

## **I. PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMI, LIETOŠANAS VEIDS, PIETEIKUMA  
IESNIEDZĒJI UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nīderlande	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čehijas Republika		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čehijas Republika	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Dānija		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Zviedrija	Bicalutamid TEVA	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Igaunija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nīderlande	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Francija		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 Francija	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nīderlande	Bicalutamide Teva 150 mg Ερικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074 Ungārija	Bicalutamid-Teva	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Itālija		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Itālija	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Latvija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nīderlande	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nīderlande	Bicalutamide -Teva 150 mg plēvele dengtos tabletēs	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Nīderlande	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Zviedrija	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmbrasjerte	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čehijas Republika		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edificio 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugāle	Bicalutamida Teva	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čehijas Republika	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<b><u>Dalībvalsts</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Pieteikuma iesniedzējs</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Lietošanas veids</u></b>
Slovēnija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nīderlande	Bicalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čehijas Republika	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čehijas Republika	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

**II PIELIKUMS**  
**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### BIKALUTAMĪDU 150 mg SATUROŠO ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMS

Bikalutamīda 150 mg pārklātās tabletes (*Ingers Industrial Solutions s.r.o.*) ir ģenēriskais preparāts, kas satur aktīvo vielu bikalutamīdu. Bikalutamīds ir iekšķīgi lietojams antiandrogēns, kas tiek lietots lokāli progresējoša prostatas vēža ārstēšanai, kā tūlītējas ārstēšanas līdzeklis vai nu monoterapijā vai arī kā papildterapijas līdzeklis radikālai prostatektomijai vai staru terapijai.

Pieteicējs savstarpējās atzīšanas procedūras gaitā ir iesniedzis pieteikumu reģistrācijas apliecības saņemšanai vairākās dalībvalstīs ar Čehijas Republiku kā atsaucē dalībvalsti (AD). Sakarā ar Vācijas izteiktajām bažām par potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai attiecībā uz šo zāļu ieguvuma/riska attiecību, tika sākta izskatīšanas procedūra saskaņā ar 29. pantu. Šajā izskatīšanā netika apšaubīta pietiekoši pierādītā atsaucē un pārbaudāmo zāļu bioekvivalence.

*Bicaluplex* izskatīšanas saskaņā ar 29. pantu mērķis attiecas uz ieguvuma/riska attiecību abām indikācijām: lokāli progresējoša prostatas vēža ārstēšana un monoterapija agrīnai ārstēšanai vai kā papildterapijas līdzeklis staru terapijai vai radikālai prostatektomijai pacientiem ar prostatas vēzi.

Komiteja, izskatot *Casodex* lietu (bikalutamīds 150 mg) par bikalutamīdu saturošām zālēm, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, nonāca pie slēdziena, ka bikalutamīds 150 mg ir efektīvs lokāli progresējoša prostatas vēža ārstēšanā, tomēr *CHMP* uzskatīja, ka terapeitiskā indikācija ir jāaprobežo ar šādu: „Bikalutamīds 150 mg ir indicēts vai nu atsevišķi vai kā papildterapijas līdzeklis radikālai prostatektomijai vai staru terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu prostatas vēzi, kam ir augsts slimības progresēšanas risks”. *CHMP* arī secināja, ka nevar tikt izslēgta iespējama saistība starp bikalutamīda 150 mg lietošanu un sirds mazspēju, un tāpēc uzskatīja, ka saglabājas vajadzība tālāk pētīt kardiovaskulāro morbiditāti un mortalitāti. *CHMP* secināja, ka bikalutamīdu 150 mg saturošu zāļu ieguvuma/riska attiecība ir labvēlīga pie norunātā indikācijas ierobežojuma.

Pamatojoties uz šiem slēdzieniem, *CHMP* uzskatīja, ka ģenēriskās Bikalutamīda 150 mg pārklātās tabletes (*Ingers Industrial Solutions s.r.o.*) ir pieņemamas reģistrācijai, pamatojoties uz bikalutamīdu 150 mg saturošu zāļu ieguvuma/riska pozitīvo attiecību, kas nesen tika novērtēta *Casodex* izskatīšanā saskaņā ar 31. pantu.

