

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Ngày 04 tháng 09 năm 2025

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Bidicabin 500

THUỐC ĐỘC

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức thuốc: Cho 1 viên nén bao phim:

- Thành phần hoạt chất: Capecitabine.....500 mg

- Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, croscarmellose sodium, hypromellose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, talc, titanium dioxide, red iron oxide, yellow iron oxide.

2. Dạng bào chế:

2.1. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

2.2. Mô tả dạng bào chế: Viên nén dài bao phim màu hồng, hai mặt viên trơn nhẵn, viên nhẵn màu trắng hoặc gần như trắng.

3. Chỉ định:

Ung thư vú

Bidicabin 500 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. Bidicabin 500 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.

Ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng

Bidicabin 500 được chỉ định điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III (giai đoạn Duke C) sau phẫu thuật.

Bidicabin 500 được chỉ định điều trị cho những bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

Ung thư dạ dày-thực quản

Bidicabin 500 phối hợp với hợp chất platin được chỉ định điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư thực quản-dạ dày tiến triển.

4. Liều dùng và cách dùng:

4.1. Liều dùng

Capecitabine chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm trong lĩnh vực hóa trị liệu ung thư. Theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân trong chu kỳ đầu tiên sử dụng thuốc.

Liều chuẩn

Đơn trị

Ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng và ung thư vú

Liều đơn trị được khuyến cáo của Bidicabin 500 là 1250 mg/m² dùng hai lần mỗi ngày (sáng và tối; tương đương với 2500 mg/m² tổng liều mỗi ngày) trong 14 ngày sau đó là 7 ngày nghỉ thuốc.

Trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III, nên điều trị tổng cộng 6 tháng.

Điều trị kết hợp

Ung thư vú

Trong trường hợp phối hợp với docetaxel, liều khởi đầu khuyến cáo của capecitabine để điều trị ung thư vú di căn là 1250 mg/m² hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó là một tuần nghỉ, phối hợp với docetaxel 75 mg/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 Bidicabin 500 phối hợp với docetaxel.

Ung thư dạ dày- thực quản và ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng

Trong trường hợp điều trị phối hợp, nên giảm liều khởi đầu khuyến cáo của capecitabine xuống còn 800 tới 1000 mg/m² dùng hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó 7 ngày nghỉ thuốc, hoặc 625 mg/m² hai lần mỗi ngày khi điều trị liên tục. Khi kết hợp với irinotecan, liều khởi đầu được khuyến cáo là 800 mg/m² hai lần mỗi ngày trong hai tuần, kết hợp với irinotecan 200 mg/m² vào ngày 1, sau đó 7 ngày nghỉ thuốc. Việc bổ sung bevacizumab vào liệu pháp kết hợp không ảnh hưởng đến liều khởi đầu của capecitabine. Đối với bệnh nhân dùng capecitabine/cisplatin, nên bắt đầu dùng các thuốc duy trì nước và thuốc chống nôn trước khi dùng cisplatin (phù hợp với hướng dẫn sử dụng cisplatin). Đối với bệnh nhân đang dùng capecitabine/oxaliplatin, khuyến cáo dùng thuốc chống nôn theo hướng dẫn sử dụng của oxaliplatin.

Ở những bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III, điều trị hỗ trợ được khuyến cáo trong thời gian tổng cộng 6 tháng.

Tính toán liều lượng

Liều Bidicabin 500 được tính theo diện tích bề mặt cơ thể. Bảng sau đây cho thấy cách tính liều chuẩn và giảm liều (xem phần “*Điều chỉnh liều trong quá trình điều trị*”) cho liều khởi đầu capecitabine 1250 mg/m² lẫn 1000 mg/m².

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

	Mức liều 1250 mg/m ² (2 lần mỗi ngày)				
	Đủ liều 1250 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%) 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 liều giảm liều theo diện tích bề mặt cơ thể cho liều khởi đầu capecitabine là 1000 mg/m²

	Mức liều 1000 mg/m ² (2 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%) 750 mg/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 Bidicabin 500 có thể kiểm soát bằng việc điều trị triệu chứng và/hoặc sự thay đổi liều Bidicabin 500 (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 Bidicabin 500 nếu các tác dụng ngoại ý (ADR) 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 Bidicabin 500 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 Bidicabin 500 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 Bidicabin 500 không dùng vì độc tính.

Huyết học: Không nên điều trị Bidicabin 500 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 Bidicabin 500.

Bảng sau cho thấy sự thay đổi liều được khuyến cáo sau khi xuất hiện độc tính với Bidicabin 500.

Bảng 3: Kế hoạch giảm liều capecitabine

Mức độc tính theo NCIC*	Thay đổi liều trong 1 liệu trình điều trị	Chỉnh liều cho liệu trình tiếp theo (% 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 (xem phần 6. *Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc*).

Điều trị kết hợp

Điều chỉnh liều của Bidicabin 500 do độc tính khi Bidicabin 500 kết hợp với các thuốc khác nên dựa theo Bảng 3 phía trên cho Bidicabin 500 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 Bidicabin 500 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 Bidicabin 500 (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 Bidicabin 500 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 Bidicabin 500 có thể được bắt đầu lại nếu có các yêu cầu để việc dùng trở lại Bidicabin 500.

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

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của capecitabine ở trẻ em và thiếu niên (dưới 18 tuổi) chưa được thiết lập.

Người già:

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu khi điều trị capecitabine đơn trị. Tuy nhiên các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng có liên quan đến điều trị độ 3 hoặc độ 4 xuất hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên so với những bệnh nhân trẻ hơn.

Khi điều trị capecitabine kết hợp với các thuốc kháng ung thư khác, bệnh nhân lớn tuổi (≥ 65 tuổi) xuất hiện những tác dụng thuốc ngoại ý (ADRs) độ 3 và độ 4 và các tác dụng ngoại ý dẫn đến ngưng điều trị nhiều hơn những bệnh nhân trẻ tuổi. Nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân lớn tuổi.

Khi điều trị capecitabine kết hợp với docetaxel ở những bệnh nhân trên 60 tuổi hoặc hơn, tỉ lệ các tác dụng ngoại ý có liên quan đến điều trị độ 3 hoặc độ 4 và các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng gia tăng. Với những bệnh nhân 60 tuổi hoặc hơn được điều trị phối hợp capecitabine với docetaxel, nên giảm liều khởi đầu của capecitabine xuống còn 75% (950 mg/m² hai lần mỗi ngày). Để tính toán liều lượng, xem Bảng 2.

Nếu không thấy xuất hiện độc tính ở bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên, với liều capecitabine bắt đầu giảm khi kết hợp với docetaxel, có thể tăng liều capecitabine một cách thận trọng lên 1250 mg/m² hai lần mỗi ngày.

Bệnh nhân bị suy thận

Capecitabine chống chỉ định ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút [Cockcroft và Gault] tại thời điểm bắt đầu điều trị). Tỷ lệ phản ứng bất lợi độ 3 hoặc 4 trên bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút ở thời điểm bắt đầu điều trị) tăng so với tổng dân số.

Trên những bệnh nhân bị suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 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 nếu liều ban đầu là 1250 mg/m². Trên những bệnh nhân suy thận trung bình, không cần điều chỉnh liều ban đầu nếu liều ban đầu ở mức 1000mg/m². Trên những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin là 51-80 ml/phút ở thời điểm bắt đầu điều trị) 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 trong thời gian điều trị và sau đó điều chỉnh liều như đã chỉ dẫn ở bảng 3 trên (xem phần *Dược động học ở dân số đặc biệt*). Nên tạm ngừng điều trị Bidicabin 500 nếu độ thanh thải creatinin giảm dưới 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.

Suy 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 (xem phần *Dược động học trong dân số đặc biệt* và phần 6. *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Những bệnh nhân bị suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

4.2. Cách dùng

Nên uống Bidicabin 500 với nước trong vòng 30 phút sau khi ăn. Viên Bidicabin 500 không nên bị nghiền hoặc bẻ. Nếu bệnh nhân không thể nuốt cả viên và viên phải bị nghiền nát hoặc bẻ, điều này nên được thực hiện bởi một chuyên gia được đào tạo về xử lý an toàn các thuốc gây độc tế bào.

4.3. Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng

Hủy bỏ thuốc không sử dụng/hết hạn

Việc thải các dược phẩm ra ngoài môi trường cần được giảm thiểu. Không nên hủy bỏ thuốc thông qua hệ thống xử lý nước thải và chất thải hộ gia đình. Sử dụng “hệ thống thu gom”, nếu có sẵn ở địa phương.

Cần xử lý bằng cách sử dụng các thiết bị và quy trình thích hợp, vì capecitabine là một loại thuốc gây độc tế bào. Bất kỳ sản phẩm thuốc không sử dụng hoặc chất thải phải được hủy bỏ theo các yêu cầu địa phương.

5. Chống chỉ định

Bidicabin 500 được chống chỉ định trên những bệnh nhân được biết là quá mẫn với capecitabine hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Bidicabin 500 được chống chỉ định trên những bệnh nhân có tiền sử các phản ứng nghiêm trọng và không dự đoán trước với fluoropyrimidin hoặc được biết là quá mẫn với fluorouracil.

Bidicabin 500 được chống chỉ định ở những bệnh nhân được chẩn đoán hoàn toàn không có hoạt tính dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (xem phần 6. *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Phụ nữ có thai và cho con bú.

Bệnh nhân giảm bạch cầu, bạch cầu trung tính và tiểu cầu nặng.

Không nên dùng Bidicabin 500 cùng với sorivudin hoặc các chất tương tự có liên quan về mặt hóa học, như là brivudin (xem phần 9. *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Bidicabin 500 được chống chỉ định trên những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child Pugh C).

Bidicabin 500 được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin giảm dưới 30 ml/phút).

Nếu có chống chỉ định của bất kỳ thuốc nào trong điều trị kết hợp, thì không dùng thuốc đó.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Bệnh nhân cần được điều trị bằng Bidicabin 500 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 (xem phần 4. *Liều lượng và cách dùng*).

