



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

BICAMIDE

Viên nén bao phim bicalutamid 50 mg

THUỐC ĐỘC

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Bicalutamid 50 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột natri glycolat (loại A), magnesi stearat, polyvidon K25, opadry trắng OY-S-9622.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu trắng, tròn, hai mặt lõm.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị ung thư tiền liệt tuyến di căn kết hợp với các chất có cấu trúc tương tự LHRH (hormon giải phóng LH) hoặc phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng: Dùng bằng đường uống. Nên uống nguyên viên với nước.

Liều dùng:

Người lớn: Nam kể cả người cao tuổi: 1 viên (50 mg) x 1 lần/ngày, uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nên khởi đầu điều trị bằng bicalutamid ít nhất 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với chất tương tự LHRH hoặc cùng lúc với phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn.

Trẻ em: Chống chỉ định dùng bicalutamid cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều cho các bệnh nhân suy thận.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Sự tăng tích lũy thuốc có thể xảy ra ở bệnh nhân suy gan vừa và nặng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng thuốc cho bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất bicalutamid hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng bicalutamid cho phụ nữ và trẻ em dưới 18 tuổi.

Chống chỉ định dùng đồng thời bicalutamid với terfenadin, astemizol hay cisaprid.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Việc bắt đầu điều trị phải dưới sự giám sát trực tiếp của bác sĩ chuyên khoa.

Bicalutamid chuyển hóa mạnh ở gan. Các dữ liệu cho thấy ở những bệnh nhân suy gan nặng, sự đào thải có thể chậm hơn và điều này có thể làm tăng tích lũy bicalutamid. Vì thế, bicalutamid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy gan vừa và nặng. Nên kiểm tra định kỳ chức năng gan vì có thể có các thay đổi ở gan. Phần lớn các thay đổi xảy ra trong vòng 6 tháng đầu điều trị bằng bicalutamid. Hiếm gặp



những thay đổi trầm trọng ở gan và suy gan khi điều trị bằng bicalutamid. Nếu xảy ra, nên ngưng dùng bicalutamid. Thay đổi gây tử vong cũng được báo cáo.

Nam giới sử dụng các chất chủ vận LHRH có thể gặp giảm dung nạp glucose gây ra biểu hiện như bệnh đái tháo đường hoặc mất kiểm soát đường huyết ở những người mắc bệnh đái tháo đường trước đó. Do đó cần theo dõi lượng đường trong máu ở những bệnh nhân dùng thuốc bicalutamid kết hợp với thuốc chủ vận LHRH.

Bicalutamid ức chế cytochrom P450 (CYP 3A4), do vậy nên thận trọng khi dùng chung với những thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP 3A4.

Lactose: Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng bicalutamid.

Liều pháp ức chế androgen có thể kéo dài khoảng QT: Ở những bệnh nhân có tiền sử hoặc các yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT và ở những bệnh nhân dùng các thuốc đồng thời có thể kéo dài khoảng thời gian QT cần đánh giá tỉ lệ nguy cơ/lợi ích, bao gồm cả xoắn đỉnh, trước khi bắt đầu bicalutamid.

Liều pháp kháng androgen có thể gây ra biến đổi hình thái tinh trùng: Mặc dù ảnh hưởng của bicalutamid trên hình thái tinh trùng chưa được đánh giá và không có thay đổi nào được báo cáo khi dùng bicalutamid nhưng bệnh nhân và/hoặc người phối ngẫu của họ nên tuân thủ đầy đủ biện pháp tránh thai trong và trong vòng 130 ngày sau khi điều trị bằng bicalutamid.

Tăng tác dụng chống đông máu của coumarin: Khả năng này đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời với bicalutamid, điều này có thể dẫn đến tăng thời gian protrombin (PT) và chỉ bình thường hóa quốc tế (INR). Một số trường hợp có liên quan đến nguy cơ xuất huyết. Nên theo dõi chặt chẽ PT/INR và nên xem xét điều chỉnh liều thuốc chống đông máu.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Bicalutamid chống chỉ định ở phụ nữ và không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ con bú

Bicalutamid chống chỉ định ở phụ nữ và không nên sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Sự suy giảm khả năng sinh sản có thể phục hồi đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu trên động vật giống đực. Một thời kỳ hiếm muộn hoặc vô sinh nên suy đoán ở người đàn ông.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bicalutamid không làm suy giảm khả năng lái xe hay vận hành máy của các bệnh nhân.

Tuy nhiên, cần lưu ý buồn ngủ thỉnh thoảng có thể xảy ra. Bất kỳ bệnh nhân nào bị ảnh hưởng, cần thận trọng khi dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc:

Không có bằng chứng về tương tác dược lực học hay dược động học giữa bicalutamid và các chất có cấu trúc tương tự LHRH.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy R-bicalutamid là một chất ức chế CYP 3A4, với tác động ức chế yếu hơn trên CYP 2C9, 2C19 và 2D6.

