

Враховуючи особливості законодавства з реєстрації лікарських засобів в Україні, затверджені Міністерством охорони здоров'я України інструкції для медичного застосування лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, можуть дещо відрізнятися від чинних інструкцій до застосування лікарських засобів, зареєстрованих в ЄС.

Якщо Вам стало відомо про виникнення побічної реакції у Вас або близької людини, або про випадок відсутності ефекту від будь-якого з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це до ТОВ «АстраЗенека Україна» у один із наведених нижче способів. Це можливо здійснити за телефоном: +38 050 382 99 89 або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»).

In reliance on the effective medicines' authorization legislation in Ukraine, the instructions for medical use approved by the Ministry of Health of Ukraine for the authorized medicines might be partially different from the valid instructions for medical use of medicines authorized in the EU.

If you or your relative have experienced an adverse reaction or absence of the effect on any of AstraZeneca's products, please notify AstraZeneca Ukraine LLC in one of the following ways. This is possible by phone: +38 050 382 99 89 or by e-mail PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Also, you can tell us this information at: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/en/en/amp-form.html> (select a language and an option "report an adverse reaction").

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.08.2018 №1422
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0185/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.01.2020 № 149

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАСОДЕКС
(CASODEX®)

Склад:

діюча речовина: бікалутамід;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 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 логотипа з одного боку та силою дії з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антиандрогенні засоби. Код АТХ L02B B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Бікалутамід — нестероїдний антиандроген, що не має іншого впливу на ендокринну систему. Він зв'язується з немутованими («дикого типу») або нормальними андрогенними рецепторами, не активуючи експресію генів, таким чином пригнічуючи активність андрогенів. В результаті такого пригнічення спостерігається регресія пухлини передміхурової залози. При відміні препарату Касодекс у певної частини пацієнтів може виникати синдром відміни антиандрогенних препаратів.

Клінічна ефективність та безпека

Касодекс 150 мг досліджували як терапію для пацієнтів з локалізованими (T1-T2N0 або NX, M0) або місцево-розповсюдженими (T3-T4, будь-які N, M0; T1-T2, N+, M0) пухлинами передміхурової залози без метастазів в ході об'єднаного аналізу трьох плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень, в яких взяли участь 8113 пацієнтів. Касодекс призначали як невідкладну гормональну терапію або як ад'ювантну терапію при радикальній простатектомії або радіотерапії (здебільшого зовнішня дистанційна променева терапія). На момент медіани спостереження 9,7 років у 36,6 % і 38,17 % пацієнтів, що приймали Касодекс або плацебо, відповідно, відзначено об'єктивне прогресування захворювання.

Зниження ризику об'єктивного прогресування захворювання зафіксовано у більшості пацієнтів в групах, проте воно було найбільш помітним у осіб, що мають високий ризик прогресування хвороби. Тому клініцисти можуть вирішувати, що оптимальною стратегією лікування пацієнтів з низьким ризиком прогресування захворювання, зокрема при ад'ювантному застосуванні препарату після радикальної простатектомії, може бути відтермінування гормональної терапії до появи ознак прогресування хвороби.

На момент медіани періоду спостереження 9,7 років ніякої різниці в загальній виживаності не відзначено, причому смертність становила 31,4 % (відносний ризик (ВР) = 1,01; 95 % довірчий інтервал (ДІ) = 0,94–1,09). Однак при проведенні аналізу результатів досліджених підгруп деякі тенденції були очевидні.