Các độc tính giới hạn liều dùng

Các độc tính giới hạn liều bao gồm tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, viêm miệng và hội chứng tay chân (phản ứng trên da ở tay chân, vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay-bàn chân). Hầu hết các tác dụng phụ có thể hồi phục và không yêu cầu ngừng điều trị vĩnh viễn, mặc dù có thể cần ngừng thuốc tạm thời hoặc giảm liều.

Tiêu chảy: Bidicabin 500 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 loperamid), bằng các thuốc thích hợp càng sớm càng tốt. Giảm liều nên được áp dụng khi cần thiết (xem phần 4. *Liều lượng 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.

Mất nước có thể gây ra suy thận cấp, đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương trước đó hoặc khi capecitabine được dùng đồng thời với các thuốc đã được biết là có độc tính trên thận. Từ vong do suy thận đã được báo cáo trong những tình huống này, xem phần 10. *Tác dụng không mong muốn*.

Nếu mất nước độ 2 (hoặc cao hơn) xuất hiện, nên ngừng điều trị Bidicabin 500 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 phần 4. *Liều lượng và cách dùng*).

Hội chứng bàn tay-bàn chân

Bidicabin 500 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. Hội chứng bàn tay, bàn chân dai dẳng hoặc nghiêm trọng (từ mức độ 2 trở lên) có thể dẫn đến mất vân tay, điều này làm ảnh hưởng đến việc nhận diện bệnh nhân. Hội chứng bàn tay-bàn chân độ 1 được xác định bởi tê, 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 Bidicabin 500 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 Bidicabin 500 (xem phần 4. *Liều lượng và cách dùng*). Khi sử dụng kết hợp Bidicabin 500 và cisplatin, sử dụng vitamin B6 (pyridoxin) 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.

Có một số bằng chứng cho thấy dextranthenol hiệu quả trong việc dự phòng hội chứng bàn tay-bàn chân ở những bệnh nhân được điều trị bằng capecitabine.

Độc tính tim

Độc tính trên tim mạch ghi nhận được ở capecitabine cũng tương tự độc tính được ghi nhận ở các fluorinated pyrimidin 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. Cẩn thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim nặng, rối loạn nhịp tim hoặc đau thắt ngực.

Tăng hoặc hạ calci máu:



Đã có những báo cáo về tình trạng tăng hoặc giảm calci trong máu trong quá trình điều trị bằng capecitabine. Thận trọng với những bệnh nhân trước đã có tiền sử tăng hoặc hạ calci máu.

Bệnh lý thần kinh trung ương hoặc ngoại vi:

Thận trọng với những bệnh nhân có bệnh lý thần kinh trung ương hoặc ngoại vi, ví dụ: bệnh lý thần kinh hoặc di căn não.

Đái tháo đường và rối loạn điện giải: Thận trọng với những bệnh nhân đái tháo đường và rối loạn điện giải vì những bệnh này có thể bị nặng lên trong khi điều trị capecitabine.

Thuốc chống đông máu coumarin:

Trong một nghiên cứu tương tác liều đơn với warfarin, có sự gia tăng đáng kể AUC trung bình của S-warfarin (+57%). Những kết quả này cho thấy một tương tác, có thể là do capecitabine ức chế isoenzyme cytochrome P450 2C9. Những bệnh nhân dùng đồng thời Bidicabin 500 với thuốc chống đông dạng uống dẫn xuất của coumarin nên được theo dõi chặt chẽ về đáp ứng chống đông của thuốc (INR hoặc thời gian prothrombin) và điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp (xem phần 9. *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Brivudin:

Không nên dùng đồng thời brivudin với capecitabine. Đã có báo cáo về các trường hợp tử vong do tương tác thuốc này. Cần theo dõi ít nhất 4 tuần giữa thời điểm kết thúc điều trị brivudin và thời điểm bắt đầu điều trị capecitabine. Có thể bắt đầu điều trị brivudin 24 giờ sau liều capecitabine cuối cùng. Trong trường hợp vô tình dùng brivudin cho bệnh nhân đang dùng capecitabine, cần thực hiện các biện pháp hiệu quả để giảm độc tính của capecitabine. Khuyến cáo nhập viện ngay lập tức. Cần thực hiện tất cả các biện pháp để ngăn ngừa nhiễm khuẩn toàn thân và mất nước.

Suy gan:

Do không có dữ liệu an toàn và hiệu quả trên những bệnh nhân bị suy gan, việc sử dụng capecitabine nên được theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan từ nhẹ đến trung bình, bất kể có hay không có di căn gan. Nên ngừng dùng capecitabine nếu tăng bilirubin liên quan đến điều trị $> 3,0 \times \text{ULN}$ (trên giới hạn bình thường) hoặc tăng men gan aminotransferase (ALT, AST) liên quan đến điều trị $> 2,5 \times \text{ULN}$. Có thể bắt đầu điều trị lại khi bilirubin giảm xuống $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ hoặc aminotransferase gan giảm xuống $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Suy thận:

Tỷ lệ phản ứng không mong muốn độ 3 hoặc 4 trên bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút) tăng lên so với tổng dân số.

Thiếu hụt dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD):

Hoạt động DPD quyết định tốc độ giáng hóa 5-fluorouracil. Do đó, bệnh nhân bị thiếu hụt DPD có nguy cơ cao bị độc tính liên quan đến fluropyrimidine, bao gồm, ví dụ, viêm miệng, tiêu chảy, viêm niêm mạc, giảm bạch cầu trung tính và độc tính trên thần kinh.

Độc tính do thiếu hụt DPD thường xảy ra trong chu kỳ điều trị đầu tiên hoặc sau khi tăng liều.

Thiếu hụt hoàn toàn DPD

Thiếu hụt DPD hoàn toàn rất hiếm gặp (0,01–0,5% dân số da trắng). Bệnh nhân bị thiếu hụt DPD hoàn toàn có nguy cơ cao bị độc tính đe dọa tính mạng hoặc tử vong và không nên điều trị bằng capecitabine.

Thiếu hụt một phần DPD

Thiếu hụt DPD một phần được ước tính ảnh hưởng đến 3-9% dân số da trắng. Bệnh nhân bị thiếu hụt DPD một phần có nguy cơ cao bị độc tính nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng. Nên cân nhắc giảm liều khởi đầu để hạn chế độc tính này. Cần xem xét việc thiếu hụt DPD cùng với các biện pháp thường quy khác, để giảm liều. Việc giảm liều khởi đầu có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Nếu không có độc tính nghiêm trọng, có thể tăng liều tiếp theo dưới sự theo dõi chặt chẽ.

Sàng lọc thiếu hụt DPD

Khuyến cáo sàng lọc kiểu hình và/hoặc kiểu gen trước khi bắt đầu điều trị capecitabine, mặc dù vẫn chưa chắc chắn về phương pháp sàng lọc tối ưu trước khi điều trị. Nên xem xét các hướng dẫn lâm sàng hiện hành. Suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tăng nồng độ uracil trong máu, với nguy cơ chẩn đoán nhầm thiếu hụt DPD ở bệnh nhân suy thận trung bình. Capecitabine chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng.

Đặc điểm kiểu gen của bệnh thiếu hụt DPD

Sàng lọc trước điều trị các đột biến gen DPYD hiếm gặp trước khi bắt đầu điều trị giúp xác định bệnh nhân bị thiếu hụt DPD.

Bốn biến thể DPYD c.1905+1G>A [còn được gọi là DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T và c.1236G>A/HapB3 có thể dẫn đến tình trạng mất hoàn toàn hoặc giảm hoạt động của enzyme DPD. Các biến thể hiếm gặp khác cũng có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ độc tính nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng.

Một số đột biến đồng hợp tử và dị hợp tử kết hợp ở locus gen DPYD (ví dụ: sự kết hợp của cả bốn biến thể với ít nhất một alen c.1905+1G>A hoặc c.1679T>G) được biết là nguyên nhân gây ra tình trạng mất hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn hoạt động của enzyme DPD.

Bệnh nhân có một số biến thể DPYD dị hợp tử (bao gồm c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T và c.1236G>A/HapB3) đã được chứng minh là có nguy cơ cao bị độc tính nghiêm trọng khi được điều trị bằng fluoropyrimidine.

Tần suất kiểu gen dị hợp tử c.1905+1G>A của gen DPYD ở bệnh nhân da trắng là khoảng 1%, 1,1% đối với biến thể c.2846A>T, 2,6 đến 6,3% đối với biến thể c.1236G>A/HapB3 và 0,07 đến 0,1% đối với biến thể c.1679T>G.

Dữ liệu về tần suất của bốn biến thể DPYD này ở các quần thể khác ngoài người da trắng còn hạn chế. Hiện tại, bốn biến thể DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T và c.1236G>A/HapB3) được coi là hầu như không có trong quần thể người gốc Phi (người Mỹ gốc Phi) hoặc gốc Á.

Đặc điểm kiểu hình của tình trạng thiếu hụt DPD

Để xác định đặc điểm kiểu hình của tình trạng thiếu hụt DPD, khuyến cáo nên đo nồng độ chất nền DPD nội sinh: uracil (U) trong huyết tương trước khi bắt đầu điều trị.

Nồng độ uracil trước điều trị tăng cao có liên quan đến nguy cơ độc tính tăng cao. Mặc dù vẫn chưa chắc chắn về ngưỡng uracil xác định tình trạng thiếu hụt DPD hoàn toàn và một phần, nồng độ uracil huyết thanh ≥ 16 ng/mL và < 150 ng/mL nên được coi là gợi ý tình trạng thiếu hụt DPD một phần và có liên quan đến nguy cơ tăng ngộ độc fluoropyrimidin. Nồng độ uracil huyết thanh ≥ 150 ng/mL nên được coi là gợi ý tình trạng thiếu hụt DPD hoàn toàn và liên quan đến nguy cơ ngộ độc fluoropyrimidin đe dọa tính mạng hoặc tử vong. Nồng độ uracil máu nên được diễn giải thận trọng ở những bệnh nhân suy thận (xem phần "Sàng lọc thiếu hụt DPD" ở trên).