Tāpēc *CHMP* ieteica atstāt spēkā reģistrācijas apliecības visām zālēm un izsniegt reģistrācijas apliecības uz visiem pieteikumiem, kas minēti atzinuma I pielikumā, saskaņā ar labojumiem atbilstošajās zāļu apraksta nodaļās un lietošanas instrukcijā, kas ir izklāstīti atzinuma III pielikumā.

### **III. PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS,  
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **ZĀĻU APRAKSTS**

Spēkā esošais zāļu apraksts ir Koordinācijas grupas darba gaitā izstrādāto dokumentu galīgās versijas ar sekojošiem labojumiem.

## 4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Bicaluplex 150 mg tabletes ir indicētas pacientiem ar lokālu progresējošu priekšdziedzera vēzi pie augsta slimības progresēšanas riska ārstēšanai monoterapijā vai adjuvantā terapijā pēc radikālas prostatektomijas vai arī staru terapijas (skatīt apakšpunktu 5.1).

### 5.1 Farmakodinamiskas īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antiandrogēnie līdzekļi, ATĶ kods: L02BB03

Bikalutamīds ir nesteroids antiandrogēns, bez citas endokrīnās iedarbības. Tas saistās ar androgēnu receptoriem, neizraisot gēnu ekspresiju, tādējādi nomācot androgēno stimulāciju. Šādas inhibīcijas rezultātā samazinās priekšdziedzera audzeju apjoms. Ārstēšanas pārtraukšana dažiem pacientiem var izraisīt antiandrogēnu atcelšanas sindromu.

Bikalutamīds ir racēmisks maisījums, kura (R)- enantiomēram ir lielākā antiandrogēnā iedarbība.

Bikalutamīdu 150 mg kā ārstēšanas veidu pacientiem ar lokalizētu (T1 – T2, N0 vai NX, M0) vai lokāli progresējošu (T3 – T4, jebkuru N, M0; T1 – T2, N+, M0) priekšdziedzera vēzi bez metastāzēm pētīja veicot 3 ar placebo kontrolētu dubultmaskētu pētījumu kombinētu analīzi, ietverot 8113 pacientus, kuri saņēma bikalutamīdu kā neatliekamu hormonterapiju vai kā adjuvantu terapiju pēc radikālas prostatektomijas vai staru terapijas (galvenokārt distances staru terapijas). Vidēji pēc 7,4 gadus ilgas novērošanas 27,4 % ar bikalutamīdu ārstēto pacientu un 30,7 % placebo saņēmušo pacientu novēroja objektīvu slimības progresēšanu.

Objektīvas slimības progresēšanas riska samazināšanās ir tika novērota lielākajā daļā pacientu grupu, tomēr visizteiktākā tā bija pacientiem, kas pakļauti visaugstākajam slimības progresēšanas riskam. Tādēļ klīnicisti var pieņemt, ka optimālā terapijas stratēģija attiecībā uz pacientiem ar zemu slimības progresēšanas risku, īpaši adjuvantas terapijas gadījumā pēc radikālas prostatektomijas, var būt hormonterapijas atlikšana līdz brīdim, kad parādās slimības progresēšanas pazīmes.

Pēc vidēji 7,4 gadus ilgas novērošanas, kuras laikā pacientu mirstība bija 22,9%, kopējās dzīvildzes atšķirības nav novērotas (HR = 0,99; 95% TI 0,9 - 1,09). Tomēr pacientu apakšgrupu analīzē novērotas dažas tendences.

Dati par pacientu ar lokāli progresējošu slimību dzīvildzi bez slimības progresēšanas un kopējo dzīvildzi ir apkopoti šādās tabulās.

