

LIITE I

**LISTA LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVANHALTIJOISTA ERI JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Alankomaat	Bicalutamid-TEVA 150 mg- Filmtabletten	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteine n	Suun kautta
Tsekki	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tsekki		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteine n	Suun kautta
Saksa		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tsekki	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteine n	Suun kautta
Tanska		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Ruotsi	Bicalutamid TEVA	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteine n	Suun kautta
Viro		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Alankomaat	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteine n	Suun kautta
Ranska		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1 92936 Paris La Défense cedex 12, Ranska	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteine n	Suun kautta
Kreikka		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Alankomaat	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteine n	Suun kautta
Unkari		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, Unkari	Bicalutamid-Teva	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteine n	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Italia	Bicalutamide TEVA 150 mg comprese rivestite con film	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Alankomaat	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Alankomaat	Bicalutamide -Teva 150 mg plèvele dengtos tabletès	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Ruotsi	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tseki		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edificio 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugali	Bicalutamida Teva	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tseki	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovenia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Alankomaat	Bicalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Tšekki	Bicalutamide Teva 150 mg filmtdragerade tabletter	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Tšekki	Bicalutamide 150 mg Film- coated Tablets	150 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO BIKALUTAMIDIA 150 mg SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Bicalutamide 150 mg kalvopäällysteiset tabletit (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) ovat rinnakkaisvalmisteita, jotka sisältävät vaikuttavana aineena bicalutamidia. Bicalutamidi on suun kautta annettava antiandrogeeni, jota käytetään paikallisesti levinnyttä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoitoon joko välittömästi aloitettavana yksittäishoitona tai radikaalin prostatektomian tai sädehoidon liitännäishoitona.

Hakija on hakenut myyntilupaa useissa jäsenvaltioissa vastavuoroisen tunnustamismenettelyn kautta. Viitejäsenvaltio oli Tšekin tasavalta. 29 artiklan mukainen menettely aloitettiin sen jälkeen, kun Saksa oli nostanut esiin huolenaiheita, jotka liittyvät tämän valmisteen hyöty-riskisuhteesta kansanterveydelle mahdollisesti aiheutuviin riskeihin. Viitelääkevalmisteen ja koelääkevalmisteen biologinen samanarvoisuus osoitettiin riittävän selvästi, eikä sitä kyseenalaistettu tässä menettelyssä.

Bicaluplex-valmistetta koskevan 29 artiklan mukaisen menettelyn taustalla olevat huolenaiheet liittyvät kummankin käyttöaiheen hyöty-riskisuhteeseen: paikallisesti levinneen eturauhassyövän hoito ja yksittäishoito varhaisvaiheen hoitona tai sädehoidon tai radikaalin prostatektomian liitännäishoitona.

Lääkevalmistekomitea otti päätöstä tehdessään huomioon Casodex-lääkevalmistetta (bicalutamidi 150 mg) koskeneen menettelyn, joka on direktiivin 2001/83/EY bicalutamidia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan 31 artiklan mukainen. Lääkevalmistekomitea päätti, että Bicalutamide 150 mg on tehokas paikallisesti levinneen eturauhassyövän hoidossa. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että käyttöaihe tulee rajata seuraavasti: "Bicalutamide 150 mg -lääkevalmisteen käyttöaihe on joko yksittäishoito tai radikaalin prostatektomian tai sädehoidon liitännäishoito potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä ja joilla sairauden etenemisen riski on suuri." Lääkevalmistekomitea katsoi, että bicalutamidia 150 mg sisältävien lääkevalmisteiden käytön ja sydämen vajaatoiminnan mahdollista yhteyttä ei voida sulkea pois. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että sydän- ja verisuonitaudista johtuvaa sairastuneisuutta ja kuolleisuutta on tutkittava lisää. Lääkevalmistekomitea päätti, että bicalutamidia 150 mg sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde sovituihin rajoitetuihin käyttöaiheisiin on suotuista.

Näiden johtopäätösten perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että rinnakkaisvalmiste Bicalutamide 150 mg kalvopäällysteiset tabletit (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) voidaan hyväksyä rekisteröitäväksi. Hyväksymisperuste oli äskettäin Casodex-lääkevalmistetta koskeneessa 31 artiklan mukaisessa menettelyssä bicalutamidia 150 mg sisältävien lääkevalmisteiden myönteiseksi arvioitu hyöty-riskisuhde.

Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea suosittelee kaikkien lääkevalmisteiden myyntilupien säilyttämistä ja myyntiluvan myöntämistä kaikille lausunnon liitteessä I mainituille hakemuksille, kun lausunnon liitteessä III mainittuihin valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen kohtiin on tehty asiaankuuluvat muutokset.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

Voimassa oleva valmisteyhteenveto on koordinaatioryhmämenettelyn aikana laadittu lopullinen versio seuraavin lisäyksin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bicaluplex 150 mg tabletteja käytetään paikallisesti edenneen eturauhassyövän hoitoon yksin tai radikaalin prostatektomian tai sädehoidon liittäjänäishoitona sellaisilla potilailla, joilla sairauden etenemisen riski on suuri (ks. kohta 5.1).

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antiandrogenit, ATC koodi: L02BB03

Bikalutamidi on ei-steroidaalinen antiandrogeni, eikä sillä ole muuta endokriinistä aktiivisuutta. Se sitoutuu androgeenireseptoreihin aktivoimatta geeniekspressiota ja estää näin androgeenistimulaatiota. Tämän estovaikutuksen avulla eturauhaskasvaimet saadaan regressioon. Hoidon lopettaminen voi johtaa joillakin potilailla antiandrogenivaikutuksen loppumisesta aiheutuvaan oireyhtymään (antiandrogen withdrawal syndrome).

Bikalutamidi on rasemaatti, jonka antiandrogeninen aktiivisuus on pääosin (R)-enantiomeerin aiheuttama.

Annoksina 150 mg annettuna bikalutamidia tutkittiin paikallisen (T1-T2, N0 tai NX, M0) ei-metastasoituneen tai paikallisesti edenneen (T3-T4, mikä tahansa N, M0; T1-T2, N+, M0) ei-metastasoituneen eturauhassyövän hoidossa kolmen yhteensä 8 113 potilaalla toteutetun lumelääkekontrolloidun kaksoissokkotutkimuksen yhdistetyssä analyysissä. Bikalutamidi annettiin joko välittömänä hormonihoitona tai radikaalin prostatektomian tai sädehoidon liittäjänäishoitona (pääasiassa ulkoisena sädehoitona). Seuranta-aikana (mediaani 7,4 vuotta) 27,4 %:lla kaikista bikalutamidilla hoidetuista ja 30,7 %:lla kaikista lumelääkkeellä hoidetuista potilaista oli esiintynyt objektiivista taudin etenemistä.

Objektiivisen taudin etenemisen riskin väheneminen havaittiin kaikissa potilasryhmissä, mutta se oli selkeimmin havaittavissa niillä, joilla taudin etenemisen riski oli suurin. Lääkäri saattaa siksi päättää, että jos potilaan taudin etenemisen riski on pieni, optimaalinen hoitostrategia on hormonihoitoon siirtäminen myöhemmäksi, kunnes merkkejä taudin etenemisestä on havaittavissa.

Seuranta-aikana (mediaani 7,4 vuotta) ei ollut nähtävissä eroa kokonaiseloönjäämisessä, kun kuolleisuus oli 22,9 % (riski suhde = 0,99; 95 % luottamusväli 0,91–1,09). Tosin potilailla oli nähtävissä joitakin tendenssejä eksploraatiivisissa alaryhmäanalyyseissä.

Seuraavissa taulukoissa on esitetty yhteenveto kaikista eloonjääneistä potilaista, joiden tauti ei ollut edennyt ja joiden sairaus oli paikallisesti edennyt.