Biến chứng trên mắt:

Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận biến chứng trên mắt như: rối loạn giác mạc và viêm giác mạc, đặc biệt là nếu họ có tiền sử rối loạn mắt. Điều trị các rối loạn về mắt nên được bắt đầu khi xuất hiện các biểu hiện lâm sàng phù hợp.

Phản ứng da nặng:

Capecitabine có thể gây ra các phản ứng da nặng như hội chứng Stevens-Johnson và độc hoại tử biểu bì. Nên ngừng điều trị bằng capecitabine vĩnh viễn ở những bệnh nhân đã từng bị phản ứng da nghiêm trọng trong quá trình điều trị.

Thận trọng với tá dược:

Lactose: Bệnh nhân mắc rối loạn di truyền liên quan đến dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Natri: Thuốc này chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri mỗi viên, nói cách khác về cơ bản là "không chứa natri".

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Không có nghiên cứu nào trên phụ nữ có thai dùng capecitabine; tuy nhiên dựa vào các đặc tính dược học và độc tính, có thể thấy rằng capecitabine 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 fluoropyrimidin. Capecitabine được cho rằng có khả năng gây quái thai ở người. Capecitabine chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Không nên dùng capecitabine trong khi mang thai. Nếu dùng capecitabine 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.

7.2. Thời kỳ cho con bú:

Không biết liệu capecitabine được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Không có nghiên cứu nào được tiến hành để đánh giá tác động của capecitabine lên sự sản xuất sữa hay sự hiện diện của thuốc trong sữa mẹ. Trong một nghiên cứu cho chuột đang cho con bú uống capecitabine liều đơn, một lượng đáng kể các chất chuyển hóa của capecitabine được bài tiết trong sữa. Do khả năng gây hại cho trẻ bú mẹ chưa được biết, nên ngừng cho trẻ bú mẹ trong quá trình điều trị với capecitabine và trong vòng 2 tuần sau liều điều trị cuối cùng.

7.3. Khả năng sinh sản

Dựa trên bằng chứng từ các nghiên cứu trên động vật, capecitabine có thể gây suy giảm khả năng sinh sản ở nữ giới và nam giới trong độ tuổi sinh sản.

Ngừa thai

Đối với nữ: Nên khuyên những phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tránh mang thai trong khi điều trị với capecitabine. Nên sử dụng một biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong vòng 6 tháng sau liều capecitabine cuối cùng. Nếu bệnh nhân mang thai trong khi điều trị với capecitabine, cần giải thích cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Đối với nam: Do những độc tính được phát hiện về di truyền, nên bệnh nhân nam và bạn tình nữ có khả năng sinh sản cần sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong vòng 3 tháng sau liều capecitabine cuối cùng.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Capecitabine ảnh hưởng trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được tư vấn sử dụng thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc nếu họ gặp phải các tác dụng ngoại ý như chóng mặt, mệt mỏi và/hoặc buồn nôn trong khi điều trị với capecitabine (xem phần 10. Tác dụng không mong muốn).

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc

Thuốc chống đông coumarin

Đã ghi nhận các thông số đông máu thay đổi và/hoặc chảy máu ở những bệnh nhân dùng capecitabine 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 capecitabine, và trong một số ít trường hợp, trong một tháng sau khi ngừng capecitabine. Trong một nghiên cứu tương tác lâm sàng, sau khi dùng warfarin liều đơn 20mg, việc điều trị capecitabine làm tăng AUC của S-warfarin khoảng 57% và giá trị INR tăng 91%. Kết quả này cho thấy sự tương tác, có thể là do ức chế hệ thống isoenzym cytochrom P450 2C9 bởi capecitabine. Những bệnh nhân dùng các thuốc chống đông dẫn xuất coumarin cùng với capecitabine 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 lượng thuốc chống đông cho phù hợp (xem phần 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Cơ chất của Cytochrom 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 isoenzym cytochrom P450 2C9. Nên theo dõi cẩn thận khi dùng capecitabine cùng với các thuốc này.

Phenytoin

Nồng độ huyết tương của phenytoin tăng được ghi nhận trong khi dùng capecitabine 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 isoenzym CYP2C9 (xem phần các thuốc chống đông coumarin). Những bệnh nhân dùng phenytoin cùng với capecitabine 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 capecitabine 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 capecitabine cùng với thức ăn.

Thuốc kháng acid

Tác động của hydroxyd nhôm và thuốc kháng acid có chứa magnesi hydroxyd lên được 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).

Acid folinic/acid folic

Một nghiên cứu phối hợp capecitabine và acid folinic đã chỉ ra rằng acid folinic không ảnh hưởng nghiêm trọng lên được động học của capecitabine và các chất chuyển hóa của nó. Tuy nhiên, acid folinic có tác động lên được lực học của capecitabine và độc tính của capecitabine có thể tăng lên bởi acid folic: liều dung nạp tối đa (MTD) của capecitabine điều trị đơn độc khi sử dụng phác đồ không liên tục là 3000 mg/m² mỗi ngày khi sử dụng kết hợp với acid folinic (30mg uống hai lần/ngày). Độc tính gia tăng có thể liên quan khi chuyển đổi từ phác đồ 5-FU/LV sang phác đồ capecitabine. Điều này cũng có thể liên quan với việc bổ sung acid folic do thiếu hụt folat do sự giống nhau giữa acid folinic và acid folic.

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 fluoropyrimidin, có thể nguy hiểm đến tính mạng. Vì vậy, không nên dùng capecitabine với sorivudin hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hóa học, như brivudin (xem phần 5. *Chống chỉ định*). Cần đợi ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị với sorivudin hoặc các thuốc tương tự về mặt hóa học như brivudin trước khi bắt đầu điều trị với capecitabine.

Oxaliplatin

Không có khác biệt có ý nghĩa lâm sàng khi tiếp xúc với capecitabine hoặc các chất chuyển hóa, platin tự do hoặc platin 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.

Allopurinol

Đã quan sát thấy tương tác giữa allopurinol với 5-FU có thể làm giảm hiệu quả của 5-FU. Nên tránh việc sử dụng đồng thời allopurinol với capecitabine.

Interferon alpha

Liều dung nạp tối đa của capecitabine là 2000 mg/m² mỗi ngày khi kết hợp với interferonalpha-2a (3 MIU/m² mỗi ngày) so với 3000 mg/m² mỗi ngày khi sử dụng đơn độc capecitabine.

Xạ trị

Liều dung nạp tối đa của capecitabine điều trị đơn độc khi sử dụng phác đồ không liên tục là 3000 mg/m² mỗi ngày, trong khi đó, khi kết hợp với xạ trị trong điều trị ung thư trực tràng, liều dung nạp tối đa của capecitabine là 2000 mg/m² mỗi ngày bằng cách sử dụng phác đồ liên tục hoặc từ thứ Hai đến thứ Sáu đối với phác đồ 6 tuần xạ trị.

9.2. 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

10. Tác dụng không mong muốn:

10.1. Các thử nghiệm lâm sàng

Các phản ứng thuốc ngoại ý (ADRs) được xem xét bởi nghiên cứu viên có khả năng, có thể là có liên quan xa với việc điều trị với capecitabine đã được ghi nhận từ những nghiên cứu lâm sàng tiến hành với capecitabine đơn trị (trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng, trong ung thư đại tràng di căn và ung thư vú di căn), và những nghiên cứu lâm sàng tiến hành với capecitabine trong điều trị phối hợp với phác đồ hóa trị khác nhau cho các chỉ định khác nhau. Những ADR được nêu ra trong các bảng dưới đây là những ADR có tỷ lệ cao nhất được tổng hợp từ các thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành. Với mỗi nhóm tần suất các ADR được xếp theo mức độ nguy hại giảm dần. Tần suất được chia thành các nhóm, rất thường gặp >10%, thường gặp ≥ 5% tới < 10%, ít gặp 0,1% tới 1%, hiếm gặp 0,01% đến 0,1%, rất hiếm gặp < 0,01%.

Capecitabine đơn trị: Dữ kiện về tính an toàn của capecitabine đơn trị được báo cáo từ những bệnh nhân ung thư đại tràng điều trị hỗ trợ và từ những bệnh nhân điều trị ung thư vú di căn hoặc ung thư đại trực tràng di căn. Dữ kiện an toàn của capecitabine đơn trị thì có thể so sánh bệnh nhân ung thư đại tràng điều trị hỗ trợ với bệnh nhân điều trị ung thư vú di căn và ung thư đại trực tràng di căn. Mức độ của ADRs được xếp loại dựa theo bảng phân loại độc tính Hệ thống xếp loại NCIC CTC.

Bảng 4: Tổng kết những phản ứng ngoại ý liên quan được báo cáo trên những bệnh nhân điều trị đơn trị với capecitabine

Hệ cơ quan	Rất thường gặp Tất cả các cấp độ	Thường gặp Tất cả các cấp độ	Ít gặp Nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng (độ 3-4) hoặc cân nhắc có liên quan	Hiếm gặp/ Rất hiếm gặp (Sau khi thuốc lưu hành)
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 mô tế bào, viêm amidan, viêm họng, nhiễm candida miệng, cúm, viêm dạ dày ruột, nhiễm nấm, nhiễm trùng, áp xe răng	
Khối u lành tính, ác tính và chưa xác định			U mỡ	
Rối loạn máu hệ thống máu và bạch huyết		Giảm bạch cầu, thiếu máu	Sốt giảm bạch cầu, giảm 3 dòng tế bào máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, tăng INR/kéo dài thời gian prothrombin	
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Quá mẫn	Phù mạch (hiếm gặp)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Biếng ăn	Mất nước, giảm cân	Bệnh tiểu đường, hạ kali máu, rối loạn vị giác, suy dinh dưỡng, tăng triglycerid máu	