#### 1. tabula

Dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientu apakšgrupā ar lokāli progresējošu slimību

Analizējamā populācija	Gadījumi (%) bikalutamīda grupā	Gadījumi (%) placebo grupā	Riska attiecība (95 % TI)
Piesardzīga nogaidīšana	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 to 0.73)
Staru terapija	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 to 0.78)
Radikāla prostatektomija	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 to 0.91)

## 2. tabula

Kopējā dzīvildze pacientiem ar lokāli progresējošu slimību sadalījumā pēc terapijas apakšgrupas

<b>Analizējamā populācija</b>	<b>Nāves gadījumi (%) bikalutamīda grupā</b>	<b>Nāves gadījumi (%) placebo grupā</b>	<b>Riska attiecība (95 % TI)</b>
Piesardzīga nogaidīšana	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 - 1,01)
Staru terapija	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 - 0,95)
Radikāla prostatektomija	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 - 1,39)

Pacientiem ar lokalizētu slimību, kas monoterapijā saņem bikalutamīdu, nozīmīgas atšķirības dzīvildzē bez slimības progresēšanas nekonstatēja. Šiem pacientiem, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, tika novērota dzīvildzes samazināšanās tendence (HR = 1,16; 95 % TI 0,99 - 1,37). Sakarā ar to ieguvuma/riska attiecība, lietojot bikalutamīdu, šajā pacientu grupā nav labvēlīga.

Bikalutamīda 150 mg efektivitāte ārstējot pacientus ar lokāli progresējošu priekšdziedzera vēzi bez metastāzēm, kuriem ir indicēta primāra hormonterapija, tika novērtēta atsevišķi, izmantojot divu pētījumu meta-analīzi, kas ietvēra 480 pirms tam neārstētus pacientus ar priekšdziedzera vēzi bez metastāzēm (M0). Starp pacientu grupu, kas saņēma ārstēšanu ar bikalutamīdu 150 mg un grupu, kas tika pakļauta kastrācijai, nekonstatēja nozīmīgu dzīvildzes (HR=1,05 (TI= 0,81-1,36), p=0,669) vai laika līdz slimības progresēšanai (HR=1,20 (TI 0,96-1,51), p=0,107) atšķirību.

Kopumā pacientu grupā, kas saņēma ārstēšanu ar bikalutamīdu 150 mg, salīdzinot ar kastrētiem pacientiem, novēroja dzīves kvalitātes uzlabošanās tendenci; šajā apakšgrupā novēroja būtiski lielāku dzimumdziņu (p=0,029) un fizisko izturību (p=0,046).

Divu klīnisko pētījumu, kas ietver 805 pacientus ar iepriekš neārstētu metastatisku priekšdziedzera vēzi un sagaidāmo mirstību 43%, kombinētā analīze parādīja, ka ārstēšana ar bikalutamīdu 150 mg, attiecībā uz dzīvildzi, ir mazāk efektīva nekā kastrācija (HR=1,30 (ticamības intervāls 1,04-1,65)). Aprēķinātā starpība ir 42 dienas, bet vidējā dzīvildze ir 2 gadi..

**MARĶĒJUMA TEKSTS**

Spēkā esošais marķējums ir Koordinācijas grupas darba gaitā izstrādāto dokumentu galīgās versijas.

## **LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Spēkā esošā zāļu lietošanas pamācība ir Koordinācijas grupas darba gaitā izstrādāto dokumentu galīgās versijas ar sekojošiem labojumiem.

## **1. KAS IR BIKALUTAMĪDS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

Bikalutamīds pieder antiandrogēnu grupai. Antiandrogēni bloķē androgēnu (vīriešu dzimumhormonu) iedarbību.

Bikalutamīdu lieto priekšdziedzera vēža bez metastāzēm ārstēšanai pieaugušajiem vīriešiem, ja kastrācija vai cita veida ārstēšana nav indicēta vai nav pieņemama..

To var lietot kombinācijā ar staru terapiju vai priekšdziedzera operāciju agrīnas ārstēšanas programmu ietvaros.

**IV PIELIKUMS**  
**REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

## REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

Dalībvalstu kompetentām iestādēm, ar atsaucies dalībvalsts (AD) koordināciju, ir jānodrošina, lai reģistrācijas apliecību īpašnieki izpildītu šādus noteikumus:

- Papildus parastajām farmakovigilances aktivitātēm, pastiprinātai uzraudzībai un apsekošanai izvirzītos identificētajos un potenciālajos riskos ir jāiekļauj sirds mazspēja, aknu mazspēja, intersticiālā plaušu slimība, krūts dziedzeru vēzis un ziņojumi par bikalutamīdu lietojošo pacientu partneru grūtniecību.