

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ(CI) FARMACEUTYCZNA(YCH), MOC(Y) PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA(DRÓG) PODANIA, WNIOSKODAWCA(Y), PODMIOT(Y)
ODPOWIEDZIALNY(E) POSIADAJĄCY(E) POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Królestwo Niderlandów	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmdabletten	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Republika Czeska	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republika Czeska		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Niemcy		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republika Czeska	Bicamid-GRY 150 mg Filmdabletten	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Dania		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Szwecja	Bicalutamid TEVA	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Estonia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Królestwo Niderlandów	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Francja		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 Francja	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Grecja		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Królestwo Niderlandów	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Węgry		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074 Węgry	Bicalutamid-Teva	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u>	<u>Podmiot</u> <u>odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga</u> <u>podania</u>
Włochy		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Włochy	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Łotwa		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Królestwo Niderlandów	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Litwa		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Królestwo Niderlandów	Bicalutamide -Teva 150 mg plėvele dengtos tabletės	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Królestwo Niderlandów		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Królestwo Niderlandów	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Norwegia		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Szwecja	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmbrasjerte	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Polska	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republika Czeska		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Portugalia		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugalia	Bicalutamida Teva	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Słowacja		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republika Czeska	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u>	<u>Podmiot</u> <u>odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga</u> <u>podania</u>
Słowenia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Królestwo Niderlandów	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obłożone tablete	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Szwecja		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republika Czeska	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna
Wielka Brytania		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republika Czeska	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Tabletka powlekana	Doustna

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH BIKALUTAMID 150 mg

Tabletki powlekane Bicalutamide 150 mg (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) to preparaty generyczne, które jako substancję czynną zawierają bikalutamid. Bikalutamid jest antyandrogenem stosowanym doustnie w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka prostaty, jako leczenie bezpośrednie, w monoterapii albo jako leczenie uzupełniające radykalną prostatektomię lub radioterapię.

Wnioskodawca złożył wniosek o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kilku państwach członkowskich w procedurze wzajemnego uznania z Czechami jako referencyjnym państwem członkowskim (RMS). Procedurę arbitrażu na podstawie art. 29 wszczęto w związku ze wskazanymi przez Niemcy wątpliwościami dotyczącymi potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego związanego ze stosunkiem korzyści do ryzyka dla tego produktu. Biorównoważność pomiędzy produktem referencyjnym i produktem badanym została wykazana w wystarczający sposób i nie była ona kwestionowana w tym postępowaniu.

Zakres arbitrażu na podstawie art. 29 dla preparatu Bicaluplex dotyczy stosunku korzyści do ryzyka dla obu wskazań: leczenie miejscowo zaawansowanego raka prostaty oraz monoterapia we wczesnym leczeniu albo jako leczenie uzupełniające radioterapię lub radykalną prostatektomię u pacjentów z rakiem prostaty.

Biorąc pod uwagę arbitraż dla preparatu Casodex (bikalutamid 150 mg) przeprowadzony na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych zawierających bikalutamid, Komitet doszedł do wniosku, że bikalutamid w dawce 150 mg jest skuteczny w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka prostaty; CHMP uznał jednak, że wskazanie do stosowania należy ograniczyć do: „Bikalutamid 150 mg jest wskazany w monoterapii albo jako leczenie uzupełniające radykalną prostatektomię lub radioterapię u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty z grupy podwyższonego ryzyka progresji choroby”. CHMP uznał także, że nie można wykluczyć potencjalnego związku pomiędzy stosowaniem bikalutamidu w dawce 150 mg i niewydolnością serca, w związku z czym konieczne są dodatkowe badania chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających bikalutamid w dawce 150 mg w uzgodnionym ograniczonym wskazaniu jest korzystny.

Na podstawie tych wniosków CHMP uznał preparat generyczny Bicalutamide 150 mg tabletki powlekane (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) za możliwy do zarejestrowania na podstawie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla produktów zawierających bikalutamid 150 mg, ocenianego w arbitrażu dotyczącym preparatu Casodex, przeprowadzonym na podstawie art. 31.

W związku z tym CHMP zalecił utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych oraz udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich wniosków wskazanych w Aneksie I do opinii, zgodnie z poprawkami w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dla pacjenta, przedstawionymi w Aneksie III do opinii.

ANEKS III

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I
ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

W ramach działań Grupy Koordynacyjnej przyjęto obowiązującą ostateczną wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego z następującymi zmianami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Bicaluplex 150 mg tabletki powlekane jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego w monoterapii lub jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii u pacjentów z dużym ryzykiem progresji choroby (patrz punkt 5.1).

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonistą androgenów, kod ATC: L 02 BB 03

Bikalutamid jest niesteroidowym lekiem o działaniu antyandrogenowym pozbawionym wszelkiej innej aktywności hormonalnej. Wiąże się z receptorem androgenowym, blokując aktywację ekspresji genów i w wyniku tego hamuje stymulację androgenową. Zahamowanie to prowadzi do regresji guza prostaty. U niektórych pacjentów przerwanie leczenia może prowadzić do zespołu odstawiennego środków blokujących działanie androgenów.

Bikalutamid stanowi mieszaninę racemiczną, przy czym aktywność antyandrogenową przejawia głównie enancjomer R.

