

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Касодекс®
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: П N013043/01
Торговое название препарата: Касодекс®
Международное непатентованное название: бикалутамид (bicalutamide)
Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

активное вещество: бикалутамид 150 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 183,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 22,5 мг, повидон 15,0 мг, магния стеарат 4,5 мг

состав оболочки: гипромеллоза 7,5 мг, макрогол 300 1,5 мг, титана диоксид (E171) 2,3 мг

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые плёночной оболочкой; с гравировкой логотипа в виде закругленной стрелки на одной стороне и Casodex 150 – на другой.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиандроген
Код АТХ: L02 B B03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Касодекс® представляет собой рацемическую смесь с нестероидной антиандрогенной активностью преимущественно (*R*)-энантиомера, не обладает иной эндокринной активностью. Касодекс® связывается с андрогенными рецепторами и, не активируя экспрессию генов, подавляет стимулирующее влияние андрогенов. Результатом этого является регрессия злокачественных новообразований предстательной железы.

У некоторых пациентов прекращение приёма препарата Касодекс® может привести к развитию клинического синдрома “отмены” антиандрогенов.

При применении препарата Касодекс® в суточной дозе 150 мг ежедневно для лечения пациентов с местно-распространённым (T3-T4, любое N, M0 или любое T, N+, M0) раком предстательной железы, в качестве немедленной гормональной терапии или в качестве адъювантной терапии, значительно снижается риск прогрессирования заболевания и метастазов в кости.

При местно-распространённом раке предстательной железы отмечена тенденция к улучшению показателей продолжительности жизни без признаков прогрессирования заболевания в группах пациентов, принимавших Касодекс® 150 мг в качестве немедленной терапии или адъювантной терапии, по сравнению со стандартной терапией (хирургическое лечение, лучевая терапия).

Показано увеличение продолжительности жизни среди пациентов с местно-распространённым раком предстательной железы, получавших Касодекс® в дозе 150 мг в качестве немедленной монотерапии и в качестве адъювантного лечения в комбинации с лучевой терапией.

Применение препарата Касодекс® в дозе 150 мг по сравнению с хирургической кастрацией у пациентов с местно-распространённым неметастатическим раком предстательной железы не выявило статистически достоверного различия в

продолжительности жизни и времени до прогрессирования при статистически достоверном преимуществе сексуальной функции и физического состояния.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на всасывание.

(S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, период полувыведения последнего - около 7 дней.

При ежедневном приеме бикалутамида концентрация (R)-энантиомера в плазме увеличивается примерно в 10 раз вследствие длительного периода полувыведения, что делает возможным прием препарата один раз в сутки.

При ежедневном приеме бикалутамида в дозе 150 мг равновесная концентрация (R)-энантиомера в плазме составляет около 22 мкг/мл. При равновесном состоянии около 99% всех циркулирующих в крови энантиомеров составляет активный (R)-энантиомер.

На фармакокинетику (R)-энантиомера не влияют возраст, нарушение функции почек, легкое и умеренное нарушение функции печени. Имеются данные о том, что у больных с тяжелым нарушением функции печени замедляется элиминация (R)-энантиомера из плазмы.

Связь с белками плазмы высокая (для рацемической смеси 96%, для (R)-энантиомера 99,6 %). Интенсивно метаболизируется в печени (путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой). Метаболиты выводятся с мочой и желчью примерно в равных соотношениях.

Средняя концентрация (R)-энантиомера в сперме мужчин, получавших Касодекс® 150 мг, составляет 4,9 мкг/мл. Количество бикалутамида, которое потенциально может обнаружиться у женщин после половой связи низкое, и составляет приблизительно 0,3 мкг/кг (значение данного показателя ниже, чем требуется для изменений развития плода у лабораторных животных).

Показания к применению

- в качестве немедленной монотерапии или в качестве адъювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомией или лучевой терапией пациентам с местнораспространенным раком предстательной железы.
- в качестве монотерапии для лечения пациентов с местнораспространенным неметастатическим раком предстательной железы, когда другие медицинские вмешательства не приемлемы или не применимы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бикалутамиду или другим компонентам препарата.
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом.
- Касодекс® не должен назначаться детям и женщинам.

