

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA(K),
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYDÓZIS (OK), ALKALMAZÁSI MÓD(OK), KÉRELMEZŐ(K),
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I) A TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Ausztria		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Hollandia	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Cseh Köztársaság	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Cseh Köztársaság		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Németország		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Cseh Köztársaság	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Dánia		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Svédország	Bicalutamid TEVA	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Észt Köztársaság		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Hollandia	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Franciaország		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12, Franciaország	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Görögország		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Hollandia	Bicalutamide Teva 150 mg Ερικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Magyarország		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074 Magyarország	Bicalutamid-Teva	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Olaszország		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Olaszország	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lettország		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Hollandia	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Litvánia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Hollandia	Bicalutamide -Teva 150 mg plèvele dengtos tabletès	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Hollandia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Hollandia	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Norvégia		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Svédország	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmbrasjerte	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Lengyelország	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Cseh Köztársaság		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Portugália		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugália	Bicalutamida Teva	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Szlovákia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Cseh Köztársaság	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Szlovénia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Hollandia	Bicalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Svédország		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Cseh Köztársaság	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás
Egyesült Királyság		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Cseh Köztársaság	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazás

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A 150 MG BICALUTAMIDE-OT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A 150 mg-os, filmbevonatú Bicalutamide tabletták (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) generikus készítmények, amelyek hatóanyagként bicalutamide-ot tartalmaznak. A bicalutamide egy szájon át adandó anti-androgén, amelyet a helyileg előrehaladott prosztaták kezelésére alkalmaznak, akár önmagában adva, azonnali terápiaként, akár radikális prosztataeltávolítás vagy sugárkezelés útján végzett kezelés kiegészítéseként.

A kérelmező több tagállamban nyújtott be forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet a kölcsönös elismerési eljárás keretében, amelyben Csehország volt a referencia tagállam. A 29. cikk szerinti betérjesztési eljárást a Németország által felvetett aggályok alapján indították el, amelyek a fenti készítmény haszon/kockázat arányával kapcsolatos, potenciális, komoly közegészségügyi kockázatra vonatkoztak. A referencia- és a vizsgált készítmények biológiai egyenértékűsége megfelelően igazolást nyert, és a betérjesztés ezt nem vonta kétségbe.

A 29. cikk szerinti Bicaluplex-betérjesztés alkalmazási köre mindkét alábbi javallat haszon/kockázat arányára kiterjed: a helyileg előrehaladott prosztaták kezelése és korai kezelésként alkalmazott monoterápia, illetve a prosztatákban szenvedő betegeknél végzett sugárkezelés vagy radikális prosztataeltávolítás kiegészítése.

A 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint a bicalutamide-ot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan benyújtott Casodex-betérjesztés (150 mg bicalutamide) vizsgálatok a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a 150 mg bicalutamide hatékony a helyileg előrehaladott prosztaták kezelésében; a CHMP azonban úgy ítélte meg, hogy a terápiás javallatot az alábbira kell korlátozni: „A 150 mg bicalutamide önmagában adva, illetve radikális prosztataeltávolítás vagy sugárkezelés kiegészítéseként helyileg előrehaladott prosztatákban szenvedő betegek kezelésére javallt, akiknél magas a betegség rosszabbodásának kockázata.” A CHMP azt is megállapította, hogy a 150 mg bicalutamide alkalmazása és a szívelégtelenség közötti potenciális összefüggés nem zárható ki, ezért úgy vélte, hogy változatlanul szükség van a szív-érrendszeri morbiditás és halálozás további tanulmányozására. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a 150 mg bicalutamide-ot tartalmazó gyógyszerek haszon/kockázat aránya az elfogadott, korlátozott javallat tekintetében kedvező.

