

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
DÀ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: *ĐS/LS/ĐD/4*

Mỗi viên nén bao phim chứa Capecitabine 500mg.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem Hướng dẫn sử dụng kèm theo. Đọc kỹ Hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em. Bảo quản ở nhiệt độ <30°C, tránh ẩm.

Each film coated tablet contains 500 mg of Capecitabine.

Mfg. Lic. No.: 26/MN/AP/2010/F/G
Batch No./Số lô SX:
Mfg.Date/NSX:
Exp.Date/HD:
VN Reg.No./Số ĐK:
Doanh nghiệp nhập khẩu:

Dosage: As directed by the physician.

Store at below 30°C and protect from moisture

Keep out of reach of children.

Refer product insert for more information.

Manufactured by/Cơ sở sản xuất:

 **HETERO LABS LIMITED**
Unit -VI, Sy.No.410&411, APIIC Formulation SEZ
Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboanagar
District, Andhra Pradesh - Ấn Độ

Rx CAPETERO 500
(Capecitabine Tablets 500 mg)



30 (3 X 10) Tablets

Rx - Thuốc bán theo đơn
(Viên nén Capecitabine 500mg)

Rx CAPETERO 500
(Capecitabine Tablets 500 mg)

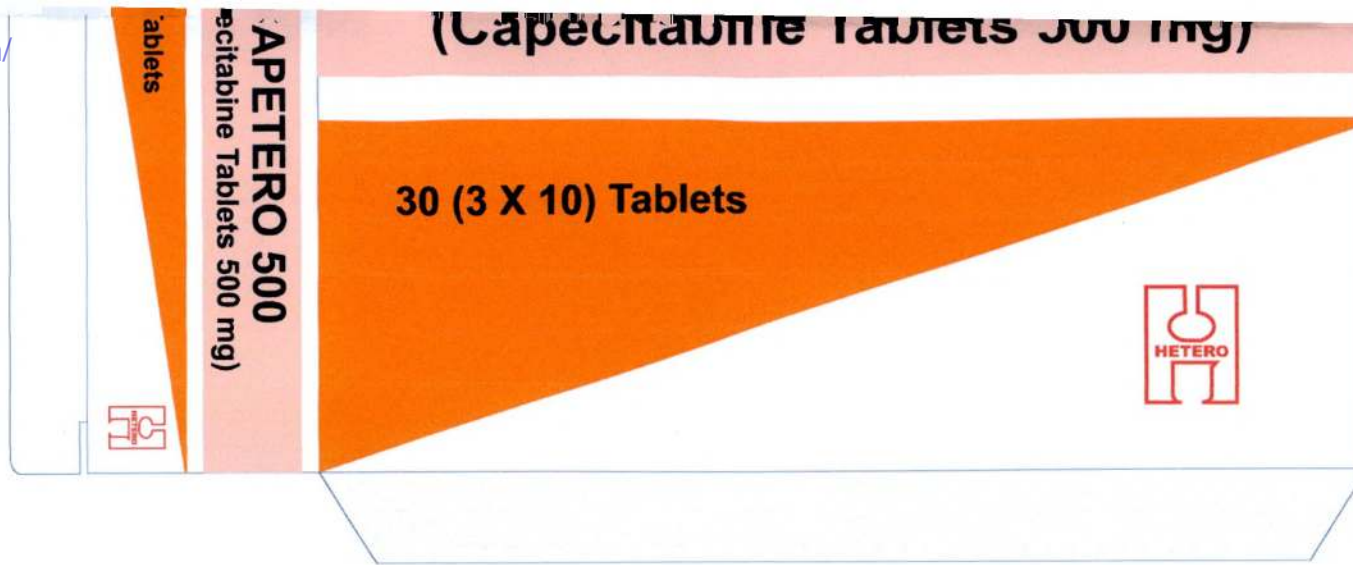
Hộp 3 vỉ x 10 viên

30 (3 X 10)

(Cap

Rx CAPETERO 500

6/1/28/19



30% PANTONE Orange 021 C

100% PANTONE Orange 021 C

PANTONE 485 C

PANTONE Process Black C

Size: 136x30x83 MM
Alu Alu pack

Spec: 300 gsm peral graphic board with
Aqua varnish coating

Both side open



CAPETERO 500

R^x CAPETERO 500
(Capecitabine Tablets 500 mg)

HETERO

Each film coated tablet contains 500 mg of Capecitabine.

Refer product insert for more information.

CAPETERO 500

Dosage: As directed by the physician.

Mfg. Lic. No.: 26/MN/AP/2010/F/G

Store at below 30°C and protect from moisture

Manufactured by:
HETERO LABS LIMITED
Unit VI, Polepally, Jadcherla,
Mahaboob Nagar - 509 301, India.

Keep out of reach of children.



HETERO

CAPETERO 500

R^x CAPETERO 500
(Capecitabine Tablets 500 mg)

HETERO

Each film coated tablet contains 500 mg of Capecitabine.

Refer product insert for more information.

CAPETERO 500

Dosage: As directed by the physician.

Mfg. Lic. No.: 26/MN/AP/2010/F/G

Store at below 30°C and protect from moisture

Manufactured by:
HETERO LABS LIMITED
Unit VI, Polepally, Jadcherla,
Mahaboob Nagar - 509 301, India.

Keep out of reach of children.



HETERO

Batch No./Số lô SX:
Mfg. Date/NSX:
Exp. Date/HD:
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

53.3 mm

3 mm

133 mm

5 mm

Foil Width : 0.025 x 141 mm
Blister Size : 133 x 80 mm
Repeated Leangth : 53.3 mm
Colours : 1 PANTONE Black C)

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Batch coding Area



CAPETERO 500
(Viên nén bao phim Capecitabin 500)
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.
Thuốc bán theo đơn.**

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa capecitabin 500mg.

Tá dược: Lactose, anhydrous (Super Tab 21N), croscarmellose sodium (Ac-di-sol), hypromellose 2910 5CPS (Mehocel E5 LV Premium), microcrystalline cellulose (Avicel pH 112), magnesium stearate, opadry pink 03B84598.

Dược lực học

Capecitabin là dẫn xuất fluoropyrimidin carbamat được điều chế để dùng đường uống, là thuốc độc tế bào được hoạt hóa bởi khối u và chọn lọc trên khối u.

Capecitabin không phải là chất độc tế bào *in vitro*. Tuy nhiên, *in vivo*, thuốc được biến đổi liên tiếp thành chất gốc độc tế bào là 5-fluorouracil (5-FU), chất này sẽ được chuyển hóa tiếp.