С осторожностью: при нарушении функции печени средней и тяжелой степени тяжести; у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT или принимающих препараты, удлиняющие интервал QT; при одновременном применении с циклоспорином или блокаторами “медленных” кальциевых каналов, с препаратами, угнетающими микросомальное окисление лекарственных средств (циметидин и кетоконазол), с препаратами, преимущественно метаболизируемыми с участием изофермента CYP 3A4; при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Касодекс® противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным.

Грудное вскармливание

Касодекс® противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях на животных было отмечено обратимое нарушение фертильности у самцов. У мужчин следует ожидать временной недостаточности репродуктивной функции или бесплодия.

Способ применения и дозы

Взрослые мужчины (в том числе, пожилые): внутрь по 150 мг один раз в сутки.

Касодекс® 150 мг следует принимать длительно, как минимум в течение 2-х лет.

При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

Нарушения функции почек: коррекции дозы не требуется.

Нарушения функции печени: при легком нарушении функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени может наблюдаться повышенная кумуляция препарата Касодекс®.

Побочное действие

За исключением особо оговоренных случаев частота побочных эффектов рассчитана по данным исследований монотерапии препаратом Касодекс® 150 мг раннего рака предстательной железы.

Очень часто ($\geq 10\%$): гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приема препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез, кожная сыпь, астения.

Часто ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): депрессия, анорексия, головокружение, сонливость, “приливы” жара, зуд, абдоминальная боль, запор, диспепсия, метеоризм, алопеция или восстановление роста волос / гирсутизм, сухость кожи, гематурия, тошнота, снижение полового влечения, эректильная дисфункция, боль в груди, отечность, увеличение массы тела, повышение активности “печеночных” трансаминаз, гепатотоксичность, желтуха, анемия, снижение аппетита.

Нечасто ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$): реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом)*.

Редко ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$): реакции фоточувствительности, печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)*.

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных): удлинение интервала QT (см. разделы “Взаимодействие с другими лекарственными средствами” и “Особые указания”).

* По данным постмаркетингового применения препарата.

Транзиторное повышение активности “печеночных” трансаминаз, холестаза и желтуха редко оценивались как серьезные, носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата. Очень редко на фоне лечения бикалутамидом развивалась печеночная недостаточность, однако причинно-следственная связь между развитием печеночной недостаточности и лечением препаратом Касодекс® достоверно не установлена.

Увеличение протромбинового времени/международного нормализованного отношения (МНО): при постмаркетинговом наблюдении отмечены случаи взаимодействия непрямым антикоагулянтам кумаринового ряда с препаратом Касодекс® (см. разделы “Взаимодействие с другими лекарственными средствами” и “Особые указания”).

Передозировка

Случаи передозировки у человека не описаны. Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое. Проведение диализа не эффективно, так как бикалутамид прочно связывается с белками и не выводится с мочой в неизмененном виде. Показана общая поддерживающая терапия и мониторинг жизненно-важных функций организма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Доказательств фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между препаратом Касодекс® и аналогами ГнРГ не получено.

В исследованиях *in vitro* показано, что (*R*)-энантиомер бикалутамида является ингибитором изофермента CYP 3A4, в меньшей степени влияя на активность изоферментов CYP 2C9, 2C19 и 2D6. Потенциальной способности препарата Касодекс® к взаимодействию с другими лекарственными препаратами не обнаружено, однако при применении препарата Касодекс® в течение 28 дней на фоне приема мидазолама, площадь под кривой “концентрация-время” (AUC) мидазолама увеличивалась на 80%. Несовместим с терфенадином, астемизолом, цизапридом.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Касодекс® одновременно с циклоспорином или блокаторами “медленных” кальциевых каналов. Возможно, потребуется снижение дозы этих препаратов, особенно в случае потенцирования или развития побочных реакций. После начала применения или отмены препарата Касодекс® рекомендуется проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме и клинического состояния пациента.

