

P18-0733R500/56A
001254

Rx

XALVOBIN 500 mg film-coated tablet

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
THUỐC ĐỘC

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:
Thành phần hoạt chất: Capecitabine 500 mg
Thành phần tá dược: *Tá dược lõi viên:* Croscarmellose natri, cellulose vi tinh thể PH101, cellulose vi tinh thể PH200, hypromellose 5cP, colloidal silica khan, magnesi stearat. *Tá dược bao viên:* hypromellose 5cP, titan dioxide (E171), talc, macrogol 400, oxyd sắt đỏ (E172), oxyd sắt vàng (E172).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim
Mô tả: Viên nén bao phim hình nang thuận dài, màu quả đào, một mặt có dập nổi "500", kích thước viên xấp xỉ 17,1 mm x 8,1 mm.

CHỈ ĐỊNH

Xalvobin được chỉ định điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư đại tràng giai đoạn III (Dukes C).
Xalvobin được chỉ định điều trị ung thư đại trực tràng di căn.
Xalvobin phối hợp với hợp chất platin được chỉ định điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển.
Xalvobin phối hợp với docetaxel được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với hóa trị liệu độc tế bào. Liệu pháp điều trị trước đây bao gồm anthracyclin.
Xalvobin cũng được chỉ định như đơn trị liệu cho điều trị những bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với chế độ hóa trị bao gồm anthracyclin và taxan hoặc cho những ung thư khác mà không có chỉ định dùng anthracyclin.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Xalvobin phải được kê đơn bởi một bác sĩ có trình độ và có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc chống ung thư. Nên uống Xalvobin với nước trong vòng 30 phút sau khi ăn. Ngưng điều trị nếu bệnh tiến triển hoặc quan sát thấy độc tính không thể chịu đựng nổi. Cách tính liều chuẩn và giảm liều theo diện tích bề mặt cơ thể cho liều khởi đầu Xalvobin 1250 mg/m² và 1000 mg/m² được cung cấp trong bảng 1 và 2, một cách tương ứng.

Liều khuyến cáo:

Đơn trị liệu:

Ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng và ung thư vú
Khi dùng đơn trị liệu, liều khởi đầu được khuyến cáo của Xalvobin trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng, trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn hoặc ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn là 1250 mg/m², 2 lần mỗi ngày (sáng và tối, tương đương với tổng liều 2500 mg/m² mỗi ngày) trong 14 ngày, sau đó nghỉ 7 ngày. Điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III được khuyến cáo áp dụng trong tổng cộng 6 tháng.

Điều trị kết hợp:

Ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng và ung thư da đầu.
Trong trường hợp điều trị kết hợp, liều khởi đầu được khuyến cáo của Xalvobin nên giảm tới 800 – 1000 mg/m², 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày, sau đó nghỉ 7 ngày, hoặc 625 mg/m², 2 lần mỗi ngày khi dùng liên tục. Các thuốc sinh phẩm khi điều trị kết hợp với capecitabin không làm ảnh hưởng tới liều khởi đầu của Xalvobin.
Thuốc được chuẩn bị trước để đảm bảo đủ nước và chống nôn theo

1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Điều chỉnh liều trong quá trình điều trị:

Điều chỉnh chung:

Độc tính do dùng Xalvobin có thể kiểm soát bằng việc điều trị triệu chứng và/hoặc sự thay đổi liều capecitabin (ngưng điều trị hoặc giảm liều). Một khi liều đã bị giảm thì không nên tăng ở lần sau đó. Những độc tính được bác sĩ điều trị cân nhắc là hầu như không trở nên nghiêm trọng hoặc đe dọa mạng sống thì điều trị có thể được tiếp tục với liều ban đầu mà không cần giảm liều hoặc ngưng điều trị. Những bệnh nhân dùng capecitabin nên được thông báo về việc ngưng điều trị ngay lập tức nếu xuất hiện độc tính mức độ trung bình hoặc xấu hơn. Không được thay thế liều Xalvobin bỏ không dùng do độc tính.
Sau đây là sự thay đổi liều capecitabin được khuyến cáo do sự xuất hiện độc tính

Bảng 3. Kế hoạch giảm liều Xalvobin (Liều trình 3 tuần hoặc điều trị liên tục)

Mức độ độc tính*	Thay đổi liều trong 1 liệu trình điều trị	Điều chỉnh liều cho liệu trình tiếp theo (% của liều khởi đầu)	
• Độ 1	Duy trì liều	Duy trì liều	
• Độ 2	- Xuất hiện lần đầu	Ngưng cho đến khi hồi phục về mức độ 0-1	100 %
	- Xuất hiện lần 2		75 %
	- Xuất hiện lần 3		50 %
	- Xuất hiện lần 4	Ngưng điều trị vĩnh viễn	
• Độ 3	- Xuất hiện lần đầu	Ngưng cho đến khi hồi phục về mức độ 0-1	75 %
	- Xuất hiện lần 2		50 %
	- Xuất hiện lần 3	Ngưng điều trị vĩnh viễn	
• Độ 4	- Xuất hiện lần đầu	ngưng điều trị vĩnh viễn hoặc nếu bác sĩ cho rằng việc điều trị sẽ mang lại lợi ích tốt nhất cho bệnh nhân thì tiếp tục, ngưng thuốc cho đến khi hồi phục về mức độ 0-1	50 %
	- Xuất hiện lần 2	Ngưng điều trị vĩnh viễn	

* Theo nhóm thử nghiệm lâm sàng của Viện ung thư quốc gia Canada

(N/C) C.T.G., tiêu chỉ độc tính thường gặp (phiên bản 1) hoặc tiêu chỉ của người bệnh nhân điều trị. Điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III được khuyến cáo áp dụng trong thời gian 6 tháng.

Trong trường hợp phối hợp với docetaxel, liệu khởi đầu khuyến cáo của Xalobin trong 14 ngày sau đó ngày 7 ngày, phối hợp với docetaxel 75mg/m² tuyến tĩnh mạch trong vòng 1 giờ mỗi ba tuần.

Thuốc được chuẩn bị trước với một corticosteroid đường uống như dexamethason theo tóm tắt đặc tính sản phẩm của docetaxel, nên bắt đầu trước khi dùng docetaxel cho những bệnh nhân điều trị kết hợp capecitabine với docetaxel.

