

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ,
CONCENTRAȚIILE MEDICAMENTULUI, CALEA DE ADMINISTRARE, SOLICITANȚII,
DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Detinătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamid-TEVA 150 mg- Filmtabletten	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Republica Cehă	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republica Cehă		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germania		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republica Cehă	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Suedia	Bicalutamid TEVA	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Estonia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Franța		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 Franța	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Republica Elenă		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamide Teva 150 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Ungaria		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074 Ungaria	Bicalutamid-Teva	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Detinătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Italia		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Italia	Bicalutamide TEVA 150 mg comprimés rivestite con film	150 mg	Comprimés filmate	Administrare orală
Letonia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Comprimés filmate	Administrare orală
Lituania		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bicalutamide -Teva 150 mg plăvele dengtos tabletės	150 mg	Comprimés filmate	Administrare orală
Olanda		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Olanda	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Comprimés filmate	Administrare orală
Norvegia		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Suedia	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Comprimés filmate	Administrare orală
Polonia	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republica Cehă		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Comprimés filmate	Administrare orală
Portugalia		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugalia	Bicalutamida Teva	150 mg	Comprimés filmate	Administrare orală
Slovacia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Republica Cehă	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Comprimés filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru</u>	<u>Detinătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Slovenia		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Olanda	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Suedia		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Republica Cehă	Bicalutamide Teva 150 mg filmtragerade tabletter	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Republica Cehă	Bicalutamide 150 mg Film- coated Tablets	150 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSELOR MEDICAMENOASE CARE CONȚIN BICALUTAMID 150 mg

Tabletele filmate de bicalutamid 150 mg (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) sunt preparate generice care conțin bicalutamid ca substanță activă. Bicalutamid este un anti-androgen cu administrare orală utilizat în tratamentul cancerului de prostată avansat local, ca tratament precoce, fie în monoterapie, fie în tratamentul adjuvant al prostatectomiei radicale sau al radioterapiei.

Solicitantul a înaintat o cerere în vederea obținerii unei autorizații de introducere pe piață în mai multe state membre, prin intermediul procedurii de recunoaștere reciprocă, Republica Cehă fiind statul membru de referință (SMR). A fost inițiată procedura de sesizare din articolul 29, în urma problemelor ridicate de Germania privind riscul potențial sever asupra sănătății publice în ceea ce privește raportul beneficiu/risc al acestui produs. Bioechivalența între produsele de referință și cele testate a fost suficient demonstrată și nu a fost pusă sub semnul întrebării în această sesizare.

Scopul sesizării în temeiul articolului 29 privind Bicaluplex este legat de raportul risc/beneficiu pentru ambele indicații: tratamentul cancerului de prostată avansat local și monoterapia ca tratament precoce sau ca tratament adjuvant al radioterapiei sau al prostatectomiei radicale la pacienții cu cancer de prostată.

Luând în considerare sesizarea privind Casodex (bicalutamid 150 mg) realizată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE privind produsele medicamentose care conțin bicalutamid, Comitetul a concluzionat că bicalutamid 150 mg este eficient în tratarea cancerului de prostată avansat local; totuși, Comitetul pentru produse medicamentose de uz uman (CHMP) consideră că indicația terapeutică trebuie restrânsă la următoarea formulare: „bicalutamid 150 mg este indicat fie ca monoterapie, fie ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale sau al radioterapiei la pacienții cu cancer de prostată avansat local și care prezintă un risc crescut de progresie a bolii”. De asemenea, CHMP a concluzionat că nu s-a putut exclude o posibilă asociere între utilizarea bicalutamidului 150 mg și insuficiența cardiacă și, de aceea, consideră că se menține necesitatea evaluării ulterioare a morbidității și mortalității cardiovasculare. CHMP a concluzionat că raportul beneficiu/risc privind produsele medicamentose care conțin bicalutamid 150 mg este favorabil pentru indicațiile restrânse acceptate.

