaa		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tšehhi Vabariik	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Taani		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Rootsi	Bicalutamid TEVA	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Eesti Varabiik		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Madalmaad	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Prantsusmaa		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1 92936 Paris La Défense cedex 12, Prantsusmaa	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Kreeki Varabiik		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Madalmaad	Bicalutamide Teva 150 mg Ερικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Ungari		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, Ungari	Bicalutamid-Teva	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Itaalia		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Itaalia	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Läti		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Madalmaad	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Leedu		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Madalmaad	Bicalutamide -Teva 150 mg plêvele dengtos tabletès	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Madalmaad		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem Madalmaad	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Norra		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Rootsi	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Poola	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Tšehhi Vabariik		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Portugal		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edificio 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugal	Bicalutamida Teva	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Slovakkia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Tšehhi Vabariik	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Sloveenia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Madalmaad	Bicalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Rootsi		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tšehhi Vabariik	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne
Ühendkuningriik		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tšehhi Vabariik	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Õhukese polümeerikilega kaetud tabletid	Suukaudne

LISA II
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

BIKALUTAMIIDI 150 mg SISALDAVATE RAVIMITE TEADUSLIKU HINNANGU ÜLDKOKKUVÕTE

Bicalutamide 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) on geneerilised preparaadid, mis sisaldavad toimeainena bicalutamiidi. Bicalutamiid on suu kaudu manustatav antiandrogeen, mida kasutatakse paiksetl kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientide vahetuks raviks kas ainsa ravina või radikaalse prostatektoomia või kiiritusravi adjuvantravina.

Taotleja on taotlenud müügiluba mitmes liikmesriigis vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu, milles viiteliikmesriigiks on Tšehhi Vabariik. Artikli 29 kohane esildise menetlemine algatati Saksamaa tõstatatud küsimuse tõttu seoses võimaliku tõsise ohuga rahvatervisele selle ravimi kasulikkuse ja riski suhtest tulenevalt. Võrdlusravimi ja uuritava ravimi bioekvivalentsus oli piisavalt tõendatud ja seda esildises kahtluse alla ei seatud.

Artikli 29 kohane esildis ravimi Bicaluplex kohta käsitleb selle mõlema näidustusega – paiksetl kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientide ravi ja monoterapia ravi algul või kiiritusravi või radikaalse prostatektoomia lisaravi eesnäärmevähiga patsientidel – seotud kasulikkuse ja riski suhet. Võttes arvesse seoses ravimiga Casodex (bicalutamiid 150 mg) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel bicalutamiidi sisaldavate ravimite kohta esitatud esildist, jõudis komitee otsusele, et bicalutamiid 150 mg on paiksetl kaugelearenenud eesnäärmevähiga raviks efektiivne. Samas leidis inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee, et selle näidustus piirduma järgmise sõnastusega: „Bicalutamiid 150 mg on näidustatud kasutamiseks ainsa ravimina või prostatektoomia või kiiritusravi adjuvantravina paiksetl kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidel, kellel on suur haiguse progresseerumise oht”. Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee leidis ka, et bicalutamiidi 150 mg kasutamise ja südamepuudulikkuse vahelist võimalikku seost ei saa välistada ning et endiselt on vaja täiendavalt uurida südame- ja veresoonkonna haigustesse haigestumist ja neist haigustest põhjustatud suremust. Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee otsustas, et bicalutamiidi 150 mg sisaldavate ravimite kasulikkuse ja sellega seotud riski suhe on heakskiidetud piiratud näidustuse puhul soodne.

Nende järelduste põhjal pidas inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee geneerilise ravimi Bicalutamide 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) registreerimist vastuvõetavaks, lähtudes bicalutamiidi 150 mg sisaldavate ravimite positiivsest kasulikkuse ja riski suhtest, mida hiljuti hinnati seoses ravimi Casodex kohta artikli 31 põhjal esitatud esildisega.

Seepärast soovitas inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee kõikide ravimite müügilubade kehtivuse säilitada ja rahuldada kõik arvamuse I lisas viidatud müügilooatolused vastavalt arvamuse III lisas viidatud muudatustele ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohastes lõikudes.

LISA III

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplik versioon on kehtiv ravimi omaduste kokkuvõtte koos järgmiste parandustega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bicaluplex 150 mg tabletid on näidustatud kas üksi või radikaalse postatektoomia või kiiritusravi adjuvantravina patsientidel, kellel on lokaalne kaugelearenenud eesnäärmevähk ja kellel on kõrge risk haiguse progresseerumiseks (vt lõik 5.1).

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antiandrogeenid, ATC-kood: L02BB03

Bikalutamiid on mittesteroidne antiandrogeen, millel puudub muu endokriinne aktiivsus. Ta seondub androgeeni retseptoritega, aktiveerimata geeniekspressiooni ning inhibeerib seega androgeenset stimulatsiooni. Inhibeerimine viib eesnäärmevähi regressioonini. Mõnedel patsientidel võib bikalutamiidravi lõpetamisel tekkida antiandrogeenne võõrutussündroom.

Bikalutamiid on ratsemaat, mille antiandrogeenne aktiivsus tuleneb peamiselt (R)-enantiomeerist.

Bikalutamiid 150 mg ravi analüüsi kombineeritult piirdunud (T1-T2, N0 või NX, M0) või lokaalselt kaugelearenenud (T3-T4, kõik N, M0; T1-T2, N+, M0) metastaseerumata eesnäärmevähiga 8113 patsiendil läbiviidud 3 platseebo-kontrollitud, topeltpimedat uuringu tulemuste põhjal, kus bikalutamiidi kasutati ainsa hormoonravina või radikaalse prostatektoomia või kiiritusravi (eelkõige välise kiirega kiiritus) adjuvantravina. Keskmiselt 7,4-aastase jälgimisperioodi jooksul tekkis haiguse objektiivne süvenemine 27,4%-l kõigist bikalutamiidravi saanud patsientidest ja 30,7%-l kõigist platseebot saanud patsientidest.

Objektiivse haiguse progressiooni ohu vähenemist täheldati enamikes patsientide gruppides, kuid enim ilmnis see haiguse süvenemise kõrgeima ohuga patsientidel. Seetõttu võivad arstid haiguse süvenemise madala ohuga patsientide korral, eriti adjuvantravis pärast radikaalset prostatektoomiat, pidada optimaalseks ravistrateegiaks hormoonravi alguse edasilükkamist kuni haiguse süvenemise nähtude ilmnemiseni.

Üldises elulemuses ei täheldatud keskmiselt 7,4-aastase jälgimisperioodi jooksul erinevust, suremus 22,9% (riski suhe = 0,99; 95% usalduspiir 0,91 kuni 1,09). Vaatamata sellele ilmnisid uuringu alagruppide analüüsil mõningad suundumused.

Andmed progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse kohta lokaalse kaugelearenenud haiguse korral on kokku võetud järgmistes tabelites:

Tabel 1

Progressioonivaba elulemus lokaalse kaugelearenenud haiguse korral ravi alamgruppide järgi

Analüüsi grupp	Juhud (%) bikalutamiidravi saanud patsientidel	Juhud (%) platseebopatsientidel	Riski suhe (95% CI)
Jälgimine	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 kuni 0,73)
Kiiritusravi	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 kuni 0,78)
Radikaalne prostatektoomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 kuni 0,91)

Tabel 2

Üldine elulemus lokaalse kaugelearenenud haiguse korral ravi alamgruppide järgi

Analüüsi grupp	Surmad (%) bikalutamiidravi saanud patsientidel	Surmad (%) platseebopatsientidel	Riski suhe (95% CI)
Jälgimine	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 kuni 1,01)
Kiiritusravi	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 kuni 0,95)
Radikaalne prostatektoomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 kuni 1,39)

Piirdunud haigusega patsientidel, kellele manustati ainult bikalutamiidi ei olnud olulist erinevust progressioonivabas elulemuses. Nendel patsientidel ilmnis ka kalduvus elulemuse langusele võrreldes platseeborühma patsientidega (riski suhe = 1,16; 95% CI 0,99 kuni 1,37). Selle tulemuse taustal ei peeta bikalutamiidi kasutamisel esinevat riski-kasu suhet sellele patsientide rühmale soodsaks.

Bikalutamiid 150 mg efektiivsust lokaalse kaugelearenenud metastaseerumata eesnäärmevähiga patsientidel, kellele oli näidustatud esmane hormoonravi, hinnati eraldi, kasutades kahe uuringu, milles osales 480 eelnevalt ravi mitte saanud metastaseerumata eesnäärmevähiga patsienti (M0) metaanalüüsi. Puudus oluline erinevus 150 mg bikalutamiidiga ravitud ja kastratsiooni läbi teinud patsientide elulemuses (riski suhe = 1,05 (CI=0,81-1,36), p=0,669) või ajas progressioonini (riski suhe = 1,20 (CI 0,96 kuni 1,51), p=0,107). Täheledata üldist suundumust elukvaliteedi paranemise suunas bikalutamiid 150 mg kasuks võrreldes kastratsiooniga; alamgrupid, kust sellised andmed saadi, olid oluliselt kõrgema seksuaaltungiga (p=0,029) ja kehalise vormiga (p=0,046).

Kokku 805-l varem ravi mitte saanud metastaseerunud eesnäärmevähiga patsiendil läbiviidud 2 kliinilise uuringu kombineeritud analüüs näitas, et üldise 43%-lise eeldatava suremuse juures osutus elulemuse põhjal otsustades bikalutamiid vähem efektiivsemaks kui kastratsioon (riskisuhe =1,30 [usalduspiirid 1,04 kuni 1,65]). Keskmiselt 2-aastase elulemuse juures on hinnanguline erinevus 42 päeva.

PAKENDI MÄRGISTUS

Koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplik versioon on kehtiv märgistus.

PAKENDI INFOLEHT

Koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplik versioon on kehtiv pakendi infoleht koos järgmiste parandustega.

1. MIS RAVIM ON BIKALUTAMIID JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Bikalutamiid kuulub antiandrogeenide rühma. Antiandrogeenid pärsivad androgeenide (meessuguhormoonide) toimeid.

Bikalutamiidi kasutatakse metastaseerumata eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kui kastratsioon või muud tüüpi ravi ei ole näidustatud või on vastuvõetamatu.

Seda võib kasutada kombinatsioonis kiiritusraviga või eesnäärme kirurgiaga varastes raviprogrammides.

IV LISA
MÜÜGILOA TINGIMUSED

MÜÜGILOA TINGIMUSED

Pädevad siseriiklikud asutused, kelle tegevust koordineerib viiteliikmesriik, tagavad järgmiste tingimuste täitmise müügilubade hoidjate poolt:

- Lisaks tavapärastele ravimiohutuse järelevalve alastele tegevustele tuleb tugevdada järelevalvet ja järelkontrolli muu hulgas järgmiste väljaselgitatud ja võimalike riskide suhtes: südamepuudulikkus, maksapuudulikkus, interstitsiaalne kopsuhaigus, rinnavähk ja bikalutamiidi kasutavate patsientide partnerite raseduse andmed.