

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Austria		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Países Baxos	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República checa	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno República checa		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno República checa	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Suécia	Bicalutamid TEVA	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Países Baxos	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 França	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Países Baxos	Bicalutamide Teva 150 mg Ερικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δίσκια	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074 Hungria	Bicalutamid-Teva	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Itália	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Letónia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Países Baxos	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Países Baxos	Bicalutamide -Teva 150 mg plèvele dengtos tabletės	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baxos		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Países Baxos	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Suécia	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno República checa		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugal	Bicalutamida Teva	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno República checa	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Países Baxos	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno República checa	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</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 revestido por película	Via oral

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MEDICAMENTOS QUE CONTÊM BICALUTAMIDA 150 mg

Os comprimidos revestidos Bicalutamide 150 mg (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) são preparações genéricas que contêm bicalutamida como substância activa. A bicalutamida é um antiandrogénio oral utilizado na gestão do cancro da próstata localmente avançado, como terapia imediata, quer isoladamente quer como adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia.

O requerente solicitou uma Autorização de Introdução no Mercado em vários Estados-Membros através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo com a República Checa como Estado-Membro de Referência (EMR). O procedimento previsto no artigo 29.º foi iniciado devido às preocupações manifestadas pela Alemanha acerca de um risco grave para a saúde pública resultante do perfil de benefício/risco do medicamento. A bioequivalência entre o produto de referência e os produtos testados foi provada de forma suficiente e não foi questionada neste procedimento.

O âmbito da consulta do procedimento de acordo com o artigo 29.º do Bicaluplex refere-se ao perfil de benefício/risco de ambas as indicações: tratamento de cancro da próstata localmente avançado e monoterapia no tratamento precoce ou como adjuvante do tratamento por radioterapia ou prostatectomia radical em doentes com cancro da próstata.

O Comité, tendo em conta o procedimento previsto no artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE do Casodex (bicalutamida 150 mg), de medicamentos contendo bicalutamida, concluiu que a bicalutamida 150 mg é eficaz no tratamento de cancro da próstata localmente avançado; no entanto, o CHMP considerou que a indicação terapêutica devia ser restrita a: “Bicalutamida 150 mg é indicado para monoterapia ou como adjuvante do tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia em doentes com cancro da próstata localmente avançado com risco elevado de progressão da doença”. O CHMP concluiu igualmente que a associação potencial entre a utilização de bicalutamida 150 mg e insuficiência cardíaca não pode ser excluída e, em consequência, considerou que existe a necessidade de realizar mais estudos sobre a morbidade e a mortalidade cardiovascular. O CHMP concluiu que o perfil de benefício/risco de medicamentos que contêm bicalutamida 150 mg é favorável para a indicação restrita acordada.

Com base nestas conclusões, o CHMP considerou que o medicamento genérico Bicalutamide 150 mg comprimidos revestidos por película de 150 mg (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) é aceitável para registo com base no perfil de benefício/risco positivo de medicamentos que contêm 150 g de bicalutamida, tal como recentemente avaliado no procedimento de consulta de acordo com o artigo 31.º do medicamento Casodex.

Desta forma, o CHMP recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado de todos os medicamentos e a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado a todos os requerentes referidos no Anexo I do Parecer, de acordo com as alterações à redacção das secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estabelecidas no Anexo III do Parecer.

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

O Resumo das Características do Medicamento corresponde à versão final concluída no procedimento do Grupo de Coordenação com as seguintes correções.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bicaluplex 150 mg comprimidos é indicado, quer em monoterapia quer como adjuvante ao tratamento por radioterapia ou prostatectomia radical, em doentes com cancro da próstata localmente avançado com maior risco de progressão de doença (ver secção 5.1).

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação farmacoterapêutica: Antiandrogénios Código ATC: L02 B B03

A bicalutamida é um antiandrogénio não esteróide, desprovido de qualquer outra actividade endócrina. Liga-se aos receptores androgénicos sem activação da expressão genética, inibindo, assim, o estímulo androgénico. Esta inibição resulta numa regressão dos tumores da próstata. A descontinuação do tratamento pode provocar, nalguns doentes, o síndrome de supressão antiandrogénico.

A bicalutamida é um racemato cuja actividade antiandrogénica reside quase exclusivamente no R-enantiómero.

Bicalutamida 150 mg foi estudado como tratamento para doentes com cancro da próstata localizado (T1-T2, N0 ou NX, M0) ou localmente avançado (T3-T4, qualquer N, M0; T1-T2, N+, M0) não metastático numa análise combinada de 3 estudos com dupla ocultação, controlados com placebo, englobando 8113 doentes, em que o medicamento foi administrado como terapêutica hormonal imediata ou como adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia (radiação externa primária). Após um período mediano de acompanhamento de 7,4 anos, 27,4% e 30,7% de todos os doentes tratados com bicalutamida e placebo, respectivamente, registaram progressão objectiva da doença.