Cách tính liều Xalobin

Bảng 1. Cách tính liều chuẩn và giảm liều theo diện tích bề mặt cơ thể cho liệu khởi đầu Xalobin 1250 mg/m²

Mức liều 1250 mg/m ² (hai lần mỗi ngày)	Số viên 150 vial/ hoặc viên 500 mg (75%)	Giảm liều (50%)	Giảm liều (75%)	Liều mỗi lần (mg)	Liều mỗi lần (mg)	Diện tích bề mặt cơ thể (m ²)
≤ 1,26	3	1150	800	150	500	1500
1,27 - 1,38	1	1650	1300	150	500	1650
1,39 - 1,52	2	1800	1450	150	500	1800
1,53 - 1,66	-	2000	1500	150	500	2000
1,67 - 1,78	1	2150	1650	150	500	2150
1,79 - 1,92	2	2300	1800	150	500	2300
1,93 - 2,06	-	2500	1950	150	500	2500
2,07 - 2,18	1	2650	2000	150	500	2650
≥ 2,19	2	2800	2150	150	500	2800

Bảng 2. Cách tính liều chuẩn và giảm liều theo diện tích bề mặt cơ thể cho liệu khởi đầu Xalobin 1000 mg/m²

Mức liều 1000 mg/m ² (hai lần mỗi ngày)	Số viên 150 vial/ hoặc viên 500 mg (75%)	Giảm liều (50%)	Giảm liều (75%)	Liều mỗi lần (mg)	Liều mỗi lần (mg)	Diện tích bề mặt cơ thể (m ²)
≤ 1,26	1	1150	800	150	500	1150
1,27 - 1,38	2	1300	1000	150	500	1300
1,39 - 1,52	3	1450	1100	150	500	1450
1,53 - 1,66	4	1600	1200	150	500	1600
1,67 - 1,78	5	1750	1300	150	500	1750
1,79 - 1,92	2	1800	1300	150	500	1800
1,93 - 2,06	-	2000	1500	150	500	2000
2,07 - 2,18	1	2150	1650	150	500	2150
≥ 2,19	2	2300	1800	150	500	2300

Chỉ định: Thuốc được chỉ định dùng Xalobin trên bệnh nhân bị suy thận nặng (đồ thành thải creatinin dưới 30ml/phút [Cockcroft và Gault] tại thời điểm bắt đầu điều trị). Sự ảnh hưởng của tác dụng ngoài ý đồ 3 hoặc 4 trên bệnh nhân suy thận độ trung bình (đồ thành thải creatinin dưới 30-50ml/phút tại thời điểm bắt đầu điều trị) là tăng so với bất thể dân số. Trên những bệnh nhân suy thận trung bình tại thời điểm bắt đầu điều trị, người ta khuyến cáo giảm còn 75% khi liều khởi đầu là 1250 mg/m². Trên những bệnh nhân suy thận trung bình tại thời điểm bắt đầu điều trị, không có yêu cầu giảm liều khi khởi đầu là 1000 mg/m². Trên những bệnh nhân suy thận nhẹ (đồ thành thải creatinin dưới 51-80ml/phút tại thời điểm bắt đầu điều trị), không cần phải điều chỉnh liều khởi đầu.

Liều dùng: Nên theo dõi cân thận và ngừng điều trị ngay lập tức nếu bệnh nhân có các tác dụng ngoài ý đồ 2, 3, hoặc 4 trong khi điều trị và sau đó điều chỉnh liều như đã chỉ dẫn ở bảng 3 phía trên. Nên tạm ngừng điều trị capecitabine nếu đồ thành thải creatinin do được trong khi điều trị giảm xuống dưới 30 ml/phút. Khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận áp dụng cho cả đơn trị liệu và điều trị kết hợp (xem mục "Người già" ở phía dưới).

Người già: Không cần điều chỉnh liều khởi đầu khi điều trị Xalobin đơn trị liệu. Tuy

Huyết học: Không nên điều trị Xalobin ở những bệnh nhân có lượng bạch cầu da nhân trung bình ban đầu < 1,5 x 10⁹/L hoặc tiểu cầu < 100 x 10⁹/L. Nếu những danh giá xét nghiệm đột xuất trong suốt một liệu trình điều trị cho thấy lượng bạch cầu da nhân trung bình giảm xuống dưới 1,0 x 10⁹/L hoặc lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 75 x 10⁹/L, thì nên ngừng điều trị với Xalobin.

Sự thay đổi liều do độc tính khi Xalobin được sử dụng kết hợp với các thuốc khác trong liệu trình 3 tuần nên dựa theo bảng 3 phía trên cho thuốc khác trong liệu trình 3 tuần. Sự thay đổi liều do độc tính kết hợp với các thuốc khác trong liệu trình 3 tuần. Sự thay đổi liều do độc tính khi Xalobin được sử dụng liên tục, kết hợp với các thuốc khác.

Sự thay đổi liều do độc tính khi Xalobin được sử dụng liên tục, kết hợp với các thuốc khác.

Trong suốt một liệu trình điều trị những độc tính được cân nhắc bởi bác sĩ điều trị mà không liên quan đến Xalobin, điều trị Xalobin nên được tiếp tục và điều chỉnh liều của các thuốc khác dựa vào thông tin kê toa nếu các thuốc khác phải ngừng điều trị vĩnh viễn, thì việc điều trị capecitabine có thể được bắt đầu lại nếu có yêu cầu về việc dùng trở lại Xalobin.

Khuyến cáo này được áp dụng cho tất cả những chỉ định và cho tất cả liều cao này được áp dụng cho tất cả những chỉ định và cho tất cả dân số đặc biệt.

Sự thay đổi liều do độc tính khi Xalobin được sử dụng liên tục, kết hợp với các thuốc khác.

Điều chỉnh liều lượng cho nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy gan: Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với bệnh nhân suy gan để khuyến cáo điều chỉnh liều. Không có thông tin về bệnh nhân suy gan do xơ gan hoặc viêm gan.

Bệnh nhân suy thận: Chống chỉ định dùng Xalobin trên bệnh nhân bị suy thận nặng (đồ thành thải creatinin dưới 30ml/phút [Cockcroft và Gault] tại thời điểm bắt đầu điều trị). Sự ảnh hưởng của tác dụng ngoài ý đồ 3 hoặc 4 trên bệnh nhân suy thận độ trung bình (đồ thành thải creatinin dưới 30-50ml/phút tại thời điểm bắt đầu điều trị) là tăng so với bất thể dân số. Trên những bệnh nhân suy thận trung bình tại thời điểm bắt đầu điều trị, người ta khuyến cáo giảm còn 75% khi liều khởi đầu là 1250 mg/m². Trên những bệnh nhân suy thận trung bình tại thời điểm bắt đầu điều trị, không có yêu cầu giảm liều khi khởi đầu là 1000 mg/m². Trên những bệnh nhân suy thận nhẹ (đồ thành thải creatinin dưới 51-80ml/phút tại thời điểm bắt đầu điều trị), không cần phải điều chỉnh liều khởi đầu.

Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng thuốc ở trẻ em (dưới 18 tuổi)

Người già: Không cần điều chỉnh liều khởi đầu khi điều trị Xalobin đơn trị liệu. Tuy

nhiên các tác dụng ngoại ý có liên quan đến điều trị độ 3 hoặc 4 xuất hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhân ≥ 60 tuổi so với những bệnh nhân trẻ hơn.

Khi điều trị capecitabin kết hợp với các thuốc khác, các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng có liên quan đến điều trị được ghi nhận ở những bệnh nhân 60 tuổi hoặc hơn. Với những bệnh nhân 60 tuổi hoặc hơn, nên giảm liều khởi đầu xuống còn 75% (950 mg/m², hai lần mỗi ngày). Nếu không thấy có độc tính trên những bệnh nhân ≥ 60 tuổi điều trị với liều khởi đầu đã giảm của Xalvobin khi điều trị kết hợp với docetaxel, liều của capecitabin có thể tăng dần một cách thận trọng cho tới 950 mg/m², hai lần mỗi ngày.

