

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, AANVRAGERS, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutisch e vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederland	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechische Republiek	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tsjechische Republiek		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tsjechische Republiek	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Zweden	Bicalutamid TEVA	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederland	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 Frankrijk	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederland	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία			
Hongarije		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, Hongarije	Bicalutamid-Teva	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutisch e vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Italië	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederland	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederland	Bicalutamide -Teva 150 mg plèvele dengtos tabletès	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Nederland	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Zweden	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmbrasjerte	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tsjechische Republiek		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edificio 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugal	Bicalutamida Teva	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tsjechische Republiek	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutisch e vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Slovenië		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Nederland	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tsjechische Republiek	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Tsjechische Republiek	Bicalutamid 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN BICALUTAMIDE 150 mg BEVATTENDE GENEESMIDDELEN

Bicalutamide 150 mg filmomhulde tabletten (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) zijn generieke preparaten die bicalutamide als werkzame stof bevatten. Bicalutamide is een oraal antiandrogeen dat wordt gebruikt voor de onmiddellijke behandeling van lokaal gevorderde prostaatkanker, als op zichzelf staande therapie of als aanvulling op een behandeling met radicale prostatectomie of radiotherapie.

De aanvrager heeft een vergunning voor het in de handel brengen aangevraagd in verschillende lidstaten via de procedure voor wederzijdse erkenning, met Tsjechië als rapporterende lidstaat. De verwijzingsprocedure op grond van artikel 29 werd ingeleid wegens bedenkingen van Duitsland over het mogelijke ernstige risico voor de volksgezondheid dat de baten-risicoverhouding van dit geneesmiddel zou inhouden. De bio-equivalentie tussen de referentie- en testgeneesmiddelen was voldoende bewezen en werd in deze verwijzing niet in vraag gesteld.

De verwijzing van Bicaluplex op grond van artikel 29 heeft betrekking op de baten-risicoverhouding van beide indicaties: behandeling van lokaal gevorderde prostaatkanker en monotherapie als vroege behandeling of als aanvulling op een behandeling met radiotherapie of radicale prostatectomie bij patiënten met prostaatkanker.

Na het beoordelen van de verwijzing van Casodex (bicalutamide 150 mg) op grond van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor bicalutamide bevattende geneesmiddelen, kwam het Comité tot de conclusie dat bicalutamide 150 mg werkzaam is bij de behandeling van lokaal gevorderde prostaatkanker. Het CHMP oordeelde evenwel dat de therapeutische indicatie als volgt zou moeten worden beperkt: “Bicalutamide 150 mg is geïndiceerd als op zichzelf staande therapie of als aanvulling op radicale prostatectomie of radiotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker met een hoog risico voor progressie van de ziekte”. Het CHMP besloot eveneens dat een mogelijk verband tussen het gebruik van bicalutamide 150 mg en hartfalen niet kon worden uitgesloten en oordeelde bijgevolg dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verder moeten worden onderzocht. Het CHMP besloot dat de baten-risicoverhouding van bicalutamide 150 mg bevattende geneesmiddelen gunstig is voor de overeengekomen beperkte indicatie.

Uitgaande van deze conclusies oordeelde het CHMP dat generieke bicalutamide 150 mg filmomhulde tabletten (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) aanvaardbaar zijn voor registratie op basis van een positieve baten-risicoverhouding van bicalutamide 150 mg bevattende geneesmiddelen, zoals onlangs beoordeeld in de verwijzing van Casodex op grond van artikel 31.

Bijgevolg heeft het CHMP geadviseerd om de vergunningen voor het in de handel brengen van alle geneesmiddelen te handhaven en om vergunningen voor het in de handel brengen te verlenen voor alle toepassingen waarnaar verwezen wordt in bijlage I van het advies, overeenkomstig de in bijlage III van het advies beschreven wijzigingen van de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De geldige samenvatting van de kenmerken van het product (SPC) is de definitieve versie die werd opgesteld tijdens de procedure van de Coördinatiegroep met de volgende amendementen.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bicaluplex 150 mg tabletten zijn geïndiceerd voor monotherapie of adjuvante behandeling voor radicale prostatectomie of radiotherapie bij patiënten met plaatselijk vergevorderde prostaatkanker met een hoog risico op ziekteprogressie (zie rubriek 5.1).

5.1 Farmacologische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anti-androgenen, ATC-code: L02BB03

Bicalutamide is een niet-steroïdaal anti-androgeen zonder endocriene activiteit. Het bindt zich aan androgeenreceptoren zonder de gen-expressie te activeren en remt hierdoor de stimulering van het androgeen. De remming heeft een regressie van de prostaattumoren tot gevolg. Staken van de behandeling kan bij sommige patiënten leidt tot ontweningsverschijnselen met betrekking tot het anti-androgeen.

Bicalutamide is een racemisch mengsel en de (R)-enantiomeer heeft de sterkste anti-androgene werking.

De effectiviteit van bicalutamide 150 mg bij plaatselijke (T1-T2, N0 of NX, M0) of plaatselijk geavanceerde (T3-T4, elk N-stadium, M0; T1-T2, N+, M0) niet-gemetastaseerde prostaatkanker (T1-T4, elk N-stadium, M0) is onderzocht met een gecombineerde analyse van de uitkomsten van drie klinische, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij 8.113 patiënten, waarbij het middel werd toegediend als onmiddellijke hormoonbehandeling of als aanvullende behandeling bij radicale prostatectomie of radiotherapie (vooral 'external beam' bestraling). Na een follow-up van gemiddeld 7,4 jaar toonde 27,4% van alle patiënten behandeld met bicalutamide en 30,7% van alle patiënten behandeld met placebo objectieve tekenen van progressie van de ziekte.

