

Format 128 x 108 x 48 mm  
Register Nr. 96.4.3433  
NP 7757

01.05.2012 09:12:36  
Grundschrift 9 Punkt

Control Proof

Date: .....

Visa: .....

New Proof

Date: .....

Visa: .....

Corrections

Date: .....

Visa: .....

OK for Printing

Date: .....

Visa: .....

Control File

Date: .....

Visa: .....

OK for Printing

Date: .....

Visa: .....

10138120 FE  
FILM 1 VON 4  
Pantone Black  
01.05.12

10138120 FE  
FILM 2 VON 4  
PMS 300  
01.05.12

10138120 FE  
FILM 3 VON 4  
PMS 485  
01.05.12

10138120 FE  
FILM 4 VON 4  
PMS 376  
01.05.12

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 18/01/12

**Xeloda®**  
Capecitabine  
**500 mg**

120 film-coated tablets

Roche

Medicine: keep out of reach of children  
Dosage and administration: see package  
insert  
Do not store above 30 °C

1 film-coated tablet = 500 mg  
capecitabine



7 640128 014904

1 viên nén bao phim = 500 mg capecitabine  
Hộp chứa 12 vỉ x 10 viên

Dùng đường uống.  
Chỉ định, chống chỉ định, liều và cách dùng: xin xem trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30 °C.

**THUỐC CHỈ BÁN THEO ĐƠN  
ĐỂ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

Ngày sản xuất, hạn dùng, số lô sản xuất xem phần MFD, EXP, số lô trên bao bì.  
Ngày sản xuất và ngày hết hạn là ngày 01 của tháng.

Số đăng ký: ..... Nhà nhập khẩu:  
Sản xuất cho F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Thụy sỹ  
bởi Productos Roche S.A. de C.V.  
Vía Isidro Fabela Nte. 1536-B, C.P. 50030 Toluca, Mê-hi-cô.

Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd  
Basel, Switzerland  
by Productos Roche S.A. de C.V.  
Toluca, Mexico

120 film-coated tablets

**Xeloda®**  
Capecitabine  
**500 mg**

10138120  
FE 1111  
7757

SLU00102

Roche

**Xeloda®**  
Capecitabine  
**500 mg**

120 film-coated tablets

Roche



**136 mm breit, 1 Nutzen**  
**Blistergrösse 124 x 48 mm**  
**Streudruck**

**16.06.2008 11:15:13**

**Pseudo-PM**

**Patext halbmanuell**

**Grundschrift 9 Punkt**

Control Proof

Date: .....

Visa: .....

New Proof

Date: .....

Visa: .....

Corrections

Date: .....

Visa: .....

OK for Printing

Date: .....

Visa: .....

Control File

Date: .....

Visa: .....

OK for Printing

Date: .....

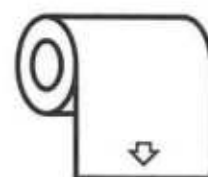
Visa: .....

10094110 UN  
 FILM 1 VON 1  
 Schwarz  
 16.06.08

**Art-Nr, Code und**  
**Code-Steuermarke**  
**1 x pro Zylinder-Umfang**

**Zeichnung**  
**99.4.3720/0**

**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



**Xeloda®**  
**Capecitabine**  
**500 mg**



EXP (Batch no) MFD

EXP (Batch no) MFD

EXP (Batch no) MFD

10094110 UN 1111



# Xeloda<sup>®</sup>

Capecitabine

## 1. MÔ TẢ

### 1.1 Nhóm dược lí / Điều trị

Thuốc kìm tế bào

### 1.2 Dạng trình bày

Viên 150mg và 500mg

### 1.3 Đường dùng

Uống

### 1.4 Thành phần chính

Hoạt chất chính: capecitabine

Tá dược: Capecitabine, Lactose (anhydrous), Croscarmellose sodium, Hypromellose, Microcrystalline cellulose, Magnesium stearate.

## 2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

### 2.1 Chỉ định điều trị

*Ung thư vú*

Xeloda 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. Xeloda 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*

Xeloda được chỉ định điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân ung thư đại tràng sau phẫu thuật.

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

*Ung thư dạ dày*

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

### 2.2 Liều lượng và Cách sử dụng

**Liều chuẩn**

Nên uống Xeloda 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 Xeloda là  $1250\text{mg}/\text{m}^2$  dùng hai lần mỗi ngày (sáng và tối; tương đương với  $2500\text{mg}/\text{m}^2$  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 Xeloda là  $1250\text{mg}/\text{m}^2$  hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó là một tuần nghỉ, phối hợp với docetaxel  $75\text{mg}/\text{m}^2$  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 Xeloda 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 Xeloda là 800 tới  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  dùng hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó 7 ngày nghỉ thuốc, hoặc  $625\text{mg}/\text{m}^2$  2 lần mỗi ngày khi điều trị liên tục (xem phần 3.1.2 Hiệu quả/Các nghiên cứu lâm sàng). Các thuốc sinh phẩm khi điều trị kết hợp với Xeloda không làm ảnh hưởng tới liều khởi đầu của Xeloda

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 Xeloda với cisplatin hoặc oxaliplatin.

Liều Xeloda 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 Xeloda  $1250\text{mg}/\text{m}^2$  lần  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ .

**Bảng 1** Cách tính liều chuẩn và giảm liều theo diện tích bề mặt cơ thể cho liều khởi đầu Xeloda  $1250\text{mg}/\text{m}^2$

|                                                | Mức liều $1250\text{mg}/\text{m}^2$ (hai lần mỗi ngày) |                                                                                                      |        |                                                     |                                                     |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                | Dù liều<br><br>$1250\text{mg}/\text{m}^2$              | Số viên 150 mg<br>và/hoặc viên 500 mg<br>mỗi lần dùng (mỗi lần<br>dùng vào buổi sáng và<br>buổi tối) |        | Giảm liều<br>(75%)<br><br>$950\text{mg}/\text{m}^2$ | Giảm liều<br>(50%)<br><br>$625\text{mg}/\text{m}^2$ |
| Diện tích bề<br>mặt cơ thể<br>( $\text{m}^2$ ) | Liều mỗi lần<br>dùng<br>(mg)                           | 150 mg                                                                                               | 500 mg | Liều mỗi lần<br>dùng<br>(mg)                        | Liều mỗi lần<br>dùng<br>(mg)                        |
| $\leq 1.26$                                    | 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                                                |
| $\geq 2.19$                                    | 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 Xeloda 1000 mg/m<sup>2</sup>**

