

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

YONISTIB 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține bicalutamidă 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 188 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 10,5 mm și linie mediană pe una dintre fețe. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

YONISTIB 150 mg este indicat fie ca monoterapie fie ca tratament adjuvant la prostectomia radicală sau la radioterapie, pentru pacienți cu neoplasm de prostată avansat localizat cu risc mare de progresie a bolii (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Bărbați adulți, inclusiv bărbați în vârstă: un comprimat filmat (150 mg) pe zi, în timpul sau în afara meselor.

Calea de administrare: orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid.

Tratamentul cu YONISTIB 150 mg trebuie efectuat continuu timp de minim 2 ani sau până la progresia bolii.

Copii și adolescenți

YONISTIB 150 mg nu este indicat la copii și adolescenți.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiență privind utilizarea bicalutamidei la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Se poate produce acumularea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la bicalutamidă sau la oricare dintre excipienți;
- Administrarea împreună cu terfenadină, astemizol sau cisapridă (vezi pct. 4.5);
- Femei, copii și adolescenți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bicalutamida este metabolizată în cantitate mare în ficat. Rezultatele studiilor sugerează că eliminarea sa poate fi mai lentă la pacienții cu insuficiență hepatică severă și aceasta poate determina acumularea crescută a bicalutamidei. Din acest motiv, bicalutamida trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Modificări severe ale funcției hepatice au fost observate rar în cazul utilizării de YONISTIB 150 mg (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu bicalutamidă trebuie întrerupt în cazul modificărilor grave.

Datorită posibilității apariției de modificări ale funcției hepatice, trebuie luată în considerare testarea periodică a funcției hepatice. Este de așteptat ca majoritatea modificărilor să apară în primele 6 luni de la începerea tratamentului cu bicalutamidă.

Deoarece nu există studii cu privire la administrarea bicalutamidei la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), bicalutamida trebuie utilizată cu prudență în cazul acestor pacienți.

În cazul pacienților cu afecțiuni cardiace se recomandă monitorizarea periodică a funcției cardiace.

YONISTIB 150 mg conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție a glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au arătat că enantiomerul R al bicalutamidei este un inhibitor al CYP 3A4 cu efecte inhibitoare mai slabe asupra activității CYP 2C9, 2C19 și 2D6.

Deși studiile *in vitro* au indicat posibilitatea ca bicalutamida să inhibe izoenzima 3A4, un anumit număr de studii clinice au arătat că, pentru majoritatea medicamentelor metabolizate de către citocromul P 450, gradul acestei inhibări este probabil nesemnificativ clinic.

Cu toate acestea, pentru medicamentele cu indice terapeutic îngust metabolizate de ficat, inhibarea CYP 3A4 determinată de bicalutamidă poate fi relevantă. Din acest motiv, este contraindicată administrarea concomitentă a terfenadinei, astemizolului și cisapridei.

Este necesară prudență la administrarea concomitentă cu bicalutamidă a unor medicamente cum sunt ciclosporina și blocantele canalelor de calciu. Este posibil să fie necesară reducerea dozelor pentru aceste medicamente, mai ales dacă există dovezi ale creșterii unor reacții adverse. În cazul ciclosporinei, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice și a stării clinice a pacientului în perioada următoare începerii sau întreruperii tratamentului cu bicalutamidă.

Este necesară prudență în cazul administrării bicalutamidei la pacienții deja tratați cu medicamente care inhibă procesele oxidative din ficat, de exemplu cimetidină și ketoconazol. Aceste medicamente pot determina concentrații crescute de bicalutamidă în plasmă, care, teoretic, pot duce la o amplificare a reacțiilor adverse.

Studiile *in vitro* au arătat că bicalutamida poate deplasa anticoagulantul cumarinic, warfarina, de pe locul de legare de proteinele plasmatice. Din acest motiv se recomandă să se monitorizeze cu atenție timpul de protrombină dacă pacienții care încep tratamentul cu bicalutamidă erau deja sub tratament cu anticoagulante cumarinice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu este cazul, deoarece acest medicament nu este utilizat de femei.

Fertilitate

În studiile la animale s-a observat scăderea reversibilă a fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). La bărbați, trebuie luată în considerare o perioadă de scădere a fertilității sau infertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, s-a observat că medicamentul poate determina ocazional amețeli sau somnolență (vezi pct. 4.8). Pacienții afectați trebuie să fie precauți.

