

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20100846</u>
Разрешение № <u>4-32739</u> , 09-03-2016
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЙОНИСТИВ 50 mg филмирани таблетки.
YONISTIV 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg бикалутамид (*bicalutamide*).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 62,7 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1..

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 6,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на напреднал рак на простатата в комбинация с лутеинизиращ хормон - освобождаващ хормон (LHRH) аналог или хирургична кастрация.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни мъже, включително старческа възраст: една филмирана таблетка (50 mg) дневно с или без храна.

Лечението с бикалутамид трябва да започне най-малко 3 дни преди началото на лечение с LHRH аналог или едновременно с хирургична кастрация.

Педиатрична популация

Йонистив 50 mg не е показан при деца и юноши.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане. Няма опит в използването на бикалутамид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.4).



Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с умерено чернодробно увреждане. Лекарственият продукт може да кумулира при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (виж 4.4.).

Начин на приложение

За перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към бикалутамид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Йонистиб е противопоказан при жени, деца и юноши (вижте точка 4.6).

Съвместното приложение на прилагане на терфенадин, астемизол или цизаприд с бикалутамид е противопоказано (вижте точка 4.5)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Началото на лечение трябва да се извършва под директно наблюдение от специалист. Впоследствие пациентите трябва да бъдат редовно прегледани.

Бикалутамид се метаболизира предимно в черния дроб. Изследванията показват, че отделянето може да бъде забавено при пациенти с тежко чернодробно увреждане и това може да доведе до натрупване на бикалутамид. Ето защо бикалутамид трябва да се употребява внимателно при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

При употреба на бикалутамид рядко са били наблюдавани тежки чернодробни промени и чернодробна недостатъчност, като има съобщения и за фатален изход (виж точка 4.8).

Лечението с бикалутамид трябва да се преустанови, ако промените са тежки.

Трябва да се обсъди периодично изследване на чернодробната функция поради възможни чернодробни промени. Повечето промени се очаква да настъпят през първите 6 месеца от лечението с бикалутамид.

Няма опит с употребата на бикалутамид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), затова при тези пациенти бикалутамид трябва да се използва с повишено внимание.

Понижаване на глюкозния толеранс е наблюдавано при мъже, получаващи LHRH агонисти. Това може да се прояви като диабет или загуба на гликемичния контрол при индивиди с вече наличен диабет. Поради това трябва да се обмисли мониториране на глюкозата в кръвта при пациенти, получаващи бикалутамид в комбинация с LHRH агонисти.



Доказано е, че бикалутамид инхибира цитохром P450 (CYP 3A4), поради което е необходимо повишено внимание при съвместно прилагане с лекарства, метаболизирани предимно от CYP 3A4, вж. точки 4.3 и 4.5.

Терапията с адрогенна депривация може да доведе до удължаване на QT интервала. При пациентите с анамнеза за рискови фактори за удължаване на QT интервала и такива приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала (вижте точка 4.5), лекарят трябва да оцени съотношението полза/риск, включително потенциалът за Torsade de pointes, преди започване на лечението с Йонистиб.

Лактоза: Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с рядка наследствена галактозна непоносимост, дефицит на Lapp-лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са наблюдавани фармакологични или фармакокинетични взаимодействия между бикалутамид и аналозите на LHRH.

Проучвания *in vitro* са показали, че R-енантиомерът на бикалутамид е инхибитор на CYP 3A4 с по-малък инхибиторен ефект върху активността на CYP 2C9, 2C19 и 2D6.

Макар че клинични проучвания с използване на антипирин като маркер за активността на цитохром P450 (CYP) не дават доказателства за потенциал за лекарствено взаимодействие с бикалутамид, средната експозиция на мидазолам (AUC) се увеличава с до 80% след съвместно приложение с бикалутамид в продължение на 28 дни. За лекарства с тесен терапевтичен индекс такова увеличение може да бъде от значение. Поради това съпътстващата употреба на терфенадин, астемизол и цизаприд е противопоказана (вж. точка 4.3).

