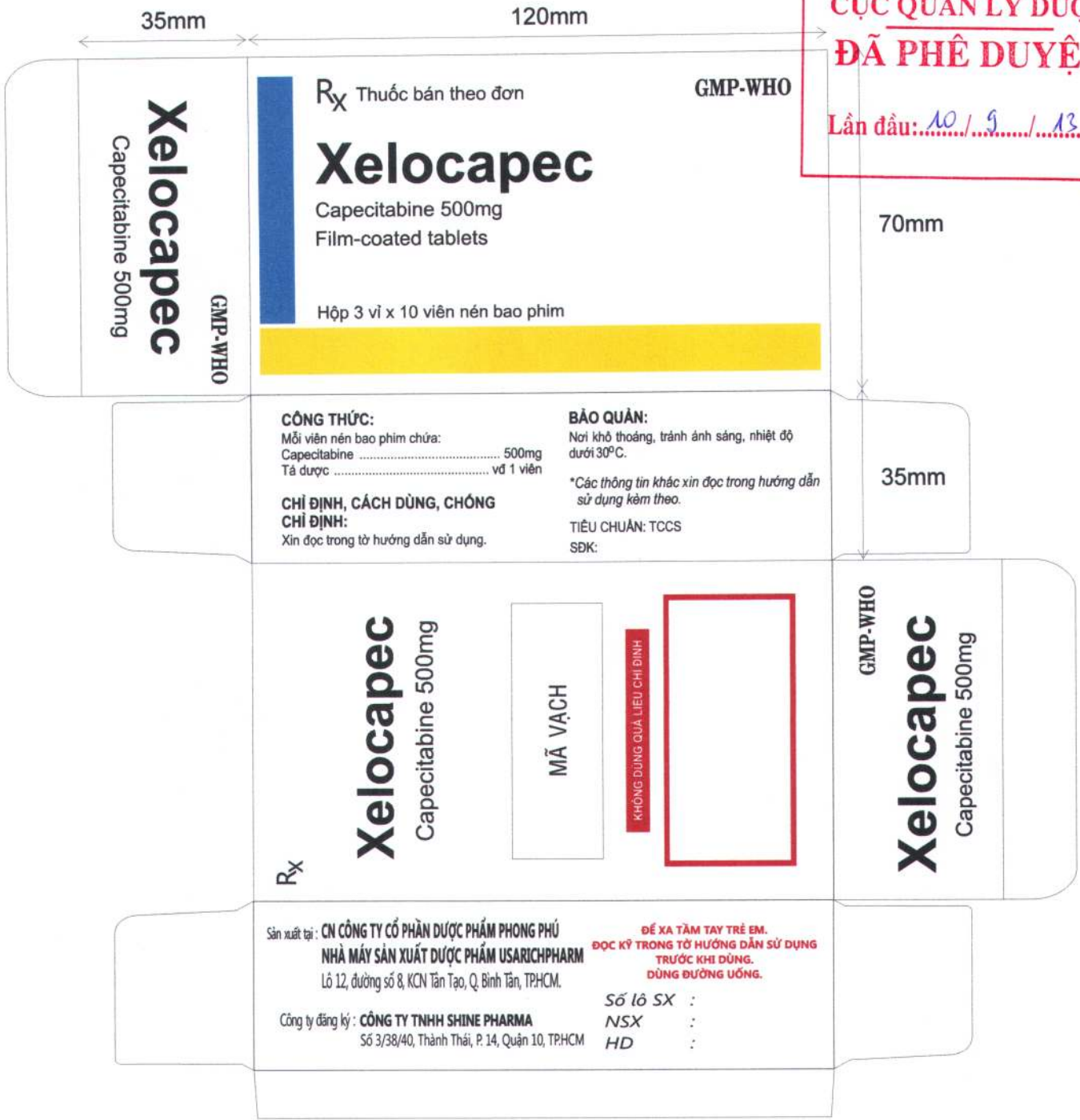


4/141-UT

MẪU HỘP: 3 VỈ x 10 viên
VIÊN NÉN BAO PHIM XELOCAPEC

KÍCH THƯỚC (D x R x C): 120mm x 35mm x 70mm

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 10 / 9 / 13

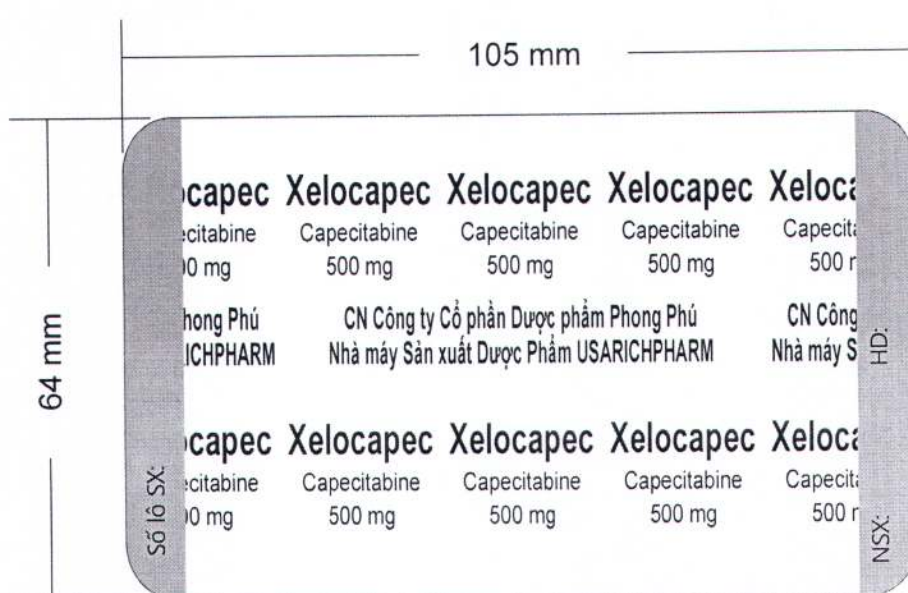


Ngày 24 tháng 06 năm 2013
DUYỆT *[Signature]*



GIÁM ĐỐC *[Signature]*
Ds. Hồ Vinh Hiến

MẪU: VỈ 10 viên
VIÊN NÉN BAO PHIM XELOCAPEC



Ngày 13 tháng 7 năm 2013
DUYỆT



DS. Hồ Vinh Hiền

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.
Chỉ dùng thuốc này theo sự kê đơn của thầy thuốc.*

XELOCAPEC

(Viên nén dài bao phim Capecitabin)

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén dài bao phim XELOCAPEC chứa:

Capecitabin 500 mg

Tá dược: *Lactose, HPMC, Natri starch glycolat, Magnesi stearat, Microcrystallin cellulose, HPMC 606, Titan dioxyd, PEG 6000, Màu Erythrosin lake, Cồn 96°, Nước tinh khiết... vừa đủ 1 viên.*

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

❖ Cơ Chế Hoạt Động

- Capecitabine là dẫn xuất fluoropyrimidine carbamate được điều chế để dùng đường uống, là thuốc độc tế bào được hoạt hóa bởi khối u và chọn lọc trên khối u.
- Capecitabine không phải là chất độc tế bào trên invitro. Tuy nhiên, trên invivo, thuốc được biến đổi liên tiếp thành chất gốc độc tế bào là 5 – fluorouracil (5-FU), chất này sẽ được chuyển hóa tiếp.
- Sự hình thành 5-FU tại khối u nhờ xúc tác một cách tối ưu của yếu tố tạo mạch liên quan tới khối u là thymidine phosphorylase (dThdPase), nhờ đó làm giảm tối đa mức độ của mô lành với 5 – FU trong cơ thể.
- Các tế bào bình thường và các tế bào khối u chuyển hóa 5-FU thành 5 – fluoro-2-deoxyuridine monophosphate (FdUMP) và 5-fluorouridine triphosphate (FUTP). Những chất chuyển hóa này sẽ làm tổn thương tế bào bằng hai cơ chế. Đầu tiên, FdUMP và đồng yếu tố folate N5-10-methylenetetrahydrofolate gắn với thymidylate synthase (TS) tạo nên một phức hợp gồm ba yếu tố đồng hóa trị. Sự gắn kết này sẽ ức chế sự hình thành thymidylate từ uracil. Thymidylate là một tiền chất cần thiết của thymidine triphosphate, 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 uridine triphosphate (UTP) trong quá trình tổng hợp RNA. Lỗi chuyển hóa này có thể ảnh hưởng tới sự tổng hợp RNA và protein.