4.8 Reacții adverse

Acțiunea farmacologică a bicalutamidei crește riscul pentru anumite reacții adverse. Acestea includ următoarele:

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/100$)	Foarte rare ($< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele)
----------------------------	----------------------------------	--	--	---------------------------------------	---

					disponibile)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Bufeuri	Astenie			
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Ginecomastie, sensibilitate mamară. Pot fi reduse prin practicarea concomitentă a castrării. Majoritatea pacienților tratați cu bicalutamidă în monoterapie au prezentat ginecomastie și/sau dureri ale sânelor. În timpul studiilor, aceste simptome au fost considerate severe la până la 5% dintre pacienți. La încetarea tratamentului, ginecomastia poate să nu se remită spontan, mai ales dacă tratamentul a fost prelungit.				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit		Xerodermie	
Tulburări gastro-intestinale		Diaree, greață		Vărsături	
Tulburări hepatobiliare		Modificări ale funcției hepatice (concentrații serice mari ale transaminazelor,			Insuficiența hepatică a apărut rareori la pacienții tratați cu bicalutamidă dar nu s-a stabilit cu certitudine o relație de

		bilirubinemie , colestază și icter), hepatomegali e. Aceste modificări sunt rareori severe și, de regulă, au fost tranzitorii, dispărând sau ameliorându- se în timpul continuării tratamentului sau ca urmare a încetării lui (vezi pct. 4.4).			cauzalitate. Trebuie luată în considerare testarea periodică a funcției hepatice (vezi pct. 4.4).
Tulburări respiratorii, toracice sau mediastinale			Boală pulmonară interstițială		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilit ate, inclusiv angioedem și urticarie		
Tulburări psihice			Depresie		
Suplimentar, în timpul studiilor clinice s-au raportat următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu bicalutamidă asociată sau nu cu analog LHRH:					
Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și <1/10)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și <1/100)	Rare ($\geq 1/10,000$ și <1/100)	Foarte rare ($< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale aparaturii genitale și sânului	Libidou scăzut, disfuncție erectilă,				

	impotență				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem, dureri generalizate, dureri pelvine, frisoane	Dureri abdominale, dureri toracice, cefalee, dureri de spate, dureri cervicale		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupecie cutanată tranzitorie, transpirație, hirsutism	Alopecie		
Tulburări gastro-intestinale		Constipație	Xerostomie, dispepsie, flatulență		
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, insomnie	Somnolență		
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate, diabet zaharat	Anorexie, hiperglicemie, scădere în greutate		
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie			Trombocitopenie
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nicturie		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee		
Tulburări cardiace					Insuficiență cardiacă, angină, tulburări ale conducerii impulsului inclusiv prelungirea intervalului QT și PR, aritmie și modificări nespecifice ale ECG

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Deoarece bicalutamida este un compus anilidic, teoretic există posibilitatea a dezvoltării methemoglobinemiei. Methemoglobinemia a fost observată la animale după supradozaj. În consecință, un pacient cu intoxicație acută poate fi cianotic. Nu există un antidot specific; tratamentul trebuie să fie simptomatic. Este improbabil ca dializa să fie utilă, deoarece bicalutamida se leagă în procent mare de proteinele plasmatică și nu se regăsește nemodificată în urină. Se recomandă măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea frecventă a semnelor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști hormonal și substanțe înrudite, antiandrogeni, codul ATC: L02BB03.

Bicalutamida este un antiandrogen nesteroidian fără altă activitate endocrină. Se leagă de receptorii androgenici, fără a inhiba expresia genică și astfel inhibă stimularea androgenică. Această inhibare determină regresia tumorilor de prostată. Clinic, întreruperea tratamentului cu bicalutamidă poate determina apariția sindromului de întrerupere a antiandrogenilor la o parte din pacienți.

Bicalutamida este un amestec racemic a cărui activitate antiandrogenică este datorată aproape exclusiv enantiomerului R.

Bicalutamida 150 mg a fost studiată ca tratament pentru pacienții cu neoplasm de prostată non-metastatic localizat (T1-T2, N0 sau NX, M0) sau local avansat (T3-T4, oricare N, M0; T1-T2, N+, M0) într-o analiză combinată a trei studii controlate placebo dublu orb la 8113 pacienți, în care bicalutamida a fost administrată ca tratament hormonal imediat sau ca adjuvant în prostatectomia radicală sau radioterapie

(iradiere primară externă). După o perioadă mediană de urmărire de 7,4 ani, 27,4% și 30,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat bicalutamidă, respectiv placebo, au înregistrat o progresie obiectivă a bolii.

O reducere a riscului de progresie obiectivă a bolii a fost observată la majoritatea grupurilor de pacienți dar a fost mult mai evidentă la pacienții cu cel mai mare risc de progresie a bolii. Din acest motiv, medicii clinicieni pot decide că strategia medicală optimă pentru pacienții cu risc scăzut de progresie a bolii, în special în cazul terapiei adjuvante după o prostatectomie radicală, este amânarea terapiei hormonale până la apariția semnelor de progresie a bolii.

Nu s-a înregistrat o diferență în supraviețuirea generală la controlul după perioada mediană de urmărire de 7,4 ani în medie cu 22,9% mortalitate (RR=0,99; ÎI 95% între 0,91 și 1,09). Cu toate acestea, în analiza subgrupului explorator au apărut unele tendințe.