Rối loạn tâm thần		Mất ngủ, trầm cảm	Trạng thái lú lẫn, cơn hoảng loạn, tâm trạng chán nản, giảm ham muốn	
Rối loạn hệ thống thần kinh		Đau đầu, ngủ lịm, chóng mặt, dị cảm, loạn vị giác	Mất ngôn ngữ, suy giảm trí nhớ, mất điều hòa cơ thể, ngất, rối loạn cân bằng, rối loạn giác quan, bệnh lý thần kinh ngoại biên	Ngộ độc bệnh lý chất trắng não (rất hiếm)
Rối loạn mắt		Tăng chảy nước mắt, viêm kết mạc, kích ứng mắt	Giảm thị lực, nhìn đôi	Hẹp ống lệ đạo (hiếm), rối loạn giác mạc (hiếm), viêm giác mạc đốm (hiếm)
Rối loạn tai và mê đạo			Chóng mặt, đau tai	
Rối loạn tim mạch			Đau thắt ngực không ổn định, đau thắt ngực, thiếu máu cục bộ cơ tim, rung nhĩ, loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, nhịp tim nhanh xoang, đánh trống ngực	Rung thất (hiếm), QT kéo dài (hiếm), xoắn đỉnh (hiếm), nhịp tim chậm (hiếm), co mạch (hiếm)
Rối loạn mạch máu		Viêm tắc tĩnh mạch	Huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp, ban xuất huyết, hạ huyết áp, chứng đỏ bừng, lạnh ngoại vi	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất		Khó thở, chảy máu cam, ho, sổ mũi	Nghẽn mạch phổi, Tràn khí màng phổi, ho ra máu, hen suyễn, khó thở khi gắng sức	
Rối loạn hệ tiêu hóa	Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, viêm miệng, đau bụng	Xuất huyết tiêu hóa, táo bón, đau bụng phần trên, rối loạn tiêu hóa, đầy hơi, khô miệng	Tắc ruột, cổ trướng, viêm ruột, viêm dạ dày, chứng khó nuốt, đau bụng dưới, viêm thực quản, bụng khó chịu, dạ dày trào ngược, bệnh viêm đại tràng, có máu trong phân	
Rối loạn chức năng gan mật		Tăng bilirubin máu, xét nghiệm bất thường chức năng gan	Bệnh vàng da	Suy gan (hiếm), viêm gan ứ mật (hiếm)



Rối loạn da và tổ chức dưới da	Hội chứng bàn tay-bàn chân**	Phát ban, rụng tóc, ban đỏ, khô da, ngứa, nám da, phát ban, da tróc vảy, viêm da, rối loạn sắc tố, rối loạn móng	Bong rộp, da lở loét, phát ban, mày đay, phản ứng với ánh sáng, ban đỏ lòng bàn tay, sưng mắt, xuất huyết, phản ứng trên da nghiêm trọng xảy ra khi sử dụng hóa trị liệu sau khi xạ trị	Lupus ban đỏ (hiếm), phản ứng da nặng như hội chứng Stevens-Johnson và độc hoại tử biểu bì (rất hiếm)
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết		Đau các chi, đau lưng, đau khớp	Sưng khớp, đau xương, đau mắt, cứng cơ xương, cơ bắp suy yếu	
Rối loạn thận và hệ bài tiết			Chứng thận ứ nước, tiểu tiện không kiểm soát, đái ra máu, tiểu đêm, tăng creatinin máu	
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú			Chảy máu âm đạo	
Rối loạn toàn thân và vị trí tiêm thuốc	Mệt mỏi, suy nhược cơ	Sốt, phù ngoại biên, khó chịu, đau ngực	Phù nề, ớn lạnh, cảm cúm, rét run, nhiệt độ cơ thể tăng	

** Dựa trên kinh nghiệm sau khi lưu hành, hội chứng tay chân lâu dài có thể dẫn đến mất dấu vân tay

Capecitabine trong điều trị kết hợp

Những ADR liên quan tới điều trị kết hợp capecitabine với các phác đồ hóa trị khác nhau trong các chỉ định khác nhau dựa trên dữ liệu an toàn từ hơn 3000 bệnh nhân được tổng hợp trong bảng 5 là những ADR mới hoặc xuất hiện với tần suất cao hơn so với đơn trị liệu. Các dữ liệu an toàn giữa các chỉ định và các phác đồ kết hợp là tương đương. Các ADR được đưa vào các nhóm tần suất phù hợp (rất thường gặp hoặc thường gặp) dựa trên các tỷ lệ xuất hiện cao nhất quan sát được qua các thử nghiệm lâm sàng chính.

Các ADR ít gặp được báo cáo trong điều trị capecitabine phối hợp phù hợp với các ADR được báo cáo trong sử dụng capecitabine đơn trị liệu hoặc báo cáo đơn trị liệu với các thuốc kết hợp (trong y văn và/hoặc tóm tắt tương ứng của đặc tính sản phẩm). Một vài ADR cũng thường xuất hiện khi sử dụng hóa trị (như bệnh thần kinh ngoại vi gặp trong sử dụng docetaxel hoặc oxaliplatin) hoặc trong sử dụng bevacizumab (ví dụ như tăng huyết áp), tuy nhiên không loại trừ được sử dụng capecitabine làm các ADR này nặng thêm.

Bảng 5: Tổng hợp các tác dụng ngoại ý liên quan được ghi nhận thêm ở bệnh nhân điều trị capecitabine kết hợp hoặc xuất hiện với tần suất cao hơn so với capecitabine đơn trị

Hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥10%) Tất cả các cấp độ	Thường gặp ≥5% tới <10% Tất cả các cấp độ	Hiếm gặp /Rất hiếm gặp (Sau khi thuốc lưu hành)
Nhiễm trùng và kí sinh trùng		Herpes zoster, nhiễm trùng 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 giảm	Ức chế tủy xương, +sốt giảm bạch cầu trung tính	

	bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Quá mẫn	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Giảm cảm giác ngon miệng	Giảm kali máu, hạ natri máu, hạ magie máu, hạ calci máu, tăng đường huyết	
Rối loạn tâm thần		Rối loạn giấc ngủ, lo lắng	
Rối loạn hệ thống thần kinh	Dị cảm, rối loạn cảm giác, bệnh thần kinh ngoại vi, bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, rối loạn vị giác, nhức đầu	Độc thần kinh, run, đau thần kinh, phản ứng quá mẫn, giảm xúc giác	
Rối loạn về mắt	Tăng chảy nước mắt	Rối loạn thị giác, khô mắt, đau mắt, suy giảm tầm nhìn, mờ mắt	
Rối loạn tai		Ù tai, giảm thính lực	
Rối loạn tim		Rung tâm nhĩ, thiếu máu cục bộ tim, nhồi máu cơ tim	
Rối loạn mạch máu	Phù chi dưới, tăng huyết áp, tắc mạch và huyết khối	Đỏ bừng, hạ huyết áp, tăng huyết áp nghiêm trọng, bóc hóa, viêm tĩnh mạch	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và hệ trung thất	Đau họng, khó chịu trong họng	Nấc cục, đau thanh quản, khó thở	
Rối loạn hệ tiêu hóa	Táo bón, rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết đường tiêu hóa trên, loét miệng, viêm dạ dày, chướng bụng, trào ngược dạ dày, đau miệng, khó nuốt, xuất huyết trực tràng, đau bụng dưới, khó chịu ở miệng, dị cảm miệng, giảm xúc giác, bụng khó chịu	
Rối loạn chức năng gan		Bất thường chức năng gan	
Rối loạn da và tổ chức dưới da	Rụng tóc, rối loạn móng	Đỏ mề hôi, phát ban hồng ban, mày đay, đỏ mề hôi đêm	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ, đau khớp, đau ở các chi	Đau ở xương hàm, co thắt cơ bắp, cứng hàm, suy nhược cơ bắp	
Rối loạn thận và bài tiết		Tiểu ra máu, protein, giảm độ thanh thải creatinin qua thận, tiểu khó	Suy thận cấp thứ phát dẫn đến mất nước (hiếm)
Rối loạn toàn thân	Sốt, yếu, ngủ lịm, không cảm giác được nhiệt	Viêm niêm mạc, đau ở chân tay, đau, ớn lạnh, đau ngực, cúm, sốt, phản ứng liên	



	độ	quan đến tiêm truyền, phản ứng tại vị trí tiêm, đau chỗ tiêm truyền	
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng		Thâm tím	

*Đối với mỗi thuật ngữ, tần số được dựa trên các ADR mọi cấp độ. Đối với thuật ngữ được đánh dấu "+", tần số được dựa trên các ADR độ 3-4. Các ADR được phân loại dựa vào tỷ lệ mắc cao nhất được nhìn thấy trong các thử nghiệm kết hợp chính.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Hội chứng bàn tay-bàn chân:

Khi sử dụng capecitabine với liều 1250 mg/m², uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày, lặp lại mỗi 3 tuần, tỷ lệ gặp hội chứng tay-chân ở mọi mức độ là từ 53 đến 60% trong các nghiên cứu lâm sàng dùng capecitabine đơn trị (bao gồm nghiên cứu trong ung thư đại tràng giai đoạn bổ trợ, ung thư đại trực tràng di căn và ung thư vú), và 63% trong nhóm điều trị kết hợp capecitabine/docetaxel ở bệnh nhân ung thư vú di căn. Khi dùng capecitabine với liều 1000 mg/m², uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày, lặp lại mỗi 3 tuần, tỷ lệ gặp hội chứng tay-chân ở mọi mức độ là 22 đến 30% khi capecitabine được dùng trong phác đồ phối hợp.

Một phân tích gộp từ 14 nghiên cứu lâm sàng, với dữ liệu từ hơn 4700 bệnh nhân được điều trị bằng capecitabine đơn trị hoặc phối hợp với các phác đồ hóa trị khác nhau trên nhiều chỉ định (ung thư đại tràng, đại trực tràng, dạ dày và vú), cho thấy hội chứng tay-chân (mọi mức độ) xảy ra ở 2066 bệnh nhân (43%) với thời gian trung bình xuất hiện là 239 ngày [KTC 95%: 201 – 288] kể từ khi bắt đầu điều trị bằng capecitabine.

