

PRIEDAS I

**VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS, FARMACINĖ FORMA, STIPRUMAS,
VARTOJIMO BŪDAS, ŠALIŲ NARIŲ RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAI**

<u>Šalis narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo metodas</u>
Austrija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nyderlandai	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Čekija	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čekija		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Vokietija		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čekija	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Danija		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Švedija	Bicalutamid TEVA	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Estija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nyderlandai	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Prancūzija		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 Prancūzija	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Graikija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nyderlandai	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Vengrija		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, Vengrija	Bicalutamid-Teva	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti

<u>Šalis narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo metodas</u>
Itališkas		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Itališkas	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Latvija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nyderlandai	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Lietuva		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nyderlandai	Bicalutamide -Teva 150 mg plėvele dengtos tabletės	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Nyderlandai		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Nyderlandai	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Norvegija		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Švedija	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmbrasjerte	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Lenkija	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čekija		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Portugalija		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugalija	Bicalutamida Teva	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Slovakija		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Čekija	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti

<u>Šalis narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo metodas</u>
Slovėnija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nyderlandai	Bikalutamid TEVA 150 mg filmisko obložene tablete	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Švedija		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Čekija	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti
Jungtinė Karalystė		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Čekija	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Gerti

II PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

BICALUTAMIDE 150 mg, KURIO SUDĖTYJE YRA VAISTINIŲ PREPARATŲ, BENDRA MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

Plėvele dengtos Bicalutamide 150 mg tabletės („Ingers Industrial Solutions s.r.o.“) yra nepatentuotas preparatas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos bicalutamido. Bicalutamidas yra geriamasis antiandrogenas, skiriamas lokaliai išplitusio prostatos vėžio neatidėliotinam gydymui, vartojant jį atskirai arba kaip adjuvantą taikant radikalią prostatektomiją arba radioterapiją.

Pareiškėjas pateikė rinkodaros teisės paraišką pagal savitarpio pripažinimo procedūrą keliose valstybėse narėse, kuomet Čekija buvo referencinė valstybė narė (RVN). Klausimo perdavimas pagal 29 straipsnį buvo inicijuotas dėl Vokietijos pareikšto susirūpinimo dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai, atsižvelgiant į šio vaisto naudos ir rizikos santykį. Referencinio ir bandomojo preparato biologinis ekvivalentiškumas buvo pakankamai įrodytas, ir šios procedūros metu nebuvo nagrinėjamas.

Pagal 29 straipsnį perduotas klausimas dėl Bicaluplex apima abiejų indikacijų naudos ir rizikos santykį: pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu prostatos vėžiu, ankstyvojo gydymo, vartojant vaistą atskirai, arba kaip adjuvantą kartu su radioterapija ar radikalia prostatektomija, gydant prostatos vėžiu sergančius pacientus.

Komitetas, apsvaustęs pateiktą klausimą dėl Casodex (bicalutamido 150 mg), perduotą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl vaistų, kurių sudėtyje yra bicalutamido, padarė išvadą, kad bicalutamidas 150 mg yra veiksmingas, gydant lokaliai išplitusį prostatos vėžį; tačiau CHMP nusprendė, kad terapinės indikacijos turi būti apribotos tokia formuluote: „Bicalutamidas 150 mg skiriamas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu prostatos vėžiu, gydyti, vartojant jį atskirai arba kaip adjuvantą kartu su radikalia prostatektomija arba radioterapija tik tuo atveju, jei yra didelė ligos progresavimo rizika“. CHMP taip pat padarė išvadą, kad galimas ryšys tarp bicalutamido 150 mg vartojimo ir širdies veiklos sutrikimų negali būti paneigtas, ir todėl nusprendė, kad reikia toliau tęsti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos bei mirtingumo tyrimus. CHMP padarė išvadą, kad vaistų, kurių sudėtyje yra bicalutamido 150 mg, vartojamų pagal patvirtintą apribotą indikaciją, naudos ir rizikos santykis yra palankus.