Produkt Bikalutamid 150 mg był badany w leczeniu pacjentów z ograniczonym do narządu (T1-T2, N0 lub NX, M0) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4, każde N, M0; T1-T2, N+, M0) rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, w 3 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonych z udziałem 8113 pacjentów, poddanych łącznej analizie, gdzie Bikalutamidu był stosowany jako pierwszy rzut leczenia (leczenie hormonalne) lub jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii (pierwotne naświetlanie strumieniem zewnętrznym). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 7,4 roku, u 27,4% wszystkich pacjentów otrzymujących Bikalutamid i 30,7% pacjentów otrzymujących placebo, stwierdzono obiektywną progresję choroby.

Zmniejszenie ryzyka obiektywnej progresji choroby było obserwowane w większości grup pacjentów, jednak najbardziej wyraźne było w grupie pacjentów z dużym ryzykiem progresji. W związku z tym, pozostaje do decyzji lekarza prowadzącego wybranie najlepszego sposobu leczenia pacjenta, u którego występuje małe ryzyko progresji choroby, szczególnie u pacjentów po radykalnej prostatektomii decyzja może być odroczone do wystąpienia objawów świadczących o progresji choroby.

Nie zaobserwowano różnic w ogólnym przeżyciu w przypadku mediany czasu obserwacji wynoszącej 7,4 roku i umieralności wynoszącej 22,9% (HR=0,99; 95% CI 0,91 do 1,09). Jednakże, w dalszych analizach podgrup obserwowano pewne tendencje.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 1

Przeżycie wolne od progresji u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, analiza podgrup.

Populacja analizowana	Zdarzenia (%) w grupie pacjentów leczonych bikalutamidem	Zdarzenia (%) w grupie pacjentów otrzymujących placebo	Współczynnik ryzyka (CI 95%)
Baczna obserwacja	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (od 0,49 do 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (od 0,40 do 0,78)
Radykalna prostatektomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (od 0,61 do 0,91)

Tabela 2

Przeżycie całkowite u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, analiza podgrup.

Populacja analizowana	Liczba zgonów (%) w grupie pacjentów leczonych bikalutamidem	Liczba zgonów (%) w grupie pacjentów otrzymujących placebo	Współczynnik ryzyka (CI 95%)
Baczna obserwacja	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (od 0,66 do 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (od 0,44 do 0,95)
Radykalna prostatektomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (od 0,85 do 1,39)

W grupie pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną, otrzymujących bikalutamid m monoterapii, nie było znamiennej różnicy w przeżyciu wolnym od progresji choroby. W tej grupie pacjentów obserwowano tendencję do zmniejszonego przeżycia w porównaniu grupą otrzymującą placebo (HR=1,16, 95% CI 0,99 do 1,37). W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania bikalutamidu w tej grupie pacjentów, nie jest korzystny.

Skuteczność produktu Bikalutamid 150 mg w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, u których występowały wskazania do wczesnego leczenia hormonalnego, oceniano oddzielnie przy użyciu metaanalizy wyników dwóch badań obejmujących 480 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (M0), którzy nie byli wcześniej leczeni. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie przeżywalności (HR=1,05 (CI=0,81-1,36), p=0,669) ani czasu upływającego do stwierdzenia progresji choroby (HR=1,20 (CI 0,96-1,51), p=0,107) między grupą chorych otrzymujących produkt Bikalutamid 150 mg a grupą chorych, u których w leczeniu zastosowano kastrację. Zaobserwowano ogólną tendencję dotyczącą lepszej jakości życia na korzyść terapii produktem Bikalutamid 150 mg w stosunku do kastracji - stwierdzono znacząco wyższy popęd płciowy (p=0,029) oraz lepszą wydolność fizyczną (p=0,046).

Złożona analiza wyników 2 badań klinicznych obejmujących 805 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni, a ich przewidywany wskaźnik umieralności wynosił 43%, wykazała, że leczenie produktem Bikalutamid 150 mg jest mniej skuteczne niż kastracja, jeśli chodzi o czas przeżycia (HR = 1,30 [przedział ufności 1,04 – 1,65]). Szacowana różnica czasu przeżycia wynosi 42 dni przy średnim czasie przeżycia wynoszącym 2 lata.

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

W ramach działań Grupy Koordynacyjnej przyjęto obowiązującą ostateczną wersję oznakowania opakowań.

ULOTKA DLA PACJENTA

W ramach działań Grupy Koordynacyjnej przyjęto obowiązującą ostateczną wersję ulotki dla pacjenta z następującymi zmianami.

1. CO TO JEST LEK BIKALUTAMID I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Bikalutamid jest lekiem należącym do grupy antyandrogenów (antagonistów androgenów). Antyandrogeny hamują efekt działania androgenów (męskich hormonów płciowych).

Bikalutamid 150 mg jest stosowany w leczeniu dorosłych mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów wówczas, gdy kastracja i inne metody leczenia są przeciwwskazane lub niemożliwe do zaakceptowania.

Może być stosowany w połączeniu z radioterapią lub operacyjnym leczeniem gruczołu krokowego w ramach wczesnych programów leczenia.

ANEKS IV

WARUNKI UTRZYMANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

WARUNKI UTRZYMANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Właściwe władze krajowe, koordynowane przez referencyjne państwo członkowskie (RMS), dopilnują, że podmioty odpowiedzialne spełnią następujące warunki:

- Oprócz rutynowych działań związanych z nadzorem farmaceutycznym, zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia wskazane jako kwestie wymagające dokładniejszego monitorowania i obserwacji winny obejmować: niewydolność serca, niewydolność wątroby, chorobę śródmiąższową płuc, raka piersi, a także doniesienia o ciążyach u partnerek pacjentów przyjmujących bikalutamid.