- **Khi kết hợp với docetaxel:** Tăng mức độ ảnh hưởng các tác dụng ngoại ý có liên quan đến điều trị độ 3 hoặc 4 và các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng có liên quan đến điều trị được ghi nhận ở những bệnh nhân 60 tuổi hoặc hơn. Với những bệnh nhân 60 tuổi hoặc hơn, nên giảm liều khởi đầu xuống còn 75% (950 mg/m², hai lần mỗi ngày). Nếu không thấy có độc tính trên những bệnh nhân ≥ 60 tuổi điều trị với liều khởi đầu đã giảm của Xalvobin khi điều trị kết hợp với docetaxel, liều của capecitabin có thể tăng dần một cách thận trọng cho tới 950 mg/m², hai lần mỗi ngày.
- **Khi kết hợp với irinotecan:** Trên những bệnh nhân 65 tuổi hoặc hơn, nên giảm liều khởi đầu xuống còn 800 mg/m², hai lần mỗi ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Tiền sử có các phản ứng nghiêm trọng và không dự đoán trước với fluoropyrimidin,
- Quá mẫn với capecitabin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc,
- Bệnh nhân được biết là có thiếu hụt dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD),
- Trong thời gian mang thai và cho con bú,
- Bệnh nhân bị giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu nặng,
- Bệnh nhân bị suy gan nặng,
- Bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút),
- Không dùng capecitabin cùng với sorivudin hoặc các chất tương tự có liên quan về mặt hóa học, như là brivudin (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác),
- Nếu có chống chỉ định của bất kỳ thuốc nào trong điều trị kết hợp, thì không dùng thuốc đó.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Độc tính giới hạn liều dùng bao gồm tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, viêm miệng và hội chứng bàn tay- bàn chân (phản ứng da bàn tay – bàn chân, rối loạn cảm giác do da lòng bàn tay - bàn chân). Phần lớn các tác dụng ngoại ý có thể hồi phục và không cần phải ngưng điều trị vĩnh viễn, mặc dù vẫn cần phải ngưng thuốc hoặc giảm liều.

Tiêu chảy: Bệnh nhân bị tiêu chảy nặng nên được theo dõi cẩn thận và nếu bị mất nước, cần bù nước và điện giải. Có thể sử dụng các thuốc điều trị tiêu chảy tiêu chuẩn (ví dụ loperamid). Theo phân loại của NCIC CTC, tiêu chảy độ 2 được xác định là tăng số lần đại tiện tới 4-6 lần/ngày hoặc đại tiện vào ban đêm, tiêu chảy độ 3 là tăng số lần đại tiện tới 7-9 lần/ngày hoặc không kiểm soát được và không hấp thu. Tiêu chảy độ 4 là tăng số lần đại tiện tới ≥10 lần/ngày hoặc đại tiện ra rất nhiều máu hoặc cần phải tiêm truyền hỗ trợ. Giảm liều nên được áp dụng nếu cần thiết (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Mất nước. Mất nước nên được ngăn chặn hoặc điều chỉnh đúng lúc. Những bệnh nhân chán ăn, suy nhược, buồn nôn, nôn hoặc tiêu chảy có thể mất nước một cách nhanh chóng. Nếu mất nước độ 2 (hoặc cao hơn) xuất hiện, nên ngưng điều trị capecitabin ngay lập tức và mất nước được hiệu chỉnh. Không nên điều trị lại cho đến khi bệnh nhân vẫn còn mất nước và bất kỳ nguyên nhân sớm nào gây ra phải được hiệu chỉnh hoặc kiểm soát. Nên điều chỉnh liều cho những tác dụng ngoại ý đến sớm khi cần thiết (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Hội chứng bàn tay-bàn chân (được biết như phản ứng da bàn tay – bàn chân, rối loạn cảm giác do da lòng bàn tay - bàn chân hoặc ban đỏ đầu chi do hóa trị liệu): Hội chứng bàn tay-bàn chân độ 1 được xác định bởi tình trạng tê, rối loạn cảm giác/dị cảm, đau nhói dây thần kinh, sưng đỏ, ngứa hoặc khô da hoặc nứt da ở bàn tay và/hoặc bàn chân và/hoặc

nhiên, cần phải giả định rằng capecitabin có thể gây hại bào thai nếu dùng cho phụ nữ mang thai. Trong các nghiên cứu độc tính sinh sản ở động vật, dùng capecitabin gây chết thai nhi và gây quái thai. Những phát hiện này được cho là ảnh hưởng của các dẫn xuất fluoropyrimidin. Chống chỉ định dùng capecitabin trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Không biết liệu capecitabin được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Ở những con chuột cho con bú, một lượng đáng kể của capecitabin và các chất chuyển hóa của nó được tìm thấy trong sữa. Nên ngưng cho con bú trong khi điều trị với capecitabin.

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

Capecitabin có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Capecitabin có thể gây chóng mặt, mệt mỏi và buồn nôn.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Các nghiên cứu tương tác thuốc mới chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương tác với các sản phẩm thuốc:

Thuốc chống đông dẫn xuất coumarin: Đã ghi nhận các thông số đông máu thay đổi và/hoặc chảy máu ở những bệnh nhân dùng capecitabin cùng với các thuốc chống đông dẫn xuất coumarin như warfarin và phenprocoumon. Những tác dụng phụ này xảy ra trong vài ngày và kéo dài tới vài tháng sau khi điều trị capecitabin và, trong một số ít trường hợp, trong một tháng sau khi ngưng capecitabin. Trong một nghiên cứu tương tác lâm sàng, sau khi dùng warfarin liều đơn 20mg, việc điều trị capecitabin làm tăng AUC của S-warfarin khoảng 57% và giá trị INR tăng 91%. Vì sự chuyển hóa của R-warfarin không bị ảnh hưởng, các kết quả này chỉ ra rằng capecitabin làm giảm hiệu quả của isozym 2C9, nhưng không có tác dụng trên isozym 1a2 và 3A4. Những bệnh nhân dùng các thuốc chống đông dẫn xuất coumarin cùng với capecitabin nên được theo dõi thường xuyên về những thay đổi các thông số đông máu (PT hoặc INR) của họ và phải điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp.

Phenytoin: Nồng độ huyết tương của phenytoin tăng dẫn các triệu chứng nhiễm độc phenytoin trong một vài trường hợp đơn lẻ đã được báo cáo khi dùng capecitabin cùng với phenytoin. Những bệnh nhân dùng phenytoin cùng với capecitabin nên được theo dõi thường xuyên vì nồng độ huyết tương của phenytoin tăng.

Folinic acid: một nghiên cứu kết hợp với capecitabin và acid folinic chỉ ra rằng acid folinic không có ảnh hưởng lớn đến dược động học của capecitabin và các chất chuyển hóa của nó. Tuy nhiên, acid folinic có một tác động trên dược lực học của capecitabin và độc tính của nó có thể bị tăng lên bởi acid folinic: liều dung nạp tối đa (MTD) của capecitabin đơn độc dùng chế độ không liên tục là 3000 mg/m² mỗi ngày trong khi nó là chỉ có 2000 mg/m² mỗi ngày khi capecitabin được kết hợp với acid folinic (30 mg uống hai lần mỗi ngày).