Remdamasis šiomis išvadomis, CHMP nusprendė patvirtinti nepatentuoto vaisto Bicalutamide 150 mg plėvele dengtose tabletėse („Ingers Industrial Solutions s.r.o.“) registravimą pagal vaistų, kurių sudėtyje yra bicalutamido 150 mg, palankų naudos ir rizikos santykį, kaip neseniai įvertinta pagal 31 straipsnį perduotame klausime dėl Casodex.

Todėl CHMP rekomendavo išsaugoti visų vaistų rinkodaros teisę ir suteikti rinkodaros teisę visiems vaistams, dėl kurių buvo pateiktos paraiškos, nurodytos nuomonės I priede, pagal preparato charakteristikų santraukos atitinkamų dalių ir pakuotės lapelio pataisymus, pateiktus nuomonės III priede.

PRIEDAS III

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA,
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Galiojanti preparato charakteristikų santrauka yra galutinis variantas, gautas koordinavimo grupės procedūros metu su tokiais pakeitimais.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bicaluplex 150 mg tabletės tinka arba vienos, arba, kaip pagalbinė priemonė, kartu su radikaliu prostatos pašalinimu ar radioterapija, pacientų, sergančių lokaliai progresavusiu prostatos vėžiu, kuriems yra didelė ligos progresavimo rizika, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - antiandrogenai, ATC kodas - L02BB03

Bikalutamidas yra nesteroidinis antiandrogenas, nesukeliantis kitokio endokrininio poveikio. Jis prisijungia prie androgenų receptorių, tačiau neaktyvina genų ekspresijos ir tokiu būdu slopina stimuliavimą androgenais. Šis slopinimas sukelia prostatos navikų regresiją. Dėl gydymo nutraukimo kai kuriems pacientams gali pasireikšti antiandrogenų nutraukimo sindromas.

Bikalutamidas yra racematas, kurio antiandrogeninis poveikis daugiausia priklauso nuo (R)-enantiomero.

150 mg bicalutamido veiksmingumas gydant lokalią (T1-T2, N0 arba NX, M0) ar lokalią progresavusią (T3-T4, bet kuris N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastazavusią prostatos vėžį gydyti tirtas trijų placebo kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų, kuriuose dalyvavo 8113 pacientų, duomenų kombinuotos analizės būdu. Šių tyrimų metu taikytas tiesioginis hormoninis gydymas vaistu ar jis, kaip pagalbinė priemonė, buvo taikomas kartu su radikaliu prostatos pašalinimu arba radioterapija (visų pirma išoriniu spinduliniu švitinimu). Praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana 7,4 metų, objektyvus ligos progresavimas nustatytas 27,4 % bicalutamidu gydytų pacientų ir 30,7 % placebo vartojusių pacientų.

Objektyvaus ligos progresavimo rizikos sumažėjimas buvo pastebėtas beveik visose pacientų grupėse, bet didžiausios ligos progresavimo rizikos grupėje jis buvo akivaizdžiausias, todėl gydytojas gali nuspręsti, kad optimali gydymo strategija pacientams, kuriems yra maža ligos progresavimo rizika, ypač vaistą taikant kaip pagalbinę priemonę po radikalaus prostatos pašalinimo, gali būti hormoninio gydymo atidėjimas iki ligos progresavimo požymių.

Praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana 7,4 metų, bendrojo išgyvenamumo skirtumo nenustatyta, o mirštamumas buvo 22,9 % (santykinė rizika – 0,99, 95 % pasikliautinis intervalas – 0,91 - 1,09). Vis dėlto, tyrimo pogrupių analizės metu pacientams pastebėta tam tikrų tendencijų.

Toliau pateiktose lentelėse apibendrintas pacientų, sergančių lokaliai progresavusia liga, išgyvenamumas be ligos progresavimo ir bendrasis išgyvenamumas.