Одновременное применение препарата Касодекс® и препаратов, угнетающих микросомальное окисление лекарственных средств, например, с циметидином или кетоконазолом, может привести к увеличению концентрации бикалутамида в плазме и, возможно, к увеличению частоты возникновения побочных эффектов.

В исследованиях *in vitro* показано, что бикалутамид может вытеснять варфарин (непрямой антикоагулянт кумаринового ряда) из участков его связывания с белками. Сообщалось об усилении действия варфарина и других непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда при совместном применении с препаратом Касодекс®. В связи с чем рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время/МНО и рассмотреть необходимость коррекции дозы антикоагулянта при применении препарата Касодекс® у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты кумаринового ряда (см. разделы “Побочное действие” и “Особые указания”).

Поскольку андрогенная депривация может удлинять интервал QT, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата Касодекс® с лекарственными средствами, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа “пируэт” (Torsade de Pointes), такими как антиаритмические препараты IA класса (например, хинидин, дизопирамид) или III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотические препараты (см. раздел “Особые указания”).

Особые указания

Учитывая возможность замедления выведения бикалутамида и кумуляции бикалутамида у пациентов с нарушением функции печени, целесообразно периодически оценивать функцию печени. Большинство изменений функции печени встречаются в течение первых шести месяцев лечения препаратом Касодекс®.

В случае развития выраженных изменений функции печени прием препарата Касодекс® необходимо прекратить.

У пациентов с прогрессирующим заболеванием на фоне повышения концентрации простатспецифического антигена (ПСА) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Касодекс®.

Сообщалось об усилении действия непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратом Касодекс®, что может приводить к увеличению протромбинового времени и МНО. Некоторые случаи были связаны с риском кровотечения. Рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время/МНО и рассмотреть необходимость коррекции дозы антикоагулянта (см. разделы “Взаимодействие с другими лекарственными средствами” и “Побочное действие”).

Учитывая возможность ингибирования препаратом Касодекс® активности цитохрома P450 (изофермента CYP 3A4), следует проявлять осторожность при одновременном применении препарата Касодекс® с препаратами, преимущественно метаболизируемыми с участием изофермента CYP 3A4.

Пациентов с непереносимостью лактозы необходимо проинформировать о том, что каждая таблетка препарата Касодекс® 150 мг содержит 183 мг лактозы моногидрата.

Андрогенная депривация может удлинять интервал QT, хотя причинно-следственная связь с применением препарата Касодекс® не установлена. У пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или факторами риска его развития, а также у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, способные удлинять интервал QT (см. раздел “Взаимодействие с другими лекарственными средствами”), до начала применения препарата Касодекс® следует оценить соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска, включая возможность развития желудочковой тахисистолической аритмии типа “пируэт”.

Антиандрогенная терапия может вызывать морфологические изменения сперматозоидов. Хотя оценка влияния бикалутамида на морфологию сперматозоидов не проводилась, и такие изменения не были отмечены у пациентов, получавших препарат Касодекс®, пациенты и/или их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 130 дней после терапии препаратом Касодекс®.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

При применении препарата Касодекс® может наблюдаться сонливость и головокружение. В связи с чем следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или иными движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 150 мг. 14 таблеток в блистере из Ал/ПВХ; по 2 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре ниже 30°C, в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA

AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge,

United Kingdom CB2 0AA

Производитель

Корден Фарма ГмбХ, Германия, Отто-Хан-Штрассе, 68723 Планкштадт
Corden Pharma GmbH, Germany, Otto-Hahn-Strasse, 68723 Plankstadt

Фасовщик (первичная упаковка)

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир
SK10 2NA

*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 2NA*

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) и выпускающий контроль качества

1. АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир SK10 2NA

*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 2NA*

2. ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия, 142103, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, 2

*Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем
регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского
применения на принятие претензий от потребителя:*

Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и
ООО АстраЗенека Фармасьютикалз
125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
тел. +7495 7995699
факс +7495 7995698

Касодекс – товарный знак, собственность компании АстраЗенека.

©AstraZeneca 2009-2019