Sorivudin và các thuốc tương tự: Tương tác thuốc-thuốc có ý nghĩa lâm sàng giữa sorivudin và 5-FU, do sorivudin ức chế dihydropyrimidin dehydrogenase, đã được mô tả trong y văn. Tương tác này, dẫn tới tăng độc tính của dihydropyrimidin dehydrogenase, có thể nguy hiểm đến tính mạng. Vì vậy, không nên dùng capecitabin với sorivudin hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hóa học, như brivudin. Cần đợi ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị với sorivudin hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hoá học như brivudin trước khi bắt đầu trị liệu với capecitabin.

Thuốc kháng acid: Ảnh hưởng của thuốc kháng acid có chứa nhôm hydroxyd và magnesi hydroxyd trên dược động học của capecitabin đã được nghiên cứu. Có tăng một lượng nhỏ trong nồng độ huyết tương của capecitabin và một chất chuyển hóa (5'-DFCR), không có tác dụng trên 3 chất chuyển hóa chính (5'-DFUR, 5-FU và FRAI).



không cảm thấy thoải mái nhưng không ảnh hưởng đến các hoạt động bình thường. Độ 2 được xác định là ban đỏ và sưng tay và/hoặc chân gây đau và/hoặc không thoải mái ảnh hưởng đến các hoạt động của cuộc sống hàng ngày của bệnh nhân. Độ 3 được xác định là sự tróc vảy da chảy mủ, loét, mụn nước hoặc đau nhiều ở bàn tay và/hoặc bàn chân và/hoặc rất khó chịu khiến bệnh nhân không thể làm việc hoặc thực hiện các hoạt động thông thường hàng ngày. Nếu xảy ra hội chứng bàn tay-bàn chân độ 2 hoặc 3, nên ngừng dùng capecitabin cho đến khi các trường hợp hồi phục hoặc giảm xuống độ 1. Sau khi xuất hiện hội chứng bàn tay-bàn chân độ 3, nên giảm liều tiếp theo của capecitabin. Khi sử dụng kết hợp capecitabin và cisplatin, sử dụng vitamin B₆ (pyridoxin) không được khuyến khích cho điều trị triệu chứng hoặc dự phòng thứ phát của hội chứng bàn tay-bàn chân, bởi vì có báo cáo đã công bố cho thấy nó có thể làm giảm hiệu quả của cisplatin.

Độc tính trên tim mạch. Độc tính trên tim mạch khi kết hợp với trị liệu fluorinatedpyrimidin, bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, sốc tim, đột tử và thay đổi về điện tâm đồ (bao gồm các trường hợp hiếm gặp của khoảng QT kéo dài). Những tác dụng ngoại ý này thường gặp hơn ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh mạch vành. Rối loạn nhịp tim (bao gồm rung thất, xoắn đỉnh và nhịp tim chậm), đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim và bệnh cơ tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng capecitabin. Cần chú ý những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch đáng kể, rối loạn nhịp tim và đau thắt ngực (Xem mục Tác dụng không mong muốn).

Hạ hoặc tăng calci máu. Hạ hoặc tăng calci máu đã được báo cáo trong quá trình điều trị với capecitabin. Cần chú ý những bệnh nhân trước đó đã bị hạ hoặc tăng calci máu (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Bệnh hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại vi. Cần chú ý những bệnh nhân có bệnh ở hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại vi như di căn não hoặc bệnh thần kinh (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Bệnh đái tháo đường hoặc rối loạn chất điện giải. Cần chú ý những bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường hoặc rối loạn chất điện giải vì chúng có thể trở nên trầm trọng hơn trong thời gian điều trị với Xalvobin.

Thuốc chống đông máu dẫn xuất coumarin. Trong một nghiên cứu tương tác thuốc với warfarin liều đơn, AUC trung bình của S-warfarin tăng đáng kể (+57%). Những kết quả này cho thấy sự tương tác thuốc có thể là do capecitabin ức chế của hệ thống isoenzyme cytochrom P450 2C9. Những bệnh nhân dùng Xalvobin kết hợp với thuốc chống đông dẫn xuất coumarin phải được theo dõi cẩn thận về hiệu quả chống đông của thuốc (INR hoặc thời gian prothrombin) và điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Bệnh nhân suy gan. Trong trường hợp không có dữ liệu an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân suy gan, nên theo dõi cẩn thận việc sử dụng capecitabin ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan mức độ nhẹ tới trung bình, bất kể có hay không có di căn gan. Nên ngừng dùng capecitabin nếu bilirubin tăng > 3,0 x ULN có liên quan đến điều trị hoặc men gan aminotransferase (ALT, AST) tăng > 2,5 x ULN có liên quan đến điều trị. Đơn trị liệu với Xalvobin có thể bắt đầu lại khi bilirubin giảm xuống ≤ 3,0 x ULN hoặc aminotransferase gan giảm xuống ≤ 2,5 x ULN.

Bệnh nhân suy thận. Mức độ ảnh hưởng của các tác dụng ngoại ý độ 3 hoặc 4 trên bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút) là tăng so với toàn thể dân số (xem mục Liều dùng và cách dùng và mục Chống chỉ định).

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

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh mang thai khi đang điều trị với capecitabin. Nếu bệnh nhân mang thai trong khi đang dùng capecitabin, phải giải thích với họ các nguy hiểm tiềm ẩn đối với thai nhi.

Phụ nữ có thai

Chưa có nghiên cứu nào ở phụ nữ mang thai sử dụng capecitabin, tuy

nhưng chất chuyển hóa chính (5-FU, 2-Fluorouracil) đã được nghiên cứu.

Allopurinol: tương tác với allopurinol đã được quan sát thấy với 5-FU, với hiệu quả có thể giảm của 5-FU. Nên tránh sử dụng đồng thời allopurinol với Xalvobin.

Tương tác với cytochrom P-450: Đối với các tương tác tiềm năng với isozym 1A2, 2C9 và 3A4, xem tương tác với thuốc chống đông dẫn xuất coumarin.

Interferon alpha: MTD của capecitabin là 2000 mg/m² mỗi ngày khi kết hợp với interferon alpha-2a (3 MIU/m² mỗi ngày) so với 3000 mg/m² mỗi ngày khi sử dụng một mình capecitabin.

Xạ trị: MTD của capecitabin đơn độc dùng chế độ không liên tục là 3000 mg/m² mỗi ngày, trong khi đó, khi kết hợp với xạ trị cho bệnh ung thư đại tràng, MTD của capecitabin là 2000 mg/m² mỗi ngày, dùng lịch trình liên tục hoặc hàng ngày từ thứ hai đến hôm thứ sáu trong một đợt xạ trị 6 tuần.

Oxaliplatin: Không có khác biệt có ý nghĩa lâm sàng khi tiếp xúc với capecitabin hoặc các chất chuyển hóa, platin tự do hoặc platin toàn phần xuất hiện khi capecitabin được dùng kết hợp với oxaliplatin, hoặc kết hợp với oxaliplatin và bevacizumab.

Bevacizumab: Không có tác động có ý nghĩa lâm sàng của bevacizumab lên các thông số dược động học của capecitabin hoặc các chất chuyển hóa của nó trong sự hiện diện của oxaliplatin.