| Mức liều 1000 mg/m <sup>2</sup> (hai lần mỗi ngày) |                                   |                                                                                                         |        |                                             |                                             |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                    | Đủ liều<br>1000 mg/m <sup>2</sup> | Số viên 150 mg<br>và/hoặc viên<br>500 mg mỗi lần<br>dùng (mỗi lần dùng<br>vào buổi sáng và<br>buổi tối) |        | Giảm liều<br>(75%)<br>750 mg/m <sup>2</sup> | Giảm liều<br>(50%)<br>500 mg/m <sup>2</sup> |
| Diện tích bề<br>mặt cơ thể<br>(m <sup>2</sup> )    | Liều mỗi lần<br>dùng<br>(mg)      | 150 mg                                                                                                  | 500 mg | Liều mỗi lần<br>dùng<br>(mg)                | Liều mỗi lần<br>dùng<br>(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 Xeloda có thể kiểm soát bằng việc điều trị triệu chứng và/hoặc sự thay đổi liều Xeloda (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 Xeloda 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 Xeloda 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 Xeloda 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 Xeloda không dùng vì độc tính.

*Huyết học:* Không nên điều trị Xeloda 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 Xeloda.

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

**Bảng 3 Kế hoạch giảm liều Xeloda**

| 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) |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| • <b>Độ 1</b>           | Duy trì liều                                                                                                                                                                 | Duy trì liều                                                   |
| • <b>Độ 2</b>           |                                                                                                                                                                              |                                                                |
| 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                                                                                                                                                     |                                                                |
| • <b>Độ 3</b>           |                                                                                                                                                                              |                                                                |
| 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                                                                                                                                                     |                                                                |
| • <b>Độ 4</b>           |                                                                                                                                                                              |                                                                |
| xuất hiện lần đầu       | ngừng điều trị vĩnh viễn hoặc<br>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 2.4, Cảnh Báo và Thận trọng).

#### Điều trị kết hợp

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

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 (xem phần 3.2.5 Dược động học trong dân số đặc biệt và phần 2.4, Cảnh báo và Thận trọng). 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 là 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 (xem 3.2.5, phần dược động học ở dân số đặc biệt). Nên tạm ngừng điều trị Xeloda, 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.

### *Trẻ em*

Tính an toàn và hiệu quả của Xeloda ở trẻ em chưa được thành lập.

### *Người già*

- Không cần điều chỉnh liều khởi đầu khi điều trị Xeloda 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 Xeloda kết hợp với các thuốc khác, bệnh nhân lớn tuổi  $\geq 65$  tuổi từng trải qua những tác dụng thuốc ngoại ý (ADRs) độ 3 và độ 4 nhiều hơn những bệnh nhân trẻ tuổi, ADRs sẽ dẫn đến ngừng tạm thời điều trị. Nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân lớn tuổi.

- Khi điều trị Xeloda 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 Xeloda với docetaxel, nên giảm liều khởi đầu xuống còn 75% ( $950\text{mg}/\text{m}^2$  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 Xeloda với irinotecan, nên giảm liều khởi đầu xuống còn  $800\text{mg}/\text{m}^2$  hai lần mỗi ngày.

## 2.3 Chống chỉ định

Xeloda được chống chỉ định trên những bệnh nhân được biết là quá mẫn với capecitabine hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Xeloda 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.

Cũng như các fluoropyrimidine, Xeloda được chống chỉ định trên những bệnh nhân được biết là có thiếu hụt DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase).

Không nên dùng Xeloda cùng với sorivudine hoặc các chất tương tự có liên quan về mặt hóa học, như là brivudine (xem phần 2.4.1 Tương tác với các thuốc khác).

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

Xeloda được chống chỉ định trên những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine giảm dưới 30 ml/phút).

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

## 2.4 Cảnh báo và Thận trọng

### *Cảnh báo*

**Tiêu chảy:** Xeloda 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 (xem phần 2.2, 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. Nếu mất nước độ 2 (hoặc cao hơn) xuất hiện, nên ngừng điều trị Xeloda 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 kì 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 2.2, Liều lượng và Cách dùng).

### *Thận trọng*

Độc tính trên tim mạch ghi nhận được ở Xeloda 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.

Xeloda 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 di căn đang điều trị Xeloda 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 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 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 Xeloda 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 Xeloda (xem phần 2.2 Liều lượng và Cách sử dụng). Khi sử dụng kết hợp Xeloda 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.

Xeloda có thể gây tăng bilirubin máu. Nên ngừng dùng Xeloda 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 Xeloda kết hợp với thuốc chống

đồng 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 (xem phần Tương tác thuốc với các thuốc khác và các hình thức tương tác).

#### **2.4.1 Cảnh báo chung**

Bệnh nhân được điều trị bằng Xeloda 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 2.2 Liều lượng và Cách sử dụng).

#### **2.4.2 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 Xeloda 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 Xeloda và, trong một số ít trường hợp, trong một tháng sau khi ngừng Xeloda. Trong một nghiên cứu tương tác lâm sàng, sau khi dùng warfarin liều đơn 20mg, việc điều trị Xeloda 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 Xeloda 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 Xeloda dùng cùng với những thuốc này.

##### *Phenytoin*

Nồng độ huyết tương của phenytoin tăng được ghi nhận trong khi dùng Xeloda 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 Coumarin). Những bệnh nhân dùng phenytoin cùng với Xeloda 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 Xeloda 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 Xeloda 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 Xeloda và leucovorin có thể làm tăng độc tính của Xeloda.

##### *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 Xeloda với sorivudine hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hóa học, như brivudine (xem phần 2.3 Chống chỉ định). Cần đợi ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị với sorivudine hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hóa học như brivudine trước khi bắt đầu trị liệu với Xeloda.

### *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.

## **2.5 Sử dụng ở đối tượng đặc biệt**

### **2.5.1 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 Xeloda; tuy nhiên, dựa vào các đặc tính dược học và độc tính, có thể thấy rằng Xeloda 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 Xeloda trong khi mang thai. Nếu dùng Xeloda 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 Xeloda.

### **2.5.2 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 Xeloda 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 Xeloda.

### **2.5.3 Người già**

Trong số những bệnh nhân ung thư đại trực tràng tuổi từ 60 – 79 nhận điều trị Xeloda 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 (xem phần 2.2.1, Hướng dẫn liều dùng đặc biệt). Khi điều trị Xeloda kết hợp với các thuốc khác, bệnh nhân lớn tuổi  $\geq 65$  tuổi từng có qua những phản ứng thuốc ngoại ý (ADRs) độ 3 và độ 4 nhiều hơn những bệnh nhân trẻ tuổi, ADRs sẽ dẫn đến tạm ngừng điều trị. Khi điều trị Xeloda 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.