A CHMP a fenti következtetések alapján úgy ítélte meg, hogy a generikus, 150 mg-os, filmbevonatú Bicalutamide tabletták (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) a 150 mg bicalutamide-ot tartalmazó készítmények pozitív haszon/kockázat aránya alapján a 31. cikk szerinti Casodex-betérjesztés keretében a közelmúltban végzett értékelésnek megfelelően törzskönyvezésre elfogadhatók.

A CHMP ezért javasolta az összes gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének fenntartását, illetve a forgalomba hozatali engedély kiadását a vélemény I. mellékletében említett összes kérelemre, az alkalmazási előírás megfelelő szakaszainak és a betegájékoztatónak a vélemény III. mellékletében szereplő módosításaival összhangban.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEG TÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

Az érvényes alkalmazási előírás a koordinációs csoport eljárása során elfogadott végleges változat a következő kiegészítésekkel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Bicaluplex 150 mg filmtabletta önmagában vagy radikális prostatectomia vagy radioterápia mellett adjuváns terápiaként javallt lokálisan előrehaladott prosztatákban szenvedő betegek kezelésére, akiknél magas a betegség progressziójának kockázata (lásd 5. 1 pont).

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiandrogének. ATC kód: L02BB03

A bicalutamid egy nem szteroid antiandrogén, amely egyéb endokrin hatással nem rendelkezik. Az androgén-receptorokhoz a génexpresszió aktiválása nélkül kötődik, és ezért gátolja az androgén stimulációt. A gátlás a prosztata-daganatok regresszióját eredményezi. A kezelés abbahagyása egyes betegeknél antiandrogén megvonási szindrómát okozhat.

A bicalutamid egy racemát, az antiandrogén hatás legnagyobb részéért az (R)-enantiomer a felelős.

A bicalutamid 150 mg filmtablettát lokális (T1-T2, N0 vagy NX, M0) vagy lokálisan előrehaladott (T3-T4, bármely N, M0; T1-T2, N+, M0) nem metasztatikus prosztatákban három, 8113 betegen végzett placebo-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálat kombinált analízisével értékelték. Ezen vizsgálatokban a gyógyszert azonnali hormonterápiaként vagy radikális prostatectomia vagy radioterápia (primer külső besugárzás) mellett adjuváns kezelésként alkalmazták.

7,4 éves medián utánkövetésnél az összes, bicalutamiddal kezelt beteg 27,4%-ánál, és az összes, placebóval kezelt beteg 30,7%-ánál észlelték a betegség objektív progresszióját.

A betegség objektív progressziója rizikójának csökkenése a legtöbb betegcsoportnál megfigyelhető volt, de különösen azoknál volt nyilvánvaló, akiknél a legmagasabb volt a betegség progressziójának kockázata. Ezért a kezelőorvos dönthet úgy, hogy azon betegek számára, akiknél alacsony a progresszió rizikója, az optimális kezelési stratégia – különösen radikális prostatectomiát követő adjuváns kezelés esetén – a hormonterápiának a progresszió tüneteinek megjelenéséig való késleltetése lehet.

Nem volt különbség a teljes túlélésben 7,4 éves medián utánkövetésnél, a mortalitás 22,9% volt (relatív hazard = 0,99; 95%-os CI 0,91-1,09), bár az előzetes alcsoport-elemzések során bizonyos tendenciák nyilvánvalóvá váltak.

A lokálisan előrehaladott prosztatákban szenvedő betegek progressziómentes túlélési és teljes túlélési adatait a következő táblázatokban foglaltuk össze:

1. táblázat

Progressziómentes túlélés lokálisan előrehaladott betegségnél terápiás alcsoportonként

Vizsgált betegcsoport	Események (%) a bicalutamid-csoportban	Események (%) a placebo-csoportban	Relatív hazard (95%-os CI)
„Figyelő várakozás”(Watchful waiting)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 - 0,73)
Radioterápia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 - 0,78)
Radikális prostatectomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61- 0,91)

