

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLEN SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederländerna	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tjeckien	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tjeckien		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tjeckien	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Sverige	Bicalutamid TEVA	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Estland		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederländerna	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 Frankrike	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederländerna	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Ungern		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074 Ungern	Bicalutamid-Teva	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Italien	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Lettland		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederländerna	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Litauen		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederländerna	Bicalutamide -Teva 150 mg plèvele dengtos tabletės	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Nederländerna	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Norge		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Sverige	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmbrasjerte	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Tjeckien		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugal	Bicalutamida Teva	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Slovakien		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Tjeckien	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Slovenien		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederländerna	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Tjeckien	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Storbritannien		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Tjeckien	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER BIKALUTAMID 150 mg

Bikalutamid 150 mg filmdragerade tabletter (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) är ett generiskt preparat som innehåller bikalutamid som aktiv substans. Bikalutamid är en oral antiandrogen som används vid behandling av lokalt avancerad prostatacancer, antingen som omedelbar monoterapi eller som tillägg vid radikal prostatektomi eller strålbehandling.

Den sökande har ansökt om ett godkännande för försäljning i ett flertal medlemsstater genom förfarandet för ömsesidigt erkännande med Tjeckien som referensmedlemsstat. Hänskjutningsförfarandet enligt artikel 29 initierades på grund av den oro Tyskland gett uttryck för med anledning av den potentiella allvarliga risk för folkhälsan som föreligger beträffande nytta/risk-förhållandet hos detta läkemedel. Bioekvivalensen mellan referens- och testläkemedlen var tillräckligt dokumenterad och ifrågasattes inte i detta hänskjutningsärende.

Hänskjutningsförfarandet enligt artikel 29 för Bicaluplex omfattar nytta/risk-förhållandet hos båda indikationerna: behandling av lokalt avancerad prostatacancer och monoterapi vid tidig behandling eller som tillägg till strålbehandling eller radikal prostatektomi hos patienter med prostatacancer. Kommittén har i beaktande av det hänskjutna ärendet för Casodex (bikalutamid 150 mg) enligt artikel 31 i direktivet 2001/83/EG för läkemedelsprodukter som innehåller bikalutamid, funnit att bikalutamid 150 mg är effektivt vid behandling av lokalt avancerad prostatacancer. CHMP ansåg dock att den terapeutiska indikationen skulle begränsas till: "Bikalutamid 150 mg är indicerat antingen som monoterapi eller som tillägg till radikal prostatektomi eller strålbehandling hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer med hög risk för sjukdomsprogression." CHMP fann också att ett potentiellt samband mellan användningen av bikalutamid 150 mg och hjärtsvikt inte kunde uteslutas och ansåg därför att behov kvarstår att ytterligare undersöka den kardiovaskulära mortaliteten och morbiditeten. CHMP konstaterade att nytta-riskbalansen hos läkemedel som innehåller bikalutamid 150 mg vid den överenskomna, begränsade indikationen är gynnsam.

På grundval av dessa slutsatser fann CHMP att generiskt bikalutamid 150 mg filmdragerade tabletter (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) kan godkännas för registrering grundat på ett positivt nytta/risk-förhållande hos läkemedel som innehåller bikalutamid 150 mg som nyligen utvärderats i hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 för Casodex.

CHMP har därför förordat att godkännandet för försäljning skall kvarstå för samtliga läkemedel och att godkännande för försäljning skall beviljas för samtliga ansökningar som hänvisas till i bilaga I i yttrandet i överensstämmelse med de ändringar av de berörda avsnitten i produktresumén och bipacksedeln som återfinns i bilaga III till yttrandet.

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

Den gällande produktresumén är den slutliga versionen som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen med följande ändringar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bicaluplex 150 mg tabletter är indicerat antingen som monoterapi eller som adjuvant behandling efter radikal prostatektomi eller strålbehandling vid lokalt avancerad prostatacancer med hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1)

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiandrogener, ATC-kod L02BB03

Bikalutamid är en icke-steroid antiandrogen utan någon annan endokrin effekt. Det binder till androgenreceptorer utan att aktivera genexpression och hämmar således androgen stimulering. Hämmningen leder till regression av prostatatumörer. Behandlingsavbrott kan leda till antiandrogena abstinenssymtom hos vissa patienter.

Bikalutamid är ett racemat och (R)-enantiomeren är den som har störst antiandrogen effekt.