### **2.5.4 Suy thận**

Các bác sĩ nên kiểm tra cẩn thận khi dùng Xeloda 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) (xem phần 2.2.1, Hướng dẫn liều dùng đặc biệt).

### 2.5.5 Suy gan

Những bệnh nhân suy gan nên theo dõi cẩn thận khi điều trị với Xeloda. Suy gan không do di căn gan hoặc suy gan nặng do tác động của Xeloda thì không được biết (xem phần 3.2.5, Dược động học trong dân số đặc biệt và phần 2.2.1, Hướng dẫn liều dùng đặc biệt).

## 2.6 Tác động không mong muốn

Thông báo cho các bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

### 2.6.1 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 Xeloda đã được ghi nhận từ những nghiên cứu lâm sàng tiến hành với Xeloda đơn trị (trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng, trong ung thư đại trực tràng di căn và ung thư vú di căn), và những nghiên cứu lâm sàng tiến hành với Xeloda trong điều trị phối hợp với phác đồ hoá 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 7 thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành. Với mỗi nhóm tần xuất các ADR được xếp theo mức độ nguy hại giảm dần. Tần xuất được chia thành các nhóm, rất hay gặp  $\geq 10\%$ , hay gặp  $\geq 5\%$  tới  $< 10\%$ , ít gặp 0,1% tới 1%.

*Xeloda đơn trị* - Dữ kiện về tính an toàn của Xeloda 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. Thông tin về sự an toàn từ một thử nghiệm pha III trong điều trị ung thư đại tràng (995 bệnh nhân điều trị với Xeloda và 974 điều trị với 5-FU/LV tiêm tĩnh mạch) và từ 4 thử nghiệm pha II ở bệnh nhân nữ ung thư vú (N=319) và 3 thử nghiệm (1 pha II và 2 pha III) ở bệnh nhân nam và nữ ung thư đại trực tràng (N=630). Dữ kiện an toàn của Xeloda 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** Tóm tắt của các tác dụng ngoại ý ghi nhận  $\geq 5\%$  bệnh nhân điều trị với Xeloda đơn trị

| Hệ thống cơ thể<br>Tác dụng ngoại ý      | Rất hay gặp<br>( $\geq 10\%$ ) | Hay gặp<br>( $\geq 5\% - < 10\%$ )                                                                                     |
|------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Các rối loạn chuyển<br>hóa và dinh dưỡng | Chán ăn (độ 3/4: 1%)           | Mất nước (độ 3/4: 3%)<br>Giảm ngon miệng (độ 3/4: $< 1\%$ )                                                            |
| Các rối loạn thần kinh                   |                                | Dị cảm, loạn vị giác (độ 3/4: $< 1\%$ ),<br>Nhức đầu (độ 3/4: $< 1\%$ ),<br>Hoa mắt (trừ chóng mặt) (độ 3/4: $< 1\%$ ) |
| Các rối loạn về mắt                      |                                | Tăng tiết nước mắt, viêm kết<br>mạc (độ 3/4: $< 1\%$ )                                                                 |

|                                      |                                                                                                                                         |                                                                                |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Các rối loạn đường tiêu hóa</b>   | Tiêu chảy (độ 3/4: 13%)<br>Buồn nôn (độ 3/4: 4%)<br>Nôn (độ 3/4: 4%)<br>Viêm dạ dày (toàn bộ)*<br>(độ 3/4: 4%)<br>Đau bụng (độ 3/4: 3%) | Táo bón (độ 3/4:<1%),<br>Đau thượng vị (độ 3/4:<1%),<br>Khó tiêu (độ 3/4:<1%), |
| <b>Chức năng gan</b>                 |                                                                                                                                         | Tăng bilirubin (độ 3/4:1%)                                                     |
| <b>Các rối loạn da và mô dưới da</b> | Hội chứng bàn tay bàn chân (độ 3/4: 17%),<br>Viêm da (độ 3/4:<1%)                                                                       | Phát ban, ban đỏ, đỏ da (độ 3/4:1%),<br>Khô da (độ 3/4:<1%),                   |
| <b>Các rối loạn toàn thân</b>        | Mệt mỏi (độ 3/4: 3%),<br>Ngủ lịm (độ 3/4:<1%)                                                                                           | Sốt (độ 3/4:<1%),<br>Yếu (độ 3/4:<1%),<br>Suy nhược (độ 3/4:<1%)               |

\* Viêm miệng, viêm niêm mạc, loét niêm mạc, loét miệng

Nứt da được ghi nhận là tối thiểu liên quan rất mơ hồ với Xeloda ít hơn 2% số bệnh nhân trong bảy thử nghiệm lâm sàng hoàn chỉnh. (N=949).

Các tác dụng ngoại ý sau cho thấy các độc tính đã biết khi điều trị fluoropyrimidine và được ghi nhận là tối thiểu liên quan rất mơ hồ với Xeloda ít hơn 5% số bệnh nhân trong bảy thử nghiệm lâm sàng hoàn chỉnh (N=949):

- Bất thường ở 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.
- Bất thường về Tim 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.
- Bất thường về 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.
- Bất thường về máu và bạch huyết: thiếu máu, suy tủy (được ghi nhận là một tác dụng ngoại ý), giảm ba dòng huyết cầu.
- Bất thường về Da và tổ chức dưới 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.
- Rối loạn 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. Mọi quan hệ nhân quả với việc điều trị bằng Xeloda chưa được thiết lập.

#### Xeloda trong điều trị kết hợp

Những ADR liên quan tới điều trị kết hợp Xeloda với các phác đồ hoá trị khác nhau trong các chỉ định khác nhau được tổng hợp trong bảng 5 là những ADR mới hoặc xuất hiện với tần xuất 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 phản ứng xuất hiện với tần xuất  $\geq 5\%$  ở các bệnh nhân điều trị Xeloda kết hợp với các phác đồ hoá trị khác nhau. Các ADR mới được nêu trong các bảng dưới đây dựa trên các tỷ lệ xuất hiện cao nhất quan sát được qua các thử nghiệm lâm sàng chính. Một vài ADR cũng thường xuất hiện khi sử dụng hoá trị (như bệnh thần kinh ngoại vi gặp trong sử dụng docetaxel hoặc oxaliplatin, tăng huyết áp trong sử dụng bevacizumab), tuy nhiên không loại trừ được sử dụng Xeloda làm các ADR này nặng thêm.

