

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### Касодекс®

*наименование лекарственного препарата*

**Регистрационный номер:** П N013292/01

**Торговое название препарата:** Касодекс®

**Международное непатентованное название:** бикалутамид (bicalutamide)

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой

### Состав


1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

*Активный ингредиент* – бикалутамид 50 мг;

*Вспомогательные ингредиенты* – лактозы моногидрат 61 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 7,5 мг, повидон 5,0 мг, магния стеарат 1,5 мг;

*состав оболочки* – гипромеллоза 2,5 мг, макрогол 300 0,5 мг, титана диоксид (E171) 0,77 мг

### Описание

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

#### 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 50 мг равновесная концентрация (R)-энантиомера составляет около 9 мкг/мл. При приёме 150 мг бикалутамида ежедневно

равновесная концентрация (R)-энантиомера составляет приблизительно 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.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- Касодекс® в дозе 50 мг в комбинации с аналогом ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормон) или хирургической кастрацией показан для лечения распространенного рака предстательной железы
- Касодекс® в дозе 150 мг показан для лечения местнораспространенного рака предстательной железы (T3-T4, любая N, M0; T1-T2, N+, M0) в качестве монотерапии или адъювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомией или радиотерапией
- Касодекс® в дозе 150 мг также показан для лечения местнораспространенного, неметастатического рака предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприемлемы или не подходят пациенту

### **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):**

При распространённом раке предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией: внутрь по 50 мг один раз в сутки. Лечение препаратом Касодекс® необходимо начинать одновременно с началом приёма аналога ГнРГ или хирургической кастрацией.

При местнораспространённом раке предстательной железы: внутрь по 150 мг один раз в сутки. Касодекс® 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 средним и тяжелым нарушением функции печени может наблюдаться повышенная кумуляция препарата Касодекс® (см. раздел “Особые указания”).

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Касодекс®, в целом, обладает хорошей переносимостью, лишь в редких случаях препарат отменяют из-за вызванных побочных эффектов.

Фармакологическое действие бикалутамида может обуславливать следующие побочные эффекты:

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

*Часто ( $\geq 1\% - < 10\%$ ):* “приливы” жара\*, анемия\*, головокружение\*, боль в животе\*, запор\*, тошнота\*, отечность\*, гематурия\*, гепатотоксичность, транзиторное повышение активности “печеночных” трансаминаз, желтуха (описанные изменения функции печени редко оценивались как серьезные, часто носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата), снижение аппетита, снижение либидо, депрессия, сонливость, диспепсия, метеоризм, алопеция, гирсутизм или восстановление роста волос, сухость кожи, кожный зуд, эректильная дисфункция, боль в груди, увеличение массы тела, инфаркт миокарда (сообщалось о случаях с летальным исходом)\*\*, сердечная недостаточность\*\*.

*Нечасто ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ ):* реакции повышенной чувствительности, ангионевротический отек, крапивница, 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”).

\* При приеме препарата Касодекс® в дозе 50 мг в комбинации с аналогами ГнРГ побочный эффект наблюдался очень часто.

\*\* Побочный эффект наблюдался при приеме препарата Касодекс® в дозе 50 мг в комбинации с аналогами ГнРГ.

\*\*\* По данным постмаркетингового применения препарата.

Увеличение протромбинового времени/международного нормализованного отношения (МНО): при постмаркетинговом наблюдении отмечены случаи взаимодействия не прямых антикоагулянтов 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 неэффективно, поскольку 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. В клинических исследованиях с использованием фенозона в качестве маркера активности цитохрома P450 (CYP) не обнаружено потенциальной способности препарата Касодекс® к взаимодействию с другими лекарственными препаратами, однако при применении препарата Касодекс® в течение 28 дней на фоне приема мидазолама, площадь под кривой “концентрация-время” (AUC) мидазолама увеличивалась на 80%.

Противопоказано одновременное применение препарата Касодекс® с такими препаратами, как терфенадин, астемизол и цизаприд. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Касодекс® одновременно с циклоспорином или блокаторами “медленных” кальциевых каналов. Возможно, потребуется снижение дозы этих препаратов, особенно, в случае развития побочных явлений. После начала применения или отмены препарата Касодекс® рекомендуется проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме и клинического состояния пациента.

Проявлять осторожность при одновременном применении препарата Касодекс® и препаратов, угнетающих микросомальное окисление лекарственных средств, например, с циметидином или кетоконазолом. Одновременное применение 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 не прямых 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**

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

Касодекс® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

Изменения функции печени тяжелой степени при применении препарата Касодекс® возникают редко (см. раздел “Побочное действие”), сообщалось о случаях с летальным исходом. В случае развития выраженных изменений функции печени прием препарата Касодекс® необходимо прекратить.

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

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 (см. разделы “Противопоказания” и “Взаимодействие с другими лекарственными средствами”).

Сообщалось об усилении действия не прямых 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”).

У пациентов, принимающих агонисты ГнРГ, наблюдалось снижение переносимости глюкозы. Этот эффект может приводить к развитию сахарного диабета или снижению толерантности к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом. В связи с чем, у пациентов, принимающих Касодекс® в комбинации с агонистами ГнРГ, необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови.

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, 50 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**

5 лет.

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 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 – торговая марка, собственность компании АстраЗенека.

©AstraZeneca 2019