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

❖ Hấp thu

- Sau khi uống, capecitabine được hấp thu nhanh chóng và rộng khắp, sau đó được chuyển hóa mạnh thành chất chuyển hóa 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) và 5'DFUR. Dùng cùng với thức ăn làm giảm tỉ lệ hấp thu capecitabine, 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 1250mg/m² vào ngày thứ 14 sau khi ăn, nồng độ đỉnh huyết tương (C_{max} tính bằng µg/ml) cho capecitabine, 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 µg-h/ml tương ứng là 7,75, 7,24, 24,6, 2,03, và 36,3.

❖ Phân phối

➤ Gắn kết với protein

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

❖ Chuyển hóa

- Capecitabine được chuyển hóa đầu tiên bởi men carboxylesterase ở gan thành 5'-DFCR, chất này sau đó được chuyển thành 5'-DFUR bởi cytidine 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 capecitabine chỉ trở nên 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-alanine (FBAL) thông qua dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), chất này mang tính chuyển hóa chậm.

❖ **Đào thải**

- Thời gian bán thải ($t_{1/2}$ tính bằng giờ) của capecitabine, 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 capecitabine được đánh giá trên khoảng liều là 502-3514 mg/m²/ngày. Các thông số của capecitabine, 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 capecitabine và các chất chuyển hóa của nó tỉ lệ với liều, trừ 5-FU.
- Sau khi uống, các chất chuyển hóa của capecitabine được tìm thấy chủ yếu trong nước tiểu. 95,5% liều capecitabine 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.

➤ **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 (chất chuyển hóa quan trọng nhất của capecitabine).