Taulukko 1

Eloönjääminen terapiaryhmittäin esitettynä potilailla, joilla sairaus ei ollut edennyt

Analyysipopulaatio	Tapahtumia (%) bikalutamidipotilailla	Tapahtumia (%) lumelääkepotilailla	Riskisuhde (95% CI)
Pelkkä seuranta	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 - 0,73)
Sädehoito	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 - 0,78)
Radikaali prostatektomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 - 0,91)

Taulukko 2

Eloojääneiden kokonaismäärä terapiaryhmittäin paikallisesti edennyttä sairautta sairastaneilla

Analyysipopulaatio	Kuolemia (%) bikalutamidipotilailla	Kuolemia (%) lumelääkepotilailla	Riskisuhde (95% CI)
Pelkkä seuranta	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 - 1,01)
Sädehoito	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 - 0,95)
Radikaali prostatektomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 - 1,39)

Kun potilaiden sairaus oli paikallinen ja he saivat pelkästään bikalutamidihoitoa, merkitsevää eroa ei havaittu eloonjäämisessä, kun sairaus ei ollut edennyt. Näiden potilaiden eloonjääminen oli lisäksi vähäisempää lumelääkeryhmään verrattuna (riskisuhde = 1,16; 95 % luottamusväli 0,99–1,37). Kun tämä otetaan huomioon, bikalutamidihoidon hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa tässä potilasryhmässä.

Bikalutamidin 150 mg:n annoksen tehokkuus paikallisesti edenneen ei-metastasoituneen prostatakarsinooman hoidossa potilailla, joita oli hoidettu hormoneilla, arvioitiin erikseen kahden tutkimuksen meta-analyysin avulla. Näihin tutkimuksiin osallistui 480 potilasta, joilla oli ei-metastasoitunut prostatakarsinooma (M0) ja joita ei ollut hoidettu aikaisemmin. Bikalutamidi 150 mg hoidon ja kastreatioilla hoidetun ryhmän välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa mitattaessa eloonjäämistä (riskisuhde = 1,05 (luottamusväli = 0,81 – 1,36), $p = 0,669$) tai aikaa taudin etenemiseen (riskisuhde = 1,20 (luottamusväli 0,96 – 1,51), $p = 0,107$). Elämänlaatua arvioitaessa havaittiin bikalutamidin 150 mg:n annoksen olevan yleisesti parempi kuin kastreatio; seksuaalinen halukkuus ($p = 0,029$) ja fyysinen suorituskyky ($p = 0,046$) todettiin merkitsevästi paremmiksi niissä alaryhmissä, joista nämä tiedot saatiin.

Yhdistetty analyysi kahdesta kliinisestä tutkimuksesta, johon osallistui 805 metastaattista prostatakarsinoomaa sairastavaa potilasta, jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa hoitoa ja joiden odotettu kuolleisuus oli 43 %, osoitti bikalutamidi 150 mg hoidon olevan eloonjäämisen suhteen tehottomampi kuin kastreatio (riskisuhde = 1,30 [luottamusväli 1,04–1,65]). Arvioitu ero on 42 päivää ja keskimääräinen eloonjääminen 2 vuotta.

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Voimassa olevat myyntipäälyysmerkinnät ovat koordinaatioryhmämenettelyn aikana laadittuja lopullisia versioita.

PAKKAUSSELOSTE

Voimassa oleva pakkausseloste on koordinaatioryhmämenettelyn aikana laadittu lopullinen versio seuraavin lisäyksin.

1. MITÄ BIKALUTAMIDI ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Bikalutamidi kuuluu antiandrogeenien ryhmään. Antiandrogeenit heikentävät androgeenien (miessukupuolihormoneja) vaikutuksia.

Bikalutamidia käytetään aikuisten miesten ei-metastasoituneen eturauhassyövän hoitoon, kun kastratio tai muut hoidot eivät sovellu tai niitä ei voi toteuttaa.

Sitä voidaan käyttää hoidon varhaisvaiheessa sädehoitoon tai eturauhasleikkaukseen yhdistettynä.

LIITE IV
MYYNTELUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

MYYNTELUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

Viitejäsenvaltio koordinoi kansalliset toimivaltaiset viranomaiset, jotka varmistavat, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

- Tavanomaisten lääkevalvontatoimenpiteiden lisäksi tunnistettuja ja mahdollisia riskejä, joiden vuoksi valvontaa ja seurantaa on lisättävä, ovat sydämen vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta, interstitiaalinen keuhkosairaus ja rintasyöpä sekä raskaus bikalutamidia käyttävien potilaiden kumppaneilla.