**Bảng 5** Các tác dụng ngoại ý hay gặp và rất hay gặp được ghi nhận thêm ở bệnh nhân điều trị với Xeloda kết hợp các hoá trị liệu khác nhau so với Xeloda đơn trị liệu

| Hệ thống cơ thể<br>Tác dụng ngoại ý | Rất hay gặp<br>$\geq 10\%$                                                                                                                                       | Hay gặp<br>$\geq 5\%$ tới $< 10\%$                |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng  |                                                                                                                                                                  | Nhiễm trùng <sup>+</sup> .<br>Nhiễm candida miệng |
| Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết | Giảm bạch cầu trung tính <sup>+</sup><br>Giảm bạch cầu <sup>+</sup><br>Sốt do giảm bạch cầu <sup>+</sup><br>Giảm tiểu cầu <sup>+</sup><br>Thiếu máu <sup>+</sup> |                                                   |
| Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng   | Giảm cảm giác ngon miệng                                                                                                                                         | Giảm kali huyết<br>Giảm cân                       |
| Rối loạn tâm thần                   |                                                                                                                                                                  | Mất ngủ                                           |
| Rối loạn hệ thần kinh               | Bệnh thần kinh ngoại biên,<br>Loạn cảm thần kinh ngoại biên,<br>Rối loạn vị giác,<br>Dị cảm,                                                                     | Giảm cảm giác                                     |

|                                   |                                              |                                                        |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                   | Loạn vị giác,<br>Loạn cảm giác,<br>Đau đầu   |                                                        |
| <b>Rối loạn về mắt</b>            | Tăng tiết nước mắt                           |                                                        |
| <b>Rối loạn về Tim mạch</b>       | Huyết khối,<br>Tăng huyết áp<br>Phù chi dưới |                                                        |
| <b>Hô hấp</b>                     | Loạn cảm giác họng,<br>Đau họng              | Chảy máu cam,<br>Khó phát âm<br>Chảy mũi               |
| <b>Hệ tiêu hoá</b>                | Táo bón<br>Khó tiêu                          | Khô miệng                                              |
| <b>Da và tổ chức dưới da</b>      | Rụng tóc<br>Rối loạn móng                    |                                                        |
| <b>Hệ cơ xương và mô liên kết</b> | Đau khớp<br>Đau cơ<br>Đau ở các chi          | Đau nhức hàm<br>Đau lưng                               |
| <b>Toàn thân</b>                  | Sốt<br>Suy nhược<br>Mệt mỏi                  | Sốt <sup>+</sup><br>Đau nhức,<br>Nhạy cảm với nhiệt độ |

Tần xuất tính trên tất các các mức độ ADR, trừ những ADR có dấu + là chỉ tính từ mức độ ¼

Tăng nhạy cảm (2%) và thiếu máu cục bộ/nhồi máu tim (3%) cũng được ghi nhận khi điều trị kết hợp Xeloda với các phác đồ hoá trị nhưng tỷ lệ xuất hiện nhỏ hơn 5% trên tổng số bệnh nhân.

Các tác dụng thuốc ngoại ý hiếm hoặc không phổ biến được ghi nhận trong điều trị kết hợp Xeloda và các hoá trị liệu phù hợp với ghi nhận các tác dụng thuốc ngoại ý trong điều trị Xeloda đơn trị hoặc hoá trị đơn trị (xem thông tin kê toa của các sản phẩm hóa trị).

#### 2.6.1.1 Các bất thường về Xét nghiệm

Bảng dưới đây thể hiện các bất thường về xét nghiệm quan sát ở 995 bệnh nhân (trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng ) và ở 949 bệnh nhân (trong ung thư vú di căn và ung thư đại trực tràng di căn), không quan tâm đến mối liên quan điều trị với Xeloda

**Bảng 6**

**Các bất thường về xét nghiệm<sup>a</sup>: Xeloda đơn trị trong hỗ trợ điều trị ung thư đại tràng và trong ung thư vú di căn và ung thư đại trực tràng**

| Thông số                              | Xeloda 1250 mg/m <sup>2</sup> hai lần mỗi ngày dùng không liên tục |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                       | Bệnh nhân 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                                                                |

<sup>a</sup>Các bất thường xét nghiệm được xếp loại dựa theo bảng phân loại của Hệ thống xếp loại NCIC CTC.

### 2.6.2 Sau khi lưu hành thị trường

Các phản ứng thuốc ngoại ý sau được thấy trong quá trình lưu hành trên thị trường:

- Rất hiếm: hẹp ống dẫn lệ không đặc hiệu.
- Rất hiếm: suy gan và viêm gan ứ mật đã được ghi nhận trong quá trình thử nghiệm lâm sàng và sau khi lưu hành trên thị trường.

### 2.7 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.

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.

### 3. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ VÀ HIỆU QUẢ

#### 3.1 Đặc Tính Dược Lý

##### 3.1.1 Cơ Chế Hoạt Động

Capecitabine là dẫn xuất fluoropyrimidine carbamate được điều chế để dùng đường uống, là thuốc độc tế bào được hoạt hoá bởi khối u và chọn lọc trên khối u.

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

Sự biến đổi sinh học tuần tự của men từ capecitabine thành 5-FU dẫn tới nồng độ của 5-FU cao hơn trong mô khối u. Sau khi cho bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng (N=8) uống capecitabine, tỉ số nồng độ của 5FU ở khối u đại trực tràng so với các mô gần kề là 3,2 (dao động từ 0,9 đến 8,0). Tỉ số nồng độ ở khối u so với huyết tương là 21,4 (dao động từ 3,9 đến 59,9) trong khi tỉ số ở các mô khoẻ mạnh so với huyết tương là 8,9 (dao động từ 3,0 đến 25,8). Hoạt tính của thymidine phosphorylase cao hơn gấp 4 lần ở khối u đại trực tràng so với mô bình thường bên cạnh.

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

Các tế bào bình thường và các tế bào khối u chuyển hoá 5-FU thành 5-fluoro-2-deoxyuridine monophosphate (FdUMP) và 5-fluorouridine triphosphate (FUTP). Những chất chuyển hoá này sẽ làm tổn thương tế bào bằng hai cơ chế. Đầu tiên, FdUMP và đồng yếu tố folate N<sup>5</sup>-10-methylenetetrahydrofolate gắn với thymidylate synthase (TS) tạo nên một phức hợp gồm ba yếu tố đồng hoá 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 hoá này có thể ảnh hưởng tới sự tổng hợp RNA và protein.