❖ **Dược động học ở dân số 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 1250mg/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 capecitabine lên hoạt tính sinh học và dược động học trên những bệnh nhân ung thư có chức năng gan giảm 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 creatinine lên dược động học của thuốc nguyên thủy và 5-FU. Nghiên cứu cho thấy độ thanh thải creatinine 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 creatinine giảm khoảng 50%). FBAL là chất chuyển hóa không có hoạt tính chống tăng sinh; 5'-DFUR là tiền chất trực tiếp của 5-FU.
- **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 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**
 - Dựa vào phân tích dược động học dân số của 455 bệnh nhân da trắng (90,1%), 22 bệnh nhân da đen (4,4%) và 28 bệnh nhân của các chủng tộc hoặc sắc tộc khác (5,5%), dược động học của những bệnh nhân chủng da đen không khác dược động học ở chủng người da trắng

CHỈ ĐỊNH:

❖ **Ung thư vú**

- **Xelocapec** 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 anthracycline. **Xelocapec** 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 anthracycline và taxane hoặc cho những ung thư khác mà không có chỉ định dùng anthracycline.

❖ **Ung thư đại trực tràng**

- **Xelocapec** được chỉ định điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân ung thư đại tràng sau phẫu thuật.
- **Xelocapec** được chỉ định điều trị cho những bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

❖ **Ung thư dạ dày**

- **Xelocapec** phối hợp với hợp chất platin được chỉ định điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển.

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

❖ **Liều chuẩn**

Nên uống **Xelocapec** với nước trong vòng 30 phút sau khi ăn.

- Đơn trị :
 - Ung thư đại trực tràng và ung thư vú
 - Liều đơn trị được khuyến cáo của **Xelocapec** là 1250mg/m² dùng hai lần mỗi ngày (sáng và tối; tương đương với 2500mg/m² tổng liều mỗi ngày) trong 14 ngày sau đó là 7 ngày nghỉ thuốc.
- Điều trị kết hợp
 - Ung thư vú:
 - Trong trường hợp phối hợp với docetaxel, liều khởi đầu khuyến cáo của **Xelocapec** là 1250mg/m² hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó là một tuần nghỉ, phối hợp với docetaxel 75mg/m² truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ mỗi ba tuần.
 - Theo hướng dẫn sử dụng của docetaxel, thuốc chuẩn bị nên bắt đầu trước khi dùng docetaxel ở những bệnh nhân dùng **Xelocapec** phối hợp với docetaxel.
 - Ung thư dạ dày và ung thư đại trực tràng:
 - Trong trường hợp điều trị phối hợp, liều khuyến cáo của **Xelocapec** là 800 tới 1000mg/m² dùng hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó 7 ngày nghỉ thuốc, hoặc 625mg/m² , 2 lần mỗi ngày khi điều trị liên tục. Các thuốc sinh phẩm khi điều trị kết hợp với **Xelocapec** không làm ảnh hưởng tới liều khởi đầu của **Xelocapec**.
 - Thuốc chuẩn bị trước để đảm bảo đủ nước và chống nôn phù hợp theo thông tin sản phẩm cisplatin hoặc oxaliplatin nên dùng trước khi dùng cisplatin hoặc oxaliplatin cho những bệnh nhân điều trị kết hợp **Xelocapec** với cisplatin hoặc oxaliplatin.
 - Liều **Xelocapec** được tính theo diện tích bề mặt cơ thể. Bảng sau đây cho thấy cách tính liều chuẩn và giảm liều cho liều khởi đầu **Xelocapec** 1250 mg/m² lần 1000mg/m².

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

	Mức liều 1250 mg/m ² (hai lần mỗi ngày)				
	Đủ liều 1250mg/m ²	Số viên 150mg và/hoặc viên 500mg mỗi lần dùng (mỗi lần dùng vào buổi sáng và buổi tối)		Giảm liều (75%) 950 mg/m ²	Giảm liều (50 %) 625 mg/m ²
Diện tích bề mặt cơ thể (m ²)	Liều mỗi lần dùng (mg)	150 mg	500 mg	Liều mỗi lần dùng (mg)	Liều mỗi lần dùng (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

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

	Mức liều 1000 mg/m ² (hai lần mỗi ngày)				
	Đủ liều 1000 mg/m ²	Số viên 150mg và/hoặc viên 500mg mỗi lần dùng (mỗi lần dùng vào buổi sáng và buổi tối)		Giảm liều (75%) 750mg/m ²	Giảm liều (50 %) 500 mg/m ²
Diện tích bề mặt cơ thể (m ²)	Liều mỗi lần dùng (mg)	150 mg	500 mg	Liều mỗi lần dùng (mg)	Liều mỗi lần dùng (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800