Bikalutamid 150 mg studerades vid behandling av patienter med lokaliserad (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt avancerad (T3-T4, alla N, M0; T1-T2, N+, M0) icke-metastaserande prostatacancer i en kombinerad analys av 3 placebokontrollerade, dubbel-blinda studier på 8113 patienter, där läkemedlet gavs som omedelbar hormonbehandling eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller strålbehandling (primärt extern strålning). Vid uppföljning efter i median 7,4 år observerades objektiv sjukdomsprogression hos 27,4 % av alla bikalutamid- respektive 30,7 % av alla placebobehandlade patienter.

En minskning i risken för objektiv sjukdomsprogression observerades hos de flesta patientgrupperna, men den var tydligast hos de med störst risk för sjukdomsprogression. Behandlande läkare kan därför besluta att den optimala medicinska behandlingen för en patient med låg risk för sjukdomsprogression, framförallt vid insättning av adjuvant behandling efter radikal prostatektomi, kan vara att avvakta med hormonell behandling till dess att tecken på sjukdomsprogression uppstår.

Ingen generell skillnad i överlevnad sågs vid uppföljning efter i median 7,4 år med 22,9 % mortalitet (RR=0,99; 95 % KI 0,91 till 1,09). Vid analys av olika behandlingsgrupper var dock vissa trender tydliga.

Progressionsfri överlevnad och total överlevnad för patienter med lokalt avancerad sjukdom finns i följande tabeller:

Tabell 1

Progressionsfri överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Fall (%) av bikalutamidpatienter	Fall (%) av placebo patienter	Relativ risk (95% KI)
Exspektansgrupp	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 to 0,73)
Strålbehandling	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 to 0,78)
Radikal prostatektomi	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 to 0,91)

Tabell 2

Total överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Dödsfall (%) hos bicalutamidpatienter	Dödsfall (%) hos placebopatienter	Relativ risk (95% KI)
Exspektansgrupp	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 to 1,01)
Strålbehandling	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 to 0,95)
Radikal prostatektomi	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 to 1,39)

För patienter med lokaliserad sjukdom som får bicalutamid som monoterapi observerades ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Hos dessa patienter noterades också en trend mot minskad överlevnad jämfört med placebopatienter (RR=1,16; 95 % KI 0,99 till 1,37). Detta gör att risk-nytta profilen för bicalutamid inte anses vara fördelaktig för denna patientgrupp.

Effekten av behandling med bicalutamid 150 mg till patienter med lokalt avancerad, icke-metastaserad prostatacancer, hos vilka primär hormonell behandling var indicerad, utvärderades separat genom metaanalys av två studier med 480 inkluderade patienter med icke-metastaserad prostatacancer (M0) utan tidigare behandling. Ingen signifikant skillnad i överlevnad (HR=1,05; (KI=0,81-1,36), p=0,669) eller tid till progression (HR=1,20; (KI 0,96-1,51), p=0,107) sågs mellan grupperna som behandlades med bicalutamid 150 mg respektive kastration. En allmän trend för högre livskvalitet sågs vid behandling med bicalutamid 150 mg jämfört med kastration; data från sub-grupper visade signifikant högre sexuell lust (p=0,029) och kondition (p=0,046).

Kombinerad analys av två kliniska studier med 805 patienter med metastaserad prostatacancer, utan tidigare behandling och med förväntad mortalitet på 43%, visade att behandling med bicalutamid 150 mg är mindre effektivt än kastration avseende överlevnadstid (HR=1,30; KI 1,04-1,65). Den förväntade skillnaden är 42 dagar medan överlevnadstiden i medeltal är 2 år.

MÄRKNING

Den gällande märkningen är den slutliga versionen som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen.

BIPACKSEDEL

Den gällande bipacksedeln är den slutliga versionen som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen med följande ändringar.

1. VAD BIKALUTAMID ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Bikalutamid tillhör gruppen antiandrogener. Antiandrogener motverkar effekterna av androgener (manliga könshormoner).

Bikalutamid ges till vuxna män för behandling av prostatacancer utan metastaser, när kastrering och andra typer av behandling inte är lämpligt.

Bikalutamid kan användas i kombination med strålbehandling eller prostataoperation i tidiga behandlingsprogram.

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Behöriga nationella myndigheter, som referensmedlemsstaten samordnar, skall se till att följande villkor uppfylls av innehavarna av godkännande för försäljning:

- Förutom den vanliga läkemedelsövervakningen skall de identifierade och potentiella risker som framhållits för en ökad kontroll och uppföljning omfatta hjärtsvikt, leversvikt, interstitiell lungsjukdom, bröstcancer och rapporter om graviditet hos partners till patienter som tar bicalutamid.