

ANNESS I

**LISTA TA' L-ISMIJIET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTT
MEDICINALI, MNEJN JINGHATA, SIDIEN TA' L-AWTORIŻŻAZZJONI TAL-
KUMMERĊ TA' L-APPLIKANT F' L-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru</u>	<u>Sid ta' l-Awtorizzazzjoni tal-Kummerċ</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem Ivvintat / Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Kif jinġhata</u>
L-Awstrija		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Ir-Repubblika Ċeka		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Ġermanja		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Ir-Repubblika Ċeka	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Id-Danimarka		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg L-Isvezja	Bicalutamid TEVA	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
L-Estonja		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Franza		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 Franza	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Il-Greċja		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
L-Ungerija		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, L-Ungerija	Bicalutamid-Teva	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Sid ta' l-Awtorizzazzjoni tal-Kummerċ</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem Ivvintat / Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Kif jinghata</u>
L-Italja		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano L-Italja	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Il-Latvja		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Il-Litwanja		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamide -Teva 150 mg plèvele dengtos tabletès	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Olanda		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Olanda	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Il-Norveġja		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg L-Isvezja	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Il-Polonja	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Ir-Repubblika Ċeka		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Il-Portugall		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Il-Portugall	Bicalutamida Teva	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali
Is-Slovakkja		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Ir-Repubblika Ċeka	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Pillola miksija b'rita	Ghall-użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Sid ta' l-Awtorizzazzjoni tal-Kummerċ</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem Ivvinat / Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Kif jinġhata</u>
Is-Slovenja		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Pillola miksija b'rita	Għall-użu orali
L-Isvezja		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Ir-Repubblika Ċeka	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Pillola miksija b'rita	Għall-użu orali
Ir-Renju Unit		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Ir-Repubblika Ċeka	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Pillola miksija b'rita	Għall-użu orali

ANNESS II
KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU ĠENERALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' *BICALUTAMIDE 150 mg LI FIH PRODOTTI MEDICINALI*

Bicalutamide 150mg pilloli miksijin b'rita (Ingers Industrial Solutions s.r.o) huma preparazzjonijiet ġeneriċi li fihom bicalutamide bħala s-sustanza attiva. Bicalutamide huwa anti-androġen orali użat fit-trattament lokali tal-kanċer tal-prostata fi stadju avanzat, bħala terapija immedjata wahidha jew bħala addizzjoni għat-trattament permezz ta' prostatektomija radikali jew radjoterapija.

L-applikant applika għal Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq f'diversi stati membri permezz tal-Proċedura għar-Rikonoxximent Reċiproku mar-Repubblika Ċeka bħala Stat Membru ta' referenza (RMS). Il-proċedura ta' referenza skond l'Artikolu 29 inbdiet minhabba t-thassib li qajjmet il-Ġermanja dwar il-possibilità ta' riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika fir-rigward tal-proporzjon ta' riskju/benefiċċju ta' dan il-prodott. Il-bijoequivalenza bejn il-prodotti ta' referenza u dawk ittestjati ġiet ippruvata b'mod suffiċjenti u ma ġietx iddubitata waqt din ir-referenza.

L-iskop tar-Referenza skond l'Artikolu 29 dwar Bicaluplex tirrigwarda l-iskarsezza tar-razzjoni benefiċċju/riskju taż-żewġ indikazzjonijiet: il-kura tal-kanċer tal-prostata avanzat lokalment u monoterapija fil-kura bikrija jew bħala żjieda għall-kura bir-radjoterapija jew prostatektomija radikali f'pazjenti li għandhom kanċer fil-prostata.

Il-Kumitat, wara li ha kont tar-Referenza ta' Casodex (bicalutamide 150 mg) skond l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE dwar il-prodotti mediċinali li fihom bicalutamide, wasal għall-konklużjoni li bicalutamide 150mg huwa effettiv fil-kura ta' kanċer tal-prostata avanzat lokalment, iżda il-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni terapewtika għandha tkun ristretta għal: "Bicalutamide 150mg huwa indikat jew wahdu inkella flimkien ma' prostatektomija radikali jew radjoterapija f'pazjenti b'kanċer tal-prostata avanzat lokalment b'riskju kbir ta' progressjoni tal-marda". Il-CHMP ikkonkluda wkoll li l-assocjazzjoni potenzjali bejn l-użu ta' bicalutamide 150 mg u l-kollass tal-qalb ma tistax tigi eskluża u għalhekk qies li għad hemm il-bżonn li jsiru aktar studji fuq il-morbidità kardjovaskulari u l-mortalità. Il-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju/riskju ta' bicalutamide 150 mg li fih prodotti mediċinali fl-indikazzjoni ristretta miftehema huwa wiehed favorevoli.