În baza acestor concluzii, CHMP a considerat că înregistrarea tabletelor filmate generice de bicalutamid 150 mg (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) poate fi acceptată, bazându-se pe un raport pozitiv beneficiu/risc pentru produsele medicamentose care conțin bicalutamid 150 mg, astfel cum a fost evaluat recent în sesizarea în temeiul articolului 31 privind Casodex.

De aceea, CHMP a recomandat menținerea autorizației de introducere pe piață pentru toate produsele medicamentose și acordarea autorizației de introducere pe piață pentru toate cererile menționate în anexa I la aviz, în conformitate cu modificările secțiunilor respective din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect, stabilite în anexa III la Aviz.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
INFORMAȚII PRIVIND ETICHETAREA ȘI PROSPECT**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Rezumatul caracteristicilor produsului valabil este versiunea finală obținută în cadrul procedurii grupului de coordonare cu următoarele amendamente.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bicaluplex 150 mg comprimate este indicat în monoterapie sau ca tratament adjuvant la prostatectomia radicală sau la radioterapie la pacienții cu neoplasm de prostată local în stadiu avansat, cu risc crescut de progresie a bolii (vezi pct. 5.1).

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiandrogeni, cod ATC: L02BB03

Bicalutamida este un antiandrogen nesteroidian, lipsit de altă activitate endocrină. Se leagă de receptorii androgenici fără activarea exprimării genice și, astfel, inhibă stimularea androgenică. Inhibarea are ca rezultat regresia tumorilor prostatice. La anumiți pacienți, întreruperea tratamentului poate să producă sindromul de întrerupere antiandrogenic.

Bicalutamida este un amestec racemic, la care activitatea antiandrogenică este datorată în cea mai mare parte enantiomerului (R).

O analiză combinată a 3 studii clinice placebo-controlate, dublu orb la 8113 de pacienți a evaluat Bicalutamida 150 mg ca tratament la pacienții cu cancer de prostată localizat (T1-T2, N0 sau NX, M0) sau local avansat (T3-T4, orice N, M0; T1-T2, N+, M0), fără metastaze. Bicalutamida a fost administrată ca terapie hormonală imediată sau ca adjuvant la prostatectomia radicală sau radioterapie (în principal cu fascicul de radiație externă). După o perioadă de urmărire medie de 7,4 ani, 27,4 % dintre pacienții tratați cu bicalutamidă și 30,7 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat o evoluție obiectivă a bolii.

O scădere a riscului de evoluție a bolii a fost observată la majoritatea grupurilor de pacienți, dar a fost mai evidentă la pacienții cu cel mai mare risc de progresie a bolii. De aceea, clinicienii pot decide că strategia medicală optimă la pacienții cu risc mic de progresie a bolii, în special în cazul terapiei adjuvante după prostatectomie radicală, este amânarea terapiei hormonale până la apariția semnelor de progresie a bolii.

În general, în intervalul mediu de urmărire de 7,4 ani nu s-au observat diferențe în ceea ce privește intervalul de supraviețuire generală, procentul de mortalitate fiind de 22,9% (RR = 0,99; intervalul de încredere 95% între 0,91 și 1,09). Totuși, au fost observate anumite diferențe în analiza subgrupurilor.

Supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală la pacienții cu boală local avansată sunt prezentate în tabelele următoare:

Tabelul 1

Supraviețuirea fără progresia bolii la pacienții cu boală local pe subgrupuri de tratament

Grupuri analizate	Evenimente (%) la pacienții tratați cu bicalutamidă	Evenimente (%) la pacienții cărora li s-a administrat placebo	Riscul relativ (Î 95%)
Supraveghere fără alt tratament până la progresia bolii	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 până la 0,73)
Radioterapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 până la 0,78)

Prostatectomie radicală	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 până la 0,91)
-------------------------	----------------	----------------	--------------------------