1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
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 **Xelocapec** có thể kiểm soát bằng việc điều trị triệu chứng và / hoặc sự thay đổi liều **Xelocapec** (ngừng 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 gần như không nghiêm trọng hoặc đe dọa mạng sống thì điều trị có thể được tiếp tục với liều ban đầu mà không cần giảm hoặc ngưng liều.
- Không khuyến cáo thay đổi liều cho các tác dụng ngoại ý độ 1. Nên ngừng điều trị với **Xelocapec** nếu các tác dụng ngoại ý độ 2 hoặc 3 xảy ra. Khi các tác dụng ngoại ý được hồi phục hoặc giảm xuống độ 1, nên bắt đầu điều trị lại với **Xelocapec** với liều ban đầu hoặc điều chỉnh liều theo bảng 3. Nếu xảy ra các tác dụng ngoại ý độ 4, nên ngừng tạm thời hoặc ngừng vĩnh viễn điều trị cho đến khi các tác dụng ngoại ý được hồi phục hoặc giảm xuống độ 1, và có thể điều trị lại sau đó với liều bằng 50% liều ban đầu. Những bệnh nhân dùng **Xelocapec** nên được thông báo về việc ngừng điều trị ngay lập tức nếu xuất hiện độc tính mức độ trung bình hoặc xấu hơn. Không được thay thế liều **Xelocapec** không dùng vì độc tính.
- **Huyết học:** Không nên điều trị **Xelocapec** ở những bệnh nhân có lượng bạch cầu đa nhân trung tính ban đầu $< 1,5 \times 10^9/L$ và /hoặc tiểu cầu $< 100 \times 10^9/L$. Nếu những đánh giá xét nghiệm đột xuất trong suốt một liệu trình điều trị cho thấy độc tính về huyết học là độ 3 hay độ 4, thì nên được ngừng điều trị **Xelocapec**.

Bảng sau cho thấy sự thay đổi liều được khuyến cáo sau khi xuất hiện độc tính với **Xelocapec**:

Bảng 3: Kế hoạch giảm liều Xelocapec

Mức độc tính theo NCIC*	Thay đổi liều trong một 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	Ngừng 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	Ngừng điều trị vĩnh viễn	
• Độ 3		
Xuất hiện lần đầu	Ngừng cho đến khi hồi phục về mức độ 0-1	75%
Xuất hiện lần 2		50%
Xuất hiện lần 3		Ngừng điều trị vĩnh viễn
• Độ 4		
xuất hiện lần đầu	Ngừng 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, ngừng thuốc cho đến khi hồi phục về mức độ 0-1	50%
Xuất hiện lần 2	Ngừng điều trị vĩnh viễn	

*Tiêu chí độc tính thường gặp theo nhóm thử nghiệm lâm sàng của Viện ung thư quốc gia Canada (NCIC CTG) (phiên bản 1) hoặc tiêu chí thuật ngữ chung cho tác dụng ngoại ý (CTCAE) của Chương trình đánh giá điều trị Ung thư, Viện ung thư quốc gia Mỹ, phiên bản 3.0. Cho hội chứng bàn tay – bàn chân và tăng bilirubin máu.

➤ **Điều trị kết hợp**

- Điều chỉnh liều của **Xelocapec** do độc tính khi **Xelocapec** kết hợp với các thuốc khác nên dựa theo bảng 3 phía trên cho **Xelocapec** và theo thông tin kê toa của các thuốc khác một cách thích hợp nhất.
- Khi bắt đầu một liệu trình điều trị, nếu hoãn điều trị được chỉ định cho cả **Xelocapec** hoặc các thuốc khác, thì sau đó nên hoãn tất cả thuốc cho đến khi có những yêu cầu được dùng tất cả thuốc trở lại.
- Trong suốt một liệu trình điều trị những độc tính được cân nhắc bởi bác sĩ điều trị mà không liên quan đến **Xelocapec** (ví dụ: độc tính thần kinh, độc tính ở tai, độc tính thần kinh cảm giác, ứ dịch {tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim} hoặc cổ chướng, chảy máu, thủng đường tiêu hóa,

- protein niệu, tăng huyết áp), điều trị **Xelocapec** nên được tiếp tục và điều chỉnh liều của các thuốc khác dựa vào thông tin kê toa một cách thích hợp.
- Nếu các thuốc khác phải ngừng điều trị vĩnh viễn, thì điều trị **Xelocapec** có thể được bắt đầu lại nếu có các yêu cầu để việc dùng trở lại **Xelocapec**.
 - Khuyến cáo này được áp dụng cho tất cả những chỉ định và cho tất cả dân số đặc biệt.

❖ **Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt**

➤ **Bệnh nhân bị suy gan do di căn gan**

- Những bệnh nhân bị suy gan nhẹ tới trung bình do di căn gan, không cần phải điều chỉnh liều khởi đầu. Tuy nhiên, nên theo dõi những bệnh nhân này một cách cẩn thận
- Những bệnh nhân bị suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

➤ **Bệnh nhân bị suy thận**

- Trên những bệnh nhân bị suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine: 30 – 50 ml/phút [theo Cockcroft và Gault]), tại thời điểm bắt đầu điều trị, người ta khuyến cáo nên giảm còn 75% liều ban đầu. trên những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine: 51 – 80 ml/phút) không cần điều chỉnh liều ban đầu.
- Nên theo dõi cẩn thận và ngừng điều trị ngay lập tức nếu bệnh nhân có các tác dụng ngoại ý độ 2,3, hoặc 4 và sau đó điều chỉnh liều như đã chỉ dẫn ở bảng 3 trên. Nên tạm ngừng điều trị **Xelocapec**, nếu độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút. Điều chỉnh liều cho những bệnh nhân bị suy thận mức độ trung bình áp dụng cho cả việc điều trị đơn thuần và kết hợp. Để tính toán liều lượng, xem bảng 1 và 2.