Thymidin phosphorylase (ThyPase), enzym liên quan đến sự biến đổi cuối cùng thành 5-FU, được tìm thấy mô bị ung thư, và ở cả các mô lành, nhưng thường với số lượng ít hơn. Sự biến đổi sinh học tuần tự của men từ capecitabin thành 5-FU dẫn tới nồng độ của 5-FU cao hơn trong mô khối u. Sau khi cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng (N=8) uống capecitabin, tỉ số nồng độ của 5FU ở khối u đại trực tràng so với các mô gần kề là 3,2 (dao động từ 0,9 đến 8,0). Tỷ số nồng độ khối u so với huyết tương là 21,4 (dao động từ 3,9 đến 59,9) trong khi tỷ số ở các mô khỏe mạnh so với huyết tương là 8,9 (dao động từ 3,0 đến 25,8). Hoạt tính của thymidin phosphorylase cao hơn gấp 4 lần ở khối u đại trực tràng so với mô bình thường bên cạnh.

Một vài khối u ở người, như ung thư vú, dạ dày, đại trực tràng, cổ tử cung và buồng trứng có nồng độ thymidin phosphorylase cao hơn (có khả năng chuyển 5'-DFUR [5'-deoxy-5-fluorouridin] thành 5-FU) so với các mô bình thường tương ứng.

Các tế bào bình thường và các tế bào khối u chuyển hóa 5-FU thành 5-fluoro-2-deoxyuridin monophosphat (FdUMP) và 5-fluorouridin triphosphat (FUTP). Những chất chuyển hóa này sẽ làm tổn thương tế bào bằng hai cơ chế. Đầu tiên, FdUMP và đồng yếu tố folat N^{5-10} methylenetetrahydrofolat gắn với thymidylat synthase (TS) tạo nên một phức hợp gồm 3 yếu tố đồng hóa trị. Sự gắn kết này sẽ ức chế sự hình thành thymidylat synthase (TS) tạo nên một phức hợp gồm 3 yếu tố đồng hóa trị. Sự gắn kết này sẽ ức chế sự hình thành thymidylat từ uracil. Thymidylat là một tiền chất cần thiết của thymidin triphosphat, một chất cần thiết cho sự tổng hợp DNA, vì vậy sự thiếu hụt hợp chất này có thể ức chế sự phân chia tế bào. Thứ hai, các men sao chép nhân có thể kết hợp một cách nhầm lẫn FUTP thay vì uridin triphosphat (UTP) trong quá trình tổng hợp RNA. Lỗi chuyển hóa này có thể ảnh hưởng tới sự tổng hợp RNA và protein.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, capecitabin được hấp thu nhanh và rộng khắp, sau đó được chuyển hóa mạnh thành chất chuyển hóa 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR). Dùng cùng với thức ăn làm giảm tỷ lệ hấp thu capecitabin, nhưng chỉ ảnh hưởng rất ít đến AUC của 5'-DFUR và chất chuyển hóa tiếp theo của nó là 5-FU. Với liều 1250mg/m² vào ngày thứ 14 dùng sau khi ăn, nồng độ đỉnh huyết tương (C_{max} tính bằng µg/ml) cho capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU và FBAL tương ứng là 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 và 5,46. Thời gian để đạt tới nồng độ đỉnh huyết tương (T_{max} tính bằng giờ) tương ứng là 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 và 3,34. Giá trị AUC_{0-∞} tính bằng µgh/ml tương ứng là 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 và 36,3.

Gắn kết với protein: Các nghiên cứu huyết tương *in-vitro* đã chứng minh rằng tỷ lệ gắn kết protein của capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR và 5-FU lần lượt là 54%, 10%, 62% và 10%, chủ yếu gắn với albumin.



Chuyển hóa: Capecitabin chuyển hóa đầu tiên bởi men carboxylesterase ở gan thành 5'-DFCR, chất này sau đó được chuyển thành 5'-DFUR bởi cytidin deaminase, là men tập trung chủ yếu ở gan và mô khối u. Sự hình thành 5-FU xảy ra chủ yếu tại vị trí khối u bởi yếu tố tạo mạch có liên quan đến khối u là dThdPase, do đó làm giảm tối đa mức độ của mô lành với 5-FU trong cơ thể.

AUC huyết tương của 5-FU thấp hơn 6 đến 22 lần nồng độ sau khi truyền tĩnh mạch nhanh 5-FU (liều 600mg/m²). Các chất chuyển hóa của capecitabin chỉ trở lên có độc tính sau khi chuyển thành 5-FU và các chất đồng hóa của 5-FU. 5-FU được chuyển hóa tiếp thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính dihydro-5-fluoruracil (FUH2), 5-fluoro-ureidopropionic acid (FUPA) và α-fluoro-β-alanin (FBAL) thông qua dihydro-pyrimidin dehydrogenase (DPD) chất này mang tính chuyển hóa chậm.

Thời gian bán thải (t_{1/2} tính bằng giờ) của capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU và FBAL tương ứng là 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 và 3,23. Dược động học của capecitabin được đánh giá trên khoảng liều là 502-3514 mg/m²/ngày. Các thông số của capecitabin, 5'-DFCR và 5'-DFUR được đo vào ngày đầu tiên và ngày 14 là như nhau. AUC của 5-FU là 30%-35% cao hơn vào ngày 14, nhưng không tăng lên sau đó (ngày 22). Tại liều điều trị, dược động học của capecitabin và các chất chuyển hóa của nó tỉ lệ với liều, trừ 5-FU. Sau khi uống, các chất chuyển hóa của capecitabin được tìm thấy chủ yếu trong nước tiểu. 95,5% liều capecitabin được dùng tìm thấy trong nước tiểu. Bài tiết trong phân rất ít (2,6%). Chất chuyển hóa chính có trong nước tiểu là FBAL, chiếm 57% liều dùng. Khoảng 3% liều dùng được đào thải trong nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi.

Chỉ định điều trị

Ung thư đại trực tràng

- Capecitabin được chỉ định như một tác nhân đơn trị để điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng Dukes' C sau khi phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u nguyên phát khi lựa chọn liệu pháp điều trị bằng fluoropyrimidin đơn lẻ. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển (DFS) của capecitabin không thấp hơn 5-fluorouracil và leucovorin (5-FU/LV). Bác sĩ điều trị cần xem xét kết quả của các cuộc thử nghiệm kết hợp liệu pháp hoá trị liệu đã chứng tỏ sự cải thiện trong tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển (DFS) và thời gian sống sót chung (OS), khi kê đơn tác nhân đơn trị capecitabin trong điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng Dukes' C.
- Capecitabin được chỉ định điều trị lần đầu cho những bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng di căn khi lựa chọn liệu pháp điều trị bằng fluoropyrimidin đơn lẻ. Sự kết hợp hoá trị liệu đã mang lại khả năng sống sót nếu so với dùng 5-FU/LV đơn lẻ. Khả năng sống sót nếu so với dùng 5-FU/LV chưa được chứng minh khi dùng đơn trị capecitabin. Sử dụng capecitabin thay cho 5-FU/LV trong điều trị kết hợp chưa được nghiên cứu đầy đủ để đảm bảo độ an toàn và tăng khả năng sống sót.