2. táblázat

Teljes túlélés lokálisan előrehaladott betegségnél terápiás alcsoportonként

Vizsgált betegcsoport	Halálozás (%) a bicalutamid-csoportban	Halálozás (%) a placebo-csoportban	Relatív hazard (95%-os CI)
„Figyelő várakozás”(Watchful waiting)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 - 1,01)
Radioterápia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 - 0,95)
Radikális protatectomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 - 1,39)

A csak bicalutamiddal kezelt lokális betegségben szenvedő betegek esetén nem volt jelentős különbség a progressziómentes túlélésben. A placebo-csoporttal összehasonlítva ezeknél a betegeknél a túlélés csökkenő trendje volt megfigyelhető (relatív hazard=1,16; 95%-os CI 0,99-1,37). Ennek figyelembevételével a bicalutamid alkalmazásának előny-kockázat profilja ennél a betegcsoportnál nem bizonyult kedvezőnek.

Olyan, lokálisan előrehaladott, metasztázis nélküli prosztatatarákos betegek 150 mg bicalutamid-kezelésének hatékonyságát értékelték, akiknek a primer hormonkezelése indokolt volt, és ezt két vizsgálat külön-külön végzett meta-analízisével végezték, amelyekben 480 olyan, áttét nélküli (M0) prosztatatarákos beteg vett részt, akik előzőleg nem részesültek kezelésben. Szignifikáns különbséget nem figyeltek meg sem a túlélésben (relatív hazard [HR] = 1,05; 95%-os konfidencia intervallum [CI] 0,81-1,36; p = 0,669), sem a progresszióig eltelt időben (HR = 1,20; 95%-os CI 0,96-1,51) a 150 mg bicalutamiddal kezelt és a kasztráción átesett csoport között. Általánosan megfigyelhető tendencia volt az életminőség kedvezőbb alakulása a 150 mg bicalutamid terápiában részesülő betegek körében, a kasztráción átesett betegekéhez képest. Az ezeket az adatokat adó alcsoportok szignifikánsan nagyobb (p=0,029) nemi vágyról és állóképességről (p=0,046) számoltak be.

Két klinikai vizsgálat kombinált analízise, ami 805, olyan áttétes prosztatatarákos betegre terjedt ki, akik előzetesen nem részesültek kezelésben, és a várható mortalitásuk 43% volt, kimutatta, hogy a 150 mg bicalutamid terápia kevésbé hatékony a kasztrációhoz képest a túlélési idő tekintetében (HR=1,30; 95%-os CI 1,04-1,65). A becsült különbség 42 nap, míg az átlagos túlélési idő 2 év.

CÍMKESZÖVEG

Az érvényes címkeszöveg a koordinációs csoport eljárása során elfogadott végleges változat.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Az érvényes használati utasítás a koordinációs csoport eljárása során elfogadott végleges változat a következő kiegészítésekkel.

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A BIKALUTAMID ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A bikalutamid az antiandrogének csoportjába tartozik. Az antiandrogének az androgének (férfi nemi hormonok) hatásai ellen hatnak.

A bikalutamidot felnőtt férfiak esetében használják az áttétek nélküli dűlmirigy (prosztatata) daganatos megbetegedések kezelésére, amikor a sebészi eljárással a herék eltávolítása (kasztráció) ill. más típusú kezelések nem javalltak vagy nem elfogadhatóak.

Sugárzással vagy prosztataműtéttel kombinálva alkalmazható a korai kezelési sémákban.

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELTÉTELEI

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELTÉTELEI

A referencia tagállam által koordinált nemzeti illetékes hatóságok biztosítják, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai teljesítik az alábbi feltételeket:

- A farmakovigilanciái rutintevékenységeken felül a fokozott ellenőrzés és nyomon követés érdekében kiemelt, azonosított és potenciális kockázatok között szerepeltetni kell a szívelégtelenséget, a májelégtelenséget, az intersticiális tüdőbetegséget, az emlőrákot, valamint a bicalutamide-ot szedő betegek partnereinek terhességére vonatkozó jelentéseket.