➤ **Trẻ em**

- Tính an toàn và hiệu quả của **Xelocapec** ở trẻ em chưa được thành lập.

➤ **Người già**

- Không cần điều chỉnh liều khởi đầu khi điều trị **Xelocapec** đơn trị. Tuy nhiên các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng có liên quan đến điều trị độ 3 hoặc 4 xuất hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhân trên 80 tuổi so với những bệnh nhân trẻ hơn.
- Khi điều trị **Xelocapec** kết hợp với các thuốc khác, bệnh nhân lớn tuổi ≥ 65 tuổi từng trải qua những tác dụng thuốc ngoại ý (ADR_s) độ 3 và độ 4 nhiều hơn những bệnh nhân trẻ tuổi, ADR_s sẽ dẫn đến ngừng tạm thời điều trị. Nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân lớn tuổi.
- Khi điều trị **Xelocapec** kết hợp với docetaxel, tỉ lệ các tác dụng ngoại ý có liên quan đến điều trị độ 3 hoặc 4 và các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng tăng được ghi nhận ở những bệnh nhân trên 60 tuổi hoặc hơn. Với những bệnh nhân 60 tuổi hoặc hơn được điều trị phối hợp **Xelocapec** với docetaxel, nên giảm liều khởi đầu xuống còn 75% (950mg/m² hai lần mỗi ngày). Để tính toán liều lượng, xem bảng 2.
- Với những bệnh nhân 65 tuổi hoặc hơn được điều trị phối hợp **Xelocapec** với irinotecan, nên giảm liều khởi đầu xuống còn 800mg/m² hai lần mỗi ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Capecitabin được chống chỉ định trên những bệnh nhân được biết là quá mẫn với capecitabine hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Capecitabin được chống chỉ định trên những bệnh nhân có tiền sử các phản ứng nghiêm trọng và không dự đoán trước với fluoropyrimidine hoặc được biết là quá mẫn với fluorouracil.
- Capecitabin được chống chỉ định ở bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút)
- Chống chỉ định cho các bệnh nhân trong tình trạng dinh dưỡng kém, những bệnh nhân suy với chức năng của tủy xương, những người bị nhiễm trùng nghiêm trọng
- Chống chỉ định trên những phụ nữ mang thai.
- Cũng như các fluoropyrimidine, Capecitabin được chống chỉ định trên những bệnh nhân được biết là có thiếu hụt DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase).
- Không nên dùng Capecitabin cùng với sorivudine hoặc các chất tương tự có liên quan về mặt hóa học, như là brivudine.
- Capecitabin được chống chỉ định trên những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child Pugh C)
- Nếu có chống chỉ định của bất kì thuốc nào trong điều trị kết hợp, thì không dùng thuốc đó.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

❖ **Lưu ý đặc biệt**

➤ **Tiêu chảy:**

- Capecitabin có thể gây tiêu chảy, đôi khi nặng. Bệnh nhân bị tiêu chảy nặng nên được theo dõi cẩn thận và nếu bị mất nước, nên bù nước và điện giải. Nên bắt đầu điều trị tiêu chảy chuẩn (ví dụ loperamide), bằng các thuốc thích hợp càng sớm càng tốt. Giảm liều nên được áp dụng khi cần thiết.

➤ **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 ngừng điều trị Capecitabin ngay lập tức và mắt nước được hiệu chỉnh. Không nên điều trị lại cho đến khi bệnh nhân vẫn còn mắt 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 .