Ung thư vú

- Capecitabin kết hợp với docetaxel được chỉ định để điều trị cho những bệnh nhân bị ung thư vú di căn sau khi đã thất bại với liệu pháp hoá trị liệu chứa anthracyclin. Capecitabin đơn trị cũng được chỉ định để điều trị cho những bệnh nhân bị ung thư vú di căn kháng cả hai phác đồ hoá trị liệu chứa paclitaxel và anthracyclin hoặc kháng paclitaxel và trên những bệnh nhân không được chỉ định điều trị thêm bằng anthracyclin (ví dụ như bệnh nhân dùng các liều tích tụ doxorubicin hoặc doxorubicin tương đương với 400 mg/m²). Sự kháng thuốc được định nghĩa là bệnh vẫn tiến triển trong khi điều trị, có hoặc không có đáp ứng ban đầu hoặc tái phát trong vòng 6 tháng sau khi hoàn thành điều trị với phác đồ hỗ trợ chứa anthracyclin.

Liều lượng và cách sử dụng

Capecitabin cần nuốt nguyên viên cùng với nước trong vòng 30 phút sau khi ăn. Liều capecitabin được tính dựa trên diện tích bề mặt cơ thể.

Liều khởi đầu tiêu chuẩn

Đơn trị (ung thư đại trực tràng di căn, điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng, ung thư vú di căn)

Liều khuyến cáo capecitabin là 1250 mg/m² dùng đường uống ngày hai lần (vào buổi sáng và tối tương đương với tổng liều hàng ngày là 2500 mg/m² theo chu kỳ 3 tuần – dùng thuốc trong vòng 2

tuần tiếp theo là 1 tuần nghỉ (xem bảng 1).

Điều trị hỗ trợ trên những bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng Dukes' C được khuyến cáo dùng trong 6 tháng [có nghĩa là liều thuốc uống capecitabin 1250 mg/m² ngày hai lần trong 2 tuần tiếp theo sau là 1 tuần nghỉ trong 1 chu kỳ 3 tuần, với tổng cộng 8 chu kỳ (24 tuần)].

Bảng 1 Tính liều capecitabin dựa trên diện tích bề mặt cơ thể

Liều 1250 mg/m ² (Ngày hai lần)		Số thuốc dùng tại mỗi liều (Sáng và tối)	
Diện tích bề mặt (m ²)	Tổng liều hàng ngày*(mg)	150 mg	500 mg
≤1,25	3000	0	3
1,26-1,37	3300	1	3
1,38-1,51	3600	2	3
1,52-1,65	4000	0	4
1,66-1,77	4300	1	4
1,78-1,91	4600	2	4
1,92-2,05	5000	0	5
2,06-2,17	5300	1	5
≥2,18	5600	2	5

*Tổng liều hàng ngày được chia làm hai lần để cho phép dùng liều buổi sáng và buổi tối có hàm lượng như nhau khi dùng kết hợp với docetaxel (ung thư vú di căn).

Khi kết hợp với docetaxel, liều khuyến cáo của capecitabin là 1250 mg/m² ngày hai lần uống trong 2 tuần tiếp theo là 1 tuần nghỉ, kết hợp với liều docetaxel 75 mg/m² tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 giờ 3 tuần một lần. Pha chế thuốc theo như hướng dẫn trên nhãn thuốc docetaxel trước khi dùng docetaxel cho các bệnh nhân đang sử dụng liều kết hợp capecitabin cộng docetaxel. Bảng 1 mô tả tổng liều hàng ngày của capecitabin dựa trên diện tích bề mặt cơ thể và số viên thuốc cần dùng với mỗi liều.

Hướng dẫn quản lý liều

Khái quát chung: Liều capecitabin cần phải phân theo từng người để tối ưu hoá việc quản lý liều cho người bệnh. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ về độc tính và liều capecitabin cần phải điều chỉnh khi cần thiết để phù hợp với sự dung nạp của từng bệnh nhân khi điều trị. Độc tính do dùng capecitabin có thể cần phải xử lý bằng việc điều trị triệu chứng, ngưng liều hoặc điều chỉnh liều capecitabin. Khi giảm liều, không được tăng liều ở thời gian sau. Không được phục hồi hoặc thay thế liều capecitabin đã bị bỏ do độc tính, khi đó bệnh nhân cần dùng lại các chu kỳ điều trị theo kế hoạch.

Liều phenytoin và chất chống đông dẫn xuất coumarin có thể cần phải giảm xuống khi một trong hai loại thuốc này dùng đồng thời với capecitabin [xem Tương tác thuốc].

Trị liệu đơn (ung thư đại trực tràng di căn, điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng, ung thư vú di căn).

Chế độ thay đổi liều capecitabin được mô tả dưới đây (xem bảng 2) được khuyến cáo để kiểm soát các tác dụng ngoại ý.

Bảng 2: Khuyến cáo thay đổi liều capecitabin

Độ độc tính tiêu chuẩn NCIC	Trong liệu pháp điều trị	Điều chỉnh liều cho lần điều trị kế tiếp (% của liều bắt đầu)
Độ 1	Duy trì mức liều	
Độ 2		
-Lần xuất hiện đầu tiên	Ngưng thuốc cho tới khi hết độc tính độ 0-1	100%
-Lần xuất hiện thứ 2		75%
-Lần xuất hiện thứ 3		50%
-Lần xuất hiện thứ 4	Ngừng vĩnh viễn điều trị	-
Độ 3		
-Lần xuất hiện đầu tiên	Ngưng thuốc cho tới khi hết độc tính độ 0-1	75%
-Lần xuất hiện thứ 2		50%
-Lần xuất hiện thứ 3	Ngừng vĩnh viễn điều trị	-
Độ 4		
-Lần xuất hiện đầu tiên	Ngừng vĩnh viễn Hoặc Khi bác sĩ thấy việc điều trị sẽ mang lại lợi ích tốt nhất cho bệnh nhân thì tiếp tục, ngưng thuốc cho tới khi phục hồi về mức độ 0-1	50%

Kết hợp với docetaxel (ung thư vú di căn)

Thay đổi liều capecitabin đối với độc tính cần thực hiện theo bảng 2 ở trên. Khi bắt đầu chu kỳ điều trị, nếu chỉ định trì hoãn điều trị với capecitabin hoặc docetaxel, thì việc dùng cả hai thuốc này cần được trì hoãn cho tới khi đáp ứng được các yêu cầu để bắt đầu dùng lại cả hai thuốc.

