

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Países Bajos	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
República Checa	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, República Checa		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, República Checa	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Suecia	Bicalutamid TEVA	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Estonia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Países Bajos	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Francia		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1 92936 Paris La Défense cedex 12, Francia	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Grecia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Países Bajos	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Hungría		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, Hungría	Bicalutamid-Teva	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Italia	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Letonia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Países Bajos	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Lituania		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Países Bajos	Bicalutamide -Teva 150 mg plèvele dengtos tabletès	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem Países Bajos	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Noruega		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Suecia	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Polonia	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, República Checa		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugal	Bicalutamida Teva	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovaquia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, República Checa	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovenia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217, 3640 AE Mijdrecht Países Bajos	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, República Checa	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a, 617 00 Brno, República Checa	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN 150 mg DE BICALUTAMIDA

Bicalutamida 150 mg comprimidos recubiertos con película (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) son preparados genéricos cuyo principio activo es la bicalutamida. La bicalutamida es un antiandrógeno oral que se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado, como tratamiento inmediato solo o como adyuvante de la prostatectomía radical o la radioterapia.

El solicitante ha presentado una solicitud de autorización de comercialización en varios Estados miembros a través del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo, con la República Checa como Estado miembro de referencia (EMR). El procedimiento de remisión, efectuado de conformidad con el artículo 29, se puso en marcha por las dudas planteadas por Alemania respecto al grave riesgo potencial para la salud pública por cuanto se refiere a la relación entre beneficio y riesgo de este producto. La bioequivalencia entre los productos de referencia y en investigación estaba suficientemente demostrada y no se cuestionó en dicha remisión.

El ámbito de la remisión efectuada para Bicaluplex de conformidad con el artículo 29 abarca la relación entre beneficio y riesgo en ambas indicaciones: tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado en monoterapia al comienzo del tratamiento o adyuvante de la radioterapia o la prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata.

El Comité, considerando la remisión efectuada para Casodex (bicalutamida 150 mg) de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE respecto a los medicamentos que contienen bicalutamida, llegó a la conclusión de que la bicalutamida 150 mg es eficaz para el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado; no obstante, el CHMP consideró que la indicación terapéutica debía restringirse a: “Bicalutamida 150 mg está indicada en monoterapia o como tratamiento adyuvante de la prostatectomía radical o la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y con alto riesgo de progresión de la enfermedad.” El CHMP concluyó asimismo que no podía descartarse una posible asociación entre el uso de la bicalutamida 150 mg y la insuficiencia cardíaca, por lo que consideró que subsiste la necesidad de estudiar más a fondo la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. El CHMP concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen 150 mg de bicalutamida es favorable en la indicación restringida acordada.

Basándose en estas conclusiones, el CHMP consideró que el medicamento genérico Bicalutamida 150 mg comprimidos recubiertos con película (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) puede registrarse dada la favorable relación entre beneficio y riesgo de los productos que contienen 150 mg de bicalutamida, según se ha evaluado recientemente en la remisión efectuada para Casodex de conformidad con el artículo 31.

En consecuencia, el CHMP ha recomendado mantener las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos y conceder autorizaciones de comercialización a todas las solicitudes citadas en el Anexo I del dictamen, de conformidad con las modificaciones de las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto, expuestas en el Anexo III del dictamen.

ANEXO III

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El Resumen de las Características del Producto válido es la versión última propuesta durante el procedimiento del Grupo de Coordinación con las siguientes modificaciones.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bicaluplex 150 mg comprimidos está indicado en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con riesgo elevado de progresión de la enfermedad, bien solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia (ver sección 5.1).

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiandrógenos, código ATC: L02BB03.

La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, exento de cualquier otra actividad endocrina. Se une a receptores androgénicos sin activar la expresión génica y, por consiguiente, inhibe la estimulación androgénica. Esta inhibición causa la regresión del tumor prostático. En algunos pacientes, la interrupción del tratamiento puede dar lugar a un síndrome de retirada de antiandrógeno.

La bicalutamida es un racemato que debe su actividad antiandrogénica casi exclusivamente al enantiómero-(R).

Bicalutamida 150 mg se ha estudiado como tratamiento para pacientes con cáncer de próstata localizado (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzado (T3-T4, cualquier N, M0; T1-T2, N+, M0) no metastásico, en un análisis agrupado de 3 ensayos doble ciego controlados con placebo en 8.113 pacientes, a los que se administró el medicamento como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia (principalmente radiación de haz externo). Tras un periodo de seguimiento de 7,4 años de mediana, el 27,4% y el 30,7% de los pacientes tratados con bicalutamida y placebo, respectivamente, había experimentado progresión objetiva de la enfermedad.