Дані про виживаність без прогресування захворювання та загальну виживаність, засновані на аналізі методом Каплана – Мейєра, у пацієнтів з місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози наведені в наступних таблицях:

Таблиця 1

Співвідношення пацієнтів з місцево-розповсюдженим раком і прогресуванням захворювання в підгрупах з різними схемами лікування

Популяційний аналіз	Група лікування	Явища на момент 3 років, %	Явища на момент 5 років, %	Явища на момент 7 років, %	Явища на момент 10 років, %
Динамічне спостереження (n=657)	Касодекс 150 мг	19,7	36,3	52,1	73,2
	Плацебо	39,8	59,7	70,7	79,1
Радіотерапія (n=305)	Касодекс 150 мг	13,9	33,0	42,1	62,7

	Плацебо	30,7	49,4	58,6	72,2
Радикальна простатектомія (n=1719)	Касодекс 150 мг	7,5	14,4	19,8	29,9
	Плацебо	11,7	19,4	23,2	30,9

Таблиця 2

Загальна виживаність пацієнтів з місцево-розповсюдженим захворюванням в підгрупах з різними схемами лікування

Популяційний аналіз	Група лікування	Явища на момент 3 років, %	Явища на момент 5 років, %	Явища на момент 7 років, %	Явища на момент 10 років, %
Динамічне спостереження (n=657)	Касодекс 150 мг	14,2	29,4	42,2	65,0
	Плацебо	17,0	36,4	53,7	67,5
Радіотерапія (n=305)	Касодекс 150 мг	8,2	20,9	30,0	48,5
	Плацебо	12,6	23,1	38,1	53,3
Радикальна простатектомія (n=1719)	Касодекс 150 мг	4,6	10,0	14,6	22,4
	Плацебо	4,2	8,7	12,6	20,2

У пацієнтів з локалізованим захворюванням, які отримували тільки Касодекс, достовірної різниці у виживаності без прогресування пухлинного процесу немає. Також у пацієнтів з локалізованим захворюванням, які отримували Касодекс як ад'ювантну терапію після радіотерапії (ОР 0,98; 95 % ДІ 0,80–1,20) або радикальної простатектомії (ОР 1,03; 95 % ДІ 0,85–1,25), достовірної відмінності в загальній виживаності не відзначено. У пацієнтів з локалізованим захворюванням, до яких в іншому випадку застосовували б тактику динамічного спостереження, також зберігається тенденція до зниження рівня виживаності у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо (ОР 1,15; 95 % ДІ 1,00–1,32). З урахуванням співвідношення користь/ризик застосування препарату Касодекс пацієнтам з локалізованим захворюванням не вважається доцільним.

В іншій програмі ефективність препарату Касодекс 150 мг для лікування пацієнтів з місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози без метастазування, яким була показана негайна кастрація, продемонстрована в спільному аналізі двох досліджень, в яких взяли участь 480 пацієнтів з раком передміхурової залози без метастазування (M0), які не отримували попередньої терапії. На момент медіани періоду спостереження 6,3 років рівень смертності становив 56 % і достовірно не відрізнявся в групах застосування Касодексу та кастрації (ОР 1,05; ДІ 0,81–1,36); проте рівноцінність обох методів лікування не можна оцінити статистично. В ході об'єднаного аналізу двох досліджень, в яких взяли участь 805 пацієнтів з метастазуванням (M1), які не отримували попередню терапію, при рівні смертності 43 % Касодекс 150 мг був оцінений як менш ефективний, ніж кастрація, щодо часу виживання (ОР 1,30; ДІ 1,04–1,65), при цьому чисельна різниця в часі до смерті становила 42 дні (6 тижнів) при медіані виживаності 2 роки.

Бікалутамід є рацемічною сумішшю з антиандрогенною активністю, представлений майже виключно (R)-енантіомером.

Діти.

Жодних досліджень за участю дітей не проводили (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Фармакокінетика

Абсорбція

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

Розподіл

Бікалутамід має високий ступінь зв'язування з білками (рацемат 96 %, (R)-енантіомер >99 %) і піддається інтенсивному метаболізму (шляхом окислення і глюкуронізації); його метаболіти виводяться нирками і 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 призначенні препарату Касодекс 150 мг (R)-енантіомер внаслідок його тривалого періоду напіввиведення кумулюється в плазмі крові в 10-кратній концентрації.

Плато концентрації (R)-енантіомера на рівні приблизно 22 мкг/мл відзначено при призначенні добової дози 150 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.

