

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE,
PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V
DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za Promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Avstrija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemska	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Češka	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Češka		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Češka	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Švedska	Bicalutamid TEVA	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Estonija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemska	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
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	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Grčija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemska	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Madžarska		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074 Madžarska	Bicalutamid-Teva	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za Promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Italija		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Italija	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Latvija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemska	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Litva		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemska	Bicalutamide -Teva 150 mg plėvele dengtos tabletės	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Nizozemska	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Norveška		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Švedska	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Poljska	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Češka		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Portugalska		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edificio 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugalska	Bicalutamida Teva	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Slovaška		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Češka	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za Promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Slovenije		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nizozemska	Bicalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Češka	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Češka	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO BIKALUTAMID 150 mg

Bikalutamid 150 mg filmsko obložene tablete (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) je generično zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino bikalutamid. Bikalutamid je peroralni antiandrogen, ki se uporablja pri zdravljenju lokalno napredovalega raka prostate, in sicer kot takojšnje samostojno zdravljenje ali kot dodatek k zdravljenju z radikalno prostatektomijo ali radioterapijo.

Predlagatelj je predložil vlogo za izdajo dovoljenja za promet v več državah članicah po postopku medsebojnega priznavanja s Češko republiko kot referenčno državo članico. Postopek napotitve v skladu s členom 29 je bil sprožen zaradi pomislekov Nemčije glede potencialnega tveganja za javno zdravje, in sicer zaradi razmerja med tveganji in koristmi tega zdravila. Bioekvivalenca med referenčnim in testnim zdravilom je bila v zadostni meri dokazana in v tem postopku napotitve ni bila vprašljiva.

Predmet postopka napotitve v skladu s členom 29 za zdravilo Bicaluplex se nanaša na razmerje med tveganji in koristmi pri obeh indikacijah: zdravljenje lokalno napredovalega raka prostate v obliki monoterapije pri zgodnjem zdravljenju ali kot dodatek k zdravljenju z radioterapijo ali radikalno prostatektomijo pri bolnikih z rakom prostate.

Odbor je ob upoštevanju postopka napotitve za zdravilo Casodex (bikalutamid 150 mg), sproženem v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo bikalutamid, sklenil, da je bikalutamid 150 mg učinkovit pri zdravljenju lokalno napredovalega raka prostate, vendar pa je treba terapevtsko indikacijo omejiti na: „Bikalutamid 150 mg je indiciran bodisi samostojno ali kot dodatek k radikalni prostatektomiji ali radioterapiji pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate, pri katerih obstaja veliko tveganje za napredovanje bolezni“. CHMP je nadalje ugotovil, da potencialne povezave med uporabo bikalutamida 150 mg in srčno odpovedjo ni mogoče izključiti, ter zato meni, da so potrebne nadaljnje študije kardiovaskularne obolevnosti in smrtnosti. CHMP je zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo bikalutamid 150 mg, pri usklajeni omejeni indikaciji ugodno.

Na podlagi teh zaključkov je CHMP sklenil, da so generične Bikalutamid 150 mg filmsko obložene tablete (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) primerne za registracijo zaradi pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo bikalutamid 150 mg, kot je bilo nedavno ugotovljeno v postopku napotitve v skladu s členom 31 za zdravilo Casodex.

CHMP je zato priporočil ohranitev dovoljenj za promet za vsa zdravila in podelitev dovoljenj za promet za vse vloge iz Dodatka I Mnenja, skladno s spremembami ustreznih poglavij Povzetka glavnih značilnosti zdravila in Navodila za uporabo, kot so navedene v Dodatku III Mnenja.

DODATEK III

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Veljavno Povzetek glavnih značilnosti zdravila je zadnja različica, ki je bila pripravljena v postopku koordinacijske skupine z naslednjimi dopolnili.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bicaluplex 150 mg tablete je indicirano bodisi kot monoterapija ali kot adjuvantna terapija poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije pri bolnikih z lokalno napredujočim rakom prostate z visokim tveganjem napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1).

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni, ATC koda: L02BB03.

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen brez drugih endokrinih učinkov. Veže se na androgene receptorje, ne da bi aktiviral gensko ekspresijo, in tako zavira androgenu stimulacijo. Posledica tega zaviranja je regresija tumorjev prostate. Prenehanje zdravljenja lahko pri nekaterih bolnikih povzroči „antiandrogen odtegnitveni sindrom“.

Bikalutamid je racemat, katerega antiandrogeno delovanje je skoraj izključno omejeno na (R)-enantiomer.

Bikalutamid v odmerku 150 mg je bil proučevan kot terapija za bolnike z lokaliziranim (T1-T2, N0 ali NX, M0) ali lokalno napredujočim (T3-T4, katerikoli N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatskim rakom prostate v kombinirani analizi treh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študij pri 8113 bolnikih. Bikalutamid je bil uporabljen kot takojšnja hormonska terapija ali kot adjuvantna terapija poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije (v prvi vrsti z zunanjim obsevanjem). Po mediano 7,4 leta spremljanja se je objektivno napredovanje bolezni pojavilo pri 27,4% vseh bolnikov, ki so prejeli bikalutamid, in pri 30,7% vseh bolnikov, ki so prejeli placebo.