##### 3.1.2 Hiệu Quả Lâm Sàng

###### *Đơn Trị - Ung thư đại trực tràng*

Số liệu từ một thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng trên những bệnh nhân bị ung thư đại tràng giai đoạn III (Dukes C) ủng hộ cho việc sử dụng Xeloda cho sự điều trị hỗ trợ trên những bệnh nhân bị ung thư đại tràng (nghiên cứu XACT: M66001). Trong thử nghiệm này, 1987 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với Xeloda (1250mg/m<sup>2</sup> hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó là một tuần nghỉ thuốc và được dùng liệu trình 3 tuần như vậy trong 24 tuần) hoặc 5-FU và leucovorin (phác đồ điều trị Mayo: dùng 20mg/m<sup>2</sup> leucovorin tiêm tĩnh mạch sau đó là 425mg/m<sup>2</sup> 5-FU truyền tĩnh mạch nhanh, từ ngày 1 đến ngày thứ 5, mỗi 28 ngày trong 24 tuần). Xeloda ít nhất tương đương với 5-FU/LV đường tĩnh mạch ở tỉ lệ sống thêm không bệnh (p=0,0001, khoảng giới hạn không kém hơn 1,2). Trên tất cả số người được chọn ngẫu nhiên, thử nghiệm cho sự khác biệt giữa Xeloda và 5-FU/LV ở sống thêm không bệnh, và sống sót chung cho thấy tỉ số nguy cơ tương ứng 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), và 0,87 (khoảng tin cậy 95% 0,75-1; p=0,057]. Trung vị thời gian theo dõi tại thời điểm phân tích là 6,9 năm.

Số liệu từ hai thử nghiệm lâm sàng được thiết kế tương tự, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, pha III ủng hộ việc sử dụng Xeloda cho điều trị bước một ung thư đại trực tràng di căn (SO14695; SO14796). Trong các thử nghiệm này, 603 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị Xeloda (1250mg/m<sup>2</sup> hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó là một tuần nghỉ thuốc và được dùng các liệu

trình ba tuần như vậy). 604 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với 5-FU và leucovorin (phác đồ điều trị Mayo: 20mg/m<sup>2</sup> leucovorin tiêm tĩnh mạch, tiếp theo là 425mg/m<sup>2</sup> 5-FU truyền tĩnh mạch nhanh, vào ngày đầu tiên cho đến ngày thứ 5, mỗi 28 ngày).

Tỉ lệ đáp ứng khách quan chung trên tất cả số người được chọn ngẫu nhiên (đánh giá của nghiên cứu viên) là 25,7% (Xeloda) so với 16,7% (phác đồ điều trị Mayo); p<0,0002. Trung vị thời gian đến khi bệnh tiến triển là 140 ngày (Xeloda) so với 144 ngày (phác đồ điều trị Mayo). Trung vị thời gian sống là 392 ngày (Xeloda) so với 391 ngày (phác đồ điều trị Mayo).

#### *Điều trị kết hợp – Điều trị bước một ung thư đại trực tràng*

Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, pha III hỗ trợ cho sử dụng Xeloda kết hợp với oxaliplatin hoặc kết hợp với oxaliplatin và bevacizumab (BV) trong điều trị bước một ung thư đại trực tràng di căn. Nghiên cứu gồm hai phần: phần đầu 2 nhóm khởi đầu bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên thành hai nhóm điều trị riêng biệt, bao gồm XELOX hoặc FOLFOX-4, và phần tiếp theo giai thừa 2x2 với bốn nhóm điều trị riêng biệt, bao gồm XELOX + placebo (P), FOLFOX-4+P, XELOX+BV, và FOLFOX-4+BV. Chế độ điều trị được tổng kết dưới bảng sau.

**Bảng 7** Chế độ điều trị trong nghiên cứu NO16966

|                                                                        | Điều trị             | Liều khởi đầu                                                        | Lịch trình                                                           |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| FOLFOX-4<br>hoặc<br>FOLFOX-4<br>+ Avastin                              | Oxaliplatin          | 85 mg/m <sup>2</sup> TM 2 giờ                                        | Oxaliplatin vào ngày 1, mỗi 2 tuần                                   |
|                                                                        | Leucovorin           | 200 mg/m <sup>2</sup> TM 2 giờ                                       | Leucovorin vào ngày 1 và 2, mỗi 2 tuần                               |
|                                                                        | 5-FU                 | 400 mg/m <sup>2</sup> tiêm TM nhanh, 600 mg/m <sup>2</sup> TM 22 giờ | 5-fluorouracil truyền/tiêm TM, ngày 1 và 2, mỗi 2 tuần               |
|                                                                        | Placebo hoặc Avastin | 5 mg/kg TM 30-90 p                                                   | Ngày 1, trước khi dùng FOLFOX-4, mỗi 2 tuần                          |
| XELOX<br>hoặc<br>XELOX+<br>Avastin                                     | Oxaliplatin          | 130 mg/m <sup>2</sup> TM 2 giờ                                       | Oxaliplatin vào ngày 1, mỗi 3 tuần                                   |
|                                                                        | Capecitabine         | 1000 mg/m <sup>2</sup> uống 2 lần/ngày                               | Capecitabine uống 2 lần/ngày trong 2 tuần (sau đó 1 tuần nghỉ thuốc) |
|                                                                        | Placebo hoặc Avastin | 7.5 mg/kg TM 30-90 p                                                 | Ngày 1, trước khi dùng XELOX, mỗi 3 tuần                             |
| 5-Fluorouracil: Truyền TM nhanh ngay lập tức sau khi truyền leucovorin |                      |                                                                      |                                                                      |

Sự không thua kém của nhóm có XELOX so với nhóm có FOLFOX-4 trong sự so sánh chung được chứng minh bằng chỉ số sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trong nhóm tuân thủ vừa phải phác đồ điều trị (EPP) và nhóm tuân thủ chặt chẽ phác đồ điều trị (ITT) (xem bảng bên dưới). Kết quả cho thấy phác đồ XELOX tương đương với FOLFOX-4 về sống sót chung. Trong các phân tích có tính thăm dò về so sánh giữa XELOX + BV với FOLFOX-4 + BV. Sự so sánh ở các dưới nhóm điều trị cho kết quả tương đương về PFS giữa nhóm XELOX + BV và FOLFOX-4 + BV (tỷ số nguy cơ 1,01 [khoảng tin cậy 95% 0,84; 1,22]). Trung vị thời gian theo dõi tới thời điểm của phân tích chính của nhóm bệnh nhân tuân thủ chặt chẽ phác đồ là 1,5 năm; số liệu phân tích của theo dõi thêm 1 năm sau đó cũng có trong bảng ở dưới đây.