Касодекс 150 мг призначають як монотерапію, та як ад'ювантну терапію у поєднанні з радикальною простатектомією або променевою терапією пацієнтам з місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози у разі високого ризику прогресування захворювання (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Касодекс 150 мг також призначають для лікування пацієнтів з місцево-розповсюдженим неметастатичним раком передміхурової залози, коли хірургічна кастрація або інші медичні втручання є неприйнятними чи не можуть бути застосовані.

Протипоказання.

Касодекс 150 мг протипоказаний для застосування жінкам та дітям (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Касодекс 150 мг протипоказано призначати хворим, у яких відмічалась реакція гіперчутливості до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Одночасний 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.

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, у ході яких застосовували антипірін як маркер активності цитохрому P450 (CYP), не свідчать про потенційну взаємодію з 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 у 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 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 ІА (хінідин, дизопірамід) або класу ІІІ (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.

Бікалутамід активно метаболізується в печінці. Певні дані дають підставу вважати, що у пацієнтів з тяжкими ураженнями печінки виведення препарату уповільнюється, а це може призвести до кумуляції бікалутаміду. Тому Касодекс 150 мг 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 150 мг 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 150 мг слід припинити.

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

Показано, що бікалутамід пригнічує активність Р450 (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»).

У рідкісних випадках повідомлялося про реакції фотосенсибілізації у пацієнтів, які приймали Касодекс 150 мг. Пацієнтам слід рекомендувати уникати прямого впливу надмірного сонячного світла або ультрафіолетового світла та користуватися сонцезахисними засобами під час прийому Касодексу 150 мг. Якщо реакція фоточутливості є більш стійкою та/або тяжкою, слід розпочати відповідне симптоматичне лікування.

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 приймати його у період вагітності.

Годування груддю

Бікалутамід протипоказаний у період годування груддю.

Фертильність

Оборотне погіршення чоловічої фертильності спостерігалось у дослідженнях на тваринах. У людини слід припускати період субфертильності 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 та запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають цей препарат, мають бути обережними.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі чоловіки, в тому числі літнього віку: одна таблетка 150 мг внутрішньо 1 раз на добу. Касодекс 150 мг необхідно приймати тривало, принаймні до 2 років або до появи ознак прогресування захворювання.

Особливі групи

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 може спостерігатись у хворих з помірною та тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

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).

Таблиця 3

Система органів	Частота	Побічна реакція
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	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	Часто	Запаморочення, сонливість
Розлади з боку серця	Часто	Пролонгація QT-інтервалу (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 ^e (повідомлялося про летальні випадки).
Розлади з боку травної системи	Часто	Біль у животі, запор, нудота, диспепсія, метеоризм
Гепатобіліарні розлади	Часто	Гепатотоксичність, жовтяниця, підвищення активності трансаміназ ^a
	Рідко	Печінкова недостатність ^d (повідомлялося про летальні випадки)
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Висип
	Часто	Алопеція, гірсутизм/відновлення росту волосся, сухість шкіри ^c , свербіж
	Нечасто	Реакція підвищеної чутливості до світла

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи	Часто	Гематурія
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже часто	Гінекомастія та болючість молочних залоз ^b
	Часто	Еректильна дисфункція
Загальні порушення та стан місця введення	Дуже часто	Астенія
	Часто	Набряк, біль у грудях
Обстеження	Часто	Збільшення маси тіла

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

^b У більшості пацієнтів, які отримують Касодекс 150 мг як монотерапію, повідомлялося про гінекомастію та/або болючість молочних залоз. У дослідженнях ці симптоми вважалися тяжкими у 5 % пацієнтів. Гінекомастія може не зникнути самостійно після припинення терапії, надто після тривалого лікування.

^c Через стандарти кодування, що використовуються у дослідженнях EPC, небажані явища «сухої шкіри» були закодовані як «висип», відповідно до термінології COSTART. Тому окремий опис частоти не може бути визначений для дози Касодексу 150 мг, однак передбачається та ж частота, що й для дози 50 мг.

^d 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.

^e 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.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. 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.

Дата останнього перегляду.

23.01.2020.