❖ **Thận trọng**

➤ **Độc tính trên tim mạch:**

- Ghi nhận được ở Capecitabin cũng tương tự độc tính ghi nhận được ở các fluorinated pyrimidine khác. Những độc tính này bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim, ngừng tim, suy tim và thay đổi về điện tâm đồ. Những tác dụng ngoại ý này thường gặp hơn ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh mạch vành.
 - *Hiếm, không mong đợi, các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng:* (ví dụ như Viêm miệng, tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính và độc tính về thần kinh) kết hợp với sự thiếu hụt hoạt tính của dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) được cho là do 5 - FU . Do vậy không thể loại trừ có sự liên kết giữa việc giảm hàm lượng DPD và tăng tác động độc của 5 - FU gây tác hại một cách tiềm ẩn.
 - Capecitabin có thể gây ra hội chứng bàn tay – bàn chân (rối loạn cảm giác đỏ da lòng bàn tay – bàn chân hoặc gây ban đỏ đầu chi do hóa trị liệu) là độc tính da. Với những bệnh nhân bị dị căn đang điều trị Capecitabin đơn thuần, trung vị thời gian để xuất hiện độc tính là 79 ngày (trong khoảng 11 đến 360 ngày), mức độ từ độ 1 đến 3.
 - Hội chứng bàn tay – bàn chân **độ 1** được xác định bởi , rối loạn cảm giác / dị cảm, kiến bò, hoặc ban đỏ ở tay và/hoặc chân và /hoặc 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, loét, mụn nước hoặc đau nhiều ở tay và/hoặc 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 (pyridoxine) không được khuyến khích cho triệu chứng hoặc điều trị dự phòng thứ phát của hội chứng bàn tay – bàn chân, bởi vì các báo cáo đã công bố có thể làm giảm hiệu quả của cisplatin.
 - Capecitabin có thể gây tăng bilirubin máu. Nên ngừng dùng Capecitabin nếu bilirubin tăng $> 3,0 \times \text{ULN}$ (trên giới hạn bình thường) có liên quan đến điều trị hoặc men gan aminotransferase(ALT, AST) tăng $> 2,5 \times \text{ULN}$ có liên quan đến điều trị. Có thể bắt đầu điều trị lại khi bilirubin giảm xuống $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ hoặc aminotransferase gan giảm xuống $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.
 - Trong một nghiên cứu tương tác thuốc với warfarin liều đơn, AUC trung bình của S - warfarin tăng nhiều (+57%). Những kết quả này cho thấy sự tương tác thuốc có thể do capecitabine ức chế hệ thống isoenzyme cytochrome P450 2C9. Những bệnh nhân dùng Capecitabin kết hợp với thuốc chống đông dạng uống dẫn xuất của 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.
- **Cảnh báo chung**
- Bệnh nhân được điều trị bằng Capecitabin nên được theo dõi cẩn thận về độc tính. Phần lớn các tác dụng ngoại ý có thể hồi phục và không yêu cầu phải ngừng thuốc vĩnh viễn, mặc dù vẫn cần phải ngừng thuốc hoặc giảm liều .

ĐỀ XA TẮM TAY TRỀ EM

TƯƠNG TÁC THUỐC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

❖ **Tương tác với các thuốc nội khoa khác và các hình thức tương tác khác**

➤ **Thuốc chống đông máu 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 ngừng 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%. Những bệnh nhân dùng các thuốc chống đông dẫn xuất của coumarin cùng với Capecitabin nên được theo dõi cẩn thận về những thay đổi các thông số đông máu của họ (PT hoặc INR) và phải điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp.

➤ **Cơ chất của Cytochrome P – 450 2C9**

- Không có các nghiên cứu tương tác thuốc với thuốc chính thức được tiến hành với capecitabine và các thuốc khác được biết là chuyển hóa bởi isoenzyme cytochrome P450 2C9. Nên theo dõi cẩn thận khi Capecitabin dùng cùng với những thuốc này.

- **Phenytoin**
 - Nồng độ huyết tương của phenytoin tăng được ghi nhận trong khi dùng Capecitabin cùng với phenytoin. Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc với thuốc chính thức nào được tiến hành với phenytoin, nhưng cơ chế tương tác thuốc được cho là capecitabine ức chế hệ thống isoenzyme CYP2C9 (xem phần các thuốc chống đông Coumarrin). Những bệnh nhân dùng phenytoin cùng với Capecitabin nên được theo dõi cẩn thận vì nồng độ huyết tương của phenytoin tăng.
- **Tương tác thuốc – thức ăn**
 - Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân được hướng dẫn uống Capecitabin trong vòng 30 phút sau khi ăn. Vì dữ liệu hiện nay về tính an toàn và hiệu quả dựa trên việc dùng cùng với thức ăn, nên sử dụng Capecitabin cùng với thức ăn.
- **Thuốc kháng acid**
 - Tác động của hydroxide nhôm và thuốc kháng acid có chứa magnesium hydroxide lên dược động học của capecitabine đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân ung thư. Nồng độ huyết tương của capecitabine và một chất chuyển hóa (5'DFCR) tăng ít; không thấy tác động lên ba chất chuyển hóa chính (5'DFUR, 5 – FU và FBAL).
- **Leucovorin (folinic acid)**
 - Tác động của leucovorin lên dược động học của capecitabine đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân ung thư. Leucovorin không tác động lên dược động học của capecitabine và các chất chuyển hóa của nó. Tuy nhiên, leucovorin có tác động lên dược lực học của Capecitabin và leucovorin có thể làm tăng độc tính của Capecitabin .
- **Sorivudine và các thuốc tương tự**
 - Tương tác thuốc – thuốc có ý nghĩa lâm sàng giữa sorivudine và 5 – FU, do sorivudine ức chế dihydropyrimidine dehydrogenase, đã được mô tả trong y văn. Tương tác này, dẫn tới tăng độc tính của dihydropyrimidine dehydrogenase, có thể nguy hiểm đến tính mạng. Vì vậy, không nên dùng Capecitabin với sorivudine hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hóa học, như brivudine. Cần đợi ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị với sorivudine hoặc các thuốc tương tự cao liên quan về mặt hóa học như brivudine trước khi bắt đầu trị liệu với Capecitabin .
- **Oxaliplatin**
 - Không có khác biệt có ý nghĩa lâm sàng khi tiếp xúc với capecitabine hoặc các chất chuyển hóa, platinum tự do hoặc platinum toàn phần xuất hiện khi capecitabine và oxaliplatin được dùng trong điều trị kết hợp, có hoặc không có bevacizumab.
- **Bevacizumab**
 - Không có tác động có ý nghĩa lâm sàng của bevacizumab lên các thông số dược động học của capecitabine hoặc các chất chuyển hóa của nó.