Tương tác với thức ăn: Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân được hướng dẫn dùng capecitabin trong vòng 30 phút sau bữa ăn. Vì các dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả hiện tại là căn cứ vào lúc dùng thuốc cùng với thức ăn, người ta khuyến dùng Xalvobin vào bữa ăn. Dùng thuốc vào bữa ăn làm giảm tốc độ hấp thu của capecitabin (xem mục Đặc tính dược động học).

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

a. Tóm tắt hồ sơ về độ an toàn

Hồ sơ tổng thể về độ an toàn của capecitabin dựa trên dữ liệu từ hơn 3000 bệnh nhân được điều trị với capecitabin đơn trị liệu hoặc capecitabin kết hợp với các phác đồ hóa trị khác nhau trong các chỉ định khác nhau. Hồ sơ về độ an toàn của capecitabin đơn trị liệu cho các bệnh nhân bị ung thư vú di căn, ung thư đại trực tràng di căn và điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng là có thể so sánh được.

Các tác dụng ngoại ý (ADRs) có liên quan đến điều trị được báo cáo phổ biến nhất và/hoặc liên quan lâm sàng là rối loạn tiêu hóa (đặc biệt là tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, viêm miệng), hội chứng bàn tay- bàn chân (rối loạn cảm giác da lòng bàn tay - bàn chân), mệt mỏi, suy nhược, chán ăn, ngộ độc tim, tăng rối loạn chức năng thận trên những người trước đó bị tổn hại chức năng thận, và huyết khối/thuyên tắc.

b. Bảng tóm tắt các tác dụng ngoại ý

Các tác dụng ngoại ý (ADRs) được xem xét bởi nghiên cứu viên có khả năng, có thể là có liên quan xa với việc điều trị bằng capecitabin đã được liệt kê trong bảng 4 cho capecitabin dùng đơn trị liệu và trong bảng 5 cho capecitabin dùng kết hợp với các phác đồ hoá trị khác nhau trong các chỉ định khác nhau. Các nhóm sau đây được sử dụng để xếp hạng các ADRs theo tần suất: rất hay gặp (≥ 1/10), hay gặp (≥ 1/100 tới < 1/10) và ít gặp (≥ 1/1000 tới < 1/100). Với mỗi nhóm tần số các ADR được xếp theo mức độ nguy hại giảm dần.

Capecitabin đơn trị liệu

Bảng 4 liệt kê các tác dụng ngoại ý liên quan tới việc sử dụng capecitabin đơn trị liệu dựa trên một phân tích gộp dữ liệu về độ an toàn

từ ba nghiên cứu chính bao gồm trên 1900 bệnh nhân (nghiên cứu M66001, SO14695, và SO14796). ADRs được điền vào các nhóm tần số thích hợp theo tác động tổng thể từ phân tích gộp.

Bảng 4. Tóm tắt của các tác dụng ngoại ý có liên quan được ghi nhận trên các bệnh nhân điều trị với capecitabin đơn trị liệu

Hệ cơ thể	Rất hay gặp Tất cả các cấp độ	Hay gặp Tất cả các cấp độ	Ít gặp Trầm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng (độ 3-4) hoặc liên quan đáng kể tới sức khỏe
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	-	Nhiễm virus Herpes, viêm mũi họng, nhiễm trùng đường hô hấp dưới	Nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm tế bào, viêm amidan, viêm hầu họng, nhiễm nấm candida miệng, cúm, viêm dạ dày ruột, nhiễm nấm, nhiễm trùng, áp xe răng
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	-	-	U mỡ
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	-	Giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu	Sốt do giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) tăng/ thời gian prothrombin kéo dài
Rối loạn hệ miễn dịch	-	-	Quá mẫn cảm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn	Mất nước, giảm ngon miệng, trọng lượng giảm	Bệnh đái tháo đường, hạ kali máu, rối loạn sự ngon miệng, suy dinh dưỡng, tăng triglycerid máu
Rối loạn tâm thần	-	Mất ngủ, trầm cảm	Tình trạng lú lẫn, cơn hốt hoảng, trầm cảm, giảm ham muốn về tình dục
Rối loạn hệ thần kinh	-	Nhức đầu, thờ ơ, chóng mặt, dị cảm, loạn vị giác	Mất ngôn ngữ, suy giảm trí nhớ, mất điều hòa, ngất, rối loạn thăng bằng, rối loạn cảm giác, đau thần kinh ngoại vi
Rối loạn về mắt	-	Tăng tiết nước mắt, viêm màng kết, mắt ngứa cộm	Giảm thị lực, song thị
Rối loạn về tai và tai trong	-	-	Chóng mặt, đau tai
Rối loạn về tim mạch	-	-	Đau thắt ngực không ổn định, đau thắt ngực, thiếu máu cục bộ cơ

chính nào và chỉ được điền vào khi là những ADR mới quan sát được hoặc xuất hiện với tần số cao hơn so với capecitabin đơn trị liệu (xem bảng 4). Các tác dụng ngoại ý ít gặp được ghi nhận trong điều trị kết hợp capecitabin với các hóa trị liệu phù hợp với ghi nhận các tác dụng ngoại ý trong điều trị capecitabin đơn trị hoặc hóa trị đơn trị (xem thông tin kê toa của các sản phẩm hóa trị).

Một vài ADR cũng thường xuất hiện khi sử dụng hoá trị (như bệnh thần kinh ngoại biên cảm giác gặp sử dụng docetaxel hoặc oxaliplatin, tăng huyết áp trong sử dụng bevacizumab), tuy nhiên không loại trừ việc sử dụng capecitabin làm các ADR này nặng thêm.

Bảng 5. Tóm tắt các tác dụng ngoại ý có liên quan được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng capecitabin trong điều trị kết hợp mà mới quan sát được hoặc xuất hiện với tần số cao hơn so với capecitabin đơn trị liệu

Hệ cơ thể	Rất hay gặp Tất cả các cấp độ	Hay gặp Tất cả các cấp độ
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	-	Bệnh Zona (Herpes zoster), nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm candida miệng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm mũi, cúm, nhiễm trùng*, herpes miệng
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	*Giảm bạch cầu trung tính, * giảm bạch cầu, *thiếu máu, * sốt do giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu	Suy tủy xương, *sốt do giảm bạch cầu trung tính
Rối loạn hệ miễn dịch	-	Quá mẫn cảm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Giảm ngon miệng	Hạ kali huyết, hạ natri huyết, hạ calci huyết, quá tăng đường huyết
Rối loạn tâm thần	-	Rối loạn giấc ngủ, lo âu
Rối loạn hệ thần kinh	Rối loạn vị giác, dị cảm và rối loạn cảm giác, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh ngoại biên cảm giác, loạn vị giác, đau đầu	Độc hại thần kinh, ổn lạnh, đau dây thần kinh, quá mẫn cảm, giảm xúc giác
Rối loạn về mắt	Tăng tiết nước mắt	Rối loạn thị giác, khô mắt, đau mắt, giảm thị giác, nhìn mờ
Rối loạn về tai và tai trong	-	Ù tai, chóng mặt
Rối loạn về tim mạch	-	Rung nhĩ, tim thiếu máu cục bộ/ nhồi máu
Rối loạn vận mạch	Phù chi dưới, tăng huyết áp, *tắc mạch và huyết khối	Đỏ bừng mặt, hạ huyết áp, cơn tăng huyết áp, bốc hỏa, viêm tĩnh mạch
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Đau họng, rối loạn cảm giác ở hầu họng	Nấc, đau hầu họng-thanh quản, khản tiếng
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón, khó tiêu	Xuất huyết đường tiêu hóa trên, loét miệng, viêm dạ dày, trường bụng, bệnh trào ngược dạ dày