**Bảng 8** Các kết quả chính về tính hiệu quả cho phân tích không thua kém hơn của phân tích chính và số liệu theo dõi sau 1 năm (EPP và ITT, Nghiên cứu NO16966)

| Phân tích chính                                               |                                              |                                                                               |                   |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| XELOX/XELOX+P/<br>XELOX+BV<br>(EPP*: N=967; ITT**:<br>N=1017) |                                              | FOLFOX-4/FOLFOX-<br>4+P/<br>FOLFOX-4+BV<br>(EPP*: N = 937; ITT**:<br>N= 1017) |                   |
| Nhóm<br>bệnh nhân                                             | Trung vị thời gian tới khi có biến cố (Ngày) |                                                                               | HR<br>(97.5% CI)  |
| Tham số: Sống bệnh không tiến triển                           |                                              |                                                                               |                   |
| EPP                                                           | 241                                          | 259                                                                           | 1.05 (0.94; 1.18) |
| ITT                                                           | 244                                          | 259                                                                           | 1.04 (0.93; 1.16) |
| Tham số: Sống chung                                           |                                              |                                                                               |                   |
| EPP                                                           | 577                                          | 549                                                                           | 0.97 (0.84; 1.14) |
| ITT                                                           | 581                                          | 553                                                                           | 0.96 (0.83; 1.12) |
| Theo dõi thêm 1 năm                                           |                                              |                                                                               |                   |
| Nhóm<br>bệnh nhân                                             | Trung vị thời gian tới khi có biến cố (Ngày) |                                                                               | HR<br>(97.5% CI)  |
| Tham số: Sống bệnh không tiến triển                           |                                              |                                                                               |                   |
| EPP                                                           | 242                                          | 259                                                                           | 1.02 (0.92; 1.14) |
| ITT                                                           | 244                                          | 259                                                                           | 1.01 (0.91; 1.12) |
| Tham số: Sống chung                                           |                                              |                                                                               |                   |
| EPP                                                           | 600                                          | 594                                                                           | 1.00 (0.88; 1.13) |
| ITT                                                           | 602                                          | 596                                                                           | 0.99 (0.88; 1.12) |

Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, có đối chứng (CAIRO) hỗ trợ cho việc sử dụng Xeloda khởi đầu với liều 1000mg/m<sup>2</sup> trong 2 tuần trong mỗi 3 tuần kết hợp với irinotecan cho chỉ định điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn. Hiệu quả thể hiện qua các chỉ số Tỷ lệ đáp ứng chung (RSS), Sống bệnh không tiến triển (PFS) và Sống sót chung (OS) tương đương với báo cáo của nghiên cứu chính yếu sử dụng 5-FU, leucovorin và irinotecan (FOLFIRI)

Dữ liệu qua phân tích sơ bộ từ thử nghiệm lâm sàng pha II đa chung tâm, mù đôi, có đối chứng (AIO KRK 0604) hỗ trợ cho việc sử dụng Xeloda với liều khởi đầu 800mg/m<sup>2</sup> trong 2 tuần trong mỗi 3 tuần kết hợp với irinotecan và bevacizumab cho chỉ định điều trị bước 1 ung thư đại trực

tràng di căn. 115 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên sử dụng Xeloda kết hợp với irinotecan (XELIRI) và bevacizumab: Xeloda (800mg/m<sup>2</sup> ngày 2 lần trong 2 tuần sau đó nghỉ 7 ngày), irinotecan (200mg/m<sup>2</sup> truyền trong 30 phút vào ngày thứ nhất của mỗi 3 tuần), và bevacizumab (7,5mg/kg truyền trong 30 tới 90 phút vào ngày thứ nhất của mỗi 3 tuần); một nhóm 118 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên sử dụng Xeloda kết hợp với oxaci-platin cộng bevacizumab: Xeloda (1000mg/m<sup>2</sup> ngày 2 lần trong 2 tuần sau đó nghỉ 7 ngày), oxaci-platin (130mg/m<sup>2</sup> truyền trong 2 giờ vào ngày thứ nhất của mỗi 3 tuần), và bevacizumab (7,5mg/kg truyền trong 30 tới 90 phút vào ngày thứ nhất của mỗi 3 tuần). Tỷ lệ Sống bệnh không tiến triển ở tháng thứ 6 trong nhóm bệnh nhân tuân thủ chặt chẽ điều trị là 80% (XELIRI cộng bevacizumab) so với 74% (XELOX cộng bevacizumab).

*Điều trị kết hợp – Điều trị bước hai ung thư đại trực tràng*

Dữ kiện từ thử nghiệm lâm sàng (NO16967) đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng pha III hỗ trợ dùng Xeloda kết hợp với oxaliplatin trong điều trị bước 2 ung thư đại trực tràng di căn. Trong thử nghiệm này, 627 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã điều trị trước đó với irinotecan trong điều trị kết hợp với fluoropyrimidine như điều trị bước một được chọn ngẫu nhiên điều trị với XELOX hoặc FOLFOX-4. Chế độ điều trị của XELOX và FOLFOX-4 (ngoại trừ việc thêm placebo hoặc bevacizumab) xin tham khảo bảng 7. Phác đồ XELOX cho thấy sự không thua kém so với FOLFOX-4 về chỉ số Sống bệnh không tiến triển trong nhóm tuân thủ điều trị (PPP) và nhóm tuân thủ chặt chẽ điều trị (ITT) (xem bảng dưới đây). Kết quả cũng cho thấy XELOX tương đương với FOLFOX-4 về chỉ số sống sót chung. Trung bình thời gian theo dõi của phân tích chính của nhóm tuân thủ chặt chẽ điều trị là 2,1 năm; số liệu phân tích của theo dõi thêm 6 tháng sau đó cũng được cung cấp trong bảng dưới đây

**Bảng 9** Các kết quả chính về tính hiệu quả cho phân tích không thua kém hơn của phân tích chính và số liệu theo dõi sau 6 tháng của nghiên cứu NO16967 (Nhóm PPP và ITT)

| Phân tích chính                         |                                              |                                               |                   |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
| XELOX<br>(PPP*: N=251; ITT**:<br>N=313) |                                              | FOLFOX-4<br>(PPP*: N = 252; ITT**:<br>N= 314) |                   |
| Nhóm<br>bệnh nhân                       | Trung vị thời gian tới khi có biến cố (Ngày) |                                               | HR<br>(95% CI)    |
| Tham số: Sống bệnh không tiến triển     |                                              |                                               |                   |
| PPP                                     | 154                                          | 168                                           | 1.03 (0.87; 1.24) |
| ITT                                     | 144                                          | 146                                           | 0.97 (0.83; 1.14) |
| Tham số: Sống chung                     |                                              |                                               |                   |
| PPP                                     | 388                                          | 401                                           | 1.07 (0.88; 1.31) |
| ITT                                     | 363                                          | 382                                           | 1.03 (0.87; 1.23) |
| Theo dõi thêm 6 tháng                   |                                              |                                               |                   |
| Nhóm<br>bệnh nhân                       | Trung vị thời gian tới khi có biến cố (Ngày) |                                               | HR<br>(95% CI)    |
| Tham số: Sống bệnh không tiến triển     |                                              |                                               |                   |

|                            |     |     |                   |
|----------------------------|-----|-----|-------------------|
| PPP                        | 154 | 166 | 1.04 (0.87; 1.24) |
| ITT                        | 143 | 146 | 0.97 (0.83; 1.14) |
| <b>Tham số: Sống chung</b> |     |     |                   |
| PPP                        | 393 | 402 | 1.05 (0.88; 1.27) |
| ITT                        | 363 | 382 | 1.02 (0.86; 1.21) |