Mặc dù các nghiên cứu lâm sàng dùng antipyrin làm chất đánh dấu hoạt tính cytochrom P450 (CYP) cho thấy không có tương tác thuốc với bicalutamid, nhưng mức độ tiếp xúc midazolam trung bình (diện tích dưới đường cong AUC) tăng đến 80% sau khi dùng chung với bicalutamid trong 28 ngày. Đối với những thuốc có chỉ số điều trị hẹp, cần lưu ý đến sự gia tăng này. Do vậy, chống chỉ định dùng bicalutamid đồng

thời với terfenadin, astemizol, cisaprid và thận trọng khi dùng bicalutamid chung với các hợp chất như ciclosporin và các chất chẹn kênh calci. Cần giảm liều các thuốc này, đặc biệt nếu các tác dụng ngoại ý tăng. Đối với cyclosporin, nên theo dõi kỹ nồng độ huyết tương và tình trạng lâm sàng sau khi khởi đầu điều trị hay sau khi ngưng dùng bicalutamid.

Nên thận trọng khi kê đơn bicalutamid chung với những thuốc có khả năng ức chế sự oxy hoá như cimetidin và ketoconazol. Theo lý thuyết, việc dùng đồng thời này có thể làm tăng nồng độ bicalutamid trong huyết tương và có thể làm tăng tác dụng phụ.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy bicalutamid có thể chiếm chỗ của các chất kháng đông coumarin, warfarin ở các vị trí gắn kết với protein. Đã có báo cáo về việc tăng tác dụng của warfarin và các thuốc chống đông máu coumarin khác khi dùng đồng thời với bicalutamid. Vì thế nếu bắt đầu điều trị bằng bicalutamid ở những bệnh nhân đang dùng các chất kháng đông coumarin, nên theo dõi kỹ thời gian prothrombin.

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc kéo dài khoảng QT hoặc các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, disopyramid), nhóm III (như: amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, thuốc chống loạn tâm thần.

Trẻ em: Báo cáo về tương tác chỉ được tiến hành ở người lớn.

Tương kỵ:

Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($1/10 > \text{ADR} \geq 1/100$); ít gặp ($1/100 > \text{ADR} \geq 1/1.000$); hiếm gặp ($1/1.000 > \text{ADR} \geq 1/10.000$); rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10.000$); chưa biết (không thể ước tính tần suất xảy ra dựa trên những dữ liệu hiện có).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Thiếu máu
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn, phù mạch và nổi mề đay
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Chán ăn
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Giảm ham muốn tình dục, trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Chóng mặt
	Thường gặp	Ngủ gật
Rối loạn tim	Thường gặp	Nhồi máu cơ tim (đã có báo cáo tử vong) ⁴ , suy tim ¹
	Chưa biết	Kéo dài khoảng QT
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Nóng bừng
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ít gặp	Bệnh lý phổi mô kẽ ⁵ (đã có báo cáo tử vong)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Đau bụng, táo bón, buồn nôn
	Thường gặp	Khó tiêu, đầy hơi
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Nhiễm độc gan, vàng da, tăng men gan transaminase ¹
	Hiếm gặp	Suy gan ² (đã có báo cáo tử vong)
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Rụng tóc, rụng lông/mọc tóc, phát ban, da khô, ngứa
	Hiếm gặp	Phản ứng nhạy cảm ánh sáng
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất thường gặp	Tiểu ra máu

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rất thường gặp	Chứng vú to ở nam và cảm giác căng tức vú ³
	Thường gặp	Rối loạn cương dương
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Rất thường gặp	Suy nhược, phù nề
	Thường gặp	Đau ngực
Theo dõi	Thường gặp	Tăng cân

¹ hiếm khi gặp những biến đổi nghiêm trọng ở gan và thường là thoáng qua, điều này chấm dứt hoặc phát triển khi tiếp tục điều trị hoặc sau ngưng điều trị.

² phản ứng bất lợi được liệt kê theo dữ liệu báo cáo lưu hành. Tần suất được xác định từ tỉ lệ các tác dụng phụ suy gan được báo cáo trên bệnh nhân điều trị trong nhánh bicalutamid nhân mở của các nghiên cứu EPC 150 mg.

³ có thể giảm khi phối hợp với phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn

⁴ được quan sát trong một nghiên cứu dịch tễ học về chất chủ vận LHRH và thuốc đối kháng androgen trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt. Các nguy cơ tăng lên khi dùng bicalutamid 50 mg cùng với chất chủ vận LHRH, nhưng không có bằng chứng nguy cơ tăng lên khi dùng bicalutamid 150 mg như là đơn trị liệu để điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

⁵ phản ứng bất lợi được liệt kê theo dữ liệu báo cáo lưu hành. Tần suất được xác định từ tỉ lệ các tác dụng phụ viêm phổi kê được báo cáo trong giai đoạn điều trị ngẫu nhiên của các nghiên cứu EPC 150 mg.