Aaa002q3c70-819
002 nidov16x

			tím, rung nhĩ, loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, nhịp tim nhanh xoang, đánh trống ngực			thức quan, đau miệng, khó nuốt, xuất huyết đại tràng, đau bụng dưới, rối loạn cảm giác ở miệng, dị cảm ở miệng, giảm xúc giác ở miệng, khó chịu ở bụng
Rối loạn vận mạch	-	Viêm tĩnh mạch huyết khối	Huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp, đốm xuất huyết, hạ huyết áp, bốc hỏa, ngoại biên lạnh			
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	-	Khó thở, chảy máu cam, ho, sổ mũi	Tắc mạch phổi, tràn khí màng phổi, ho ra máu, hen suyễn, khó thở khi gắng sức			
Rối loạn tiêu hóa		Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, viêm miệng, đau bụng	Xuất huyết tiêu hóa, táo bón, đau bụng trên, rối loạn tiêu hóa, đầy hơi, khô miệng			
Rối loạn gan mật	-	Tăng bilirubin máu, xét nghiệm chức năng gan bất thường	Bệnh vàng da			
Rối loạn về da và tổ chức dưới da	Hội chứng rối loạn cảm giác	Phát ban, rụng tóc, ban đỏ, khô da, ngứa, tăng sắc tố da, nốt phát ban, da tróc vảy, viêm da, rối loạn sắc tố da, rối loạn móng chân tay	Loét da, phát ban, mày đay, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, ban đỏ lòng bàn tay, sưng mặt, ban xuất huyết			
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	-	Đau tứ chi, đau lưng, đau khớp	Sưng khớp, đau xương, đau mắt, cứng cơ xương, cơ bắp yếu			
Rối loạn thận và đường tiết niệu	-		Ứ nước, tiểu tiện không kiểm soát, đái ra máu, tiểu đêm, tăng creatinin máu			
Rối loạn hệ sinh sản và vú	-		Xuất huyết âm đạo			
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Mệt mỏi, suy nhược	Sốt, hôn mê, phù ngoại biên, khó chịu, đau ngực	Phù nề, ớn lạnh, cúm giống như cúm, ớn lạnh, nhiệt độ cơ thể tăng			
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng phức tạp	-		Vết bỏng giộp, quá liều			

+ Đối với mỗi thuật ngữ, tần số đạt được dựa vào ADRs của tất cả các cấp độ. Với các thuật ngữ được đánh dấu "+", tần số đạt được dựa vào ADRs độ 3-4. ADRs được điền vào theo tỷ lệ xuất hiện cao nhất quan sát được trong bất kỳ thử nghiệm kết hợp chính nào.

Sau khi lưu hành trên thị trường

Có thêm các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng sau được nhận thấy trong quá trình lưu hành trên thị trường:

- Rất hiếm: hẹp ống dẫn lệ
- Rất hiếm: suy gan và viêm gan ứ mật đã được ghi nhận trong quá trình thử nghiệm lâm sàng và sau khi lưu hành trên thị trường.
- Rất hiếm: rung thất, khoảng QT kéo dài, xoắn đỉnh và nhịp tim chậm.

c. Mô tả các tác dụng ngoại ý chọn lọc

Hội chứng bàn tay – bàn chân (xem mục Cảnh báo và thận trọng):

Đối với liều capecitabin 1250 mg/m² hai lần mỗi ngày vào các ngày 1 đến ngày 14 mỗi 3 tuần, một tần số từ 53% đến 60% của tất cả các cấp độ hội chứng bàn tay – bàn chân đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm đơn trị liệu capecitabin (bao gồm các nghiên cứu trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng, điều trị ung thư đại trực tràng di căn, và điều trị ung thư vú) và một tần số 63% đã được quan sát khi dùng capecitabin/docetaxel để điều trị ung thư vú di căn. Đối với liều capecitabin 1000 mg/m² hai lần mỗi ngày vào các ngày 1 đến ngày 14 mỗi 3 tuần, một tần số 22% đến 30% của tất cả các cấp độ hội chứng bàn tay – bàn chân được quan sát trong điều trị capecitabin kết hợp với các hóa trị khác.

Một phân tích tổng hợp từ 14 thử nghiệm lâm sàng với các dữ liệu từ hơn 4700 bệnh nhân được điều trị với capecitabin đơn trị liệu hoặc capecitabin kết hợp với các phác đồ hóa trị khác nhau trong các chỉ định khác nhau (ung thư đại tràng, trực tràng, dạ dày và ung thư vú) cho thấy hội chứng bàn tay – bàn chân (ở tất cả các cấp độ) xảy ra ở 2066

Capecitabin trong điều trị kết hợp:

Bảng 5 liệt kê các tác dụng ngoại ý liên quan tới việc sử dụng capecitabin kết hợp với các phác đồ hoá trị khác nhau trong các chỉ định khác nhau dựa trên dữ liệu về độ từ trên 3000 bệnh nhân. ADRs được điền vào các nhóm tần số thích hợp (Rất hay gặp hoặc hay gặp) theo tỷ lệ xuất hiện cao nhất quan sát được trong bất kỳ thử nghiệm lâm sàng.

(43%) bệnh nhân sau một thời gian trung bình là 239 ngày [95% CI 201, 288] sau khi bắt đầu điều trị với capecitabin. Trong tất cả các nghiên cứu kết hợp, các biến số sau đây có ý nghĩa thống kê liên quan đến tăng nguy cơ phát triển hội chứng bàn tay – bàn chân: tăng liều khởi đầu của capecitabin (g), giảm tích lũy liều capecitabin (0,1 *kg), tăng cường độ liều tương đối trong sáu tuần đầu tiên, tăng thời gian nghiên cứu điều trị (tuần), tăng tuổi (tăng thêm mỗi 10 tuổi), giới tính nữ, và tình trạng của bệnh nhân (theo thang đánh giá ECOG) lúc khởi đầu là tốt (0 so với ≥ 1).

Bệnh tiêu chảy (xem mục Cảnh báo và thận trọng):

Capecitabin có thể gây ra sự xuất hiện của tiêu chảy, đã được quan sát trong lên đến 50% bệnh nhân.

Các kết quả của một phân tích tổng hợp từ 14 thử nghiệm lâm sàng với các dữ liệu từ hơn 4700 bệnh nhân được điều trị với capecitabin cho thấy rằng trong tất cả các nghiên cứu kết hợp, các biến số sau đây có ý nghĩa thống kê liên quan đến tăng nguy cơ phát triển bệnh tiêu chảy: tăng liều khởi đầu của capecitabin (g), tăng thời gian điều trị nghiên cứu (tuần), tăng tuổi (tăng thêm mỗi 10 tuổi), và giới tính nữ. Các biến số sau đây có ý nghĩa thống kê liên quan đến giảm nguy cơ phát triển bệnh tiêu chảy: tăng tích lũy liều capecitabin (0,1 *kg) và tăng cường độ liều tương đối trong sáu tuần đầu tiên.