Trong tất cả các nghiên cứu tổng hợp, các yếu tố sau có liên quan có ý nghĩa thống kê với việc tăng nguy cơ phát triển hội chứng tay-chân: liều khởi đầu capecitabine cao hơn (tính theo gam), giảm liều tích lũy capecitabine (tính theo 0,1*kg), tăng cường độ liều tương đối trong 6 tuần đầu, thời gian điều trị kéo dài hơn (tính theo tuần), tuổi cao hơn (mỗi 10 năm), giới tính nữ, điểm ECOG nền tốt (0 so với ≥ 1).

Tiêu chảy

Capecitabine có thể gây ra tiêu chảy, được quan sát thấy ở hơn 50% bệnh nhân được điều trị.

Một phân tích gộp từ 14 nghiên cứu lâm sàng với dữ liệu từ hơn 4700 bệnh nhân điều trị bằng capecitabine cho thấy, trong tất cả các nghiên cứu tổng hợp, các yếu tố sau có liên quan có ý nghĩa thống kê với việc tăng nguy cơ xuất hiện tiêu chảy: liều khởi đầu capecitabine cao hơn (tính theo gam), thời gian điều trị kéo dài hơn (tính theo tuần), tuổi cao hơn (mỗi 10 năm) và giới tính nữ. Các yếu tố sau có liên quan có ý nghĩa thống kê với việc giảm nguy cơ xuất hiện tiêu chảy: tăng liều tích lũy capecitabine (tính theo 0,1*kg), tăng cường độ liều tương đối trong 6 tuần đầu.

Độc tính trên tim

Ngoài các tác dụng không mong muốn đã được mô tả trong bảng 4 và 5, các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo với tần suất < 0,1% khi sử dụng capecitabine đơn trị, theo phân tích tổng hợp dữ liệu an toàn từ 7 nghiên cứu lâm sàng trên 949 bệnh nhân (gồm 2 nghiên cứu lâm sàng pha III và 5 nghiên cứu pha II trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn và ung thư vú di căn): bệnh cơ tim (cardiomyopathy), suy tim, đột tử, ngoại tâm thu thất.

Bệnh não

Ngoài các tác dụng không mong muốn đã được mô tả trong bảng 4 và 5, theo phân tích dữ liệu an toàn tổng hợp từ 7 nghiên cứu lâm sàng nêu trên, bệnh não cũng đã được ghi nhận có liên quan đến việc sử dụng capecitabine đơn trị với tần suất < 0,1%.

Tiếp xúc với viên capecitabine bị nghiền nát hoặc bị cắt, các tác dụng ngoại ý

Trong trường hợp tiếp xúc với viên capecitabine bị nghiền nát hoặc bị cắt, các tác dụng ngoại ý sau đây đã được báo cáo: kích ứng mắt, sưng mắt, phát ban da, nhức đầu, dị cảm, tiêu chảy, buồn nôn, kích ứng dạ dày, và nôn.

Quản thể đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi

Phân tích dữ liệu an toàn trên bệnh nhân ≥ 60 tuổi được điều trị bằng capecitabine đơn trị và phân tích ở bệnh nhân được điều trị phối hợp capecitabine/docetaxel cho thấy tỷ lệ tác dụng không mong muốn (ADR) độ 3 và 4 cũng như các biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan đến điều trị tăng lên, so với nhóm bệnh nhân < 60 tuổi. Bệnh nhân ≥ 60 tuổi điều trị phối hợp capecitabine/docetaxel cũng có tỷ lệ ngừng điều trị sớm do tác dụng không mong muốn cao hơn, so với nhóm < 60 tuổi.

Kết quả từ một phân tích gộp 14 nghiên cứu lâm sàng với dữ liệu của hơn 4700 bệnh nhân điều trị bằng capecitabine cho thấy, trong tất cả các nghiên cứu kết hợp, tuổi tác tăng lên (mỗi 10 năm) có liên quan có ý nghĩa thống kê đến việc tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng bàn tay – bàn chân và tiêu chảy, giảm nguy cơ xuất hiện tình trạng giảm bạch cầu trung tính.

Giới tính

Kết quả từ một phân tích gộp 14 nghiên cứu lâm sàng với dữ liệu của hơn 4700 bệnh nhân điều trị bằng capecitabine cho thấy, trong tất cả các nghiên cứu tổng hợp, giới tính nữ có liên quan có ý nghĩa thống kê với việc tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng tay–chân và tiêu chảy, giảm nguy cơ xuất hiện giảm bạch cầu trung tính.

Suy thận

Phân tích dữ liệu an toàn trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng được điều trị bằng capecitabine đơn trị, có suy thận trước điều trị, cho thấy tỷ lệ tác dụng không mong muốn độ 3 và 4 liên quan đến điều trị cao hơn so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (36% ở bệnh nhân không suy thận ($n = 268$), 41% ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($n = 257$) và 54% ở bệnh nhân suy thận trung bình ($n = 59$)). Ở bệnh nhân suy thận trung bình, tỷ lệ giảm liều cao hơn (44%) so với 33% ở bệnh nhân không suy thận và 32% ở bệnh nhân suy thận nhẹ, cũng như tăng tỷ lệ ngừng điều trị sớm (21% ngừng trong hai chu kỳ đầu) so với 5% ở bệnh nhân không suy thận và 8% ở bệnh nhân suy thận nhẹ.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. 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.

11.2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

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.

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kim tế bào

Mã ATC: L01BC06

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Capecitabine là một fluoropyrimidin carbamat, không có độc tính tế bào trực tiếp và hoạt động như một tiền chất đường uống của chất có hoạt tính gây độc tế bào là 5-fluorouracil (5-FU). Quá trình hoạt hóa capecitabine diễn ra qua nhiều bước enzym (xem mục 5.2). Enzym tham gia trong bước chuyển hóa cuối cùng thành 5-FU là thymidin phosphorylase (ThyPase), có mặt trong mô u và cũng hiện diện ở các mô lành nhưng thường ở mức độ thấp hơn. Trong các mô hình cấy ghép khối u người trên động vật (xenograft), capecitabine cho thấy tác dụng hiệp đồng khi phối hợp với docetaxel, tác dụng này được cho là có liên quan đến sự tăng điều hòa thymidine phosphorylase dưới tác động của docetaxel.

Chuyển hóa của 5-FU dường như gây ức chế con đường đồng hóa bằng cách chặn quá trình methyl hóa acid deoxyuridylic thành acid thymidylic, từ đó cản trở sự tổng hợp DNA. Sự gắn kết của 5-FU cũng dẫn đến ức chế tổng hợp RNA và protein. Vì DNA và RNA là các thành phần thiết yếu cho quá trình phân chia và tăng trưởng tế bào, nên 5-FU có thể phát huy tác dụng thông qua việc gây thiếu hụt thymidin, từ đó tạo ra sự mất cân bằng tăng trưởng và dẫn đến chết tế bào. Tác động của sự thiếu hụt DNA và RNA này mạnh hơn ở những tế bào có tốc độ tăng sinh nhanh và chuyển hóa 5-FU mạnh.

Ung thư đại tràng và ung thư đại trực tràng

Capecitabine đơn trị liệu trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng

Dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng pha III (nghiên cứu X-ACT; M66001), đa trung tâm, ngẫu nhiên, đối chứng, trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III (Dukes C) ủng hộ việc sử dụng capecitabine trong điều trị hỗ trợ. Tổng cộng 1987 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng capecitabine ($1250 \text{ mg/m}^2 \times 2 \text{ lần/ngày}$ trong 2 tuần, sau đó nghỉ 1 tuần, chu kỳ 3 tuần được lặp lại trong 24 tuần) hoặc phác đồ 5-FU kết hợp leucovorin (LV) (phác đồ Mayo Clinic: $20 \text{ mg/m}^2 \text{ leucovorin IV}$, tiếp theo là $425 \text{ mg/m}^2 \text{ 5-FU}$ truyền tĩnh mạch nhanh, các ngày 1 đến 5, mỗi 28 ngày, trong 24 tuần). Capecitabine cho thấy ít nhất tương đương với 5-FU/LV đường IV về thời gian sống thêm không bệnh trong phân tích quần thể theo phác đồ (tỷ lệ nguy cơ 0,92; khoảng tin cậy 95%: 0,80 – 1,06). Trong toàn bộ quần thể ngẫu nhiên, các xét nghiệm thống kê so sánh capecitabine so với 5-FU/LV về thời gian sống thêm không mắc bệnh và thời gian sống thêm tổng thể cho thấy tỷ lệ nguy cơ lần lượt là 0,88 (khoảng tin cậy 95%: 0,77-1,01; $p = 0,068$) và 0,86 (khoảng tin cậy 95%: 0,74-1,01; $p = 0,060$).

Thời gian theo dõi trung vị tại thời điểm phân tích là 6,9 năm. Ưu thế của capecitabine so với 5-FU bolus/LV đã được chứng minh trong phân tích Cox đa biến định trước. Các yếu tố được xác định trong kế hoạch phân tích thống kê và đưa vào mô hình bao gồm: tuổi, khoảng thời gian giữa phẫu thuật và ngẫu nhiên, giới tính, nồng độ CEA (kháng nguyên ung thư phôi – carcinoembryonic antigen) tại thời điểm ban đầu, tình trạng hạch lympho tại thời điểm ban đầu và quốc gia. Trong toàn bộ quần thể ngẫu nhiên, capecitabine cho thấy vượt trội so với 5-FU/LV cả về thời gian sống thêm không bệnh (tỷ lệ nguy cơ 0,849; khoảng tin cậy 95%: 0,739 – 0,976; $p = 0,0212$), thời gian sống toàn bộ (tỷ lệ nguy cơ 0,828; khoảng tin cậy 95%: 0,705 – 0,971; $p = 0,0203$).

Điều trị kết hợp trong ung thư đại tràng (điều trị hỗ trợ)

Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng pha III (nghiên cứu NO16968), đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III (Dukes C), ủng hộ việc sử dụng capecitabine phối hợp với oxaliplatin (phác đồ XELOX) trong điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư đại tràng. Trong nghiên cứu này, 944 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên và điều trị theo chu kỳ 3 tuần với capecitabine trong 24 tuần ($1000 \text{ mg/m}^2 \times 2 \text{ lần/ngày}$ trong 2 tuần, tiếp theo là 1 tuần nghỉ) phối hợp với oxaliplatin (130 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong hơn 2 giờ vào ngày 1 của mỗi chu kỳ 3 tuần); 942 bệnh nhân khác được phân nhóm ngẫu nhiên và điều trị bằng 5-fluorouracil (5-FU) bolus phối hợp với leucovorin.