En la mayoría de los subgrupos de pacientes se observó una disminución en el riesgo de progresión objetiva de la enfermedad, pero fue más evidente en aquellos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Por ello, el médico podrá decidir que la estrategia terapéutica óptima para un paciente con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, particularmente si es procedente un tratamiento adyuvante tras la prostatectomía radical, puede consista en aplazar la terapia hormonal hasta que aparezcan signos de progresión de la enfermedad.

Tras un periodo de seguimiento de 7,4 años de mediana, no se observó diferencia en la supervivencia global, con una mortalidad del 22,9% (*Hazard ratio* HR= 0,99; IC95% 0,91 a 1,09), aunque se observaron algunas tendencias en los análisis exploratorios por subgrupos.

Los datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 1

Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada porsubgrupo de tratamiento

Población de análisis	Acontecimientos (%) en pacientes con bicalutamida	Acontecimientos (%) en pacientes con placebo	Hazard ratio (razón de riesgos) (IC95%)
Espera en observación	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 to 0.73)
Radioterapia	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 to 0.78)
Prostatectomía radical	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 a 0.91)

Tabla 2

Supervivencia global en la enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento

Población de análisis	Muertes (%) en pacientes con bicalutamida	Muertes (%) en pacientes con placebo	Hazard ratio (razón de riesgos) (IC95%)
Espera en observación	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 a 1.01)
Radioterapia	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 to 0.95)
Prostatectomía radical	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 a 1.39)

En los pacientes con enfermedad localizada en tratamiento sólo con bicalutamida, no hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión. En estos pacientes hubo una tendencia hacia una menor supervivencia en comparación con los pacientes en tratamiento con placebo (HR= 1,16; IC95% 0,99 a 1,37), en base a lo cual la relación beneficio/riesgo para la utilización de bicalutamida en este grupo de pacientes no se considera favorable.

La efectividad de bicalutamida 150 mg en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado sin metástasis, para el que el tratamiento primario con hormonas estaba indicado, se evaluó por separado usando el meta análisis de dos estudios con 480 pacientes con cáncer de próstata sin metástasis (M0) sin tratamiento previo. No hubo diferencias significativas en la supervivencia (HR=1.05 (IC=0.81-1.36), p=0.669) o en el intervalo hasta la progresión (HR=1.20 (IC 0.96-1.51), p=0.107) entre el grupo tratado con bicalutamida 150 mg y el grupo tratado con castración. Se observó una tendencia general respecto a la calidad de vida favorable a la bicalutamida en comparación con la castración; los subgrupos que aportaron estos datos presentaron apetencia sexual significativamente mayor (p=0.029) y mejor estado físico general (p=0.046).

El análisis combinado de dos ensayos clínicos con 805 pacientes con cáncer de próstata metastásico sin tratamiento previo, con una mortalidad esperada del 43%, mostró que el tratamiento con bicalutamida 150 mg es menos eficaz que la castración en cuanto al tiempo de supervivencia (HR=1.30 [IC 1.04–1.65]). La diferencia estimada es de 42 días, mientras que la supervivencia media es de 2 años.

ETIQUETADO

El etiquetado válido es la version última propuesta durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.

PROSPECTO

El prospecto válido es la version última propuesta durante el procedimiento del Grupo de Coordinación con las siguientes modificaciones.

1. QUES BICALUTAMIDA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Bicalutamida pertenece al grupo de antiandrógenos. Los antiandrógenos actúan bloqueando los efectos de los andrógenos (hormonas sexuales masculinas).

Bicalutamida se usa en varones adultos para el tratamiento del cáncer de próstata sin metástasis, cuando la castración u otros tipos de tratamiento no están indicados o no son aceptables.

Se debe utilizar en combinación con radioterapia o cirugía de la próstata en programas de tratamiento inicial.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia (EMR), deberán asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las siguientes condiciones:

- Además de las actividades normales de farmacovigilancia, los siguientes riesgos identificados y potenciales deben ser objeto de una vigilancia y un seguimiento más estrechos: insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, enfermedad pulmonar intersticial, cáncer de mama e informes relativos al embarazo de las parejas de pacientes que reciban bicalutamida.