Kế hoạch giảm liều docetaxel khi kết hợp với capecitabin để điều trị ung thư vú di căn được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3 Kế hoạch giảm liều docetaxel khi dùng kết hợp với capecitabin

Độ độc tính NCIC	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Lần xuất hiện đầu tiên	Trì hoãn điều trị cho tới khi hết độc tính độ 0-1; Bắt đầu lại điều trị với liều gốc 75 mg/m ² docetaxel	Trì hoãn điều trị cho tới khi hết độc tính độ 0-1; Bắt đầu lại điều trị với liều 55 mg/m ² docetaxel.	Ngưng điều trị với docetaxel
Lần xuất hiện thứ 2	Trì hoãn điều trị cho tới khi hết độc tính độ 0-1; Bắt đầu lại điều trị với 55 mg/m ² docetaxel.	Ngưng điều trị với docetaxel	-
Lần xuất hiện thứ 3	Ngưng điều trị với docetaxel	-	-

Điều chỉnh liều khởi đầu trên các đối tượng cụ thể

Suy thận

Không khuyến cáo điều chỉnh liều khởi đầu capecitabin trên những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin = 51 đến 80 mL/phút [công thức Cockcroft và Gault, như mô tả dưới đây]). Đối với các bệnh nhân suy thận vừa phải (độ thanh thải creatinin tại đường nền = 30 đến 50 mL/phút), khuyến cáo giảm liều ở mức 75% so với liều capecitabin khởi đầu khi dùng trị liệu đơn hoặc khi kết hợp với docetaxel (từ 1250 mg/m² đến 950 mg/m² ngày hai lần) [xem **Sử dụng ở các đối tượng cụ thể và Dược lực học**]. Khuyến cáo điều chỉnh liều kế tiếp như mô tả ở bảng 2 và 3 (tùy thuộc vào phác đồ điều trị) nếu bệnh nhân có các tác dụng ngoại ý độ 2 đến 4 [xem **Cảnh báo và Thận trọng**]. Khuyến cáo điều chỉnh liều khởi đầu đối với bệnh nhân suy thận vừa phải và điều này có thể áp dụng cho cả

trị liệu đơn capecitabin và sử dụng kết hợp capecitabin với docetaxel.

Công thức Cockcroft và Gault:

$$\text{Độ thanh thải creatinin ở nam giới} = \frac{(140 - \text{tuổi [năm]}) (\text{trọng lượng cơ thể [kg]})}{(72) (\text{creatinin huyết thanh [mg/dL]})}$$

Độ thanh thải creatinin ở phụ nữ = 0,85 x giá trị ở nam giới

Người cao tuổi

Bác sỹ điều trị cần thận trọng theo dõi tác dụng của capecitabin trên người cao tuổi do chưa có đủ dữ liệu để đưa ra khuyến cáo liều dùng.

Chống chỉ định

Thiếu Dihydropyrimidin Dehydrogenase (DPD):

Capecitabin chống chỉ định trên bệnh nhân thiếu hụt dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD).

Suy thận nặng:

Capecitabin chống chỉ định trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30mL/ phút [công thức Cockcroft và Gault]) [xem **Sử dụng trên các đối tượng cụ thể và Dược lực học**].

Quá mẫn:

Capecitabin chống chỉ định trên bệnh nhân có phản ứng quá mẫn với capecitabin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Capecitabin chống chỉ định trên những bệnh nhân quá mẫn với 5-fluorouracil.

Cảnh báo và thận trọng

Cảnh báo chung:

Những bệnh nhân đang sử dụng trị liệu với capecitabin cần được bác sỹ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc hoá trị liệu ung thư. Phần lớn các tác dụng ngoại ý có thể hồi phục và không dẫn đến việc phải ngừng điều trị mặc dù các liều có thể cần phải ngưng lại hoặc giảm [xem **Liều lượng và cách dùng**].

Tiêu chảy:

Capecitabin có thể gây ra tiêu chảy, đôi khi rất trầm trọng. Những bệnh nhân mắc tiêu chảy nặng cần phải được thận trọng theo dõi và phải bù nước và các chất điện giải nếu bị mất nước. Trên 875 bệnh nhân bị ung thư vú di căn hoặc ung thư đại trực tràng đang dùng đơn trị liệu capecitabin, thời gian trung bình xuất hiện tiêu chảy độ 2 đến 4 là 34 ngày (nằm trong khoảng từ 1 đến 369 ngày). Thời gian trung bình của tiêu chảy độ 3 đến 4 là 5 ngày. Theo Viện ung thư quốc gia Canada (NCIC) tiêu chảy độ 2 được định nghĩa là số lần đi tiêu chảy tăng từ 4 đến 6 lần/ngày hoặc đi tiêu chảy vào ban đêm, tiêu chảy độ 3 được định nghĩa là số lần đi tiêu chảy tăng từ 7 đến 9 lần/ngày hoặc đi tiêu chảy mất chủ động và hấp thụ kém, tiêu chảy độ 4 được định nghĩa là số lần tăng ≥ 10 lần / ngày hoặc tiêu chảy ra máu nhiều hoặc cần sự hỗ trợ ngoài đường ruột.

Nếu tiêu chảy độ 2, 3 hoặc 4 xảy ra, cần ngừng ngay capecitabin cho tới khi hết tiêu chảy hoặc giảm xuống độ 1. Sau khi tiêu chảy độ 2 xuất hiện lại hoặc có bất kỳ hiện tượng tiêu chảy độ 3 hoặc 4, cần giảm liều capecitabin theo liều kế tiếp [xem **Liều lượng và cách dùng**]. Khuyến cáo điều trị chống tiêu chảy (ví dụ như loperamid).

Đã có báo cáo về hiện tượng viêm ruột hoại tử (viêm ruột thừa).

Đông máu:

Các bệnh nhân dùng đồng thời capecitabin và liệu pháp uống thuốc chống đông có dẫn xuất coumarin cần được theo dõi chặt chẽ về sự đáp ứng với thuốc chống đông (INR hoặc thời gian prothrombin) hoặc cần điều chỉnh liều tương ứng [xem **Tương tác thuốc**].

Độc tính trên tim mạch:

Các độc tính trên tim mạch được ghi nhận khi dùng capecitabin bao gồm nhồi máu cơ tim/ thiếu máu,

đau thắt ngực, loạn nhịp tim, ngừng tim, suy tim, đột tử, thay đổi điện tâm đồ và bệnh cơ tim. Các tác dụng ngoại ý này thường gặp trên những bệnh nhân có tiền sử bị bệnh động mạch vành.