Бикалутамид трябва да се прилага внимателно със съединения като циклоспорин и калциеви антагонисти. Може да се наложи намаляване на дозировката на тези лекарства, ако има доказателство за засилени или нежелани лекарствени реакции. За циклоспорин се препоръчва плазмените концентрации и клиничното състояние да се следят внимателно след започване или прекратяването на лечението с бикалутамид.

Трябва да се внимава при предписването на бикалутамид на пациенти, приемащи други лекарства, които блокират окислителните процеси в черния дроб, например циметидин и кетоконазол. Това може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на бикалутамид, което теоретично може да доведе до увеличаване на нежеланите реакции.

In vitro проучвания са показали, че бикалутамид може да измести кумариновия антикоагулант варфарин от местата за свързване с протеините. Ето защо се препоръчва да се следи внимателно протромбиновото време, когато започва лечение с бикалутамид при пациенти, вече получаващи кумаринови антикоагуланти.



Тъй като лечението с андрогенна депривация може да удължи QT интервала, едновременното приложение на Бикалутамид Акорд с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или такива, които могат да предизвикат Torsade de pointes, като антиаритмичните лекарствени продукти от клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и др., трябва да бъде внимателно оценено (вж. точка 4.4)

4.6. Бременност и кърмене

Йонистиб е противопоказан при жени и не трябва да се дава на бременни жени или кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се отбележи, че могат да възникнат отделни случаи на замаяност и сънливост (виж точка 4.8.). Засегнатите пациенти трябва да действат с повишено внимание.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите събития се подреждат по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Честота на нежеланите лекарствени реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност, ангиоедем и уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит
Психични нарушения	Чести	Намалено либидо Депресия
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност
	Чести	Сънливост
Сърдечни нарушения	Чести	Миокарден инфаркт (докладвани са смъртни случаи) ⁴



		Сърдечна недостатъчност ⁴
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест ⁵ (има съобщения за случаи на фатален изход)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка Запек Гадене
	Чести	Диспепсия Флатуленция
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатотоксичност, жълтеница, хипертрансаминаземия ¹
	Редки	Чернодробна недостатъчност ² (има съобщения за случаи на фатален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia Хирзутизъм/повторно израстване на косми Суша кожа Пруритус Обрив
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Гинекомастия и болезненост на гърдата ³
	Чести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения
	Чести	Гръдна болка
Изследвания	Чести	Наддаване на тегло

*Честотата е изведена от клинични изпитвания/проучвания за безопасност, при отсъствие на данни, честотата трябва да бъде определена като „неизвестна“.



1. Чернодробните промени рядко са тежки и често са преходни, изчезващи или подобряващи се при продължителна терапия или последващо прекратяване на терапията.
2. Причислена като нежелана лекарствена реакция след преглед на пост-маркетинговите данни. Честотата е определена от честотата на докладваните нежелани събития за чернодробна недостатъчност при пациенти, приемащи бикалутамид в отвореното терапевтично рамо в EPC изпитвания с бикалутамид 150 mg.
3. Може да се намали от съпътстваща кастрация.
4. Наблюдавана във фармакоепидемиологично проучване на LHRH агонисти и антиандрогени, използвани за лечение на рак на простатата. Изглежда, че рискът е повишен, когато бикалутамид е използван в комбинация с LHRH агонисти, но не е наблюдавано повишение на риска, когато бикалутамид е използван като монотерапия за лечение на рак на простатата.
5. Причислена като нежелана лекарствена реакция след преглед на пост-маркетинговите данни. Честотата е определена от честотата на докладваните нежелани събития за интерстициална пневмония в рандомизирания период на лечение в EPC изпитвания с бикалутамид 150 mg.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Тъй като бикалутамид принадлежи към анилидните съединения, съществува теоретичен риск от развитие на метхемоглобинемия. Метхемоглобинемия е наблюдавана при животни след предозиране. Това означава, че пациент с остра интоксикация може да развие цианоза. Няма специфичен антидот, лечението трябва да бъде симптоматично. Няма голяма вероятност диализата да бъде от полза, тъй като бикалутамид е свързан във висока степен с протеините и не се открива непроменен в урината. Показани са общи поддържащи грижи, включващи често мониториране на жизнените показатели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормонални антагонисти и свързани средства, нестероидни



антиандрогени, АТС код: L02BB03.

