

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАСОДЕКС (CASODEX®)

Склад:

діюча речовина: бікалутамід;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг бікалутаміду;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат; гіпромелоза; макрогол 300; повідон; натрію крохмальгліколят (тип А); титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі, білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням Cdx 50 з одного боку та логотипом з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антиандрогенні засоби. Код АТХ L02B B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Касодекс є нестероїдним антиандрогеном, що не має іншого впливу на ендокринну систему. Препарат зв'язується з андрогенними рецепторами, не активуючи експресію генів, таким чином пригнічуючи андрогенні стимули. В результаті такого пригнічення спостерігається регресія пухлини передміхурової залози. При відміні Касодексу у певної частини пацієнтів може виникнути синдром відміни.

Касодекс є рацемічною сумішшю із антиандрогенною активністю, представленою майже виключно (R)-енантіомером.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Касодекс добре абсорбується при пероральному прийомі. Докази клінічно значущого впливу прийому їжі на біодоступність препарату відсутні.

Розподіл

Касодекс має високий ступінь зв'язування з білками (рацемат 96 %, (R)-енантіомер > 99 %) і піддається інтенсивному метаболізму (шляхом окислення та глюкуронізації); його метаболіти виводяться нирками та з жовчю приблизно в однаковій кількості.

Біотрансформація

(S)-енантіомер дуже швидко виводиться в порівнянні з (R)-енантіомером; виведення останнього з плазми становить приблизно 1 тиждень.

При щоденному прийомі препарату Касодекс (R)-енантіомер внаслідок його тривалого періоду напіввиведення кумулюється в плазмі крові в 10-кратній концентрації.

Плато концентрації (R)-енантіомера на рівні приблизно 9 мкг/мл спостерігається при призначенні денної дози 50 мг Касодексу. У стабільній фазі на частку переважно активного (R)-енантіомера припадає 99 % загальної кількості циркулюючих енантіомерів.

Елімінація (виведення)

Під час клінічного дослідження середня концентрація (R)-бікалутаміду в спермі чоловіків, які отримували Касодекс 150 мг, становила 4,9 мкг/мл. Кількість бікалутаміду, яка потенційно потрапляє в організм жінки-партнера під час статевого акту, низька і може становити приблизно 0,3 мкг/мл, що нижче, ніж рівень, який у лабораторних тварин призводить до впливу на потомство.

Особливі групи пацієнтів

Фармакокінетика (R)-енантіомера не залежить від віку, ураження нирок або легкого та помірного ступеня тяжкості ураження печінки. Існують докази, що у пацієнтів з тяжкими

ураженнями печінки (R)-енантіомер повільніше виводиться з плазми крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування розповсюдженого раку простати у комбінації з аналогами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (РФЛГ) або хірургічною кастрацією.

Протипоказання.

Касодекс протипоказаний для застосування жінкам та дітям (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Одочасний прийом Касодексу з терфенадином, астемізолом або цизапридом протипоказаний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не існує доказів фармакодинамічної чи фармакокінетичної взаємодії Касодексу та аналогів рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону.

Дослідження *in vitro* показали, що R-бікалутамід є інгібітором CYP3A4 та виявляє менший інгібіторний ефект на активність CYP 2C9, 2C19 та 2D6.

Хоча клінічні дослідження, в ході яких застосовували антипирин як маркер активності цитохрому P450 (CYP), не свідчать про потенційну взаємодію із Касодексом, середня концентрація мідазоламу (площа під фармакокінетичною кривою) збільшилась до 80 % після одночасного його прийому протягом 28 днів із Касодексом. Для препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном таке підвищення може мати важливе значення. Відповідно, одночасне застосування із терфенадином, астемізолом та цизапридом є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»). Також Касодекс слід з обережністю застосовувати із такими сполуками, як циклоспорин та блокатори кальцієвих каналів. Може виникнути необхідність у зменшенні дози цих препаратів, особливо якщо є ознаки посилення впливу препарату чи виникають побічні ефекти в результаті його застосування.

При застосуванні циклоспорину рекомендують проводити ретельне спостереження за його концентрацією у плазмі та за клінічним станом пацієнта після початку чи припинення лікування Касодексом.

З обережністю слід призначати Касодекс при застосуванні препаратів, які можуть пригнічувати окислення препаратів, таких як циметидин, кетоконазол. Теоретично це може призвести до підвищення концентрації Касодексу у плазмі, що може зумовити посилення побічних ефектів препарату.