Bij de meeste patiëntengroepen werd een verminderd risico op objectieve ziekteprogressie waargenomen, maar deze was het meest opvallend bij de groepen met het hoogste risico van progressie. Daarom kunnen artsen besluiten dat uitstel van de hormoonbehandeling, totdat zich tekenen van progressie voordoen, de beste strategie is voor patiënten met een laag risico op ziekteprogressie, met name patiënten die in aanmerking komen voor adjuvante behandeling na radicale prostatectomie.

Er werd geen verschil in algehele overleving waargenomen na 7,4 jaar mediane follow up met 22,9% mortaliteit (HR = 0,99; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,91 tot 1,09). Bij exploratoire subgroep analyse bleken er wel bepaalde trends te bestaan.

De pProgressievrije overleving en de algehele overlevingsgegevens voor patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte zijn samengevat in de volgende tabellen

Tabel 1

Progressievrije overleving in patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte per behandelings-subgroep

Analyse populatie	Voorvallen (%) bij Bicalutamide patiënten	Voorvallen (%) bij placebo patiënten	Hazard ratio (95% CI)
‘Watchful waiting’	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0.60 (0,49 tot 0,73)
Radiotherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0.56 (0,40 tot 0,78)
Radicale prostatectomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0.75 (0,61 tot 0,91)

Tabel 2

Algehele overleving (‘overall survival’) in patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte per behandelings- subgroep

Analyse populatie	Sterfgevallen (%) bij Bicalutamide patiënten	Overlijden (%) bij placebo patiënten	Hazard ratio (95% CI)
‘Watchful waiting’	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0.81 (0,66 tot 1,01)
Radiotherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0.65 (0,44 tot 0,95)
Radicale prostatectomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1.09 (0,85 tot 1,39)

Bij patiënten met plaatselijke ziekte die alleen bicalutamide kregen was er geen significant verschil in progressievrije overleving. Bij deze patiënten was sprake van een trend naar een lagere overleving vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld (HR = 1,16, 95% betrouwbaarheids-interval 0,99 tot 1,37). Daarom wordt het voor- en nadelenprofiel van bicalutamide bij deze patiëntengroep niet als gunstig beschouwd.

De effectiviteit van bicalutamide 150 mg bij de behandeling van patiënten met plaatselijk vergevorderde prostaatkanker zonder metastasen, bij wie een eerste behandeling met hormonen geïndiceerd was, werd apart geëvalueerd m.b.v. de meta-analyse van twee onderzoeken bij 480 patiënten met prostaatkanker zonder metastasen (M0) die niet eerder behandeld waren. Er was geen significant verschil in overleving (HR=1,05 (CI=0,81-1,36), p=0,669) of in het interval totdat progressie optrad (HR=1,20 (CI=0,96-1,51), p=0,107) tussen de groep die met bicalutamide 150 mg werd behandeld en de groep die een castratie onderging. Er werd een algemene trend waargenomen met betrekking tot de kwaliteit van leven in het voordeel van bicalutamide 150 mg vergeleken met een castratie; de subgroepen waarvan deze gegevens afkomstig waren hadden een significant hoger libido (p=0,029) en een betere conditie (p=0,046).

Een gecombineerde analyse van 2 klinische onderzoeken bij 805 patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker die niet eerder behandeld waren en een verwachte mortaliteit van 43% hadden toonde aan dat de behandeling met bicalutamide 150 mg minder effectief was dan castratie met betrekking tot de overlevingstijd (HR = 1,30 [confidentie-interval 1,04 – 1,65]). Het geschatte verschil is 42 dagen, en de gemiddelde overlevingstijd is 2 jaar.

ETIKETTERING

De geldige etikettering is de definitieve versie die werd opgesteld tijdens de procedure van de Coördinatiegroep.

BIJSLUITER

De geldige bijsluiter is de definitieve versie die werd opgesteld tijdens de procedure van de Coördinatiegroep met de volgende amendementen.

1. WAT IS BICALUTAMIDE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Bicalutamide behoort tot de groep van de anti-androgenen. Anti-androgenen remmen de werking van de androgenen (mannelijke geslachtshormonen).

Bicalutamide wordt bij volwassen mannen gebruikt voor de behandeling van prostaatkanker zonder uitzaaiingen, als castratie of andere soorten behandeling niet geïndiceerd of onacceptabel zijn.

Het middel kan gebruikt worden in combinatie met bestraling of een prostaatoperatie bij vroegtijdige behandelprogramma's.

BIJLAGE IV
VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN

VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De bevoegde nationale autoriteiten, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, moeten erop toezien dat aan de volgende voorwaarden wordt voldaan door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen:

- Naast de routineactiviteiten inzake geneesmiddelenbewaking moeten de volgende vastgestelde en mogelijke risico's nauwlettend worden gecontroleerd en gevolgd: hartfalen, leverfalen, interstitiële longziekte, borstkanker en meldingen betreffende zwangerschap bij partners van patiënten die bicalutamide innemen.