

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH
LÁTKOV V LIEKOV, SPÔSOBY PODÁVANIA, UCHÁDZAČ, DRŽITEĽ
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>
Rakúsko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Holandsko	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Česká republika	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Česká republika		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Česká republika	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Dánsko		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Švédsko	Bicalutamid TEVA	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Estónsko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Holandsko	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Francúzsko		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 Francúzsko	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Grécko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Holandsko	Bicalutamide Teva 150 mg Ερικαλουμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Maďarsko		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074 Maďarsko	Bicalutamid-Teva	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Taliansko	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>
Lotyšsko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Holandsko	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Litovsko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Holandsko	Bicalutamide -Teva 150 mg plévele dengtos tablets	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Holandsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Holandsko	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nórsko		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Švédsko	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmbrasjerte	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Poľsko	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Česká republika		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Portugalsko		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edificio 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugalsko	Bicalutamida Teva	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovenská republika		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Česká republika	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovinsko		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Holandsko	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Švédsko		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Česká republika	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Veľká Británia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Česká republika	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

PRÍLOHA II
ODBORNÉ ZÁVERY

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH BIKALUTAMID 150 mg

Filmom obalené tablety Bikalutamid 150 mg (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) sú generické prípravky obsahujúce účinnú látku bikalutamid. Bikalutamid je perorálny antiandrogén, ktorý sa používa pri liečbe lokálne pokročilého karcinómu prostaty ako bezprostredná liečba buď samostatne alebo ako adjuvant k liečbe pomocou radikálnej prostatektómie alebo rádioterapie.

Žiadateľ požiadal v niekoľkých členských štátoch o povolenie na uvedenie lieku na trh prostredníctvom postupu vzájomného uznávania, pričom referenčným členským štátom je Česká republika. V dôsledku výhrad, ktoré vznieslo Nemecko a ktoré sa týkali potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie, pokiaľ ide o pomer prínosu a rizika tohto lieku, sa začal postup podľa článku 29. Bioekvivalencia referenčného a testovaného produktu bola dostatočne preukázaná a pri tomto postupe nebola spochybnená.

Rozsah postupu podľa článku 29, ktorý sa týka prípravku Bicaluplex, sa vzťahuje na pomer prínosu a rizika pri obidvoch indikáciách: liečbe lokálne pokročilého karcinómu prostaty a monoterapie včasnej liečby alebo prídavku k liečbe pomocou rádioterapie alebo radikálnej prostatektómie v prípade pacientov s karcinómom prostaty.

Výbor vzhľadom na postup týkajúci sa prípravku Casodex (bikalutamid 150 mg) podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce bikalutamid dospel k záveru, že bikalutamid 150 mg je pri liečbe lokálne pokročilého karcinómu prostaty účinný. Výbor CHMP však usúdil, že terapeutická indikácia by sa mala obmedziť na: „Bikalutamid 150 mg je indikovaný buď na samostatnú liečbu alebo ako adjuvant k liečbe pomocou radikálnej prostatektómie alebo rádioterapie v prípade pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty s vysokým rizikom progresie ochorenia“. Výbor CHMP dospel tiež k záveru, že potenciálna súvislosť medzi používaním bikalutamidu 150 mg a zlyhaním srdca sa nedá vylúčiť, a preto usúdil, že je potrebné ďalej skúmať kardiovaskulárnu chorobnosť a úmrtnosť. Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich bikalutamid 150 mg v schválenej obmedzenej indikácii je priaznivý.

Výbor CHMP na základe týchto záverov usúdil, že generický liek Bikalutamid vo forme 150 mg, filmom obalené tablety (Ingers Industrial Solutions s.r.o.), je prijateľný pre registráciu na základe pozitívneho pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich bikalutamid 150 mg, ako to nedávno vyplynulo z posúdenia v rámci postupu podľa článku 31 týkajúceho sa prípravku Casodex.

Výbor CHMP preto odporučil ponechať povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky a vydať povolenia na uvedenie lieku na trh pre všetky žiadosti uvedené v prílohe I k stanovisku v súlade úpravami príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvedených v prílohe III k stanovisku.

PRÍLOHA III

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU,
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Schválený súhrn charakteristických vlastností lieku je výslednou verziou získanou počas postupu koordinačnej skupiny s nasledovnými dodatkami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tablety Bicaluplex 150 mg sú indikované u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty s vysokým rizikom progresie ochorenia ako monoterapia alebo ako adjuvantná liečba k liečbe radikálnou prostatektómiou alebo rádioterapiou (pozri časť 5.1.).

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anti-androgény, ATC kód: L02BB03

Bikalutamid je nesteroidný anti-androgén, ktorý nemá žiadne ďalšie endokrinné účinky. Viaže sa na androgénne receptory bez toho, že by aktivoval expresiu génov a tým inhibuje androgénnu stimuláciu. Inhibícia má za následok regresiu nádorov prostaty. Prerušenie liečby môže u niektorých pacientov viesť k vzniku syndrómu z vysadenia anti-androgénov.

Bikalutamid je racemát, ktorého (R)-enantiomér sa najväčšou mierou podieľa na anti-androgénnom účinku.

Bikalutamid 150 mg bol študovaný v liečbe pacientov s lokalizovaným (T1-T2, N0 alebo NX, M0), alebo lokálne pokročilým (T3-T4, žiadne N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatickým karcinómom prostaty pomocou kombinovanej analýzy výsledkov troch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdií zahŕňajúcich 8113 pacientov, ktorým sa tento liek podával ako okamžitá hormonálna liečba alebo ako prídavná liečba k radikálnej prostatektómii alebo rádioterapii (primárne externá lúčová rádiácia). Po sledovaní s mediánom trvania 7,4 rokov, 27.4 % všetkých pacientov liečených bicalutamidom a 30.7 % všetkých pacientov liečených placebom vykazovalo objektívne príznaky progresie ochorenia.