Дослідження *in vitro* показали, що Касодекс може витіснити кумариновий антикоагулянт варфарин із ділянок його зв'язування з білками. Тому при призначенні Касодексу пацієнтам, які вже отримують кумаринові антикоагулянти, рекомендують проводити ретельний моніторинг протромбінового часу.

Дослідження *in vitro* показали, що бікалутамід може витіснити кумариновий антикоагулянт варфарин із ділянок його зв'язування з білками. Повідомлялося про посилення ефектів варфарину та інших кумаринових антикоагулянтів при їх одночасному прийомі з Касодексом. Тому під час застосування Касодексу у пацієнтів, які одночасно отримують кумаринові антикоагулянти, рекомендують проводити ретельний моніторинг ПЧ/МНВ, і потрібно розглянути питання про коригування дози антикоагулянтів (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

У зв'язку з тим, що антиандрогенна терапія може призводити до подовження інтервалу QT, слід з обережністю призначати Касодекс одночасно з лікарськими засобами, які здатні подовжити інтервал QT або спричинити розвиток шлуночкової тахікардії типу пірует (torsade de pointes), такими як антиаритмічні препарати класу IA (хінідин, дизопірамід) або класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, нейролептики тощо. (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Дослідження взаємодії проведені тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

Лікування препаратом слід починати під безпосереднім наглядом лікаря. Касодекс активно метаболізується в печінці. Певні дані дають підставу вважати, що у пацієнтів з тяжкими ураженнями печінки виведення препарату уповільнюється, а це може призвести до його кумуляції. Тому Касодекс слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними або тяжкими ураженнями печінки.

Через можливість зміни функції печінки слід періодично контролювати печінкові проби. Очікується, що більшість змін можлива протягом перших 6 місяців застосування Касодексу. Рідко при призначенні Касодексу спостерігають зміни у функції печінки тяжкого ступеня, були отримані повідомлення про летальні випадки (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо виникають зміни функції печінки тяжкого ступеня, лікування Касодексом слід припинити.

Для пацієнтів, які мають об'єктивне прогресування захворювання разом з підвищеним рівнем ПСА, слід розглянути можливість припинення терапії Касодексом.

У чоловіків, які приймають агоністи рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону, зменшується толерантність до глюкози. Це може проявитися цукровим діабетом або втратою глікемічного контролю у пацієнтів з уже виявленим діабетом. У зв'язку з цим слід контролювати рівень глюкози в крові пацієнтів, які отримують Касодекс у комбінації з агоністами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону.

Показано, що Касодекс пригнічує активність P450 (CYP3A4), тому слід проявляти обережність при одночасному його застосуванні з препаратами, які метаболізуються переважно CYP3A4 (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, вродженою лактазною недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

Терапія антиандрогенами може призводити до подовження інтервалу QT.

У пацієнтів, з факторами ризику або з наявністю подовження інтервалу QT в анамнезі, а також у пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), лікар повинен до початку лікування Касодексом оцінити співвідношення ризик/користь, враховуючи потенційний ризик виникнення шлуночкової тахікардії типу пірует (torsade de pointes).

Антиандрогенна терапія може викликати зміни у морфології сперматозоїдів. Хоча вплив бікалутаміду на морфологію сперматозоїдів не оцінювали, і про такі зміни у пацієнтів, які отримували Касодекс, не повідомляли, пацієнтам та/або їх партнерам під час лікування і протягом 130 днів після терапії препаратом Касодекс слід використовувати ефективні методи контрацепції.

Повідомлялося про посилення ефектів кумаринових антикоагулянтів у пацієнтів, які одночасно приймали Касодекс, що може призвести до збільшення протромбінового часу (ПЧ) та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Деякі випадки були пов'язані з ризиком виникнення кровотечі. Рекомендується ретельно контролювати рівні ПЧ/МНВ, і потрібно розглянути питання про коригування дози антикоагулянтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності та годування груддю

Вагітність

Бікалутамід протипоказаний для застосування жінкам. Протипоказано призначати його у період вагітності.