ĐỂ TRÁNH CÁC TƯƠNG TÁC THUỐC CÓ THỂ XẢY RA VỚI NHIỀU LOẠI THUỐC, CẦN PHẢI THÔNG BÁO CHO CÁC BÁC SĨ HAY DƯỢC SĨ CỦA BẠN BẤT KỲ THUỐC ĐIỀU TRỊ NÀO KHÁC HIỆN ĐANG SỬ DỤNG.

SỬ DỤNG TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

❖ **Phụ nữ có thai**

- Ảnh hưởng tới phụ nữ có thai mức độ D
- Không có nghiên cứu nào trên phụ nữ có thai dùng Capecitabin; tuy nhiên, dựa vào các đặc tính dược học và độc tính, có thể thấy rằng Capecitabin có thể gây hại cho thai nếu được dùng cho phụ nữ có thai. Trong các nghiên cứu độc tính sinh sản trên động vật, dùng capecitabine gây chết phôi và quái thai. Những bằng chứng này có thể xảy ra ở những dẫn xuất của fluoropyrimidine. Capecitabine được cho rằng có khả năng gây quái thai ở người. Không nên dùng Capecitabin trong khi mang thai. Nếu dùng Capecitabin trong khi mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ tiềm ẩn cho thai. Nên khuyên những phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tránh mang thai trong khi điều trị với Capecitabin .

❖ **Phụ nữ cho con bú**

- Không biết liệu thuốc được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Trong một nghiên cứu cho chuột đang cho con bú uống Capecitabin liều đơn, một lượng đáng kể các chất chuyển hóa của capecitabine được bài tiết trong sữa. Nên ngừng cho con bú trong quá trình điều trị Capecitabin.

SỬ DỤNG Ở ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT:

❖ **Người già**

- Trong số những bệnh nhân ung thư đại trực tràng tuổi 60 – 79 nhận điều trị Capecitabin đơn thuần cho di căn xa, xuất độ độc tính đường tiêu hóa tương tự trong dân số chung. Những bệnh nhân 80 tuổi hoặc hơn, có tỉ lệ lớn hơn những tác dụng ngoại ý đường tiêu hóa độ 3, độ 4, như tiêu chảy, buồn nôn và nôn ói.

Handwritten signature

- Khi điều trị Capecitabin kết hợp với các thuốc khác, bệnh nhân lớn tuổi ≥ 65 tuổi từng có qua những phản ứng thuốc ngoại ý (ADR_s) độ 3 và độ 4 nhiều hơn những bệnh nhân trẻ tuổi, ADR_s sẽ dẫn đến tạm ngừng điều trị. Khi điều trị Capecitabin kết hợp với docetaxel, tỉ lệ các tác dụng ngoại ý có liên quan đến điều trị độ 3 hoặc 4, các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng và rút lui điều trị sớm do các tác dụng ngoại ý tăng được ghi nhận ở những bệnh nhân 60 tuổi hoặc hơn, so với bệnh nhân nhỏ hơn 60 tuổi.
- ❖ **Suy thận**
 - Các bác sĩ nên kiểm tra cẩn thận khi dùng Capecitabin cho những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Như đã thấy với 5 – FU xuất độ những tác dụng ngoại ý độ 3, độ 4 liên quan đến điều trị thì nhiều hơn ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine: 30 – 50 ml/phút).
- ❖ **Suy gan**
 - Những bệnh nhân suy gan nên theo dõi cẩn thận khi điều trị với Capecitabin . Suy gan không do dĩ căn gan hoặc suy gan nặng do tác động của Capecitabin thì không được biết.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