Ngộ độc tim (xem mục Cảnh báo và thận trọng):

Ngoài ADRs được mô tả trong Bảng 4 và 5, ADRs sau đây có một tỷ lệ ít hơn 0,1% có liên quan với việc sử dụng capecitabin đơn trị liệu dựa vào một phân tích gộp từ các dữ liệu về độ an toàn trong lâm sàng từ 7-14 thử nghiệm lâm sàng bao gồm 949 bệnh nhân (2 thử nghiệm giai đoạn III và 5 thử nghiệm giai đoạn II trong ung thư đại trực tràng di căn và ung thư vú di căn): bệnh cơ tim, suy tim, chết đột ngột, và loạn nhịp ngoại tâm thu thất.

Bệnh não:

Ngoài các ADRs được mô tả trong Bảng 4 và 5, và dựa vào phân tích gộp nói trên từ các dữ liệu về độ an toàn trong lâm sàng từ 7 thử nghiệm lâm sàng, bệnh não cũng liên quan đến việc sử dụng capecitabin đơn trị liệu với một tỷ lệ ít hơn 0,1%.

d. Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người già (xem mục Cảnh báo và thận trọng):

Một phân tích về dữ liệu về độ an toàn ở bệnh nhân ≥ 60 tuổi được điều trị capecitabin đơn trị liệu và phân tích các bệnh nhân được điều trị kết hợp capecitabin với docetaxel cho thấy sự gia tăng tỷ lệ tác dụng ngoại ý độ 3 và 4 liên quan đến điều trị và tác dụng ngoại ý nghiêm trọng liên quan đến điều trị so với bệnh nhân < 60 tuổi. Bệnh nhân ≥ 60 tuổi được điều trị kết hợp capecitabin với docetaxel cũng sớm rút khỏi điều trị do tác dụng ngoại ý so với các bệnh nhân < 60 tuổi.

Các kết quả của một phân tích tổng hợp từ 14 thử nghiệm lâm sàng với các dữ liệu từ hơn 4700 bệnh nhân được điều trị với capecitabin cho thấy rằng trong tất cả các nghiên cứu kết hợp, tăng tuổi (tăng thêm mỗi 10 tuổi) có ý nghĩa thống kê liên quan đến tăng nguy cơ phát triển hội chứng bàn tay – bàn chân, tiêu chảy và giảm nguy cơ phát triển giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

Giới tính

Các kết quả của một phân tích tổng hợp từ 14 thử nghiệm lâm sàng với các dữ liệu từ hơn 4700 bệnh nhân được điều trị với capecitabin cho thấy rằng trong tất cả các nghiên cứu kết hợp, giới tính nữ có ý nghĩa thống kê liên quan đến tăng nguy cơ phát triển hội chứng bàn tay – bàn chân, tiêu chảy và giảm nguy cơ phát triển giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

Bệnh nhân suy thận (xem mục Liều dùng và cách dùng, Cảnh báo và thận trọng và mục Đặc tính dược động học):

Một phân tích dữ liệu về độ an toàn ở những bệnh nhân được điều trị capecitabin đơn trị liệu (ung thư đại tràng) với bị suy thận từ đầu cho thấy sự gia tăng tỷ lệ tác dụng ngoại ý độ 3 và 4 liên quan đến điều trị so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường (36% ở bệnh

Chuyển hóa: Capecitabin được 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. Kích hoạt xúc tác tiếp theo của 5'-DFUR sau đó xảy ra bởi thymidin phosphorylase (ThyPase). Các men tham gia vào kích hoạt xúc tác được tìm thấy trong các mô khối u và còn thấy trong các mô bình thường, mặc dù thường ở mức thấp.

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 bị 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). Tỉ số nồng độ ở khối u so với huyết tương là 21,4 (dao động từ 3,9 đến 59,9) trong khi tỉ 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. Theo các nghiên cứu hóa mô miễn dịch, thymidin phosphorylase xuất hiện với phần lớn khoảng vùng trong các tế bào cơ chất của khối u. 5-FU được chuyển hóa tiếp bởi men dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) thành chất ít độc hại hơn nhiều dihydro-fluorouracil-5 (FUH2). Dihydropyrimidinase tách vòng pyrimidin để tạo ra 5-fluoro-ureidopropionic acid (FUPA). Cuối cùng, β -ureido-propionase tách FUPA thành α -fluoro- β -alanine (FBAL), chất mà phát quang trong nước tiểu. Thải DPD có thể dẫn đến tăng độc tính của capecitabin.

Thải trừ: 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.

Capecitabin và các chất chuyển hóa của nó được tìm thấy chủ yếu trong nước tiểu. 95,5% liều dùng của capecitabin được tìm thấy trong nước tiểu. Bài tiết qua 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.

Chế độ điều trị kết hợp: Các nghiên cứu pha I đánh giá tác động của capecitabin lên dược động học của hoặc docetaxel hoặc paclitaxel và ngược lại cho thấy capecitabin không tác động lên dược động học của docetaxel hoặc paclitaxel (C_{max} và AUC) và docetaxel hoặc paclitaxel cũng không tác động lên dược động học của 5'-DFUR.

Dược động học ở đối tượng bệnh nhân đặc biệt: Phân tích dược động học dân số được tiến hành sau khi điều trị capecitabin ở 505 bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng ở liều 1250 mg/m² hai lần mỗi ngày. Giới tính, có hoặc không có di căn ở gan lúc ban đầu, đánh giá tổng trạng Karnofsky, bilirubin toàn phần, albumin huyết thanh, ASAT và ALAT không có tác động có ý nghĩa thống kê lên dược động học của 5'-DFUR, 5-FU và FBAL.

Bệnh nhân bị suy gan do di căn ở gan: Không ghi nhận tác động có ý nghĩa lâm sàng của capecitabin lên hoạt tính sinh học và dược động học trên những bệnh nhân ung thư có suy giảm chức năng gan từ nhẹ đến trung bình do di căn ở gan. Không có dữ liệu dược động học trên những bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân bị suy thận: Dựa vào nghiên cứu dược động học trên những bệnh nhân ung thư bị suy thận mức độ từ nhẹ đến nặng, không thấy bằng chứng về sự tác động của độ thanh thải creatinin lên dược động học của thuốc nguyên thủy và 5-FU. Nghiên cứu cho thấy độ thanh thải creatinin có ảnh hưởng đến mức độ tiếp xúc toàn thân với 5'-DFUR (AUC tăng 35% khi độ thanh thải giảm 50%) và với FBAL (AUC tăng 114% khi độ thanh thải creatinin giảm 50%). FBAL là chất chuyển hóa không có hoạt tính chống tăng sinh.

Người già: Dựa vào phân tích dược động học dân số, bao gồm những bệnh nhân có khoảng tuổi rộng (từ 27 đến 86 tuổi) và bao gồm 234 (46%) bệnh nhân có tuổi từ 65 trở lên, cho thấy tuổi không ảnh hưởng đến dược động học của 5'-DFUR và 5-FU. AUC của FBAL tăng theo tuổi (tuổi tăng 20% làm AUC của FBAL tăng 15%). Sự tăng này có thể do thay đổi chức năng thận.

Chủng tộc: Sau khi dùng liều 825 mg/m² capecitabin hai lần mỗi ngày trong 14 ngày, các bệnh nhân Nhật Bản (n=18) có khoảng 36% C_{max} và 24% AUC của capecitabin thấp hơn các bệnh nhân da trắng (n=22). Các bệnh nhân Nhật Bản cũng có khoảng 25% C_{max} và 34% AUC của FBAL thấp hơn các bệnh nhân da trắng. Chưa biết sự liên quan lâm sàng của những khác biệt này. Không có sự khác biệt đáng kể về mức độ tiếp xúc với các chất chuyển hóa khác (5'-DFCR, 5'-DFUR, và 5-FU).

nhân không suy thận n = 268, so với 41% suy thận nhẹ n = 257 và 54% suy thận trung bình n = 59, một cách tương ứng) (xem phần 5.2). Bệnh nhân suy thận suy mức độ trung bình có tỷ lệ phải giảm liều dùng tăng cao hơn (44%) so với 33% và 32% ở những bệnh nhân không suy thận hoặc suy thận nhẹ và tỷ lệ sớm rút khỏi điều trị tăng cao hơn (21% rút khỏi điều trị trong hai chu kỳ đầu tiên) so với 5% và 8% ở những bệnh nhân không suy thận hoặc suy thận nhẹ.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các biểu hiện của quá liều cấp tính bao gồm buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, viêm niêm mạc, kích thích và chảy máu đường tiêu hóa, và suy tủy xương.

Việc điều trị quá liều nên bao gồm điều trị thông thường và các can thiệp về y khoa hỗ trợ nhằm chữa trị những triệu chứng lâm sàng đang hiện diện và phòng ngừa những biến chứng có thể xảy ra.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm trị liệu: chất kim tế bào (chất chống chuyển hóa), ATC Code: L01BC06

Capecitabin là một fluoropyrimidin carbamat không gây độc tế bào có chức năng như một tiền chất đường uống của chất gây độc tế bào 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabin được kích hoạt thông qua một vài bước do enzym (xem mục Đặc tính dược động học). Enzym tham gia vào việc chuyển đổi cuối cùng để tạo thành 5-FU, thymidin phosphorylase (ThyPase), được tìm thấy trong các mô khối u, và còn tham gia trong các mô bình thường, mặc dù thường ở mức thấp. Trong các mô hình ghép khác loài khối ung thư người, capecitabin đã cho thấy tác dụng hiệp đồng phối hợp với docetaxel, có thể liên quan đến cơ chế điều hòa tăng thymidin phosphorylase bởi docetaxel.

Có bằng chứng là sự chuyển hóa 5-FU trong con đường đồng hóa cản trở phản ứng methyl hóa acid deoxyuridylic thành acid thymidylic, do đó gây trở ngại cho sự tổng hợp acid deoxyribonucleic (DNA). Sự kết hợp của 5-FU cũng dẫn đến ức chế tổng hợp RNA và protein. Vì DNA và RNA cần thiết cho sự phân chia và tăng trưởng của tế bào, tác dụng của 5-FU có thể là tạo ra sự thiếu hụt thymidin gây nên sự tăng trưởng không cân đối và chết tế bào. Ảnh hưởng của sự thiếu hụt DNA và RNA rõ rệt nhất trên những tế bào tăng sinh nhanh hơn và chuyển hóa 5-FU ở tốc độ nhanh hơn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của capecitabin đã được đánh giá trên một phạm vi liều 502 - 3514 mg/m²/ngày. Các thông số của capecitabin, 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) và 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) được đo vào các ngày 1 và 14 là như nhau. AUC của 5-FU là 30% -35% cao hơn vào ngày 14. Giảm liều capecitabin làm giảm mức độ tiếp xúc toàn thân với 5-FU hơn liều có tỷ lệ đúng, do dược động học phi tuyến tính đối với chất chuyển hóa có hoạt tính.

Hấp thu: Sau khi uống, capecitabin được hấp thu nhanh chóng và rộng khắp, sau đó được chuyển hoá mạnh thành chất chuyển hóa 5'-DFCR và 5'-DFUR. Dùng cùng với thức ăn làm giảm tỉ lệ hấp thu capecitabin, nhưng chỉ ảnh hưởng rất ít tới diện tích dưới đường cong (AUC) của 5'-DFUR và chất chuyển hóa tiếp theo của nó là 5-FU. Với liều 1250 mg/m² vào ngày thứ 14 sau khi ăn, nồng độ đỉnh huyết tương (C_{max} tính bằng mcg/ml) cho capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU và FBAL tương ứng là 4,67; 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 µg·h/ml tương ứng là 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 và 36,3.

Gắn kết với protein: Các nghiên cứu huyết tương người trên *in vitro* đã chứng minh rằng tỉ 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.

ĐU LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SANG

Trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại, sử dụng capecitabin đường uống hàng ngày cho khỉ cynomolgus và chuột nhắt gây ra các tác dụng độc trên hệ tiêu hóa, bạch huyết và tạo máu, điển hình đối với fluoropyrimidine. Những độc tính này có thể hồi phục. Độc tính đối với da, đặc trưng bởi những thay đổi thoái hóa/thoái triển đã được quan sát thấy với capecitabin. Capecitabin không có độc tính đối với gan và hệ thần kinh trung ương. Độc tính đối với tim mạch (ví dụ kéo dài khoảng PR và khoảng QT) đã được phát hiện ở khỉ cynomolgus sau khi tiêm tĩnh mạch (100 mg/kg) nhưng không phải sau liều uống lặp lại (1379 mg/m²/ngày).

Một nghiên cứu 2 năm về khả năng gây ung thư ở chuột nhắt không cho thấy bằng chứng về khả năng gây ung thư bởi capecitabin.

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột nhắt cái được dùng capecitabin, tuy nhiên tác dụng này có thể hồi phục sau một thời gian không dùng thuốc. Ngoài ra, trong một nghiên cứu 13 tuần, các thay đổi teo và thoái hóa đã xảy ra ở cơ quan sinh sản của chuột nhắt đực, tuy nhiên những tác dụng này có thể hồi phục sau một thời gian không dùng thuốc.

Trong các nghiên cứu về độc tính đối với phôi và tính gây quái thai ở chuột nhắt, đã quan sát thấy tăng thai chết lưu và gây quái thai liên quan tới liều dùng. Ở khỉ, đã quan sát thấy sảy thai và gây chết phôi ở các liều cao, nhưng không có bằng chứng về tính gây quái thai.

Capecitabin không gây đột biến *in vitro* đối với vi khuẩn (thử nghiệm Ames) hoặc tế bào động vật có vú (thử nghiệm đột biến gen V79/HPRT ở chuột hamster Trung Quốc). Tuy nhiên, giống như các chất tương tự nucleosid (tức là 5-FU), capecitabin gây gây nhiễm sắc thể ở tế bào lympho người (*in vitro*) và một xu hướng dương tính xảy ra trong thử nghiệm nhân nhỏ ở tủy xương chuột nhắt (*in vivo*).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vỉ nhôm-PVC-PE-PVDC

Hộp 12 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng:

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

REMEDICALTD

Ahamon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Cộng hòa Síp.

Table with 4 columns and multiple rows containing technical specifications and identification numbers. The table is partially obscured by a watermark and contains various alphanumeric codes and units.