Бикалутамид е нестероиден антиандроген, лишен от друга ендокринна активност. Той се свързва с андрогенните рецептори без да се отрази на гените и по този начин блокира андрогенните стимули. Регресията на туморите на простатата е резултат от това блокиране. Клинично, прекъсването на лечението с бикалутамид може да доведе до синдром на отнемане по отношение на антиандрогените при част от пациентите. Бикалутамид е рацемат и неговото антиандрогенно действие се дължи почти изцяло на (R)-енантиомера.

5.2. Фармакокинетични свойства

Бикалутамид се абсорбира добре след перорален прием. Няма доказателства за някакъв клинично значим ефект на храните върху бионаличността му.

(S)-енантиомерът системно се отделя по-бързо от (R)-енантиомера, който има плазмен полуживот на елиминиране приблизително 1 седмица.

При продължително лечение с бикалутамид пиковите плазмени концентрации на (R)-енантиомера са приблизително 10-кратно по-високи в сравнение с нивата, измерени след единична доза от 50 mg бикалутамид.

Плазмени концентрации при стационарно състояние (steady state) на (R)-енантиомера от приблизително 9 микрограма/ml са наблюдавани по време на перорално приложение на дози от 50 mg Бикалутамид таблетки. В стационарно състояние преимуществено активният (R)-енантиомер съставя 99% от общото количество енантиомери в циркулацията.

Фармакокинетиката на (R)-енантиомера не се повлиява от възрастта, бъбрено увреждане или леко до умерено чернодробно увреждане. Има данни, че при индивиди с тежко чернодробно увреждане (R)-енантиомерът се елиминира по-бавно от плазмата.

Бикалутамид е свързан във висока степен с протеините (рацемат 96%, R-бикалутамид 99,6%) и се метаболизира екстензивно (чрез оксидиране и глюкурониране). Метаболитите му се елиминират през бъбреците и жлъчката в приблизително равни пропорции.

В едно клинично проучване средната концентрация на бикалутамид в семенната течност на мъже, получаващи Бикалутамид 150 mg, е 4,9 микрограма/ml. Количеството бикалутамид, потенциално предадено на жена партньорка по време на полов акт, е малко и чрез екстраполиране вероятно се равнява на приблизително 0,3 микрограма/kg. Това е под необходимия минимум за провокиране на промени в потомството на лабораторните животни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Бикалутамид е доказано чист и мощен андрогенно рецепторен антагонист при проучвания с експериментални животни и хора. Основното вторично фармакологично действие е индукцията на CYP 450-зависимите със смесена функция оксидизиращи ензими в черния дроб. Промените на подложените на въздействие органи при животни са очевидно



свързани с първичното и вторичното фармакологично действие на бикалутамид. Те включват дегенеративна промяна на андроген-зависимите тъкани; фоликуларни аденоми на щитовидната жлеза, хиперплазии на чернодробните и Лайдигови клетки и неоплазии или карцином; смущения в половото диференциране при потомството, обратими увреждания на фертилитета при мъжките екземпляри. Тази ензимна индукция, наблюдавана при животните, не е установена при хората. Изследванията за генотоксичност не са показали мутагенен потенциал на бикалутамид. Счита се, че всички неблагоприятни ефекти, наблюдавани в проучванията при животни, не са от значение за лечението на пациенти с напреднал рак на простатата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Повидон К-25

Натриев нишестен гликолат тип А

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Opadry OY-S-9622, състоящо се от :

Хипромелоза 5 ср (Е 464)

Титанов диоксид (Е 171)

Пропиленгликол

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

PVC/PVDC/Al/ блистери в картонена кутия.

Една картонена опаковка съдържа 28 филмирани таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НЕОЛА ФАРМА ЕООД
Ул. Бяло поле № 17, ет. 3, ап. 8,
София 1618,
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100846

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

22/12/2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2014 г.