Skond dawn il-konklużjonijiet, il-CHMP ikkunsidra l-pilloli ġeneriċi Bicalutamide 150mg miksija b'rita (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) aċċettabbli għar-reġistrazzjoni skond il-porzjon pozittiv ta' benefiċċju/riskju ta' bicalutamide 150mg li fih prodotti mediċinali kif eżaminati dan l-aħħar fir-Referenza Casodex skond l-Artikolu 31.

Għalhekk, il-CHMP irrakkomanda li jinżammu l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għall-prodotti mediċinali kollha u li jingħataw Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għall-applikazzjonijiet kollha kif hemm referenza għalihom fl-Anness I ta' l-Opinjoni skond l-emendi għat-taqsimiet relevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u fil-Fuljett ta' Tagħrif, kif stabbiliti fl-Anness III ta' l-Opinjoni.

ANNEX III

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT,
TIKKETTA U FULJETT TA'TAGRIF**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

Is-Sommarju tal-Karatteistiċi tal-Prodott validu huwa l-verżjoni finali miksub waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni bl-amendi li ġejjin.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pilloli Bicaluplex 150 mg huma indikati għal prostatomija radikali jew radjuterapija f'pazjenti b'kanċer lokali tal-prostata b'riskju għoli bi progressjoni tal-marda (ara sezzjoni 5.1), kemm wehedhom u kemm mizjuda ma' kura oħra.

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: anti-androġen, Kodiċi ATC: L02BB03

Bicalutamide huwa anti-androġen mhux steroidi mingħajr attività endokrinali oħra. Huwa jingħaqad ma riċettaturi androġeni mingħajr ma jattiva l-espressjoni tal-gene u għalhekk jimpedixxi l-istimulazzjoni androġenika. L-impediment jirriżulta f'rigressjoni ta' tumuri prostatiċi. It-twaqqif tat-trattament jista' jirriżulta f'sindrome ta' irtirar anti-androġenika f'xi pazjenti.

Bicalutamide huwa racemate, li l-(R)-enantiomer tiegħu għandha l-biċċa l-kbira ta' l-attività anti-androġenika.

Bicalutamide 150 mg ġie studjat bħala kura għal pazjenti b'kanċer mhux metastatiku lokalizzat (T1-T2, N0 jew NX, M0) jew lokalment avanzat (T3-T4, kull N, M0; T1-T2, N+, M0) tal-prostata, f'analizi kombinata ta' 3 studji double-blind b'kontrolli bi placebo fuq 8,113-il pazjent, fejn il-prodott ġie mogħti bħala terapija ormonali immedjata jew bħala mizjuda ma' kura oħra għal prostatomija radikali jew radjuterapija (prinċipalment radjazzjoni b'raġġ estern). Wara osservazzjoni segwenti fuq medda medjana ta' 7.4 snin, 27.4 % tal-pazjenti kollha trattati b'bicalutamide u 30.7 % tal-pazjenti kollha trattati bi placebo kellhom progressjoni oġġettiva tal-marda.

Deher tnaqqis fir-riskju ta' progressjoni oġġettiva tal-marda fuq hafna mill - gruppi ta' pazjenti imma li kienet l-aktar evidenti fuq dawh li jinsabu fl-ogħla riskju ta' progressjoni tal-marda. Għalhekk, it-tobba għandhom mnejn jiddeċiedu li l-aħjar strateġija medika għal pazjent li jinsab f'riskju baxx ta' progressjoni tal-marda, b'mod partikolari fi sitwazzjoni fejn tingħata aktar min kura waħda wara prostatomija radikali, għandha mnejn tkun li t-terapija ormonali tiġi deferita sakemm jintwerew sinjali li l-marda qed tinfirex.

Ma ntweriet ebda differenza fis-sopravivenza globali wara 7.4 snin ta' sussegwirsi medjan b'mortalità ta' 22.9% (HR = 0.99; 95% intervall ta' kunfidenza 0.91 sa 1.09). Madankollu dehru xi xejriet għal pazjenti f'analizi esploratorja fis-sottogrupp.