1 lentelė

Išgyvenamumas be ligos progresavimo sergant lokaliai progresavusia liga pagal gydymo pogrupius

Tiriamoji populiacija	Reiškiniai (%) bicalutamido pogrupio pacientams	Reiškiniai (%) placebo pogrupio pacientams	SR (santykinė rizika) (95 % PI)
Budrus laukimas	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 – 0,73)
Radioterapija	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 – 0,78)
Radikali prostektomija	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 – 0,91)

2 lentelė

Bendras išgyvenamumas sergant lokaliai progresavusia liga pagal gydymo pogrupius

Tiriamoji populiacija	Mirtys (%) bikalutamido pogrupio pacientams	Mirtys (%) placebo pogrupio pacientams	SR (santykinė rizika) (95 % PI)
Budrus laukimas	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 – 1,01)
Radioterapija	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 – 0,95)
Radikali prostatektomija	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 – 1,39)

Lokalia liga sirgusiems pacientams, kurie vartojo vieno bikalutamido, reikšmingo skirtumo išgyvenamumui be ligos progresavimo nebuvo. Be to, šiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, pastebėta išgyvenamumo mažėjimo tendencija (SR = 1,16, 95 % PI 0,99 – 1,37). Atsižvelgiant į tai, bikalutamido vartojimo naudos ir rizikos santykis šiai pacientų grupei nelaikomas palankiu.

Dviejų tyrimų, kuriuose dalyvavo 480 iki tol negydytų pacientų, sergančių nemetastazavusia (M0) prostatos karcinoma, metaanalizės būdu atskirai įvertintas 150 mg bikalutamido veiksmingumas gydant pacientus, sergančius lokaliai progresavusia nemetastazavusia prostatos karcinoma, kuriems tinka pradinis gydymas hormonais. Nustatyta, kad pacientų grupės, vartojusios 150 mg bikalutamido ir pacientų grupės, kuri gydyta kastracija, išgyvenamumas (SR = 1,05 [PI 0,81 – 1,36], $p = 0,669$) ar laikas iki ligos progresavimo (SR = 1,20 [PI 0,96 – 1,51], $p = 0,107$) reikšmingai nesiskiria. Pastebėta bendra tendencija gyvenimo kokybės atžvilgiu buvo palankesnė pacientams, vartojusiems 150 mg bikalutamido, negu pacientams, kuriems buvo atlikta kastracija: pogrupiui, kuriam nustatyti šie duomenys pastebėtas reikšmingai didesnis lytinis potraukis ($p = 0,029$) ir geresnė fizinė būklė ($p = 0,046$).

Kombinuota dviejų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 805 metastazavusia prostatos karcinoma sergantys iki tol negydyti pacientai (jų tikėtinas mirštamumas - 43 %), analizė parodė, kad išgyvenamumo laikui gydymas 150 mg bikalutamido yra mažiau veiksmingas negu kastracija (SR = 1,30 [PI 1,04 – 1,65]. Apskaičiuotas skirtumas yra 42 paros, o vidutinis išgyvenamumo laikas yra 2 metai.

ŽENKLINIMAS

Galiojantis ženklėjimas yra galutinis variantas, gautas koordinavimo grupės procedūros metu.

PAKUOTĖS LAPELIS

Galiojantis informacinis lapelis yra galutinis variantas, gautas koordinavimo grupės procedūros metu su tokiais pakeitimais.

1. KAS YRA BIKALUTAMIDAS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Bikalutamidas priklauso antandrogenų grupei. Antiandrogenai trukdo pasireikšti androgenų (vyriškų lytinių hormonų) poveikiui.

Bikalutamidas vartojamas suaugusių vyrų nemetastazavusio prostatos vėžio gydymui, jeigu netinka arba yra neprimtina kastracija ar kiti gydymo būdai.

Jo galima vartoti ankstyvojo gydymo programų metu kombinuotajam gydymui kartu su radioterapija ir prostatos operacija.

IV PRIEDAS
RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

Kompetentingos nacionalinės institucijos, koordinuojamos referencinės valstybės narės (RVN), privalo užtikrinti, kas rinkodaros teisės turėtojai vykdytų toliau išvardytas sąlygas:

- Kartu su įprastomis farmakologinio budrumo priemonėmis nustatyti ir potencialūs pavojai, išskirti kaip reikalaujantys sustiprinto stebėjimo ir tolesnių tyrimų, apima širdies veiklos sutrikimus, kepenų funkcijos sutrikimus, tarpuplaučio ligas, krūties vėžį ir pranešimus, susijusius su bikalutamidą vartojančių pacientų partnerių nėštumu.