Trong phân tích chính về thời gian sống không bệnh trên quần thể theo nguyên tắc điều trị, phác đồ XELOX được chứng minh có hiệu quả vượt trội so với 5-FU/LV (tỷ lệ nguy cơ = 0,80; khoảng tin cậy 95%: 0,69 - 0,93; $p = 0,0045$). Tỷ lệ sống không bệnh trong 3 năm là 71% đối với XELOX so với 67% đối với 5-FU/LV. Phân tích về tỷ lệ sống không tái phát, một tiêu chí đánh giá thứ cấp, củng cố các kết quả trên với tỷ lệ nguy cơ là 0,78 (khoảng tin cậy 95%: 0,67 – 0,92; $p = 0,0024$) đối với XELOX so với 5-FU/LV. XELOX cho thấy xu hướng cải thiện về sống sót tổng thể cao hơn với tỷ lệ nguy cơ là 0,87 (khoảng tin cậy 95%: 0,72 – 1,05; $p = 0,1486$), tương ứng với việc giảm 13% nguy cơ tử vong. Tỷ lệ sống sót tổng thể tại thời điểm 5 năm là 78% đối với XELOX so với 74% đối với 5-FU/LV. Dữ liệu về hiệu quả được dựa trên thời gian theo dõi trung vị là 59 tháng đối với tỷ lệ sống sót tổng thể và 57 tháng đối với thời gian sống sót không bệnh. Trong quần thể theo nguyên tắc điều trị, tỷ lệ bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu do biến cố bất lợi cao hơn ở nhánh điều trị kết hợp XELOX (21%) so với nhánh đơn trị 5-FU/LV (9%).

Capecitabine đơn trị trong ung thư đại trực tràng di căn

Kết quả từ hai thử nghiệm lâm sàng pha III (SO14695; SO14796) có thiết kế giống nhau, đa trung tâm, ngẫu nhiên, đối chứng, ủng hộ việc sử dụng capecitabine trong điều trị hàng đầu ung thư đại trực tràng di căn. Trong các thử nghiệm này, 603 bệnh nhân được ngẫu nhiên vào nhánh điều trị bằng capecitabine (1250 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 1 tuần ngừng thuốc, được xem là một chu kỳ 3 tuần). 604 bệnh nhân được ngẫu nhiên vào nhánh điều trị bằng 5-FU kết hợp leucovorin (phác đồ Mayo: leucovorin 20 mg/m² tiêm tĩnh mạch, tiếp theo là 5-FU 425 mg/m² bolus tĩnh mạch, ngày 1 đến ngày 5, mỗi 28 ngày).

Tỷ lệ đáp ứng khách quan tổng thể trong toàn bộ quần thể ngẫu nhiên (đánh giá bởi nhà nghiên cứu) là 25,7% (capecitabine) so với 16,7% (phác đồ Mayo); $p < 0,0002$. Thời gian tiến triển bệnh trung bình là 140 ngày (capecitabine) so với 144 ngày (phác đồ Mayo). Thời gian sống thêm tổng thể trung bình là 392 ngày (capecitabine) so với 391 ngày (phác đồ Mayo). Hiện tại, chưa có dữ liệu so sánh capecitabine đơn trị trong ung thư đại trực tràng với các phác đồ phối hợp ở hàng điều trị đầu tay.

Điều trị phối hợp hàng đầu trong ung thư đại trực tràng di căn

Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng pha III (NO16966), đa trung tâm, ngẫu nhiên, đối chứng, ủng hộ việc sử dụng capecitabine phối hợp với oxaliplatin đơn thuần hoặc kết hợp thêm bevacizumab trong điều trị hàng đầu ung thư đại trực tràng di căn.

Nghiên cứu gồm hai giai đoạn: giai đoạn ban đầu gồm 2 nhóm, trong đó 634 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào hai nhánh điều trị (XELOX hoặc FOLFOX-4); sau đó là giai đoạn theo thiết kế nhân tố 2x2, trong đó 1401 bệnh nhân được ngẫu nhiên vào bốn nhánh điều trị: XELOX + giả dược, FOLFOX-4 + giả dược, XELOX + bevacizumab, và FOLFOX-4 + bevacizumab. (Xem Bảng 6 để biết chi tiết các phác đồ điều trị).

Bảng 6. Các phác đồ điều trị trong nghiên cứu NO16966

	Điều trị	Liều ban đầu	Lịch
FOLFOX-4 hoặc FOLFOX-4+ Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² tĩnh mạch 2 giờ	Oxaliplatin vào ngày 1, mỗi 14 ngày
	Leucovorin	200 mg/m ² tĩnh mạch 2 giờ	Leucovorin vào ngày 1 và 2, mỗi 14 ngày
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² bolus tĩnh mạch, tiếp theo là 600 mg/m ² tĩnh mạch 22 giờ	5-fluorouracil tiêm/truyền tĩnh mạch, vào ngày 1 và 2, mỗi 14 ngày
	Giả dược hoặc Bevacizumab	5 mg/kg tĩnh mạch 30-90 phút	Ngày 1, trước FOLFOX-4, mỗi 14 ngày
XELOX hoặc XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² tĩnh mạch 2 giờ	Oxaliplatin vào ngày 1, mỗi 3 tuần
	Capecitabine	1000 mg/m ² uống 2 lần mỗi ngày	Capecitabine uống 2 lần/ngày trong 14 ngày (sau đó nghỉ 7 ngày)
	Giả dược hoặc Bevacizumab	7,5 mg/kg tĩnh mạch 30-90 phút	Ngày 1, trước XELOX và mỗi 3 tuần
5-Fluorouracil: Truyền tĩnh mạch nhanh ngay sau khi truyền leucovorin			

Nhìn chung, tính không kém hiệu quả của các nhánh điều trị có chứa XELOX so với các nhóm có chứa FOLFOX-4 đã được chứng minh về thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trong quần thể bệnh nhân đủ điều kiện và trong quần thể theo nguyên tắc điều trị (xem Bảng 7). Các kết quả này cho thấy XELOX tương đương với FOLFOX-4 về thời gian sống thêm toàn bộ (xem Bảng 7).

So sánh giữa XELOX phối hợp với bevacizumab và FOLFOX-4 phối hợp với bevacizumab là một phân tích thăm dò được xác định trước. Trong so sánh phân nhóm điều trị này, XELOX phối hợp với bevacizumab cho kết quả tương tự FOLFOX-4 phối hợp với

bevacizumab về thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (tỷ số nguy cơ 1,01; khoảng tin cậy 97,5%: 0,84 – 1,22).

Thời gian theo dõi trung bình tại thời điểm phân tích chính trong quần thể theo nguyên tắc điều trị là 1,5 năm; dữ liệu từ các phân tích được thực hiện sau một năm theo dõi bổ sung cũng được trình bày trong Bảng 7. Tuy nhiên, các kết quả về PFS và thời gian sống thêm toàn bộ không được xác nhận khi phân tích PFS “dưới điều trị”: tỷ số nguy cơ của XELOX so với FOLFOX-4 là 1,24 với khoảng tin cậy 97,5% từ 1,07 – 1,44.

Mặc dù các phân tích độ nhạy cho thấy sự khác biệt về phác đồ dùng thuốc cũng như thời điểm đánh giá khối u có ảnh hưởng đến phân tích PFS “dưới điều trị”, nhưng không có lời giải thích nào khác được đưa ra.

Bảng 7. Kết quả chính liên quan đến hiệu quả theo phân tích không kém hiệu quả trong nghiên cứu NO16966

PHÂN TÍCH CHÍNH			
XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (EPP * : N = 967 ; ITT** : N = 1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (EPP * : N = 937 ; ITT** : N= 1017)	
Quần thể	Thời gian trung bình cho sự kiện (ngày)		Tỷ số nguy cơ (KTC 97,5%)
Thông số: Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh			
PPE	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Thông số: Thời gian sống thêm toàn bộ			
PPE	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
THEO DÕI THÊM MỘT NĂM			
Quần thể	Thời gian trung bình cho sự kiện (ngày)		Tỷ số nguy cơ (KTC 97,5%)
Thông số: Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh			
PPE	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Thông số: Thời gian sống thêm toàn bộ			
PPE	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*PPE: quần thể bệnh nhân đủ điều kiện

**ITT: quần thể theo nguyên tắc điều trị

Hiệu quả của việc sử dụng capecitabine với liều khởi đầu 1000 mg/m² trong 2 tuần, lặp lại mỗi 3 tuần, phối hợp với irinotecan trong điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã được đánh giá trong một nghiên cứu pha III (CAIRO), ngẫu nhiên và có đối chứng. Tổng cộng 820 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận điều trị theo phác đồ tuần tự (n=410) hoặc phác đồ phối hợp (n=410). Phác đồ tuần tự bao gồm: điều trị bước một bằng capecitabine (1250 mg/m², uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày), điều trị bước hai bằng irinotecan (350 mg/m², ngày 1), điều trị bước ba bằng capecitabine (1000 mg/m², uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày) phối hợp với oxaliplatin (130 mg/m², ngày 1).

Phác đồ phối hợp bao gồm: điều trị bước một bằng capecitabine (1000 mg/m², uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày) phối hợp với irinotecan (250 mg/m², ngày 1) (XELIRI), điều trị bước hai bằng capecitabine (1000 mg/m², uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày) phối hợp với oxaliplatin (130 mg/m², ngày 1).

Tất cả các chu kỳ điều trị được tiến hành với khoảng cách 3 tuần. Trong điều trị bước một, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình trong quần thể theo nguyên tắc điều trị

là 5,8 tháng (khoảng tin cậy 95%: 5,1 – 6,2 tháng) đối với capecitabine đơn trị và 7,8 tháng (khoảng tin cậy 95%: 7,0 – 8,3 tháng; $p=0,0002$) đối với XELIRI. Tuy nhiên, điều này đi kèm với sự gia tăng tỷ lệ độc tính trên đường tiêu hóa và giảm bạch cầu trung tính trong điều trị bước một với XELIRI (tương ứng 26% với XELIRI và 11% với capecitabine đơn trị bước một).