Sopravivenza mingħajr ma tinfirex il-marda u dejta dwar sopravivenza globali għal pazjenti b'mard li avvanza lokalment huma mogħtija fil-qosor fit-tabelli li ġejjin:

Tabella 1

Sopravivenza mingħajr firxa f'mard lokalment avanzat skond is-sottogrupp tat-terapija

Analizi tal-popolazzjoni	Każijiet (%) f'pazjenti fuq Bicalutamide	Każijiet (%) fuq pazjenti li ngħataw placebo	Proporzjon ta' Periklu (HR) (95% Intervall ta' kunfidenza)
Stennija b'attenzjoni	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 sa 0.73)
Radjuterapija	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 sa 0.78)
Prostatomija radikali	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 sa 0.91)

Tabella 2

Sopravivenza globali f' mard avanzat lokalment skond is-sottogrupp tat-terapija

Analizi tal-popolazzjoni	Mewt (%) f'pazjenti fuq Bicalutamide	Mewt (%) fuq pazjenti fuq placebo	Proporzjon ta' periklu (HR) (95% Intervall ta' kunfidenza)
Stennija b'attenzjoni	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 sa 1.01)
Radjuterapija	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 sa 0.95)
Prostatomija radikali	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 sa 1.39)

Ghal pazjenti b'marda lokalizzata, it-tehid ta' bicalutamide wahdu, ma taghmilx differenza sinifikanti fis-sopravivenza minghajr firxa. F'dawn il-pazjenti kien hemm ukoll xejra lejn tnaqqis fis-sopravivenza meta mqabbel ma' pazjenti li hadu placebo. (HR=1.16, 95% Intervall ta' kunfidenza 0.99 sa 1.37). Skond dan, il-profil dwar is-siwi-riskju għall-użu ta' bicalutamide mhux meqjus bhala favorevoli għal dan il-grupp ta' pazjenti.

L-effettività ta' bicalutamide 150 mg fit-trattament ta' pazjenti b'karċinoma prostatika minghajr metastasi lokalment avanzata, li għalihom trattament prinċipali b'ormoni kien indikat, giet evalwata separatament permezz ta' meta-analizi ta' żewġ studji li jikkonsistu minn 480 pazjent b'karċinoma prostatika minghajr metastasi (M0) u li qatt ma ġew ittrattati qabel. Ma kienx hemm differenza sinifikanti fis-sopravivenza (HR=1.05 (Intervall ta' kunfidenza, CI =0.81-1.36), p=0.669) jew fl-intervall sal-progressjoni (HR=1.20 (CI 0.96-1.51), p=0.107) bejn il-grupp ittrattat b'bicalutamide 150 mg u l-grupp ittrattat b'kastrazzjoni. Xejra ġenerali fir-rigward tal-kwalità tal-hajja favur bicalutamide 150 mg meta mqabbel ma' kastrazzjoni giet osservata; is-sottogruppi li pproduċew din id-dejta wrew hajra sesswali (p=0.029) u forma fiżika (p=0.046) sinifikament oghla.

Analizi kombinata f'2 studji kliniċi li kienu jikkonsistu f'805 pazjenti b'karċinoma metastatika tal-prostata, li ma ġewx ittrattati qabel b'mortalità mistennija ta' 43%, urew li t-trattament b'bicalutamide 150 mg huwa inqas effettiv minn kastrazzjoni rigward żmien ta' sopravivenza (HR = 1.30 [intervall ta' kunfidenza 1.04 – 1.65]). Id-differenza stmata hi ta' 42 jum filwaqt li ż-żmien medju ta' sopravivenza hu ta' sentejn.

TIKKETTAR

It-tikkettar validu huwa l-verżjoni finali miksub waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni.

FULJETT TA' TAGHRIF

Il-fuljett ta' tagħrif validu huwa l-verżjoni finali miksub waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni bl-amendi li ġejjin.

1. X'INHU BICALUTAMIDE U GHALXIEX JINTUŻA

Bicalutamide jappartjeni għall-grupp ta' anti-androġeni. Anti-androġeni jaġixxu kontra l-effetti ta' androġeni (ormoni sesswali tar-raġel).

Bicalutamide jintuża minn irġiel adulti għal kura tal-kanċer mingħajr metastasi tal-prostata, meta kastrazzjoni jew tipi oħra ta' trattament mhumix indikati jew accettabbli.

Jista' jintuża f'kombinazzjoni ma' radjoterapija jew kirurġija tal-prostata fi programmi ta' trattamenti bikrija.

ANNESS IV

KUNDIZZJONIJIET GHAL AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KUNDIZZJONIJIET GHAL AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

L-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali, immexxija mill-Istat Membru ta' Referenza (RMS), għandhom jiżguraw li d-Detenturi ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq jissodisfaw dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Flimkien ma' l-attivitajiet ta' rutina ta' farmakovigilanza, riskji potenzjali identifikati u enfasizzati għal aktar monitoraġġ u tkompliġa għandhom jinkludu l-kollass tal-qalb, il-kollass epatiku, il-mard interstizjali fil-pulmun, il-kanċer tas-sider u r-rapporti ta' tqala fis-siehma tal-pazjent li jkun qed jiehdu bicalutamide.