Tăng PT/INR: Các trường hợp thuốc chống đông máu coumarin tương tác với bicalutamid đã được báo cáo trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có trường hợp nào quá liều ở người.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu, biện pháp xử trí là điều trị triệu chứng. Thẩm phân có thể không hữu ích vì bicalutamid gắn kết mạnh với protein và không trở lại dạng không đổi trong nước tiểu. Cần chỉ định điều trị nâng đỡ toàn thân kể cả theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng androgens.

Mã ATC: L02BB03.

Bicalutamid là chất kháng androgen thuộc nhóm không steroid, không có các hoạt tính nội tiết khác. Bicalutamid gắn kết với các thụ thể androgen mà không có biểu hiện hoạt hoá gen và vì thế ức chế sự kích thích androgen. Sự thoái triển của các khối u ở tuyến tiền liệt là do sự ức chế này. Trên lâm sàng, ngưng dùng thuốc bicalutamid có thể dẫn đến hội chứng cai thuốc kháng androgen ở một số bệnh nhân. Bicalutamid là một đồng phân racemic có hoạt tính kháng androgen, hoạt tính này hầu như chỉ có ở đồng phân đối hình (R).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Bicalutamid hấp thu tốt sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

Phân bố

Bicalutamid gắn kết mạnh với protein (đồng phân racemic 96%, R- Bicalutamid 99,6%) và được chuyển hoá mạnh (qua sự oxy hoá và glucoronyl hoá): Các chất chuyển hóa được đào thải qua thận và mật với tỉ lệ tương đương nhau.

Chuyển hóa

Lượng bicalutamid truyền sang người phối ngẫu khi giao hợp là rất nhỏ, chỉ khoảng 0,3 mcg/kg.

Đồng phân đối hình (S) bị đào thải nhanh hơn so với đồng phân đối hình (R), đồng phân đối hình (R) có thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 1 tuần.

Với liều bicalutamid dùng hằng ngày, đồng phân đối hình (R) tích lũy trong huyết tương gấp khoảng 10 lần do có thời gian bán hủy dài, điều này thích hợp cho việc dùng liều duy nhất trong ngày.

Nồng độ của đồng phân đối hình (R) trong huyết tương ở trạng thái ổn định là khoảng 9 mcg/ml khi dùng liều 50mg bicalutamid mỗi ngày. Ở trạng thái ổn định, đồng phân đối hình (R) có hoạt tính chính chiếm 99% tổng các đồng phân đối hình trong huyết tương.

Thải trừ

Trong một nghiên cứu lâm sàng, nồng độ dạng đồng phân R-Bicalutamid trung bình trong tinh dịch của bệnh nhân sử dụng bicalutamid 150 mg là 4,9 mcg/ml. Lượng bicalutamid truyền sang đối tượng khác giới khi giao hợp là rất nhỏ, chỉ khoảng 0,3 mcg/kg. Lượng này thấp hơn mức có thể gây ra những biến đổi trên con cái của động vật thí nghiệm

Nhóm đối tượng đặc biệt

Tuổi tác, suy thận hay suy gan nhẹ hoặc vừa không ảnh hưởng đến dược động học của đồng phân đối hình (R). Ở các bệnh nhân suy gan nặng, đồng phân đối hình (R) thải trừ ra khỏi huyết tương chậm hơn.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Bicalutamid là một chất kháng androgen mạnh và chất cảm ứng enzym oxidase có chức năng hỗn hợp ở động vật. Những thay đổi của cơ quan đích, bao gồm cả việc tạo ra khối u, ở động vật, có liên quan đến các tác động này. Tình trạng teo các ống sinh tinh của tinh hoàn là một tác dụng phụ được dự đoán trước của các chất kháng androgen và đã được quan sát thấy ở tất cả các loài khi tiến hành khảo sát. Sự hồi phục tình trạng teo tinh hoàn xảy ra 4 tháng sau khi ngưng dùng thuốc trong một nghiên cứu kéo dài 6 tháng trên chuột (với liều xấp xỉ 1,5 lần nồng độ điều trị cho người ở liều khuyến cáo là 50 mg). Không quan sát thấy sự hồi phục ở tuần thứ 24 sau khi ngưng dùng thuốc trong một nghiên cứu kéo dài 12 tháng trên chuột (với liều xấp xỉ 2 lần nồng độ cho người ở liều khuyến cáo là 50 mg). Sau 12 tháng dùng liều lặp lại ở chó (với liều xấp xỉ 7 lần nồng độ điều trị cho người ở liều khuyến cáo là 50 mg), tỷ lệ mắc tình trạng teo tinh hoàn là như nhau ở chó dùng thuốc và chó đối chứng sau 6 tháng hồi phục. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản (ở liều xấp xỉ 1,5 lần nồng độ điều trị cho người ở liều khuyến cáo là 50 mg), chuột đực có thời gian giao phối thành công cao hơn sau 11 tuần dùng thuốc; sự hồi phục đã được quan sát thấy sau 7 tuần ngưng dùng thuốc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

GENEPHARM SA

18th km Marathonos Ave, Pallini Attiki, 15351, Greece