XELIRI đã được so sánh với 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) trong ba nghiên cứu ngẫu nhiên trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. Phác đồ XELIRI bao gồm capecitabine 1000 mg/m², uống hai lần mỗi ngày từ ngày 1 đến ngày 14 của chu kỳ 3 tuần, và irinotecan 250 mg/m² vào ngày 1. Trong nghiên cứu lớn nhất (BICC-C), bệnh nhân được phân ngẫu nhiên điều trị mở với FOLFIRI (n=144), 5-FU bolus (mIFL) (n=145) hoặc XELIRI (n=141), đồng thời được phân ngẫu nhiên mù đôi để nhận celecoxib hoặc giả dược.

Kết quả cho thấy PFS trung bình là 7,6 tháng đối với FOLFIRI, 5,9 tháng đối với mIFL ($p=0,004$ so với FOLFIRI) và 5,8 tháng đối với XELIRI ($p=0,015$). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 23,1 tháng đối với FOLFIRI, 17,6 tháng đối với mIFL ($p=0,09$) và 18,9 tháng đối với XELIRI ($p=0,27$). Sự gia tăng độc tính đường tiêu hóa được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng XELIRI so với bệnh nhân điều trị bằng FOLFIRI (tương ứng 48% tiêu chảy với XELIRI và 14% với FOLFIRI).

Trong nghiên cứu EORTC, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để điều trị nhẵn mở với FOLFIRI (n=41) hoặc XELIRI (n=44), đồng thời được phân ngẫu nhiên mù đôi để nhận celecoxib hoặc giả dược. Kết quả cho thấy PFS trung bình và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ngắn hơn với XELIRI so với FOLFIRI (PFS: 5,9 so với 9,6 tháng; OS: 14,8 so với 19,9 tháng). Ngoài ra, tỷ lệ tiêu chảy cao bất thường đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng XELIRI (41% với XELIRI so với 5,1% với FOLFIRI).

Trong nghiên cứu được công bố bởi Skov và cộng sự, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận FOLFIRI hoặc XELIRI. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 49% ở nhánh XELIRI và 48% ở nhánh FOLFIRI ($p=0,76$). Khi kết thúc điều trị, 37% bệnh nhân ở nhánh XELIRI và 26% bệnh nhân ở nhánh FOLFIRI không còn dấu hiệu bệnh ($p=0,56$). Độc tính nhìn chung tương tự giữa hai phác đồ, ngoại trừ giảm bạch cầu trung tính, được ghi nhận thường xuyên hơn ở bệnh nhân điều trị bằng FOLFIRI.

Montagnani và cộng sự đã sử dụng kết quả của ba nghiên cứu trên để tiến hành một phân tích gộp các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh các phác đồ FOLFIRI và XELIRI trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn. Kết quả cho thấy FOLFIRI làm giảm đáng kể nguy cơ tiến triển (tỷ số nguy cơ=0,76; khoảng tin cậy 95%: 0,62 – 0,95; $p<0,01$), một phần do khả năng dung nạp kém của các phác đồ XELIRI đã được sử dụng.

Dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên (Souglakos và cộng sự, 2012) so sánh FOLFIRI + bevacizumab với XELIRI + bevacizumab cho thấy không có khác biệt đáng kể về PFS hoặc OS giữa hai phác đồ. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận FOLFIRI + bevacizumab (nhánh A, n=167) hoặc XELIRI + bevacizumab (nhánh B, n=166). Trong nhánh B, phác đồ XELIRI bao gồm capecitabine 1000 mg/m² hai lần mỗi ngày trong 14 ngày và irinotecan 250 mg/m² vào ngày 1. Kết quả cho thấy đối với XELIRI+bevacizumab và FOLFIRI+bevacizumab, tương ứng: PFS trung bình là 10,0 tháng và 8,9 tháng ($p=0,64$), OS trung bình là 25,7 tháng và 27,5 tháng ($p=0,55$), tỷ lệ đáp ứng là 45,5% và 39,8% ($p=0,32$).

Tuy nhiên, tỷ lệ mắc tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính có sốt và hội chứng tay–chân cao hơn đáng kể ở bệnh nhân điều trị bằng XELIRI+bevacizumab so với FOLFIRI + bevacizumab, kéo theo sự gia tăng đáng kể việc trì hoãn chu kỳ, giảm liều và ngừng điều trị.

Dữ liệu từ một nghiên cứu pha II (AIO KRK 0604), đa trung tâm, ngẫu nhiên và có đối chứng, ủng hộ việc sử dụng capecitabine với liều khởi đầu 800 mg/m² trong 2 tuần, lặp lại mỗi 3 tuần, phối hợp với irinotecan và bevacizumab trong điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. Tổng cộng 120 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận phác đồ XELIRI biến đổi, bao gồm capecitabine (800 mg/m², uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày, sau đó nghỉ 7 ngày), irinotecan (200 mg/m² truyền tĩnh mạch 30 phút vào ngày 1, lặp lại mỗi 3 tuần) và bevacizumab (7,5 mg/kg truyền tĩnh mạch 30–90 phút vào ngày 1, lặp lại mỗi 3

tuần). 127 bệnh nhân khác được phân ngẫu nhiên để nhận phác đồ capecitabine (1000 mg/m², uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày, sau đó nghỉ 7 ngày), oxaliplatin (130 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ vào ngày 1, lặp lại mỗi 3 tuần) và bevacizumab (7,5 mg/kg truyền tĩnh mạch 30–90 phút vào ngày 1, lặp lại mỗi 3 tuần).

Bảng dưới đây trình bày kết quả đáp ứng sau thời gian theo dõi trung bình của quần thể nghiên cứu là 26,2 tháng.

Bảng 8: Kết quả chính liên quan đến hiệu quả của nghiên cứu AIO KRK

	XELOX + bevacizumab (ITT: N = 127)	XELIRI+ bevacizumab điều chỉnh (ITT: N = 120)	Tỷ số nguy cơ Khoảng tin cậy 95% Giá trị P
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển sau 6 tháng			
ITT	76%	84%	-
Khoảng tin cậy 95%	69 - 84%	77 - 90%	
Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình			
ITT	10,4 tháng	12,1 tháng	0,93
Khoảng tin cậy 95%	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 P = 0,30
Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình			
ITT	24,4 tháng	25,5 tháng	0,90
Khoảng tin cậy 95%	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 P = 0,45

Liệu pháp phối hợp bậc hai cho ung thư đại trực tràng di căn

Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng (NO16967) ủng hộ việc sử dụng capecitabine phối hợp với oxaliplatin như một liệu pháp bậc hai cho ung thư đại trực tràng di căn. Trong nghiên cứu này, 627 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, đã được điều trị bậc một bằng irinotecan kết hợp với phác đồ chứa fluoropyrimidine, được phân ngẫu nhiên để nhận XELOX hoặc FOLFOX-4.

Để biết thêm chi tiết về liệu dùng XELOX và FOLFOX-4 (không phối hợp với giả được hoặc bevacizumab), tham khảo Bảng 6. Sự không kém hiệu quả của XELOX so với FOLFOX-4 đã được chứng minh về thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trong cả quần thể theo phác đồ và quần thể theo nguyên tắc điều trị (xem Bảng 9). Các kết quả cho thấy XELOX tương đương với FOLFOX-4 về thời gian sống thêm toàn bộ (xem Bảng 9). Thời gian theo dõi trung vị tại thời điểm phân tích chính trong quần thể theo nguyên tắc điều trị là 2,1 năm; dữ liệu từ các phân tích thực hiện sau sáu tháng theo dõi bổ sung cũng được trình bày trong Bảng 9.

Bảng 9. Kết quả chính về hiệu quả theo phân tích không kém hiệu quả trong nghiên cứu NO16967

PHÂN TÍCH CHÍNH			
XELOX (PPP*: N=251; ITT** : N = 313)		FOLFOX-4 (PPP* : N = 252 ; ITT** : N = 314)	
Quần thể	Thời gian trung bình cho sự kiện (ngày)		Tỷ số nguy cơ Khoảng tin cậy 95%
Thông số: Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Thông số: Thời gian sống thêm toàn bộ			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)

ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
THEO DÕI THÊM 6 THÁNG			
Quần thể	Thời gian trung bình cho sự kiện (ngày)		Tỷ số nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)
Thông số: Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Thông số: Thời gian sống thêm toàn bộ			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPE: quần thể bệnh nhân đủ điều kiện

**ITT: quần thể theo nguyên tắc điều trị

Ung thư dạ dày tiến triển

Dữ liệu từ một nghiên cứu pha III (ML17032), đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng đã ủng hộ việc sử dụng capecitabine trong điều trị đầu tay ung thư dạ dày tiến triển. Trong thử nghiệm này, 160 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận capecitabine (1000 mg/m², uống 2 lần/ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 7 ngày nghỉ thuốc) kết hợp với cisplatin (80 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, mỗi 3 tuần). 156 bệnh nhân khác được phân ngẫu nhiên để nhận 5-FU (800 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục các ngày 1 đến 5, mỗi 3 tuần) kết hợp với cisplatin (80 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1, mỗi 3 tuần).

Trong phân tích theo phác đồ, thời gian sống không tiến triển (PFS) của nhóm capecitabine + cisplatin không thua kém so với nhóm 5-FU + cisplatin (tỷ số nguy cơ = 0,8; khoảng tin cậy 95%: 0,63 – 1,04). PFS trung bình là 5,6 tháng (capecitabine + cisplatin) so với 5,0 tháng (5-FU + cisplatin). Tỷ số nguy cơ của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) tương tự như tỷ số nguy cơ của PFS (tỷ số nguy cơ = 0,85; khoảng tin cậy 95%: 0,64 – 1,13). OS trung bình là 10,5 tháng (capecitabine + cisplatin) so với 9,3 tháng (5-FU + cisplatin).

