

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Paesi Bassi	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmdabletten	150 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Repubblica Ceca		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Repubblica Ceca	Bicamid-GRY 150 mg Filmdabletten	150 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Svezia	Bicalutamid TEVA	150 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Estonia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Paesi Bassi	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
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	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Paesi Bassi	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία			
Ungheria		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, Ungheria	Bicalutamid-Teva	150 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Italia	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lettonia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Paesi Bassi	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Lituania		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Paesi Bassi	Bicalutamide -Teva 150 mg plėvele dengtos tabletės	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Paesi Bassi	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Norvegia		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Svezia	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmbrasjerte	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Polonia	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Repubblica Ceca		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Portogallo		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portogallo	Bicalutamida Teva	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Repubblica Ceca	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Slovenia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Paesi Bassi	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Repubblica Ceca	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Repubblica Ceca	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI PRODOTTI MEDICINALI CONTENENTI BICALUTAMIDE 150 mg

Bicalutamide 150mg compresse rivestite (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) è un preparato generico contenente il principio attivo bicalutamide. Bicalutamide è un antiandrogeno orale usato nel trattamento di pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato, come terapia immediata da sola o come adiuvante dopo prostatectomia radicale o radioterapia.

Il richiedente ha fatto domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco in alcuni Stati membri attraverso la procedura di mutuo riconoscimento, indicando come Stato membro di riferimento (RMS) la Repubblica ceca. La procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29 è stata avviata in seguito ai timori espressi dalla Germania su un potenziale grave rischio per la sanità pubblica collegato al rapporto rischi/benefici del prodotto. La bioequivalenza tra il medicinale di riferimento e il medicinale oggetto della domanda è stata sufficientemente dimostrata e non è stata messa in discussione nell'ambito del deferimento.

L'ambito di applicazione del deferimento ai sensi dell'articolo 29 per Bicaluplex riguarda il rapporto rischi/benefici per entrambe le indicazioni: trattamento del carcinoma prostatico localmente avanzato e monoterapia nelle prime fasi del trattamento o terapia aggiuntiva alla radioterapia o alla prostatectomia radicale in pazienti con cancro della prostata.

Il comitato, considerando il deferimento relativo a Casodex (bicalutamide 150 mg) avviato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti bicalutamide, è giunto alla conclusione che bicalutamide 150mg è efficace nel trattamento del carcinoma prostatico localmente avanzato; tuttavia, il CHMP ha ritenuto che l'indicazione terapeutica debba essere così limitata: "Bicalutamide 150mg è indicato in monoterapia o come terapia adiuvante dopo prostatectomia radicale o radioterapia nei pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato a elevato rischio di progressione della malattia". Il CHMP ha concluso inoltre che non è possibile escludere una potenziale associazione tra l'uso di bicalutamide 150 mg e lo scompenso cardiaco, e quindi ha ritenuto che fosse ancora necessario un ulteriore studio su morbilità e mortalità cardiovascolare. Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti bicalutamide 150 mg è favorevole per l'indicazioni limitata concordata.

Sulla base di tali conclusioni, il CHMP ha ritenuto il medicinale generico Bicalutamide 150mg compresse rivestite (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) adatto alla registrazione, a fronte di un rapporto rischi/benefici favorevole per i prodotti contenenti bicalutamide 150mg, come recentemente confermato nel deferimento ai sensi dell'articolo 31 relativo a Casodex.

Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato di mantenere le autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i prodotti medicinali e di concedere le autorizzazioni all'immissione in commercio a tutti i richiedenti citati nell'allegato I del parere a condizione che siano state introdotte le modifiche ai relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo, riportati nell'allegato III del parere.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto valido è la versione definitiva prodotta durante la procedura del gruppo di coordinamento con le seguenti revisioni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse di Bicaluplex 150 mg sono indicate come monoterapia o come terapia adiuvante in caso di prostatectomia radicale o radioterapia, in pazienti affetti da carcinoma prostatico localmente avanzato ad alto rischio di progressione della patologia (vedere paragrafo 5.1).

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anti-androgeni. Codice ATC: L02BB03

Bicalutamide è un anti-androgeno non steroideo senza altre attività endocrine. Si lega ai recettori degli androgeni senza attivare l'espressione genica e quindi inibisce la stimolazione degli androgeni. Tale inibizione determina a sua volta la regressione dei tumori prostatici. In alcuni pazienti, l'interruzione della terapia può provocare la sindrome di astinenza da anti-androgeni.

La bicalutamide è un racemato, il cui enantiomero (R) è responsabile della maggior parte dell'attività anti-androgena.

La bicalutamide nella formulazione da 150 mg per il trattamento di pazienti con carcinoma prostatico non metastatico localizzato (stadio T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (stadio T3-T4, qualsiasi stadio N, T1-T2, N+, M0) è stata studiata mediante un'analisi combinata di 3 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo in 8.113 pazienti. In tali studi, il farmaco è stato somministrato come terapia ormonale immediata o come terapia adiuvante in caso di prostatectomia radicale o radioterapia (principalmente radiazioni a fasci esterni). Dopo un follow-up mediano di 7,4 anni, il 27,4% dei pazienti trattati con bicalutamide e il 30,7% e dei pazienti trattati con placebo hanno evidenziato segni oggettivi di progressione della patologia.