Tveganje za objektivno napredovanje bolezni se je zmanjšalo v večini skupin bolnikov, najočitneje pa pri bolnikih z najvišjim tveganjem za napredovanje bolezni. Zato se lahko zdravniki odločijo, da je optimalna medicinska strategija pri bolniku z majhnim tveganjem za napredovanje bolezni, zlasti v adjuvantnih okoliščinah po radikalni prostatektomiji, odložitev hormonskega zdravljenja, dokler se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni.

Po mediano 7,4 leta spremljanja ni bilo razlik v preživetju; umrljivost je bila 22,9%, (koeficient tveganja_[11] = 0,99; 95% interval zaupanja 0,91 do 1,09). Vendar so eksplorativne analize pokazale nekatere trende.

Podatki o preživetju brez napredovanja in celotnem preživetju bolnikov z lokalno napredujočo boleznijo so povzeti v naslednjih dveh preglednicah:

Preglednica 1

Preživetje brez napredovanja pri lokalno napredujoči bolezni po terapevtskih podskupinah

Analizirana populacija	Dogodki (%) pri bolnikih, ki so prejeli bikalutamid	Dogodki (%) pri bolnikih, ki so prejeli placebo	Koeficient tveganja (95% IZ)
Nadzorovano opazovanje	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 do 0,73)
Radioterapija	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 do 0,78)
Radikalna prostatektomija	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 do 0,91)

Preglednica 2

Celotno preživetje pri lokalno napredovali bolezni po terapevtskih podskupinah

Analizirana populacija	Smrti (%) pri bolnikih, ki so prejeli bikalutamid	Smrti (%) pri bolnikih, ki so prejeli placebo	Koeficient tveganja (95% IZ)
Nadzorovano opazovanje	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 do 1,01)
Radioterapija	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 do 0,95)
Radikalna prostatektomija	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 do 1,39)

Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki so dobivali samo bikalutamid, ni bilo bistvenih razlik pri preživetju brez napredovanja. Pri teh bolnikih je bil opazen tudi trend zmanjšane preživetja v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (koeficient tveganja=1,16, 95% IZ 0,99 do 1,37). Glede na to, velja razmerje med koristjo in tveganjem pri tej skupini bolnikov za neugodno.

Učinkovitost 150 mg bikalutamida za zdravljenje lokalno napredovalega karcinoma prostate brez metastaz, za kar je bilo hormonsko zdravljenje primarno indicirano, je bila ovrednotena posebej z uporabo meta analize dveh študij, ki sta zajeli 480 predhodno nezdravljenih bolnikov s karcinomom prostate brez metastaz (M0). Med skupino, ki je bila zdravljena s 150 mg biklautamidom, in skupino, ki je bila zdravljena s kastracijo, v preživetju (koeficient tveganja=1,05, (IZ=0,81-1,36), p=0,669) ali v obdobju do napredovanja (koeficient tveganja=1,20, (IZ=0,96-1,51), p=0,107) ni bilo bistvenih razlik. Glede kvalitete življenja je bil opažen splošni trend v prid bikalutamidu 150 mg v primerjavi s kastracijo. Podskupine, na katerih so bili podatki pridobljeni, so pokazale značilno večje spolno poželenje (p=0,029) in boljše zdravstveno stanje (p=0,046).

Kombinirana analiza dveh kliničnih študij, ki sta zajeli 805 predhodno nezdravljenih bolnikov s karcinomom prostate z zasevki, s pričakovano smrtnostjo 43%, je pokazala, da je zdravljenje s 150 mg bikalutamidom glede preživetja manj učinkovito kot kastracija (koeficient tveganja = 1,30 [interval zaupanja 1,04-1,65]). Ocenjena razlika je 42 dni, medtem ko je srednji čas preživetja 2 leti.

OZNAČEVANJE

Veljavno označevanje je zadnja različica, ki je bila pripravljena v postopku koordinacijske skupine.

NAVODILO ZA UPORABO

Veljavno navodilo za uporabo je zadnja različica, ki je bila pripravljena v postopku koordinacijske skupine z naslednjimi dopolnili.

1. KAJ JE ZDRAVILO BIKALUTAMID IN ZAKAJ GA UPORABLJAMO

Bikalutamid spada v skupino zdravil, imenovani antiandrogeni. Antiandrogeni delujejo proti androgenom (moškimi spolnim hormonom).

Bikalutamid uporabljamo za zdravljenje odraslih moških z rakom prostate brez zasevkov, kadar kastracija ali drugi načini zdravljenja niso primerni ali sprejemljivi.

V programih zgodnjega zdravljenja se lahko uporablja v kombinaciji z radioterapijo ali kirurškim posegom na prostati.

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organi, ki jih koordinira referenčna država članica, morajo zagotoviti, da imetniki dovoljenj za promet z zdravilom izpolnijo naslednje pogoje:

- Poleg rutinskih farmakovigilancijskih aktivnosti je treba med ugotovljena in potencialna tveganja, izbrana za podroben nadzor in spremljanje, vključiti odpoved srca, odpoved jeter, intersticijsko pljučno bolezen, rak dojke ter poročila, ki obravnavajo nosečnost pri partnerjih bolnikov, ki jemljejo bicalutamid.