\*PPP=Nhóm tuân thủ điều trị; \*\*ITT=nhóm tuân thủ chặt chẽ điều trị

Dữ liệu phân tích chung về hiệu quả của điều trị bước 1 (nghiên cứu NO16966; phần 2 nhóm khởi đầu) và điều trị bước 2 (nghiên cứu NO16967) đã hỗ trợ hơn nữa kết quả không thua kém của phác đồ XELOX so với FOLFOX-4 thu được trong mỗi nghiên cứu về: Sống bệnh không tiến triển trong nhóm bệnh nhân tuân thủ điều trị (tỷ số nguy cơ 1,00 [khoảng tin cậy 95%: 0,88; 1,44]) với trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển là 193 ngày (XELOX; 508 bệnh nhân) so với 204 ngày (FOLFOX-4; 500 bệnh nhân). Kết quả cho thấy XELOX tương đương với FOLFOX-4 về chỉ số sống sót chung (tỷ số nguy cơ 1,01 [khoảng tin cậy 95%: 0,87; 1,17]) với trung vị thời gian sống sót chung là 468 ngày (XELOX) so với 478 ngày (FOLFOX-4).

#### Điều trị kết hợp – Ung thư dạ dày

Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, pha III trên bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển hoặc di căn, ủng hộ việc sử dụng Xeloda đơn trị để điều trị cho ung thư dạ dày tiến triển. Trong thử nghiệm này, 160 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với Xeloda (1000 mg/m<sup>2</sup> hai lần mỗi ngày cho hai tuần và sau đó là 7 ngày nghỉ thuốc) và cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> truyền trong 2 giờ mỗi ba tuần). Tổng cộng 156 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên điều trị với 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> mỗi ngày, truyền liên tục vào ngày 1 đến ngày 5 mỗi ba tuần) và cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> truyền 2 giờ vào ngày 1, mỗi ba tuần). Mục tiêu chính của nghiên cứu đã đạt được, Xeloda kết hợp với cisplatin ít nhất tương đương với 5-FU trong điều trị kết hợp với cisplatin về thời gian sống bệnh không tiến triển trong phân tích mỗi phác đồ. Kết quả của thời gian sống toàn bộ (OS) cũng cho kết quả tương tự như PFS (xem bảng dưới đây).

**Bảng 10 Kết quả tổng kết các số liệu chính (PPP, Nghiên cứu ML17032)**

| Thông số                   | Trung vị (Tháng) (Khoảng tin cậy 95%) |                          | Tỉ Số NGUY CƠ (Khoảng tin cậy 95%)* |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
|                            | Xeloda/Cisplatin (N = 139)            | 5-FU/Cisplatin (N = 137) |                                     |
| Sống bệnh không tiến triển | 5.6 (4.9, 7.3)                        | 5.0 (4.2, 6.3)           | 0.81 (0.63, 1.04)                   |
| Thời gian sống còn         | 10.5 (9.3, 11.2)                      | 9.3 (7.4, 10.6)          | 0.85 (0.64, 1.13)                   |

- Hiệu quả điều trị chưa điều chỉnh trong mô hình hồi quy Cox.

Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng pha III so sánh capecitabine với 5-FU và oxaliplatin với cisplatin trên bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển hỗ trợ cho

việc sử dụng Xeloda cho điều trị bước 1 trong ung thư dạ dày tiến triển. Trong thử nghiệm này, 1002 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên theo giai thừa 2x2 thành 4 nhóm sau:

- ECF: epirubicin (50mg/m<sup>2</sup> liều duy nhất vào ngày thứ nhất của 3 tuần), cisplatin (60mg/m<sup>2</sup> truyền trong 2 giờ vào ngày thứ nhất của 3 tuần) và 5-FU (200mg/m<sup>2</sup> truyền mỗi ngày qua đường tĩnh mạch trung tâm).
- ECX: epirubicin (50mg/m<sup>2</sup> liều duy nhất vào ngày thứ nhất của 3 tuần), cisplatin (60mg/m<sup>2</sup> truyền trong 2 giờ vào ngày thứ nhất của 3 tuần) và Xeloda (625mg/m<sup>2</sup> liên tục 2 lần mỗi ngày).
- EOF: epirubicin (50mg/m<sup>2</sup> liều duy nhất vào ngày thứ nhất của 3 tuần), oxaliplatin (130mg/m<sup>2</sup> truyền trong 2 giờ vào ngày thứ nhất của 3 tuần) và 5-FU (200mg/m<sup>2</sup> truyền mỗi ngày qua đường tĩnh mạch trung tâm).
- EOX: epirubicin (50mg/m<sup>2</sup> liều duy nhất vào ngày thứ nhất của 3 tuần), oxaliplatin (130mg/m<sup>2</sup> truyền trong 2 giờ vào ngày thứ nhất của 3 tuần) và Xeloda (625mg/m<sup>2</sup> liên tục 2 lần mỗi ngày).

Phân tích hiệu quả chính trong nhóm tuân thủ điều trị đã chứng tỏ sự không thua kém về chỉ số Sống sót chung giữa phác đồ capecitabine và 5-FU (tỷ số nguy cơ 0,86 khoảng tin cậy 95% từ 0,8 tới 0,99) và oxaliplatin so với phác đồ dựa trên cisplatin (tỷ số nguy cơ 0,92, khoảng tin cậy 95% từ 0,8 tới 1,1). Trung vị thời gian Sống sót chung là 10,9 tháng của nhóm phác đồ dựa trên capecitabin và 9,6 tháng của nhóm phác đồ dựa trên 5-FU. Trung vị thời gian sống sót chung là 10,0 tháng của nhóm phác đồ dựa trên cisplatin và 10,4 tháng của nhóm phác đồ dựa trên oxaliplatin.