Observou-se uma redução do risco de progressão objectiva da doença na maioria dos grupos de doentes, embora tenha sido mais evidente nos doentes com maior risco de progressão da doença. Assim, o médico poderá decidir que a estratégia clínica óptima para um doente com menor risco de progressão de doença, particularmente na terapêutica adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical, consiste em adiar a terapêutica hormonal até que surjam sinais indicativos de progressão de doença.

Não se observou uma diferença na sobrevida global, após um período mediano de acompanhamento de 7,4 anos, com uma mortalidade de 22,9% (HR=0,99; IC a 95%, 0,91 a 1,09). No entanto, na análise exploratória de sub-grupos foram aparentes algumas tendências.

Os dados relativos à sobrevida livre de doença e à sobrevida global para os doentes com doença localmente avançada estão resumidos nas tabelas abaixo:

Tabela 1

Sobrevida livre de progressão na doença localmente avançada por sub-grupo de tratamento

População em análise	Ocorrências (%) nos doentes do grupo da Bicalutamida	Ocorrências (%) nos doentes do grupo do placebo	Razão de causalidade (IC a 95%)
Espera vigilante	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 Radical	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 to 0.91)

Tabela 2

Sobrevida global na doença localmente avançada por sub-grupo de tratamento

População em analise	Mortes (%) nos doentes do grupo da Bicalutamida	Mortes (%) nos doentes do grupo do placebo	Razão de causalidade (IC a 95%)
Espera vigilante	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 Radical	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 to 1.39)

Nos doentes com doença localizada que receberam bicalutamida em monoterapia, não houve uma diferença significativa da sobrevida livre de doença. Nestes doentes, registou-se uma tendência para uma diminuição da sobrevida em comparação com os doentes do grupo do placebo (HR=1,16; IC a 95%, 0,99 a 1,37). Desta forma, o perfil de benefício-risco de bicalutamida não é considerado favorável neste grupo de doentes.

A efectividade da bicalutamida 150 mg no tratamento de doentes com carcinoma da próstata localmente avançado sem metástases, para quem foi indicado o tratamento primário com hormonas, foi avaliada separadamente usando uma meta-análise de dois estudos que incluíram 480 doentes com carcinoma da próstata sem metástases (M0) que não foram anteriormente tratados. Não foi observada uma diferença significativa na sobrevida (HR = 1,05 (IC= 0,81 – 1,36), $p=0,669$) ou no intervalo até progressão (HR=1,20 (IC=0,96-1,51), $p=0,107$) entre o grupo tratado com bicalutamida 150 mg e o grupo submetido a castração. Foi observada uma tendência geral no que diz respeito à qualidade de vida em favor da bicalutamida 150 mg em comparação com a castração; os subgrupos que apresentaram estes dados evidenciaram uma significativa maior apetência sexual ($p=0,029$) e condição física ($p=0,046$)

A análise combinada de 2 ensaios clínicos com 805 doentes com carcinoma da próstata com metástases, que não foram tratados previamente, com mortalidade esperada de 43%, demonstraram que o tratamento com bicalutamida 150 mg é menos efectivo do que a castração como para o tempo de sobrevida (HR= 1,30 (intervalo de confiança 1,04 – 1,65)). A diferença estimada é de 42 dias enquanto a sobrevida média é de 2 anos.

ROTULAGEM

O rótulo válido corresponde à versão final concluída no procedimento do Grupo de Coordenação.

FOLHETO INFORMATIVO

O folheto informativo válido corresponde à versão final concluída no procedimento do Grupo de Coordenação com as seguintes correcções.

1. O QUE É BICALUTAMIDA E PARA QUE É UTILIZADA

Bicalutamida pertence ao grupo dos medicamentos anti-androgénios. Os medicamentos anti-androgénios actuam contra os efeitos dos androgénios (hormanas sexuais masculinas).

Bicalutamida é utilizada em homens adultos para o tratamento do cancro da prostata sem metastases, quando a castração ou outro tipo de tratamento não são indicados ou aceitáveis.

Pode ser utilizada em combinação com radioterapia ou cirurgia prostatica em programas de tratamento iniciais .

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Competentes Nacionais, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência (EMR), deverão assegurar que as seguintes condições são preenchidas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado.

- Para além das actividades de farmacovigilância de rotina, os riscos identificados e potenciais destacaram a necessidade de um aumento da monitorização; o acompanhamento dos doentes deverá incluir insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, doença pulmonar intersticial, cancro da mama e relatórios respeitantes a gravidezes de parceiras de doentes que tomam bicalutamida.