Tabelul 2

Supraviețuire globală la pacienții cu boală local avansată pe subgrupuri de tratament

Grupuri analizate	Decese (%) la pacienții tratați cu bicalutamidă	Decese (%) la pacienții cărora li s-a administrat placebo	Riscul relativ (ÎÎ 95%)
Supraveghere fără alt tratament până la progresia bolii	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 până la 1,01)
Radioterapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 până la 0,95)
Prostatectomie radicală	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 până la 1,39)

La pacienții cu boală localizată, cărora li s-a administrat numai bicalutamidă, nu s-au observat diferențe semnificative în supraviețuirea fără progresia bolii. La acești pacienți s-a observat chiar o tendință de scădere a supraviețuirii, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (RR=1,16, ÎÎ 95% 0,99 până la 1,37). Luând în considerare aceste date, profilul risc-beneficiu al administrării bicalutamidei nu este considerat favorabil la acest grup de pacienți.

S-a făcut o evaluare separată a eficacității bicalutamidei 150 mg în tratamentul pacienților cu carcinom local de prostată în stadiu avansat, fără metastaze, cărora le-a fost indicat în primul rând tratamentul hormonal, utilizând metaanaliza a două studii clinice în care au fost incluși 480 de pacienți cu carcinom de prostată fără metastaze (M0) și cărora nu li s-a administrat anterior niciun tratament. Nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește intervalul de supraviețuire (RR=1,05 (ÎÎ=0,81-1,36), p=0,669) sau în intervalul până la progresia bolii (RR=1,20 (ÎÎ 0,96-1,51), p=0,107) între grupul tratat cu bicalutamidă 150 mg și grupul tratat prin castrare.

S-a observat o tendință generală de îmbunătățire a calității vieții la grupul tratat cu bicalutamidă 150 mg în comparație cu grupul pacienților castrați; s-a observat o îmbunătățire semnificativă a apetitului sexual (p=0,029) și a formei fizice (p=0,046) la subgrupurile care au furnizat aceste date.

Analiza combinată a 2 studii clinice care au inclus 805 pacienți cu carcinom de prostată, cu metastaze, netratați anterior, cu un risc de mortalitate estimat la 43%, a arătat că în ceea ce privește perioada de supraviețuire, tratamentul cu bicalutamidă 150 mg este mai puțin eficient decât castrarea (RR=1,3 [ÎÎ 1,04 – 1,65]). Diferența estimată este de 42 de zile, în timp ce perioada medie de supraviețuire este de 2 ani.

ETICHETARE

Etichetarea valabilă este versiunea finală obținută în cadrul procedurii grupului de coordonare.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Prospectul valabil este versiunea finală obținută în cadrul procedurii grupului de coordonare cu următoarele amenda.

1. CE ESTE BICALUTAMIDA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ?

Bicalutamida aparține unui grup de medicamente denumite antiandrogeni. Antiandrogenii acționează împotriva efectelor androgenilor (hormonii sexuali masculini).

Bicalutamida este folosită la bărbați pentru tratamentul cancerului de prostată fără metastaze, atunci când castrarea sau alt tip de tratament nu este indicat sau este inacceptabil.

Poate fi utilizată în asociere cu radioterapia sau cu intervențiile chirurgicale asupra prostatei în cadrul programelor de tratament precoce.

ANEXA IV

CONDIȚIILE ELIBERĂRII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

CONDIȚIILE ELIBERĂRII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință (SMR), se vor asigura că titularii autorizațiilor de introducere pe piață îndeplinesc următoarele condiții:

- pe lângă acțiunile obișnuite legate de farmacovigilență, identificarea și evidențierea riscurilor posibile în vederea îmbunătățirii monitorizării și urmăririi trebuie să includă insuficiența cardiacă, insuficiența hepatică, boala pulmonară interstițială, cancerul de sân și rapoarte privind sarcina la partenerile pacienților care primesc bicalutamid.