- **Hệ Tiêu hóa:** khô miệng, đầy bụng, tiêu chảy, các tác dụng ngoại ý có liên quan đến viêm/loét niêm mạc như viêm thực quản, dạ dày, viêm tá tràng, viêm đại tràng, chảy máu dạ dày.
- **Tĩnh mạch:** phù chi dưới, đau ngực do tim bao gồm đau thắt ngực, bệnh cơ tim, thiếu máu cục bộ/ nhồi máu cơ tim, suy tim, đột tử, nhịp tim nhanh, loạn nhịp bao gồm rung nhĩ và ngoại tâm thu thất.
- **Thần Kinh:** rối loạn vị giác, mất ngủ, nhầm lẫn, bệnh não, và các dấu hiệu về tiểu não như thất điều tiểu não, loạn vận ngôn, giảm thăng bằng, phối hợp bất thường.
- **Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:** các phản ứng phụ liên quan tới suy tủy, tổn thương hệ miễn dịch, và/hoặc thủng niêm mạc, như các nhiễm trùng tại chỗ và nhiễm trùng toàn thân có thể gây tử vong (bao gồm các nguyên nhân do vi khuẩn, vi rút, nấm) và nhiễm khuẩn.
- **Máu và bạch huyết:** thiếu máu, suy tủy (được ghi nhận là một tác dụng ngoại ý), giảm ba dòng huyết cầu.
- **Da và tổ chức dưới da:** Nứt da, ngứa, tróc da khu trú, các rối loạn móng, các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, hội chứng xuất hiện lại các tác dụng phụ giống như khi xạ trị, bong móng, móng dễ gãy, loạn dưỡng móng.
- **Toàn thân và tình trạng bản thân:** suy nhược, đau chân, ngủ lịm, đau ngực (không do tim).
- **Mắt:** viêm kết mạc, kích thích mắt.
- **Hô hấp:** khó thở, ho.
- **Cơ xương:** đau lưng, đau cơ, đau khớp.
- **Các rối loạn tâm thần:** trầm cảm.
- **Suy gan và viêm gan** ứ mật được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và sau khi lưu hành trên thị trường. Mối quan hệ nhân quả với việc điều trị bằng Capecitabin chưa được thiết lập.
- ❖ **Thường gặp**
 - Viêm miệng, viêm họng thực quản (dẫn tới tróc vảy và loét)
 - Tiêu chảy, chán ăn và buồn nôn
 - Giảm bạch cầu sau mỗi đợt điều trị, số lượng bạch cầu giảm thấp nhất sau ngày thứ 9 đến ngày thứ 14 của đợt điều trị đầu tiên, đôi khi kéo dài tới ngày 20. Vào ngày thứ 30 bạch cầu trở lại bình thường
 - Rụng tóc và viêm da có thể gặp ở nhiều trường hợp
 - Viêm da hay gặp nhất là sẩn ngứa ở các chi, ở thân người ít gặp hơn, thường phục hồi khi điều trị triệu chứng
- ❖ **Hiếm gặp**
 - Máu: Giảm các huyết cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu
 - Tĩnh mạch: Thiếu máu cục bộ cơ tim, đau thắt ngực
 - Tiêu hóa: Loét và chảy máu dạ dày ruột
 - Dị ứng: Choáng phản vệ và dị ứng toàn thân.
 - Thần kinh: Hội chứng tiểu não cấp (có thể tồn tại khi ngưng thuốc), rung giật nhãn cầu, đau đầu.
 - Da: Khô, nứt nẻ, nhạy cảm với ánh sáng được biểu hiện bằng ban đỏ hoặc tăng nhiễm sắc tố da, nhiễm sắc tố tinh mạch.
 - Loạn ban đỏ ở bàn tay và gan bàn chân, đau nhói chân và tay ban đỏ phỏng rộp
 - Mắt: hẹp ống dẫn lệ, thay đổi thị lực, chảy nước mắt, sợ ánh sáng
 - Tâm thần: Mất phương hướng, lú lẫn, sáng khoái
 - Tai biến khác: viêm tĩnh mạch huyết khối, chảy máu cam, thay đổi móng.

➤ Các bất thường về Xét nghiệm

Thông số	Bệnh nhân có thể có những bất thường về xét nghiệm độ 3 / 4 (%)
Tăng ALAT (SGPT)	1,6
Tăng ASAT (SGOT)	1,1
Tăng alkaline phosphatase	3,5
Tăng calcium	1,1
Giảm calcium	2,3
Giảm bạch cầu hạt	0,3
Giảm hemoglobin	3,1
Giảm tế bào lympho	44,4
Giảm bạch cầu trung tính	3,6
Giảm bạch cầu trung tính/bạch cầu hạt	2,4
Giảm tiểu cầu	2,0
Giảm kali	0,3
Tăng creatinin huyết thanh	0,5
Giảm natri	0,4
Tăng đường huyết	4,4

- Các bất thường xét nghiệm được xếp loại dựa theo bảng phân loại của Hệ thống xếp loại NCIC CTC.

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

- ❖ **Quá liều**
 - Biểu hiện của quá liều cấp tính bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm niêm mạc, kích thích và chảy máu đường tiêu hóa, và suy tủy.
- ❖ **Cách xử trí:**
 - 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 những biến chứng có thể xảy ra.

Trong trường hợp quá liều hoặc trẻ em uống nhầm thuốc, chuyển ngay bệnh nhân đến trung tâm Y tế gần nhất và mang theo toa thuốc này.

ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Bảo quản thuốc ở nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Nhà máy sản xuất:

**Chi Nhánh CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHONG PHÚ
NHÀ MÁY SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM USARICHPHARM
Lô 12, đường số 8, KCN Tân tạo, Q.Bình tân, TPHCM, VIỆT NAM**

Công ty đăng ký:

**CÔNG TY TNHH SHINE PHARMA (Shine pharma Co., Ltd)
3/38/40 Thành Thái, P.14, Quận 10, TPHCM, VIỆT NAM**

Ngày 13 tháng 7 năm 2013

Duyệt



**PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh**



DS. Hồ Vinh Hiến