Dữ liệu từ một nghiên cứu giai đoạn III, ngẫu nhiên, đa trung tâm so sánh capecitabine với 5-FU và oxaliplatin với cisplatin ở bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển đã củng cố việc sử dụng capecitabine trong điều trị hàng đầu ung thư dạ dày tiến triển (nghiên cứu REAL-2). Trong nghiên cứu này, 1002 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo thiết kế nhân tố 2x2 vào một trong bốn nhóm điều trị sau:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² tiêm bolus ngày 1, mỗi 3 tuần), cisplatin (60 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1, mỗi 3 tuần), và 5-FU (200 mg/m²/ngày, truyền liên tục qua đường trung tâm).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² tiêm bolus ngày 1, mỗi 3 tuần), cisplatin (60 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1, mỗi 3 tuần), và capecitabine (625 mg/m² uống, 2 lần/ngày liên tục).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² tiêm bolus ngày 1, mỗi 3 tuần), oxaliplatin (130 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1, mỗi 3 tuần), và 5-FU (200 mg/m²/ngày, truyền liên tục qua đường trung tâm).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² tiêm bolus ngày 1, mỗi 3 tuần), oxaliplatin (130 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ngày 1, mỗi 3 tuần), và capecitabine (625 mg/m² uống, 2 lần/ngày liên tục).

Các phân tích hiệu quả chính trên quần thể theo phác đồ cho thấy tính không thua kém (non-inferiority) của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) đối với các phác đồ chứa capecitabine so với các phác đồ chứa 5-FU (tỷ số nguy cơ = 0,86; khoảng tin cậy 95%: 0,8 – 0,99), và đối với các phác đồ chứa oxaliplatin so với các phác đồ chứa cisplatin (tỷ số nguy cơ = 0,92; khoảng tin cậy 95%: 0,80 – 1,1). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 10,9 tháng với các phác đồ chứa capecitabine so với 9,6 tháng với các phác đồ chứa 5-FU. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 10,0 tháng với các phác đồ chứa cisplatin so với 10,4 tháng với các phác đồ chứa oxaliplatin.

Capecitabine cũng đã được sử dụng kết hợp với oxaliplatin trong điều trị ung thư dạ dày tiến triển. Các nghiên cứu với capecitabine đơn trị cho thấy capecitabine có hoạt tính trong ung thư dạ dày tiến triển.

Ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng và ung thư dạ dày tiến triển: phân tích gộp

Một phân tích gộp trên sáu nghiên cứu lâm sàng (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) củng cố bằng chứng về việc thay thế 5-FU bằng capecitabine, cả trong đơn trị liệu lẫn phác đồ phối hợp, trong điều trị các ung thư đường tiêu hóa. Phân tích tổng hợp này bao gồm 3.097 bệnh nhân điều trị theo phác đồ có capecitabine và 3.074 bệnh nhân điều trị theo phác đồ có 5-FU. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 703 ngày (khoảng tin cậy 95%: 671-745) ở nhóm dùng capecitabine so với 683 ngày (khoảng tin cậy 95%: 646 – 715) ở nhóm dùng 5-FU. Tỷ số nguy cơ cho thời gian sống thêm toàn bộ là 0,94 (khoảng tin cậy 95%: 0,89-1,00; $p = 0,0489$), chứng minh rằng các phác đồ chứa capecitabine không thua kém so với các phác đồ chứa 5-FU.

Ung thư vú

Capecitabine phối hợp với docetaxel trong điều trị ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn

Dữ liệu từ một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng pha III hỗ trợ việc sử dụng capecitabine kết hợp với docetaxel trong điều trị ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau thất bại với hóa trị có anthracyclin. Trong nghiên cứu này, 255 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng capecitabine (1250 mg/m², 2 lần/ngày trong 2 tuần, sau đó nghỉ 1 tuần) kết hợp docetaxel 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, lặp lại mỗi 3 tuần. 256 bệnh nhân khác được phân vào nhóm chỉ dùng docetaxel đơn trị (100 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ mỗi 3 tuần).

Kết quả: thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn ở nhánh kết hợp capecitabine/docetaxel ($p = 0,0126$). Thời gian sống thêm trung bình: 442 ngày (capecitabine + docetaxel) so với 352 ngày (docetaxel đơn trị). Tỷ lệ đáp ứng khách quan tổng thể trong quần thể ngẫu nhiên (theo đánh giá của nhà nghiên cứu) là 41,6% (capecitabine + docetaxel) so với 29,7% (docetaxel đơn trị); $p = 0,0058$. Thời gian tới khi bệnh tiến triển cũng dài hơn ở nhánh kết hợp capecitabine/docetaxel ($p < 0,0001$). Thời gian tới lúc tiến triển trung bình là 186 ngày (capecitabine + docetaxel) so với 128 ngày (docetaxel đơn trị).

Capecitabine đơn trị liệu sau thất bại với taxan, hóa trị liệu chứa anthracyclin hoặc khi anthracyclin không được chỉ định

Dữ liệu từ hai nghiên cứu đa trung tâm giai đoạn II ủng hộ việc sử dụng capecitabine đơn trị liệu trong điều trị cho bệnh nhân mà hóa trị bằng taxan và anthracyclin đã thất bại hoặc anthracyclin không được chỉ định. Trong các nghiên cứu này, tổng cộng 236 bệnh nhân đã được điều trị bằng capecitabine (1250 mg/m², 2 lần/ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 1 tuần ngừng điều trị).

Tỷ lệ đáp ứng khách quan tổng thể (đánh giá bởi nhà nghiên cứu) lần lượt là 20% (nghiên cứu thứ nhất) và 25% (nghiên cứu thứ hai). Thời gian trung bình tới khi bệnh tiến triển lần lượt là 93 và 98 ngày. Thời gian sống thêm trung bình lần lượt là 384 và 373 ngày.

Tất cả các chỉ định

Kết quả của một phân tích gộp từ 14 nghiên cứu lâm sàng trên hơn 4.700 bệnh nhân được điều trị bằng capecitabine đơn trị liệu hoặc kết hợp với các phác đồ hóa trị khác nhau trong nhiều chỉ định (ung thư đại tràng, đại trực tràng, dạ dày và vú) cho thấy những bệnh nhân dùng capecitabine có xuất hiện hội chứng bàn tay–bàn chân có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn so với những bệnh nhân không xuất hiện hội chứng này: Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 1100 ngày (khoảng tin cậy 95%: 1007 – 1200) so với 691 ngày (khoảng tin cậy 95%: 638 – 754) với tỷ số nguy cơ là 0,61 (khoảng tin cậy 95%: 0,56 – 0,66).

Quần thể trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã cho phép miễn trừ nghĩa vụ tiến hành các nghiên cứu với capecitabine ở tất cả các nhóm bệnh nhân trẻ em trong các chỉ định ung thư biểu mô tuyến đại tràng và trực tràng, ung thư biểu mô tuyến dạ dày và ung thư biểu mô vú (xem mục 4.2 về thông tin sử dụng ở trẻ em).

12.2 Đặc tính dược động học

Các thông số dược động học của capecitabine đã được đánh giá trong khoảng liều từ 502 đến 3514 mg/m²/ngày. Các thông số của capecitabine, 5'-desoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) và 5'-desoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) được đo vào ngày 1 và ngày 14 là giống nhau. Vào ngày 14, AUC của 5-FU tăng từ 30 đến 35%. Sự giảm phơi nhiễm toàn thân đối với 5-FU không tỷ lệ thuận với sự giảm liều của capecitabine, mà giảm nhiều hơn do đặc tính dược động học phi tuyến tính của chất chuyển hóa có hoạt tính.

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-fluorocytidin (5'-DFCR) và 5'-DFUR. Dùng cùng với thức ăn làm giảm tỷ 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 1250 mg/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 $AUC_{0-\infty}$ 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 lần 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 600 mg/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 (xem phần 12.1. *Đặc tính dược lực học*)

5-FU được chuyển hóa tiếp thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính dihydro-5-fluorouracil (FUH2), 5-fluoro-ureidopropionic acid (FUPA) và α-fluoro-β-alanin (FBAL) thông qua dihydropyrimidin 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.

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 capecitabine lên dược động học của docetaxel hoặc paclitaxel và ngược lại cho thấy capecitabine 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 capecitabine 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.

Suy gan do di căn ở gan

Ở bệnh nhân ung thư có suy gan nhẹ đến trung bình do di căn gan, các dữ liệu dược động học cho thấy sinh khả dụng của capecitabine và mức độ phơi nhiễm với 5-FU có thể tăng so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Hiện chưa có dữ liệu dược động học trên bệnh nhân suy gan nặng.

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 khoảng 50%). FBAL là chất chuyển hóa không có hoạt tính chống tăng sinh.

Bệnh nhân lớn tuổi

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 (xem phần *Hướng dẫn liều dùng đặc biệt*, phần *Dược động học ở dân số đặc biệt*, phần *Suy thận*).

Chủng tộc

Sau khi uống capecitabine liều 825 mg/m², hai lần mỗi ngày trong 14 ngày, ở bệnh nhân người Nhật (n = 18) ghi nhận giảm khoảng 36% C_{max} và giảm 24% AUC so với bệnh nhân người da trắng (n = 22). Ở bệnh nhân người Nhật cũng ghi nhận giảm khoảng 25% C_{max} và giảm 34% AUC của FBAL so với bệnh nhân da trắng. Ý nghĩa lâm sàng của các khác biệt này hiện chưa được xác định. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa trong mức độ phơi nhiễm với các chất chuyển hóa khác (5'-DFCR, 5'-DFUR và 5-FU).

13. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên. Hộp 6 vỉ x 10 viên. Hộp 12 vỉ x 10 viên.

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

14.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

14.2 Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

14.3 Tiêu chuẩn chất lượng: USP

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR) – NHÀ MÁY CÔNG NGHỆ CAO NHƠN HỘI

Lô A3.01-A3.02-A3.03, Khu A Khu kinh tế Nhơn Hội, phường Quy Nhơn Đông, tỉnh Gia Lai, Việt Nam

ĐT: 0256.3846500