Годування груддю

Бікалутамід протипоказаний під час грудного вигодовування.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах спостерігалось оборотне порушення фертильності самців. Слід припускати, що в чоловіків теж можливий період недостатності репродуктивної функції або безпліддя.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Касодекс не впливає на здатність керувати автомобілем чи працювати зі складними механізмами. Однак слід мати на увазі, що часто може виникати сонливість, дуже часто – запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають цей препарат, мають бути обережними.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі чоловіки, включаючи пацієнтів літнього віку: одна таблетка (50 мг) один раз на добу. Лікування Касодексом слід починати щонайменше за 3 дні до початку терапії аналогами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону або одночасно із хірургічною кастрацією.

Ниркова недостатність: корекція дози для пацієнтів з нирковою недостатністю не потрібна.

Печінкова недостатність: корекція дози для хворих з легкою печінковою недостатністю не потрібна.

Підвищена кумуляція можлива у хворих з помірною та тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Касодекс протипоказаний для застосування дітям.

Передозування.

Дані про передозування у людей відсутні. Специфічного антидоту не існує; лікування симптоматичне. Діаліз може бути неефективним, оскільки Касодекс значною мірою зв'язується з білками та не виявляється у незміненому вигляді в сечі. При передозуванні показана загальна підтримуюча терапія, у тому числі моніторинг життєво важливих показників.

Побічні реакції.

Побічні реакції зазначено за частотою таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10\,000$), частота невідома (на основі наявних даних неможливо встановити частоту виникнення).

Система органів	Частота	Побічна реакція
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Анемія
Розлади з боку імунної системи	Нечасто	Підвищена чутливість, ангіоневротичний набряк, кропив'янка
Розлади з боку системи обміну речовин та харчування	Часто	Зменшення апетиту
Психічні розлади	Часто	Зниження лібідо, депресія
Розлади з боку нервової системи	Дуже часто	Запаморочення
	Часто	Сонливість
Розлади з боку серця	Часто	Інфаркт міокарда (надходили повідомлення про летальні випадки) ⁴ , серцева недостатність ⁴
	Частота невідома	Пролонгація QT (див. розділи «Особливості застосування» і

		«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)
Судинні порушення	Дуже часто	Припливи
Розлади з боку органів середостіння, грудної клітки та дихальної системи	Нечасто	Інтерстиціальна легенева хвороба ⁵ (надходили повідомлення про летальні випадки)
Розлади з боку травної системи	Дуже часто	Біль у животі, запор, нудота
	Часто	Диспепсія, метеоризм
Гепатобіліарні розлади	Часто	Гепатотоксичність, жовтяниця, підвищення активності трансаминаз ¹
	Рідко	Печінкова недостатність ² (надходили повідомлення про летальні випадки).
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Алопеція, гірсутизм/відновлення росту волосся, сухість шкіри, свербіж, висип
	Нечасто	Реакція підвищеної чутливості до світла
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи	Дуже часто	Гематурія
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже часто	Гінекомастія та болючість молочних залоз ³
	Часто	Еректильна дисфункція
Загальні порушення та реакції в місця введення	Дуже часто	Астенія
	Часто	Набряк, біль у грудях
Обстеження	Часто	Збільшення маси тіла

¹ Зміни з боку печінки рідко бувають тяжкими та часто минають або слабшають при продовженні лікування чи після його припинення.

² Включено до переліку побічних реакцій на лікарський засіб після розгляду післяреєстраційних даних. Частота була визначена за частотою повідомлень про побічні явища печінкової недостатності у хворих, які отримують лікування у відкритих дослідженнях Early Prostate Cancer programme (EPC) у групах Касодекс 150 мг.

³ Може зменшитись при супутній кастрації.

⁴ Спостерігалось під час фармако-епідеміологічного дослідження застосування агоністів рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону та антиандрогенів для лікування раку передміхурової залози. Ризик збільшувався, якщо Касодекс 50 мг застосовували у комбінації з агоністами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону, проте збільшення ризику не було відмічено при застосуванні Касодексу 150 мг як монотерапії для лікування раку передміхурової залози.

⁵ Включено до переліку побічних реакцій на лікарський засіб після розгляду післяреєстраційних даних. Частота була визначена за частотою повідомлень про інтерстиціальну пневмонію як побічне явище у хворих, які отримують лікування у відкритих дослідженнях EPC у групах Касодексу 150 мг.

Збільшення ПЧ/МНВ: у звітах протягом післяреєстраційного спостереження повідомлялося про взаємодію кумаринових антикоагулянтів із Касодексом (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Фахівців в галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека ЮК Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія.