

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Касодекс, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бикалутамид.

Каждая таблетка содержит 150 мг бикалутамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Взрослые мужчины (в том числе, пожилые)

Внутрь по 150 мг один раз в сутки.

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

При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением 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.

Дети

Препарат Касодекс противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бикалутамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом.
- Препарат Касодекс не должен назначаться детям и женщинам.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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

Сообщалось об усилении действия не прямых антикоагулянтов кумаринового ряда у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратом Касодекс, что может приводить к увеличению протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО). Некоторые случаи были связаны с риском кровотечения. Рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время/МНО и рассмотреть необходимость коррекции дозы антикоагулянта (см. разделы 4.5 и 4.8).

Учитывая возможность ингибирования препаратом Касодекс активности цитохрома P450 (изофермента CYP 3A4), следует проявлять осторожность при одновременном приеме 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 приемом 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 4.5), до начала приема 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Доказательств фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между препаратом Касодекс и аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (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 приеме 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 приеме 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 приема или отмены препарата Касодекс рекомендуется проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме и клинического состояния пациента.

Одновременный прием 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 бикалутаמיד 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 приеме с препаратом Касодекс. В связи с чем рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время/МНО и рассмотреть необходимость коррекции дозы антикоагулянта при приеме препарата Касодекс у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты кумаринового ряда (см. разделы 4.4 и 4.8).

Поскольку андрогенная депривация может удлинять интервал QT, необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме 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 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Касодекс противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным.

Лактация

Препарат 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

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

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам. Внутри каждого класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты. Частота возникновения побочных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции по системно-органным классам

Системно-органный класс	Предпочтительный термин	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия	Часто
	Снижение аппетита	Часто
Психические нарушения	Депрессия	Часто

	Снижение полового влечения	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Сонливость	Часто
Нарушения со стороны сердца	Удлинение интервала QT (см. разделы 4.4 и 4.5)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» жара	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом)*	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Абдоминальная боль	Часто
	Запор	Часто
	Диспепсия	Часто
	Метеоризм	Часто
	Тошнота	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Часто
	Гепатотоксичность	Часто
	Желтуха	Часто
	Печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)*	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	Очень часто
	Зуд	Часто
	Алопеция или восстановление роста волос / гирсутизм	Часто
	Сухость кожи	Часто
	Реакции фоточувствительности	Редко

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Гематурия	Часто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приема препарата в течение длительного времени)	Очень часто
	Болезненность грудных желез	Очень часто
	Эректильная дисфункция	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Очень часто
	Боль в груди	Часто
	Отечность	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела	Часто

* 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/МНО: при постмаркетинговом наблюдении отмечены случаи взаимодействия непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда с препаратом Касодекс (см. разделы 4.4 и 4.5).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки у человека не описаны.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; антиандрогены.

Код АТХ: L02BB03

Механизм действия

Бикалутамид представляет собой рацемическую смесь с нестероидной антиандрогенной активностью преимущественно (R)-энантиомера, не обладает иной эндокринной активностью. Бикалутамид 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 приема препарата Касодекс может привести к развитию клинического синдрома «отмены» антиандрогенов.

При приеме препарата Касодекс в суточной дозе 150 мг ежедневно для лечения пациентов с местно-распространенным (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-распространенном раке предстательной железы отмечена тенденция к улучшению показателей продолжительности жизни без признаков прогрессирования заболевания в группах пациентов, принимавших препарат 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-распространенным раком предстательной железы, получавших препарат 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-распространенным нематастатическим раком предстательной железы не выявило статистически достоверного различия в продолжительности жизни и времени до прогрессирования при статистически достоверном преимуществе сексуальной функции и физического состояния.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Связь с белками плазмы высокая (для рацемической смеси 96 %, для (R)-энантиомера 99,6 %).

Биотрансформация

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.

Элиминация

Интенсивно метаболизируется в печени (путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой). Метаболиты выводятся с мочой и желчью примерно в равных соотношениях. (S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, период полувыведения последнего – около 7 дней.

Средняя концентрация (R)-энантиомера в сперме мужчин, получавших препарат 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).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол 300

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

14 таблеток в блистере из Ал/ПВХ; по 2 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Великобритания

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com
ProductQuality.ru@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Касодекс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>