Xeloda cũng đã được sử dụng trong điều trị kết hợp với oxaliplatin cho điều trị ung thư dạ dày tiến triển. Nghiên cứu Xeloda đơn trị liệu cung cho thấy Xeloda có tác dụng với ung thư dạ dày tiến triển.

#### Phân tích tổng quát Ung thư đại trực tràng, ung thư trực tràng và ung thư dạ dày tiến triển

Phân tích tổng quát của sáu thử nghiệm lâm sàng ( nghiên cứu SO14795, SO14796, M66001, NO 16966, NO 16967, M17032) ủng hộ cho sử dụng Xeloda thay thế 5-FU đơn trị - và phối hợp trong điều trị ung thư tiêu hoá. Phân tích chung bao gồm 3097 bệnh nhân điều trị với phác đồ có Xeloda và 3074 dùng phác đồ có 5-FU. Tỷ số nguy cơ của sống sót chung là 0,96 (khoảng tin cậy 95% 0,90 ; 1,02) cho thấy phác đồ có Xeloda tương đương với phác đồ sử dụng 5-FU.

#### Điều trị kết hợp – Ung thư vú

Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, pha III ủng hộ việc sử dụng Xeloda kết hợp với docetaxel để điều trị những bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại liệu pháp hoá trị độc tế bào bao gồm anthracycline. Trong thử nghiệm này, 255 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với Xeloda (1250mg/m<sup>2</sup> hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó là một tuần nghỉ thuốc) và docetaxel (75mg/m<sup>2</sup> truyền trong 1 giờ mỗi ba tuần). 256 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với docetaxel đơn thuần (100mg/m<sup>2</sup> truyền trong 1 giờ mỗi ba tuần). Tỷ lệ sống cao hơn ở nhóm kết hợp Xeloda+docetaxel (p=0,0126). Trung vị thời gian sống là 442 ngày (Xeloda+docetaxel) so với 352 ngày (docetaxel đơn thuần). Tỷ lệ đáp ứng khách quan chung trên tất cả số người được chọn ngẫu nhiên (theo đánh giá của nghiên cứu viên) là 41,6% (Xeloda+docetaxel) so với 29,7% (docetaxel đơn thuần); p=0,0058. Thời gian đến khi bệnh tiến triển hoặc chết ưu thế hơn ở nhóm kết hợp Xeloda+docetaxel (p<0,0001). Trung vị thời gian đến khi bệnh tiến triển là 186 ngày (Xeloda+docetaxel) so với 128 ngày (docetaxel đơn thuần).

### *Đơn trị liệu – Ung thư vú*

Dữ liệu từ hai thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm pha II ủng hộ việc sử dụng Xeloda đơn trị để điều trị những bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi dùng phác đồ hoá trị liệu bao gồm taxane và anthracycline hoặc cho những bệnh nhân không được chỉ định anthracycline. Trong những thử nghiệm này, tổng số 236 bệnh nhân được điều trị với Xeloda ( $1250\text{mg}/\text{m}^2$  hai lần mỗi ngày trong hai tuần sau đó là một tuần nghỉ). Tỷ lệ đáp ứng khách quan chung (theo đánh giá của nghiên cứu viên) là 20% (thử nghiệm đầu tiên) và 25% (thử nghiệm thứ hai). Trung vị thời gian đến khi bệnh tiến triển là 93 và 98 ngày. Trung vị thời gian sống là 384 và 373 ngày.

## **3.2 Dược Động Học**

### **3.2.1 Hấp thu**

Sau khi uống, capecitabine được hấp thu nhanh chóng và rộng khắp, sau đó được chuyển hoá mạnh thành chất chuyển hóa 5'-deoxy-5-fluorocytidine (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 hoá tiếp theo của nó là 5-FU. Với liều  $1250\text{mg}/\text{m}^2$  vào ngày thứ 14 sau khi ăn, nồng độ đỉnh huyết tương ( $C_{\text{max}}$  tính bằng  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 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 ( $T_{\text{max}}$  tính bằng giờ) tương ứng là 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 và 3,34. Giá trị  $\text{AUC}_{0-\infty}$  tính bằng  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tương ứng là 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 và 36,3.

### **3.2.2 Phân phối**

#### *Gắn kết với Protein*

Các nghiên cứu huyết tương trên in-vitro đã chứng minh rằng tỷ 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.

### **3.2.3 Chuyển hoá**

Capecitabine được chuyển hoá 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  $600\text{mg}/\text{m}^2$ ). Các chất chuyển hoá của capecitabine chỉ trở nên có độc tính sau khi chuyển thành 5-FU và các chất đồng hoá của 5-FU (xem phần 3.1.1, Cơ chế hoạt động).

5-FU được chuyển hoá tiếp thành các chất chuyển hoá không có hoạt tính dihydro-5-fluoruracil (FUH2), 5-fluoro-ureidopropionic acid (FUPA) và  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (FBAL) thông qua dihydro-pyrimidine dehydrogenase (DPD), chất này mang tính chuyển hóa chậm.

### **3.2.4 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  $502\text{-}3514\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ . 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 hoá của nó tỉ lệ với liều, trừ 5-FU.

Sau khi uống, các chất chuyển hoá 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 hoá 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 Xeloda lên dược động học của hoặc docetaxel hoặc paclitaxel và ngược lại cho thấy Xeloda 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 hoá quan trọng nhất của capecitabine).

### **3.2.5 Dược động học ở dân số đặc biệt**

Phân tích dược động học dân số được tiến hành sau khi điều trị Xeloda ở 505 bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng ở liều 1250mg/m<sup>2</sup> 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 (xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt).

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 (xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt).

#### *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 (xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, xem phần 3.2.5 Dược động học ở số dân đặc biệt, phần bệnh nhân bị suy 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.

#### 4. ĐẶC TÍNH DƯỢC PHẨM

##### 4.1 Hướng dẫn sử dụng, đóng gói và bảo quản

Không nên dùng thuốc sau ngày hết hạn (EXP) được ghi trên vỏ hộp.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C

##### 4.2 Đóng gói

Viên nén bao phim 150 mg. Hộp 60 viên.

Viên nén bao phim 500 mg. Hộp 120 viên.

Thuốc: để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần biết thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ

Chỉ sử dụng theo sự kê đơn của bác sĩ

Lưu hành vào Tháng 12 năm 2008

Sản xuất cho F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Thụy sĩ

bởi **Productos Roche S.A. de C.V.**, Toluca, Mexico

Đóng gói bởi F.Hoffmann-La Roche Ltd. CH-4303 Kaiseraugst, Thụy sĩ

hoặc bởi Syntex S.A. de C.V. Toluca, Mexico

    
PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*