Thiếu hụt Dihydropyrimidin Dehydrogenase:

Rất hiếm xảy ra, không dự kiến trước, độc tính trầm trọng (ví dụ như viêm miệng, tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính và gây độc thần kinh) liên quan đến 5-fluorouracil là do sự thiếu hụt dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). Không loại trừ mối liên hệ giữa việc giảm nồng độ DPD và tăng nồng độ, nguy cơ tử vong do tác dụng độc tính của 5-fluorouracil.

Suy thận:

Cần giảm liều đối với bệnh nhân suy thận vừa phải tại đường nền [xem **Liều lượng và Cách dùng**]. Những bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa phải tại đường nền cần được theo dõi chặt chẽ về các tác dụng ngoại ý. Ngừng ngay liệu pháp điều trị cùng với việc điều chỉnh liều tiếp nối nếu bệnh nhân có các hiện tượng ngoại ý độ 2 đến 4 như mô tả ở bảng 2 [xem **Liều lượng và Cách dùng, Sử dụng ở các đối tượng cụ thể và Dược lực học**].

Mang thai:

Capecitabin có thể gây hại cho bào thai khi sử dụng trên phụ nữ mang thai. Capecitabin gây chết phôi và gây quái thai trên chuột cái và gây chết phôi trên khi uống thuốc trong thời kỳ hình thành các cơ quan. Khi dùng thuốc trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân dự định có thai trong khi đang dùng capecitabin, bệnh nhân cần được thông báo về các nguy cơ có thể xảy ra đối với bào thai [xem **Sử dụng trên các đối tượng cụ thể**].

Hội chứng tay chân:

Hội chứng chân tay (rối loạn đỏ da gan bàn tay bàn chân và ban đỏ vùng đỉnh đầu do hóa trị liệu) là độc tính ở da. Thời gian xảy ra trung bình là 79 ngày (nằm trong khoảng từ 11 đến 360 ngày) với mức độ nặng từ độ 1 đến độ 3 ở những bệnh nhân bị ung thư di căn đang dùng liệu pháp capecitabin. Độ 1 được xác định khi có các hiện tượng sau: tê cóng, rối loạn cảm giác/dị cảm, đau dây thần kinh, sưng đau hoặc đỏ da tay và/hoặc chân và/hoặc khó chịu mà không gây ảnh hưởng đến các hoạt động bình thường. Hội chứng tay chân độ 2 được xác định khi đỏ da gây đau và sưng tay và/ hoặc chân và/ hoặc khó chịu làm ảnh hưởng đến các hoạt động bình thường hàng ngày của bệnh nhân. Hội chứng tay chân độ 3 được xác định khi có hiện tượng tróc vảy ẩm ướt, loét, phỏng rộp da hoặc đau tay và/hoặc chân nặng và khó chịu nặng nề làm cho bệnh nhân không thể thực hiện được các công việc hàng ngày. Nếu hội chứng tay chân độ 2 hoặc 3 xảy ra, cần ngừng capecitabin cho đến khi hết hẳn các triệu chứng hoặc giảm xuống độ 1. Sau khi có hội chứng tay chân độ 3, cần phải giảm liều capecitabin [xem **Liều lượng và cách dùng**].

Tăng bilirubin trong máu:

Trên 875 bệnh nhân bị ung thư vú di căn hoặc ung thư đại trực tràng đã sử dụng ít nhất 1 liệu trình đơn capecitabin 1250 mg/m² ngày hai lần trong vòng 2 tuần tiếp theo là 1 tuần nghỉ, tăng bilirubin trong máu độ 3 (1,5-3 x ULN) đã xảy ra trên 15,2% (n=133) bệnh nhân và tăng bilirubin trong máu độ 4 (>3 x ULN) xảy ra trên 3,9% (n=34) bệnh nhân. Trên 566 bệnh nhân có di căn ở gan tại đường nền và 309 bệnh nhân không có di căn ở gan tại đường nền, tăng bilirubin trong máu độ 3 hoặc 4 xảy ra trên 22,8% và 12,3% bệnh nhân. Trên 167 bệnh nhân tăng bilirubin trong máu độ 3 hoặc 4, 18,6% (n=31) bệnh nhân có mức tăng alkaline phosphatase sau đường nền (độ 1 đến 4, mà không có mức tăng tại đường nền) và 27,5% (n=46) tăng transaminase sau đường nền tại bất kỳ thời gian nào (không nhất thiết xảy ra đồng thời). Phần lớn các bệnh nhân 64,5% (n=20) và 71,7% (n=33) có di căn ở gan tại đường nền. Ngoài ra, 57,5% (n=96) và 35,3% (n=59) trên 167 bệnh nhân tăng alkaline phosphatase hoặc transaminase (độ 1 đến 4) tại cả đường nền và sau đường nền. Chỉ có 7,8% (n=13) và 3,0% (n=5) bệnh nhân tăng alkaline phosphatase hoặc transaminase độ 3 hoặc 4.

Trên 596 bệnh nhân điều trị với capecitabin như là liệu pháp điều trị bước một ung thư đại trực tràng di căn, tỷ lệ tăng bilirubin trong máu độ 3 hoặc 4 tương đương với các dữ liệu an toàn trên lâm sàng của đơn trị capecitabin. Thời gian trung bình xảy ra tăng bilirubin máu độ 3 hoặc 4 trên các đối tượng bị ung thư đại trực tràng là 64 ngày và bilirubin toàn phần trung bình tăng từ 8 pm/L tại đường nền

lên 13 pm/L trong khi điều trị với capecitabin. Trên 136 bệnh nhân ung thư đại trực tràng có hiện tượng tăng bilirubin trong máu độ 3 hoặc 4, 49 bệnh nhân tăng bilirubin máu độ 3 hoặc 4 có chỉ số xét nghiệm lần cuối cùng trong đó 46 bệnh nhân có di căn ở gan tại đường nền.

Trên 251 bệnh nhân bị ung thư vú di căn sử dụng kết hợp capecitabin và docetaxel, tăng bilirubin máu độ 3 (1,5 đến 3 x ULN) xảy ra trên 7% (n=17) bệnh nhân và độ 4 (>3 x ULN) xảy ra trên 2% (n=5) bệnh nhân.

Nếu xuất hiện tăng bilirubin độ 3 đến 4 có liên quan tới thuốc, cần ngừng ngay capecitabin cho đến khi bilirubin trong máu giảm xuống $\leq 3,0$ x ULN [xem khuyến cáo thay đổi liều trong mục **Liều lượng và cách dùng**].

Huyết học:

Trên 875 bệnh nhân bị ung thư vú di căn hoặc ung thư đại trực tràng đơn trị với liều 1250 mg/m² ngày hai lần trong vòng 2 tuần tiếp theo 1 tuần nghỉ, 3,2%, 1,7%, và 2,4% bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu hoặc giảm hồng cầu độ 3 hoặc 4. Trên 251 bệnh nhân bị ung thư vú di căn dùng liều kết hợp capecitabin và docetaxel, 68% giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4, 2,8% giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 và 9,6% thiếu máu độ 3 hoặc 4.

Các bệnh nhân có bạch cầu trung tính tại đường nền chiếm <1,5 x 10⁹/L và/ hoặc tiểu cầu chiếm <100 x 10⁹/L không được điều trị với capecitabin. Nếu các đánh giá chỉ số xét nghiệm không có kế hoạch nhưng trong chu kỳ điều trị cho thấy có độc tính huyết học độ 3 hoặc 4, phải ngừng ngay việc điều trị với capecitabin.

Người cao tuổi:

Các bệnh nhân ≥ 80 tuổi có thể có các tác dụng ngoại ý độ 3 hoặc 4. Trên 875 bệnh nhân bị ung thư vú di căn hoặc ung thư đại trực tràng sử dụng đơn trị capecitabin, 62% trên 21 bệnh nhân ≥ 80 tuổi điều trị bằng capecitabin có các tác dụng ngoại ý độ 3 hoặc 4 có liên quan tới điều trị: có 6 bệnh nhân bị tiêu chảy (28,6%), 3 bệnh nhân bị buồn nôn (14,3%), 3 bệnh nhân có hội chứng chân tay (14,3%), 2 bệnh nhân bị nôn (9,5%). Trong số 10 bệnh nhân từ 70 tuổi trở lên (không có bệnh nhân nào >80 tuổi) được điều trị bằng capecitabin kết hợp với docetaxel, 30% (3 trên 10) bệnh nhân có hiện tượng tiêu chảy hoặc viêm miệng độ 3 hoặc 4, và 40% (4 trên 10) có hiện tượng hội chứng tay chân độ 3.

Trong số 67 bệnh nhân ≥ 60 tuổi dùng capecitabin kết hợp với docetaxel, tỷ lệ các tác dụng ngoại ý độ 3 hoặc 4 có liên quan đến điều trị, các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng có liên quan đến điều trị, việc ngừng tham gia nghiên cứu do các tác dụng ngoại ý, ngừng điều trị do các tác dụng ngoại ý và ngừng điều trị trong vòng hai chu kỳ điều trị đầu tiên cao hơn nhóm bệnh nhân <60 tuổi.

Trên 995 bệnh nhân dùng trị liệu hỗ trợ bằng capecitabin cho bệnh ung thư đại trực tràng Dukes' C sau khi đã phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát, 41% trên 398 bệnh nhân ≥ 65 tuổi được điều trị bằng capecitabin có các tác dụng ngoại ý độ 3 hoặc 4 có liên quan đến điều trị: 75 bệnh nhân có hội chứng tay chân (18,8%), 52 bệnh nhân có tiêu chảy (13,1%), 12 bệnh nhân viêm miệng (3,0%), 11 bệnh nhân xuất hiện giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt (2,8%), 6 bệnh nhân bị nôn (1,5%), và 5 bệnh nhân có buồn nôn (1,3%). Trên những bệnh nhân ≥ 65 tuổi bệnh nhân ung thư đại trực tràng Dukes' C (tất cả các đối tượng được chọn ngẫu nhiên; điều trị bằng capecitabin: 188 bệnh nhân, điều trị bằng 5-FU/LV: 208 bệnh nhân) sau khi phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát, tỷ lệ nguy cơ sống bệnh không tiến triển và sống sót chung khi điều trị bằng capecitabin so với 5-FU/LV là 1,01 (95% C.I. 0,80-1,27) và 1,04 (95% C.I. 0,79-1,37).

Suy gan:

Các bệnh nhân rối loạn chức năng gan từ nhẹ đến vừa phải do di căn cần được theo dõi chặt chẽ khi dùng capecitabin. Tác dụng gây rối loạn chức năng gan trầm trọng do capecitabin chưa được biết rõ [xem **Sử dụng trên các đối tượng cụ thể và Dược lực học**].

Kết hợp với các loại thuốc khác

Sử dụng capecitabin kết hợp với irinotecan chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Tác dụng không mong muốn

Do các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện rộng rãi dưới các điều kiện khác nhau, tỷ lệ các tác dụng

ngoại ý được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc không được so sánh trực tiếp với các tỷ lệ của các thử nghiệm của các loại thuốc khác và cũng không thể hiện tỷ lệ đã quan sát thấy trong quá trình thực hiện.

Điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng

Bảng 4 mô tả các tác dụng ngoại ý xảy ra $\geq 5\%$ bệnh nhân từ một thử nghiệm giai đoạn 3 trên những bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng Dukes' C, những bệnh nhân này dùng ít nhất một liều thuốc nghiên cứu và có ít nhất một đánh giá về độ an toàn. Tổng số 995 bệnh nhân đã được điều trị với liều capecitabin 1250 mg/m² ngày hai lần uống thuốc trong 2 tuần sau đó là một tuần nghỉ và 974 bệnh nhân dùng thuốc 5-FU và leucovorin (20mg/m² leucovorin tiêm tĩnh mạch tiếp theo là tiêm bolus liều 425mg/m² 5-FU vào ngày 1 và ngày 5 theo chu kỳ điều trị 28 ngày một lần). Thời gian điều trị trung bình là 164 ngày đối với bệnh nhân điều trị bằng capecitabin và 145 ngày đối với bệnh nhân điều trị bằng 5-FU/LV. Tổng số 112 (11%) và 73 (7%) bệnh nhân điều trị bằng capecitabin và 5-FU/LV- ngừng điều trị do các tác dụng ngoại ý.

Tổng số 18 bệnh nhân từ vong do tất cả các nguyên nhân, điều này xảy ra hoặc trong thời gian nghiên cứu hoặc trong vòng 28 ngày dùng thuốc: 8 (0,8%) bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng capecitabin và 10 (1,0%) chọn ngẫu nhiên dùng 5-FU/LV.

Bảng 5 mô tả các chỉ số xét nghiệm bất thường độ 3 đến 4 xảy ra $\geq 1\%$ bệnh nhân trong một thử nghiệm giai đoạn 3, các bệnh nhân này bị ung thư đại trực tràng Dukes' C và dùng ít nhất một liều thuốc nghiên cứu và có ít nhất một đánh giá về độ an toàn của thuốc.