Una riduzione del rischio di progressione oggettiva della patologia è stata osservata nella maggior parte dei gruppi di pazienti, ma è risultata essere in assoluto più evidente nei gruppi a maggiore rischio di progressione. Di conseguenza, i medici possono decidere che la strategia terapeutica ottimale per i pazienti a basso rischio di progressione della patologia, specialmente nel trattamento adiuvante successivo alla prostatectomia radicale, possa consistere nella posticipazione della terapia ormonale fino alla comparsa di progressione.

Non è stata rilevata alcuna differenza per quanto concerne il tasso di sopravvivenza globale dopo un follow-up mediano di 7,4 anni. Il tasso di mortalità è risultato essere pari al 22,9% (HR = 0,99; intervallo di confidenza al 95%, da 0,91 a 1,09). Tuttavia, l'analisi esploratoria dei sottogruppi ha evidenziato alcune tendenze.

Nelle tabelle seguenti sono riassunti i dati della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale dei pazienti affetti da una patologia in stadio localmente avanzato.

Tabella 1

Sopravvivenza libera da progressione in caso di patologia in stadio localmente avanzato, per gruppo di terapia

Popolazione analizzata	Eventi (%) in pazienti con bicalutamide	Eventi (%) in pazienti con placebo	Hazard ratio (95% CI)
Attenta sorveglianza	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)
Prostatectomia radicale	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 to 0.91)

Tabella 2

Sopravvivenza globale in caso di patologia localmente avanzata, per gruppo di terapia

Popolazione analizzata	Decessi (%) in pazienti con bicalutamide	Decessi (%) in pazienti con placebo	Hazard ratio (95% CI)
Attenta sorveglianza	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 to 1.01)
Radioterapia	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 to 0.95)
Prostatectomia radicale	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 to 1.39)

Nei pazienti con patologia localizzata e che hanno assunto la bicalutamide in monoterapia, non è stata rilevata una differenza significativa per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione. Tali pazienti hanno, altresì, evidenziato la tendenza a presentare un tasso di sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti trattati con il placebo (HR = 1,16; intervallo di confidenza al 95%, da 0,99 a 1,37). Di conseguenza, il profilo rischio-beneficio della bicalutamide non è ritenuto favorevole per questo gruppo di pazienti.

L'efficacia della bicalutamide nella formulazione da 150 mg per il trattamento dei pazienti affetti da un carcinoma prostatico localmente avanzato e non metastatico, per i quali era indicata una terapia ormonale di prima linea, è stata valutata separatamente, utilizzando la meta-analisi di 2 studi condotti su un totale di 480 pazienti affetti da carcinoma prostatico non metastatico (M0) e mai trattati in precedenza. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nel tasso di sopravvivenza (HR = 1,05 (intervallo di confidenza = 0,81 - 1,36), $p = 0,669$) o nel tempo alla progressione (HR = 1,20 (intervallo di confidenza 0,96 - 1,51), $p = 0,107$) fra il gruppo trattato con la bicalutamide in formulazione da 150 mg e il gruppo sottoposto a castrazione. Per quanto concerne la qualità di vita, è stata rilevata una tendenza generale a favore della bicalutamide nella formulazione da 150 mg, rispetto alla castrazione; i sottogruppi che hanno evidenziato questi dati dimostravano un desiderio sessuale ($p = 0,029$) e una forma fisica ($p = 0,046$) significativamente migliori.

L'analisi combinata di 2 studi clinici condotti su 805 pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico, mai trattati in precedenza e con un tasso di mortalità previsto pari al 43%, ha dimostrato che la terapia con la bicalutamide nella formulazione da 150 mg risulta essere meno efficace rispetto alla castrazione per quanto concerne il tempo di sopravvivenza (HR = 1,30 [intervallo di confidenza 1,04 - 1,65]). La differenza stimata è di 42 giorni, mentre il tempo di sopravvivenza medio è pari a 2 anni.

ETICHETTATURA

L'etichettatura valida è la versione definitiva prodotta durante la procedura del gruppo di coordinamento.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Il foglio illustrativo valido è la versione definitiva prodotta durante la procedura del gruppo di coordinamento con le seguenti revisioni.

1. CHE COS'È BICALUTAMIDE E A CHE COSA SERVE

Bicalutamide appartiene al gruppo dei farmaci anti-androgeni. Gli anti-androgeni contrastano gli effetti degli androgeni (ormoni sessuali maschili).

Bicalutamide è utilizzato nei soggetti adulti di sesso maschile per il trattamento del tumore della prostata non metastatico, nei casi in cui la castrazione o altri tipi di terapia non siano indicati o siano inaccettabili.

Può essere utilizzato in combinazione con la radioterapia o l'intervento chirurgico alla prostata nell'ambito di trattamenti precoci.

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento (RMS), garantiscono che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio rispetteranno le seguenti condizioni:

- Oltre allo svolgimento delle consuete attività di farmacovigilanza, dovrebbero essere monitorati e seguiti con particolare attenzione i seguenti rischi individuati e potenziali: insufficienza cardiaca, insufficienza epatica, patologia polmonare interstiziale, cancro della mammella e stati di gravidanza segnalati dalle partner dei pazienti in cura con bicalutamide.