Zníženie rizika objektívnej progresie ochorenia sa pozorovalo vo väčšine skupín pacientov, avšak najvýraznejšie bolo v skupinách s najvyšším rizikom progresie. Z tohto dôvodu sa lekári môžu rozhodnúť, že optimálna stratégia liečby pacientov s nízkym rizikom progresie ochorenia, hlavne adjuvantné nastavenie, nasledujúce po radikálnej prostatektómii, môže spočívať v odložení hormonálnej liečby až do vzniku príznakov progresie.

Nebol pozorovaný žiadny rozdiel v prežívaní pri mediáne sledovania 7,4 roka s mortalitou 22.9% (HR = 0.99; 95% interval spoľahlivosti 0.91 až 1.09). Bol však pozorovaný zjavný trend pri analýze u pacientov v sledovanej podskupine.

V nasledovných tabuľkách sú sumarizované údaje o pacientoch bez progresie a celkovo prežívajúcich pacientov s lokálne pokročilým ochorením:

Tabuľka 1

Prežívanie bez progresie v lokálne pokročilom ochorení podľa terapie pod-skupín

Analyzovaná populácia	Udalosti (%) v skupine pacientov užívajúcich Bicalutamid	Udalosti (%) v skupine pacientov užívajúcich placebo	Pomer rizika (HR) (95% interval spoľahlivosti (IS))
Aktívne sledovanie	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 až 0.73)
Rádioterapia	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 až 0.78)
Radikálna	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 až 0.91)

prostataktómia			
----------------	--	--	--

Tabuľka 2

Celkové prežívanie v lokálne pokročilom ochorení podľa terapie pod-skupín

Analyzovaná populácia	Úmrtia (%) v skupine pacientov užívajúcich Bicalutamid	Úmrtia (%) v skupine pacientov užívajúcich placebo	Pomer rizika (95% IS)
Aktívne sledovanie	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 až 1.01)
Radioterapia	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 až 0.95)
Radikálna prostataktómia	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 až 1.39)

U pacientov s lokalizovaným ochorením užívajúcich samotný bicalutamid, nebol pozorovaný signifikantný rozdiel u prežívajúcich bez progresie. U týchto pacientov bola pozorovaná tendencia zníženia prežívania v porovnaní so skupinou pacientov užívajúcich placebo (HR=1.16, 95% IS 0.99 až 1.37). So zreteľom na túto skutočnosť profil prínosu/rizika užívania bicalutamidu nie je výhodný u tejto skupiny pacientov.

Účinnosť bicalutamidu v dávke 150 mg v liečbe pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty bez metastáz, u ktorých bola indikovaná primárna liečba hormónmi, sa hodnotila osobitne pomocou metaanalýzy dvoch štúdií zahŕňajúcich 480 predtým neliečených pacientov s karcinómom prostaty bez metastáz (M0). Medzi skupinou liečenou bicalutamidom v dávke 150 mg a skupinou liečenou kastráciou nebol významný rozdiel v prežívaní (HR = 1,05 (IS=0,81-1,36), p=0,669) ani v dobe do progresie (HR = 1,20 (IS 0,96-1,51), p=0,107). Bola pozorovaná všeobecná tendencia v kvalite života v prospech bicalutamidu v dávke 150 mg v porovnaní s kastráciou; podskupiny, u ktorých boli tieto údaje k dispozícii, vykazovali významne vyššiu sexuálnu žiadostivosť (p=0,029) a zdatnosť (p=0,046).

V kombinovanej analýze 2 klinických štúdií zahŕňajúcich 805 predtým neliečených pacientov s metastatickým karcinómom prostaty s očakávanou 43% mortalitou sa dokázalo, že liečba bicalutamidom v dávke 150 mg je menej účinná ako kastrácia, pokiaľ ide o dobu prežívania (HR = 1,30 [interval spoľahlivosti 1,04-1,65]). Odhadovaný rozdiel je 42 dní, pričom stredná doba prežívania je 2 roky.

OZNAČENIE OBALU

Schválené označenie je výslednou verziou získanou počas postupu koordinačnej skupiny.

PÍ SOMNÁ INFORMÁC IA PRE POUŽ ÍVATEĽOV

Schválená písomná informácia pre používateľov je výslednou verziou získanou počas postupu koordinačnej skupiny s nasledovnými dodatkami.

1. ČO JE BICALUTAMID A NA ČO SA POUŽÍVA

Bicalutamid patrí do skupiny anti-androgénov. Anti-androgény pôsobia proti účinkom androgénov (mužských pohlavných hormónov).

Bicalutamid sa používa u dospelých mužov na liečbu rakoviny prostaty (predstojnej žľazy) bez metastáz, keď kastrácia alebo iné typy liečby nie sú vhodné alebo sú neprijateľné.

Môže sa používať v kombinácii s rádioterapiou (liečbou ožarovaním) alebo operáciou prostaty v rámci programov včasnej liečby.

PRÍLOHA IV

PODMIENKY POVOLENIA NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

PODMIENKY POVOLENIA NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Príslušné vnútroštátne úrady, koordinované referenčným členským štátom, majú zabezpečiť, aby držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh splnili nasledujúce podmienky:

- Okrem bežných činností v rámci dohľadu nad liekmi by identifikované a potenciálne riziká, ktoré sa majú intenzívnejšie monitorovať a sledovať, mali zahŕňať zlyhanie srdca, zlyhanie pečene, intersticiálne pľúcne ochorenie, karcinóm prsníka a správy týkajúce sa gravidity partneriek pacientov užívajúcich bicalutamid.