Bảng 4 Tỷ lệ phần trăm các tác dụng ngoại ý được báo cáo $\geq 5\%$ bệnh nhân điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng với capecitabin hoặc 5-FU/LV (đối tượng an toàn)

Cơ quan cơ thể /Biến cố ngoại ý	Điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng			
	Capecitabin (N=995)		5-FU/LV (N=974)	
	Tất cả mọi độ	độ 3 đến 4	Tất cả mọi độ II	độ 3 đến 4
Rối loạn đường tiêu hoá				
Tiêu chảy	47	12	65	14
Buồn nôn	34	2	47	2
Viêm miệng	22	2	60	14
Nôn	15	2	21	2
Đau bụng trên	14	3	16	2
Táo bón	9	-	11	<1
Đau bụng trên	7	<1	7	<1
Khó tiêu	6	<1	5	-
Rối loạn da và các mô dưới da				
Hội chứng tay chân	60	17	9	<1
Rụng tóc	6	-	22	<1
Nổi ban	7	-	8	-
Bệnh đỏ da	6	1	5	<1

Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc				
Mệt mỏi	16	<1	16	1
Sốt	7	<1	9	<1
Suy nhược	10	<1	10	1
Ngủ lơ mơ	10	<1	9	<1
Rối loạn hệ thần kinh				
Chóng mặt	6	<1	6	-
Nhức đầu	5	<1	6	<1
Rối loạn vị giác	6	-	9	-
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng				
Biếng ăn	9	<1	11	<1
Rối loạn mắt				
Viêm kết mạc	5	<1	6	<1
Rối loạn máu và bạch huyết				
Giảm bạch cầu trung tính	2	<1	8	5
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất				
Chảy máu cam	2	-	5	-

Bảng 5 Tỷ lệ phần trăm các chỉ số xét nghiệm bất thường từ độ 3 đến 4 được báo cáo $\geq 1\%$ bệnh nhân sử dụng đơn trị capecitabin điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng (đối tượng an toàn)

Biến cố ngoại ý	Capecitabin (n=995) Độ 3 đến 4 %	Tiêm tĩnh mạch 5-FU/LV (n=974) độ 3 đến 4
Tăng ALAT (SGPT)	1,6	0,6
Tăng canxi	1,1	0,7
Giảm canxi	2,3	2,2
Giảm hồng cầu	1,0	1,2
Giảm bạch cầu	13,0	13,0
Giảm bạch cầu trung tính *	2,2	26,2
Giảm bạch cầu trung tính / bạch cầu hạt	2,4	26,4
Giảm tiểu cầu	1,0	0,7
Tăng bilirubin **	20	6,3

* Tỷ lệ các bất thường độ 3 đến 4 của tế bào máu là 1,3% trong nhóm điều trị bằng capecitabin và 4,9% trong nhóm điều trị bằng tiêm tĩnh mạch 5-FU/LV.

** Cần ghi nhận rằng sự đánh giá mức độ độc tính căn cứ theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính NCIC CTC phiên bản 1 (tháng 5/1994). Trong tiêu chuẩn NCIC-CTC phiên bản 1, tăng bilirubin trong máu độ 3 cho thấy giá trị bilirubin nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3,0 x mức giới hạn trên (ULN), và giá trị độ 4 > 3,0 x ULN. Trong tiêu chuẩn NCI CTC phiên bản 2 và được định nghĩa giá trị bilirubin độ 3 > 3,0 đến 10,0 x ULN, và giá trị độ 4 > 10,0 x ULN.

Ung thư đại trực tràng di căn

Trị liệu đơn: Các tác dụng ngoại ý xảy ra $\geq 5\%$ bệnh nhân từ tập hợp các dữ liệu thu được từ 2 nghiên cứu giai đoạn 3 điều trị bước một ung thư đại trực tràng di căn. Tổng số 596 bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bằng capecitabin liều 1250 mg/m² ngày hai lần trong 2 tuần và tiếp theo là 1 tuần nghỉ, và 593 bệnh nhân dùng thuốc 5-FU và leucovorin trong phác đồ điều trị Mayo (20 mg/m² leucovorin tiêm tĩnh mạch tiếp theo là 425 mg/m² tiêm bolus tĩnh mạch 5-FU, vào ngày 1-5, chu trình 28 ngày). Trong tập hợp dữ liệu bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng, thời gian điều trị trung bình là 139 ngày đối với bệnh nhân điều trị bằng capecitabin và 140 ngày đối với bệnh nhân điều trị bằng 5-FU/LV. Tổng số 78 (13%) và 63 (11%) bệnh nhân điều trị bằng capecitabin và 5-FU/LV ngừng điều trị do các tác dụng ngoại ý /bệnh tái phát nhiều lần. Tổng số 82 bệnh nhân từ vong do tất cả các nguyên nhân xuất hiện trong cuộc nghiên cứu hoặc trong vòng 28 ngày dùng thuốc: 50 (8,4%) bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng capecitabin và 32 (5,4%) bệnh nhân chọn ngẫu nhiên dùng 5-FU/LV.

Ung thư vú

Kết hợp với Docetaxel: Trong nhóm điều trị kết hợp capecitabin và docetaxel đã sử dụng thuốc uống capecitabin 1250 mg/m² ngày hai lần như trị liệu gián đoạn (2 tuần dùng thuốc và tiếp theo là 1 tuần nghỉ điều trị) trong ít nhất 6 tuần và tiêm tĩnh mạch docetaxel trong vòng 1 giờ với liều 75 mg/m² trong ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 3 tuần trong ít nhất 6 tuần. Trong nhánh trị liệu đơn bằng docetaxel tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 giờ với liều 100 mg/m² trong ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 3 tuần và trong ít nhất 6 tuần. Thời gian điều trị trung bình là 129 ngày ở nhóm kết hợp và 98 ngày ở nhóm trị liệu đơn. Tổng số 66 bệnh nhân (26%) ở nhóm kết hợp và 49 (19%) ở nhóm trị liệu đơn rút khỏi nghiên cứu do các tác dụng ngoại ý. Tỷ lệ phần trăm các bệnh nhân phải giảm liều do các tác dụng ngoại ý là 65% trong nhóm kết hợp và 36% trong nhóm trị liệu đơn. Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân phải ngừng điều trị do các tác dụng ngoại ý ở nhóm kết hợp là 79%. Việc ngừng điều trị là một phần của chế độ thay đổi liều đối với nhóm trị liệu kết hợp nhưng không áp dụng với những bệnh nhân trong nhóm trị liệu đơn docetaxel. **Thông báo cho bác sĩ điều trị các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

Tương tác thuốc-thuốc

Thuốc chống đông: Sự thay đổi các chỉ số chống đông và/ hoặc chảy máu đã được báo cáo trên những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc capecitabin với thuốc chống đông dẫn xuất coumarin ví dụ như warfarin và phenprocoumon. Các hiện tượng này xảy ra trong vòng vài ngày và cho đến vài tháng sau khi bắt đầu liệu pháp capecitabin và trong một số ít trường hợp, trong vòng 1 tháng sau khi ngừng dùng thuốc capecitabin. Các hiện tượng này xảy ra trên những bệnh nhân có hoặc không có di căn ở gan. Trong nghiên cứu tương tác thuốc với liều đơn warfarin, đã xảy ra hiện tượng tăng đáng kể trung bình AUC của S-warfarin [xem **Được lý học lâm sàng**]. Đã ghi nhận thấy chỉ số INR tăng lên tới đa 91%. Sự tương tác có thể là do ức chế cytochrome P450 2C9 bởi capecitabin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó.

Phenytoin: Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ phenytoin trên những bệnh nhân đang dùng capecitabin và có thể cần giảm liều phenytoin [xem **Liều lượng và Cách dùng**]. Các báo cáo hậu mãi đã cho thấy có một vài bệnh nhân dùng capecitabin và phenytoin đã xuất hiện các độc tính liên quan đến nồng độ phenytoin tăng. Các nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc-thuốc chưa được thực hiện với phenytoin, nhưng cơ chế tương tác thuốc có thể coi là do việc ức chế isoenzym CYP2C9 bởi capecitabin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó.

Leucovorin: Nồng độ 5-fluorouracil tăng và độc tính có thể tăng lên do leucovorin. Từ vong do viêm ruột hoại tử, tiêu chảy hoặc mất nước đã được báo cáo trên những bệnh nhân cao tuổi dùng leucovorin và fluorouracil hàng tuần.

Chất nền CYP2C9: Ngoài warfarin, hiện chưa có các nghiên cứu chính thức về sự tương tác thuốc-thuốc giữa capecitabin và các chất nền CYP2C9 khác. Cần chú ý khi dùng đồng thời capecitabin với các chất nền CYP2C9.

Tương tác giữa thuốc và thức ăn: Thức ăn làm giảm cả tỷ lệ và mức độ hấp thu capecitabin [xem **Dược lực học**]. Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, cần hướng dẫn bệnh nhân dùng thuốc capecitabin trong vòng 30 phút sau bữa ăn. Khuyến cáo dùng thuốc capecitabin cùng với bữa ăn [xem **Liều lượng và cách dùng**].

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú:

Phụ nữ mang thai: Capecitabin có thể gây hại cho bào thai khi dùng trên phụ nữ mang thai. Hiện chưa có các nghiên cứu kiểm chứng đầy đủ về capecitabin trên các phụ nữ mang thai. Nếu dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân dự định có thai trong khi dùng capecitabin, bệnh nhân cần được thông báo về các nguy cơ có thể xảy ra đối với bào thai. Phụ nữ nên được khuyên tránh có thai trong khi đang điều trị với capecitabin [xem **Cảnh báo và thận trọng**].

Cho con bú: Chuột cái đang cho con bú dùng liều đơn thuốc uống capecitabin bài tiết một lượng đáng kể chất chuyển hóa capecitabin vào trong sữa. Hiện vẫn chưa rõ liệu loại thuốc này có bài tiết qua sữa ở người hay không. Do nhiều loại thuốc bài tiết qua sữa người và do các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng của thuốc capecitabin có thể xảy ra khi cho con bú, cần quyết định việc ngừng cho con bú hay ngừng thuốc sau khi tính tới tầm quan trọng của loại thuốc này đối với các bà mẹ.

Sử dụng trên trẻ em: Chưa rõ độ an toàn và hiệu quả của thuốc capecitabin trên trẻ em <18 tuổi.

Sử dụng ở người cao tuổi: Các bác sỹ cần theo dõi chặt chẽ các tác dụng ngoại ý của thuốc capecitabin trên người cao tuổi [xem **Cảnh báo và Thận trọng**].

Suy giảm chức năng gan: Cần chú ý khi các bệnh nhân có rối loạn chức năng gan ở mức độ nhẹ đến vừa phải do đi căn gan được điều trị với capecitabin. Chưa biết rõ ảnh hưởng của rối loạn chức năng gan trầm trọng lên capecitabin [xem **Cảnh báo và Thận trọng và Dược lực học**].

Suy giảm chức năng thận: Các bệnh nhân suy thận ở mức độ vừa phải (độ thanh thải creatinin =30 đến 50 mL/ phút) và nặng (độ thanh thải creatinin <30 mL/phút) có mức phơi nhiễm cao hơn với capecitabin, 5-FDUR và FBAL so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường [xem **Chỉ định, Cảnh báo và Thận trọng, Liều lượng và cách dùng và Dược lực học**].

Ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Thuốc có thể gây chóng mặt, mệt mỏi và buồn nôn. Bệnh nhân cần thận trọng đánh giá ảnh hưởng của thuốc trước khi quyết định lái xe hay vận hành máy móc.

Quá liều:

Các hiện tượng quá liều cấp tính bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó chịu đường tiêu hóa và chảy máu và thiếu hụt tủy xương. Việc xử lý hiện tượng quá liều bao gồm các can thiệp y tế hỗ trợ thông thường nhằm điều chỉnh các hiện tượng quá liều trên lâm sàng. Mặc dù chưa có các báo cáo về các kinh nghiệm lâm sàng sử dụng lọc máu như là cách điều trị hiện tượng quá liều do dùng thuốc capecitabin, việc lọc máu có thể có lợi trong việc giảm nồng độ lưu thông của 5'-DFUR, một chuyển hóa của hợp chất thuốc gốc có trọng lượng phân tử thấp.

Các liều đơn capecitabin không gây chết chuột cái và khi với liều lên đến 2000 mg/kg (2,4, 4,8, và 9,6 lần liều khuyến cáo hàng ngày ở người dựa trên mg/m²).

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc sau ngày hết hạn được ghi trên vỏ hộp.

Bảo quản: Bảo quản thuốc ở nhiệt độ <30°C, tránh ẩm. Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Đóng gói: Hộp chứa 3 vỉ x 10 viên.

Tiêu chuẩn thành phẩm: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

Tên và địa chỉ nhà sản xuất: Hetero Labs Limited, Unit – VI, Sy. No. 410& 411 APIIC Formulation SEZ, Polepally village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District, Andhra Pradesh, Ấn-độ.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hưng