Datele privind supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea generală pentru pacienții cu boală local avansată sunt prezentate în următoarele tabele:

Tabel 1 Supraviețuire fără progresia bolii la pacienții cu boală local avansată pe subgrupuri terapeutice

Populația analizată	Evenimente (%) la pacienții din grupul cu bicalutamidă	Evenimente (%) la pacienții din grupul placebo	Risc relativ (ÎI 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)

Tabel 2 Supraviețuire generală la pacienții cu boală local avansată pe subgrupuri terapeutice

Populația analizată	Evenimente (%) la pacienții din grupul cu bicalutamidă	Evenimente (%) la pacienții din grupul placebo	Risc relativ (ÎI 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)

Pentru pacienții cu boală localizată care au fost tratați doar cu bicalutamidă, nu s-a înregistrat o diferență semnificativă în supraviețuirea fără progresia bolii. La acești pacienți a existat, de asemenea, o tendință spre scăderea supraviețuirii comparativ cu grupul placebo (RR=1,16; ÎI 95% 0,99 până la 1,37). Din acest punct de vedere, profilul risc-beneficiu pentru utilizarea bicalutamidei nu este considerat favorabil pentru acest grup de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Bicalutamida este bine absorbită în cazul administrării pe cale orală. Nu există dovezi ale unui efect clinic relevant al alimentelor asupra biodisponibilității.

Enantiomerul S este rapid eliminat față de enantiomerul R, acesta din urmă având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ o săptămână.

Ca urmare a administrării îndelungate de bicalutamidă, valorile concentrației plasmatice maxime de enantiomer R sunt de aproximativ 10 ori mai mari decât cele măsurate după administrarea unei doze unice de 50 mg de bicalutamidă.

O schemă de dozaj cu 150 mg bicalutamidă pe zi va determina o concentrație în platou de enantiomer R de 22 micrograme/ml și, ca urmare a timpului său îndelungat de înjumătățire plasmatică, starea de echilibru este atinsă după aproximativ o lună de tratament.

Farmacocinetica enantiomerului R nu este afectată de vârstă, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Există dovezi potrivit cărora, la pacienții cu insuficiență hepatică severă, eliminarea enantiomerului R din plasmă este mai lentă.

Bicalutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (amestecul racemic 96%, enantiomerul R > 99%) și este metabolizată extensiv (prin oxidare și glucuronoconjugare): metaboliții săi sunt eliminați prin rinichi și bilă în proporții aproximativ egale.

Într-un studiu clinic, valoarea medie a concentrației de enantiomer R în lichidul seminal al bărbaților cărora le-a fost administrată bicalutamidă 150 mg a fost de 4,9 micrograme/ml. Cantitatea de bicalutamidă potențial ajunsă în sistemul sangvin al partenerei în timpul actului sexual este mică și echivalentă cu aproximativ 0,3 micrograme/kg. Această cantitate este sub pragul care ar putea determina modificări la urmașii animalelor de laborator.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bicalutamida este un antagonist al receptorilor hormonilor androgeni potent și pur la animalele de laborator și la om. Principala acțiune farmacologică secundară este inducția la nivel hepatic a oxidazelor cu funcții mixte dependente de citocromul P 450. Modificările la nivelul organelor țintă la animale sunt clar legate de acțiunea farmacologică principală și secundară a bicalutamidei. Acestea includ involuția țesuturilor dependente de androgeni, adenoame cu celule foliculare tiroidiane, hiperplazii și neoplazii sau cancer hepatic și ale celulelor Leydig, ale diferențierii sexuale la urmașii de sex masculin, afectarea reversibilă a fertilității la masculi. Această inducție enzimatică observată la animale nu s-a regăsit și la subiecții umani. Niciuna dintre reacțiile adverse observate în studiile la animale nu se consideră a avea o relevanță pentru tratamentul pacienților cu neoplasm de prostată avansat.

Atrofia tubilor seminiferi este un efect de clasă al antiandrogenilor și s-a observat la toate speciile studiate. Într-un studiu cu durata de 12 luni privind toxicitatea după doze repetate efectuat la șobolani, s-a observat reversibilitatea totală a atrofiei testiculare după 24 de săptămâni, deși reversibilitatea funcțională a fost evidențiată în studiile asupra funcției de reproducere la 7 săptămâni după o perioadă de administrare de 11 săptămâni. La om trebuie luată în considerare o perioadă de scădere a fertilității sau infertilitate. Studiile de genotoxicitate nu au evidențiat niciun potențial mutagen pentru bicalutamidă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Povidonă K-25

Amidonglicolat de sodiu tip A
Stearat de magneziu

Film

Opadry OY-S-9622 format din:
Hipromeloză 5 cp (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate filmate
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE ÎN PIAȚĂ

NEOLA PHARMA S.R.L.
Strada Biharia, nr. 67-77
Clădirea Corp F, Etaj 2, Camerele 26, 27
Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE ÎN PIAȚĂ

12157/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNOIREA AUTORIZĂRII

Data ultimei reînnoiri a autorizației-Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .