

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Capecitabine STELLA 500 mg

1. Tên thuốc

Capecitabine STELLA 500 mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THUỐC ĐỘC

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Capecitabine 500 mg

Thành phần tá dược:

Lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose (microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide), croscarmellose sodium, hypromellose 5 cps (methyl and hydroxypropyl mixed ether of cellulose), magnesium stearate, hypromellose 6 cps (O-methylated, O-(2-hydroxypropylated) cellulose), talc, titanium dioxide, red iron oxide, yellow iron oxide.

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén hình thuôn dài, bao phim màu hồng, hai mặt khum, trơn.

5. Chỉ định

Ung thư vú

Capecitabine STELLA 500 mg phối hợp với docetaxel được chỉ định điều trị ở 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. Capecitabine STELLA 500 mg 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 tràng, ung thư đại trực tràng

Capecitabine STELLA 500 mg 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.

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

Ung thư dạ dày

Capecitabine STELLA 500 mg phối hợp với hợp chất platin được chỉ định điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển.

6. Cách dùng, liều dùng

Capecitabine STELLA 500 mg chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ có đủ trình độ và có kinh nghiệm trong việc sử dụng các sản phẩm thuốc chống ung thư. Việc theo dõi cẩn thận trong chu kỳ điều trị đầu tiên được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân.

Cách dùng

Nên uống nguyên viên Capecitabine STELLA 500 mg với nước trong vòng 30 phút sau khi ăn.

Liều chuẩn

Đơn trị

Ung thư đại trực tràng và ung thư vú

Liều đơn trị được khuyến cáo của capecitabine là $1250 \text{ mg/m}^2 \times 2 \text{ lần/ngày}$ (sáng và tối; tương đương với 2500 mg/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 capecitabine là $1250 \text{ mg/m}^2 \times 2 \text{ lần/ngày}$ trong hai tuần sau đó là một tuần nghỉ, phối hợp với docetaxel 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ mỗi ba tuần. Theo hướng dẫn sử dụng của docetaxel, thuốc chuẩn bị là thuốc corticosteroid đường uống như dexamethasone nên được bắt đầu trước khi dùng docetaxel ở những bệnh nhân sử dụng capecitabine phối hợp với docetaxel.

Ung thư dạ dày, ung thư đại tràng và ung thư đại trực tràng

Trong trường hợp điều trị phối hợp, liều khuyến cáo của capecitabine là 800 đến 1000 mg/m² x 2 lần/ngày trong hai tuần sau đó là 7 ngày nghỉ thuốc, hoặc 625 mg/m² x 2 lần/ngày khi điều trị liên tục. Khi điều trị phối hợp với irinotecan, liều capecitabine khởi đầu khuyến cáo là 800 mg/m² x 2 lần/ngày trong 14 ngày sau đó là 7 ngày nghỉ thuốc, kết hợp với irinotecan 200 mg/m² vào ngày 1. Việc đưa bevacizumab vào phác đồ phối hợp không ảnh hưởng đến liều khởi đầu của capecitabine.

Nên bắt đầu dùng thuốc chuẩn bị trước để duy trì đủ nước và chống nôn phù hợp theo thông tin sản phẩm cisplatin trước khi dùng cisplatin cho những bệnh nhân dùng phối hợp capecitabine với cisplatin. Sử dụng thuốc chuẩn bị là thuốc chống nôn theo thông tin sản phẩm oxaliplatin được khuyến cáo cho những bệnh nhân đang sử dụng phối hợp capecitabine với 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.

Nên dừng điều trị nếu nhận thấy bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không thể dung nạp. Liều capecitabine 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 và 1000 mg/m²).

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

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

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

Mức liều 1000 mg/m ² x 2 lần/ngày					
	Đủ liều 1000 mg/m ²	Số viên 150 mg và/hoặc viên 500 mg 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 capecitabine có thể kiểm soát bằng việc điều trị triệu chứng và/hoặc sự thay đổi liều capecitabine (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 không đe dọa tính mạng, như rụng tóc, thay đổi vị giác, thay đổi móng tay thì điều trị có thể được tiếp tục với liều ban đầu mà không cần giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Không khuyến cáo thay đổi liều cho các tác dụng không mong muốn độ 1. Nên ngừng điều trị với capecitabine nếu các tác dụng không mong muốn độ 2 hoặc 3 xảy ra. Khi các tác dụng không mong muốn được hồi phục hoặc giảm xuống độ 1, nên bắt đầu điều trị lại bằng capecitabine với liều ban đầu hoặc điều chỉnh theo bảng 3. Nếu xảy ra các tác dụng không mong muốn độ 4, nên ngừng tạm thời hoặc ngừng vĩnh viễn điều trị cho đến khi các tác dụng không mong muốn 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 capecitabine 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 thay thế liều capecitabine đã bị bỏ qua do độc tính.

Huyết học: Không nên điều trị capecitabine ở những bệnh nhân có lượng bạch cầu đa nhân trung tính ban đầu < 1,5 x 10⁹/L và/hoặc tiểu cầu < 100 x 10⁹/L. Nếu những đánh giá xét nghiệm đột xuất trong suốt một liệu trình điều trị cho thấy số lượng bạch cầu trung tính giảm xuống dưới 1,0 x 10⁹ /L hoặc số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 75 x 10⁹ /L, nên ngừng điều trị bằng capecitabine.

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

Bảng 3: Kế hoạch giảm liều capecitabine

Mức độ độc tính theo NCIC*	Thay đổi liều trong một liệu trình điều trị	Điều chỉnh liều cho liệu trình tiếp theo (% của liều khởi đầu)
Độ 1	Duy trì liều	Duy trì liều
Độ 2		
Xuất hiện lần đầu	Ngừng cho đến khi hồi phục về mức độ 0 – 1	100%
Xuất hiện lần 2		75%
Xuất hiện lần 3		50%
Xuất hiện lần 4	Ngừng điều trị vĩnh viễn	Không áp dụng
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	Không áp dụng
Độ 4		
Xuất hiện lần đầu	Ngừng điều trị vĩnh viễn hoặc nếu bác sĩ cho biết 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	Không áp dụng

* 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 các biến cố bất lợi (CTCAE) của Chương trình đánh giá điều trị ung thư, Viện ung thư quốc gia Mỹ, phiên bản 4.0. Đối với hội chứng bàn tay-bàn chân và tăng bilirubin máu (xem phần 8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Điều trị kết hợp

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

Khuyến cáo này được áp dụng cho tất cả những chỉ định và cho tất cả các đối tượng đặc biệt.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân 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 8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và 15. Đặc tính dược động học của thuốc). Những bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân bị suy thận

Capecitabine chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút [Cockcroft và Gault] tại thời điểm bắt đầu điều trị). Tỷ lệ tác dụng không mong muốn độ 3 hoặc 4 trên bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine 30 – 50 ml/phút ở thời điểm bắt đầu điều trị) tăng so với tổng dân số.

Trên những bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine 30 – 50 ml/phút [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 nếu liều ban đầu ở mức 1000 mg/m². Trên những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 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 không mong muốn độ 2, 3 hoặc 4 trong thời gian điều trị và sau đó điều chỉnh liều như bảng 3 (xem phần 15. *Đặc tính dược động học của thuốc*). Nên tạm ngừng điều trị capecitabine, nếu độ thanh thải creatinine 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

Chưa có nhiều dữ liệu liên quan đến việc sử dụng capecitabine ở trẻ em đối với các chỉ định ung thư đại tràng, trực tràng, dạ dày và vú.

Người cao tuổi

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

Khi điều trị capecitabine phối hợp với các thuốc khác, bệnh nhân ≥ 65 tuổi từng trải qua những tác dụng không mong muốn (ADR) độ 3 và độ 4 nhiều hơn những bệnh nhân trẻ tuổi, ADR sẽ dẫn đến ngừng tạm thời điều trị. Nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân ≥ 60 tuổi.

Khi điều trị kết hợp capecitabine với docetaxel, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn độ 3 hoặc 4 có liên quan đến điều trị và các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng tăng được ghi nhận ở những bệnh nhân trên 60 tuổi. Với những bệnh nhân ≥ 60 tuổi điều trị phối hợp capecitabine với docetaxel, nên giảm liều khởi đầu xuống còn 75% (950 mg/m² x 2 lần/ngày). Nếu không quan sát thấy độc tính khi điều trị phối hợp capecitabine đã được giảm liều khởi đầu với docetaxel ở những bệnh nhân từ ≥ 60 tuổi, có thể tăng liều capecitabine một cách thận trọng lên 1250 mg/m² x 2 lần/ngày.

7. Chống chỉ định

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

Capecitabine 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.

Capecitabine được chống chỉ định cho bệnh nhân được biết có thiếu hụt DPD (dihydropyrimidin dehydrogenase).

Phụ nữ có thai và cho con bú.

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

Không nên dùng capecitabine cùng với sorivudine hoặc các chất tương tự có liên quan về mặt hóa học, như là brivudine (xem phần 11. *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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

Capecitabine 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 kỳ thuốc nào trong điều trị phối hợp, thì không dùng thuốc đó.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cảnh cáo

- Các độc tính giới hạn liều dùng bao gồm: Tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, viêm miệng và hội chứng bàn tay-bàn chân (phản ứng trên da ở tay chân, vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay-bàn chân). Hầu hết các tác dụng không mong muốn 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: Capecitabine 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 bằng các thuốc thích hợp càng sớm càng tốt (ví dụ: loperamide). Tiêu chảy độ 2 theo NCIC CTC tương ứng với số lần đại tiện là 4 – 6 lần/ngày hoặc đại tiện vào ban đêm. Tiêu chảy độ 3 tương ứng với số lần đại tiện là 7 – 9 lần/ngày hoặc không tự chủ và kém hấp thu. Tiêu chảy độ 4 tương ứng với số lần đại tiện ≥ 10 lần/ngày hoặc tiêu chảy ra máu hoặc cần dùng các biện pháp hỗ trợ đường tiêu. Giảm liều nên được áp dụng khi cần thiết (xem phần 6. *Cách dùng, liều dùng*).
- Mất nước: Mất nước nên được ngăn chặn và 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. Tử vong do suy thận đã được báo cáo trong những tình huống này (xem phần 12. *Tác dụng không mong muốn - Sau khi lưu hành thị trường*).

Nếu mất nước độ 2 (hoặc cao hơn) xuất hiện, nên ngừng điều trị capecitabine ngay lập tức và mất nước được hiệu chỉnh. Không nên điều trị lại cho đến khi bệnh nhân đã được bù nước và bất kì nguyên nhân sớm nào gây ra phải được hiệu chỉnh hoặc kiểm soát. Nên điều chỉnh liều cho các tác dụng không mong muốn đến sớm khi cần thiết (xem phần 6. *Cách dùng, liều dùng*).

– **Thiếu hụt dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)**

Hoạt động của DPD là giới hạn tốc độ trong quá trình dị hóa 5-fluorouracil. Do đó, những bệnh nhân bị thiếu DPD có nguy cơ cao bị nhiễm độc fluoropyrimidine, bao gồm viêm miệng, tiêu chảy, viêm niêm mạc, giảm bạch cầu trung tính và nhiễm độc thần kinh.

Độc tính liên quan đến 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 hoàn toàn DPD là tình trạng hiếm gặp (chiếm 0,01 – 0,5% người da trắng). Bệnh nhân bị thiếu hụt hoàn toàn DPD có nguy cơ cao bị nhiễm độc gây đe dọa tính mạng hoặc tử vong và chống chỉ định dùng capecitabine cho những bệnh nhân này.

Thiếu hụt một phần DPD

Thiếu hụt một phần DPD được ước tính sẽ ảnh hưởng đến 3 – 9% nhóm người da trắng. Bệnh nhân thiếu hụt một phần DPD có nguy cơ cao hơn nhiễm độc nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng. Cần nhắc giảm liều khởi đầu để hạn chế độc tính này. Sự thiếu hụt DPD nên được coi là một tham số được tính đến cùng với các biện pháp giảm liều thông thường khác. Việc giảm liều khởi đầu có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Trong trường hợp không có độc tính nghiêm trọng, có thể tăng liều và theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

Kiểm tra về tình trạng thiếu hụt DPD

Khuyến cáo làm xét nghiệm kiểu hình và/hoặc kiểu gen trước khi bắt đầu điều trị bằng capecitabine mặc dù chưa chắc chắn về phương pháp xét nghiệm tối ưu. Cần xem xét các hướng dẫn lâm sàng hiện hành.

Đặc điểm kiểu gen của sự thiếu hụt DPD

Thử nghiệm trước khi điều trị về các đột biến hiếm gặp của gen DPYD có thể xác định bệnh nhân có thiếu hụt DPD hay không.

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 gây ra tình trạng thiếu hụt hoàn toàn hoặc giảm hoạt tính enzyme DPD. Các biến thể hiếm gặp khác cũng có thể liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm độc nghiêm trọng hoặc đe dọa đến tính mạng.

Một số đột biến dị hợp tử và đồng hợp tử nhất định trong locus gen DPYD (ví dụ sự tổ hợp của bốn biến thể với ít nhất một alen của c.1905+1G>A hoặc c.1679T>G) được biết là gây ra sự thiếu hụt hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn của hoạt động enzyme DPD.

Bệnh nhân có một số biến thể DPYD dị hợp tử nhất định (bao gồm các biến thể c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T và c.1236G>A/HapB3) có nguy cơ tăng nhiễm độc nghiêm trọng khi điều trị bằng fluoropyrimidine.

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

Dữ liệu về tần suất của bốn biến thể DPYD 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 ở các quần thể người gốc Phi (-Mỹ) hoặc người gốc Á.

Đặc điểm kiểu hình của thiếu hụt DPD

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

Sự tăng nồng độ uracil trước khi điều trị có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm độc. Mặc dù không chắc chắn về ngưỡng uracil trong xác định tình trạng thiếu hụt hoàn toàn và một phần DPD nhưng nồng độ uracil trong máu ≥ 16 ng/mL và < 150 ng/mL nên được coi là dấu hiệu của tình trạng thiếu hụt một phần DPD và liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm độc fluoropyrimidine. Nồng độ uracil trong máu ≥ 150 ng/mL nên được coi là dấu hiệu của sự thiếu hụt DPD hoàn toàn và có liên quan đến nguy cơ nhiễm độc fluoropyrimidine đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong.

Thận trọng

- **Độc tính trên tim mạch:** Độc tính trên tim mạch có liên quan đến điều trị bằng fluoropyrimidine, bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, sốc tim, đột tử và thay đổi điện tâm đồ (bao gồm các trường hợp kéo dài khoảng QT rất hiếm gặp). Những tác dụng không mong muốn này có thể phổ biến hơn ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh động mạch vành. Loạn nhịp tim (bao gồm rung thất, xoắn đỉnh và nhịp tim chậm), đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim và bệnh cơ tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng capecitabine. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim nặng, loạn nhịp tim và đau thắt ngực.

- **Hội chứng bàn tay-bàn chân** (còn được biết đến là phản ứng trên da bàn tay-bàn chân hoặc vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay-bàn chân hoặc ban đỏ vùng rìa do dùng hóa trị liệu). Hội chứng bàn tay-bàn chân độ 1 được định nghĩa là cảm giác kiến bò, rối loạn cảm giác/dị cảm, ngứa ran, sưng không đau hoặc hồng ban ở bàn tay và/hoặc bàn chân và/hoặc khó chịu mà không cản trở các hoạt động bình thường của bệnh nhân.

Hội chứng bàn tay-bàn chân độ 2 là hồng ban kèm theo đau và sưng ở bàn tay và/hoặc bàn chân và/hoặc khó chịu ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày của bệnh nhân. Hội chứng bàn tay-bàn chân độ 3 là tình trạng tróc vảy ẩm, loét, phỏng rộp và đau dữ dội ở bàn tay và/hoặc bàn chân và/hoặc khó chịu nghiêm trọng khiến bệnh nhân không thể làm việc hoặc thực hiện các hoạt động hàng ngày. Hội chứng bàn tay-bàn chân dai dẳng hoặc nặng (độ 2 trở lên) có thể dẫn đến mất dấu vân tay gây ảnh hưởng đến việc nhận dạng của bệnh nhân. Nếu hội chứng bàn tay-bàn chân độ 2 hoặc 3 xảy ra, nên ngừng dùng capecitabine cho đến khi các triệu chứng hồi phục hoặc giảm xuống độ 1. Sau khi xuất hiện hội chứng bàn tay-bàn chân độ 3, cần giảm liều capecitabine. Khi dùng phối hợp capecitabine và cisplatin, không khuyến dùng vitamin B6 (pyridoxine) để điều trị triệu chứng hoặc dự phòng thứ phát hội chứng bàn tay-bàn chân, vì đã có báo cáo công bố rằng dùng vitamin B6 có thể làm giảm hiệu quả của cisplatin. Có một số bằng chứng cho thấy dexpanthenol có hiệu quả trong việc dự phòng hội chứng bàn tay-bàn chân ở bệnh nhân dùng capecitabine.

- Brivudine: Chống chỉ định dùng đồng thời brivudine với capecitabine. Đã có báo cáo về các trường hợp tử vong do tương tác giữa hai thuốc này. Phải chờ ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị bằng brivudine mới được bắt đầu điều trị bằng capecitabine. Có thể bắt đầu điều trị bằng brivudine sau 24 giờ dùng liều capecitabine cuối cùng. Trong trường hợp vô tình sử dụng brivudine cho bệnh nhân đang được điều trị bằng capecitabine, cần thực hiện các biện pháp hiệu quả để giảm độc tính của capecitabine. Khuyến cáo nhập viện ngay lập tức. Triển khai mọi biện pháp để ngăn ngừa nhiễm trùng 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 enzyme 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 tác dụng không mong muốn độ 3 hoặc độ 4 trên bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine 30 – 50 ml/phút) tăng lên so với tổng dân số.
- Các thuốc chống đông dẫn xuất coumarin: 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 capecitabine kết hợp với thuốc chống đông dạng uống dẫn xuất của coumarin phải được theo dõi cẩn thận về hiệu quả chống đông của thuốc (INR hoặc thời gian prothrombin) và điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp (xem phần 11. Tương tác, tương kỵ của thuốc).
- Tăng hoặc hạ calci huyết: Đã có những báo cáo về tình trạng tăng hoặc giảm calci trong máu trong quá trình điều trị với capecitabine. Thận trọng với những bệnh nhân đã có tiền sử tăng hoặc hạ calci huyết.
- 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 nhân này có thể bị nặng lên trong quá trình điều trị capecitabine.
- Biến chứng trên mắt: Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các 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.

Không được nghiền hoặc cắt viên capecitabine. Trong trường hợp bệnh nhân hoặc người chăm sóc tiếp xúc với viên capecitabine bị nghiền nát hoặc cắt nhỏ, có thể xảy ra tác dụng không mong muốn.

Tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

Thuốc này có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có khả năng sinh sản/tránh thai ở nam giới và nữ giới

Phụ nữ có khả năng mang thai nên được tư vấn tránh thai trong thời gian điều trị bằng capecitabine. Nếu bệnh nhân có thai khi đang sử dụng capecitabine, phải giải thích cho bệnh nhân nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Cần sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 6 tháng sau liều capecitabine cuối cùng.

Dựa trên các phát hiện về độc tính di truyền, bệnh nhân nam có bạn tình là phụ nữ có khả năng sinh sản nên áp dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 3 tháng sau liều capecitabine cuối cùng.

Phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu nào trên phụ nữ có thai sử dụng capecitabine; tuy nhiên, cần cho rằng capecitabine có thể gây hại cho thai nhi nếu sử dụng cho phụ nữ có thai. Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở động vật, sử dụng capecitabine gây tử vong phôi thai và quái thai. Những phát hiện này dự kiến là ảnh hưởng của dẫn xuất fluoropyrimidine. Capecitabine chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu thuốc được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành để đánh giá tác động của capecitabine lên quá trình sản xuất sữa hoặc sự hiện diện của capecitabine trong sữa mẹ. Ở chuột đang cho con bú, một lượng đáng kể capecitabine và các chất chuyển hóa của nó được tìm thấy trong sữa. Vì khả năng ảnh hưởng cho trẻ bú mẹ chưa được biết, nên ngừng cho con bú trong khi đang được điều trị bằng capecitabine và trong 2 tuần sau liều cuối cùng.

Khả năng sinh sản

Hiện không có dữ liệu về capecitabine và tác động của nó đối với khả năng sinh sản. Các nghiên cứu quan trọng về capecitabine chỉ tiến hành trên nữ giới có khả năng sinh sản và nam giới đồng ý sử dụng biện pháp tránh thai được đề tránh mang thai trong suốt thời gian nghiên cứu và trong một khoảng thời gian hợp lý sau đó.

Trong các nghiên cứu trên động vật, đã quan sát thấy tác động của thuốc đối với khả năng sinh sản.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Capecitabine có ảnh hưởng ít hoặc vừa phải đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Capecitabine có thể gây chóng mặt, mệt mỏi và buồn nôn.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

– Brivudine

Tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa brivudine và fluoropyrimidine (ví dụ capecitabine, 5-fluorouracil, tegafur), đã được mô tả là kết quả của việc brivudine ức chế dihydropyrimidine dehydrogenase. Tương tác này, dẫn đến tăng độc tính, fluoropyrimidine, có khả năng gây tử vong. Do đó, chống chỉ định dùng brivudine đồng thời với capecitabine. Phải chờ ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị bằng brivudine mới được bắt đầu điều trị bằng capecitabine. Có thể bắt đầu điều trị bằng brivudine 24 giờ sau liều capecitabine cuối cùng.

– Thuốc chống đông máu 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 không mong muốn 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 20 mg, việc điều trị capecitabine làm tăng AUC của S-warfarin khoảng 57% và giá trị INR tăng 91%. Vì quá trình chuyển hóa của R-warfarin không bị ảnh hưởng, những kết quả này chỉ ra rằng capecitabine làm giảm isozyme 2C9, nhưng không gây ảnh hưởng đối với isozyme 1A2 và 3A4. Những bệnh nhân dùng các thuốc chống đông dẫn xuất của 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 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 capecitabine dùng cùng với những 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 được cho là capecitabine ức chế hệ thống isoenzyme CYP2C9. 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 sử dụng capecitabine trong vòng 30 phút sau bữa ăn. Vì dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả hiện tại dựa trên việc dùng thuốc cùng với thức ăn, nên khuyến cáo sử dụng capecitabine cùng với thức ăn. Dùng thuốc cùng với thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu capecitabine.

– 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).

– Acid folic/acid folic

Một nghiên cứu phối hợp capecitabine và acid folic đã chỉ ra rằng acid folic không ảnh hưởng nghiêm trọng lên dược động học của capecitabine và các chất chuyển hóa của nó. Tuy nhiên, acid folic có tác động lên dược 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, trong khi đó liều dung nạp tối đa của capecitabine chỉ là 2000 mg/m² mỗi ngày khi sử dụng kết hợp với acid folic (30 mg uống x 2 lần/ngày). Độc tính tăng cường 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 folate do sự giống nhau giữa acid folic và acid folic.

– 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 capecitabine với sorivudine hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hóa học, như brivudine (xem phần 7. 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 capecitabine.

- **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.
- **Allopurinol**
Đã quan sát thấy tương tác giữa allopurinol với 5-FU có thể làm giảm hiệu quả của 5-FU. Nên tránh 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 interferon alpha-2a (3 MIU/m² mỗi ngày) so với 3000 mg/m² mỗi ngày khi sử dụng capecitabine đơn trị.
- **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.

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.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn (ADR) 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, ung thư đại trực 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 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 (tất cả các cấp độ): $ADR \geq 1/10$; thường gặp (tất cả các cấp độ): $1/100 \leq ADR < 1/10$; ít gặp (nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng (độ 3 – 4) hoặc cần nhắc có liên quan): $1/1000 \leq ADR < 1/100$; hiếm gặp (sau khi lưu hành trên thị trường): $1/10.000 \leq ADR < 1/1000$; rất hiếm gặp (sau khi lưu hành trên thị trường): $< 1/10.000$.

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 các tác dụng không mong muốn được xếp loại dựa theo bảng phân loại độc tính, hệ thống xếp loại NCIC CTC.

Dưới đây liệt kê danh sách các tác dụng không mong muốn liên quan đến đơn trị liệu capecitabine dựa trên phân tích gộp về dữ liệu an toàn của 3 nghiên cứu chính hơn 1900 bệnh nhân (nghiên cứu M66001, SO14695 và SO14796). Các tác dụng không mong muốn được liệt kê vào nhóm tần suất tương ứng dựa vào tỷ lệ mới mắc toàn bộ từ phân tích gộp.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

- **Thường gặp:** Nhiễm virus *Herpes*, viêm mũi họng, nhiễm trùng đường hô hấp dưới.
- **Ít gặp:** 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

Ít gặp: U mỡ.

Máu và hệ bạch huyết

- **Thường gặp:** Giảm bạch cầu, thiếu máu.
- **Ít gặp:** 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.

Hệ miễn dịch

- **Ít gặp:** Quá mẫn.
- **Hiếm gặp:** Phù mạch.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

- **Rất thường gặp:** Biếng ăn.
- **Thường gặp:** Mất nước, giảm cân.
- **Ít gặp:** Đái tháo đường, hạ kali huyết, rối loạn vị giác, suy dinh dưỡng, tăng triglyceride huyết.

Tâm thần

- **Thường gặp:** Mất ngủ, trầm cảm.
- **Ít gặp:** Trạng thái lú lẫn, cơn hoảng loạn, tâm trạng chán nản, giảm ham muốn.

Hệ thần kinh

- **Thường gặp:** Đau đầu, ngủ lịm, chóng mặt, dị cảm, loạn vị giác.
- **Ít gặp:** 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.
- **Rất hiếm gặp:** Ngộ độc bệnh lý não chất trắng.

Mắt

- **Thường gặp:** Tăng chảy nước mắt, viêm kết mạc, kích ứng mắt.
- **Ít gặp:** Giảm thị lực, nhìn đôi.
- **Hiếm gặp:** Hẹp ống lệ đạo, rối loạn giác mạc, viêm giác mạc, viêm giác mạc đốm.

Tai

Ít gặp: Chóng mặt, đau tai.

Tim mạch

- **Ít gặp:** 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.
- **Hiếm gặp:** Rung thất, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, nhịp tim chậm, co mạch.

Mạch máu

- **Thường gặp:** Viêm tắc tĩnh mạch.
- **Ít gặp:** Huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp, ban xuất huyết, hạ huyết áp, chứng đỏ bừng, lạnh ngoại vi.

Hệ hô hấp, lồng ngực, trung thất

- **Thường gặp:** Khó thở, chảy máu cam, ho, sổ mũi.
- **Ít gặp:** Nghẽn mạch phổi, tràn khí màng phổi, ho ra máu, hen suyễn, khó thở khi gắng sức.

Hệ tiêu hóa

- **Rất thường gặp:** Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, viêm miệng, đau bụng.
- **Thường gặp:** Xuất huyết tiêu hóa, táo bón, đau bụng trên, rối loạn tiêu hóa, đầy hơi, khô miệng.
- **Ít gặp:** Tắc ruột, cổ trướng, viêm ruột, viêm dạ dày, chứng khó nuốt, đau bụng dưới, viêm thực quản, bụng khó chịu, trào ngược dạ dày, viêm đại tràng, có máu trong phân.

Gan-mật

- **Thường gặp:** Tăng bilirubin máu, bất thường xét nghiệm chức năng gan.
- **Ít gặp:** Bệnh vàng da.
- **Hiếm gặp:** Suy gan, viêm gan ứ mật.

Da và mô dưới da

- **Rất thường gặp:** Hội chứng bàn tay-bàn chân*.
- **Thường gặp:** 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.
- **Ít gặp:** Bỏng rộp, da lở loét, phát ban, mày đay, phản ứng với ánh sáng, ban đỏ lòng bàn tay, sưng mặt, xuất huyết, phản ứng trên da nghiêm trọng xảy ra khi sử dụng hóa trị liệu sau khi xạ trị.
- **Hiếm gặp:** Lupus ban đỏ.
- **Rất hiếm gặp:** Phản ứng da nặng như hội chứng Stevens-Johnson và độc hoại tử biểu bì.

Cơ xương khớp và mô liên kết

- **Thường gặp:** Đau các chi, đau lưng, đau khớp.
- **Ít gặp:** Sưng khớp, đau xương, đau mắt, cứng cơ xương, cơ bắp suy yếu.

Thận và hệ bài tiết

Ít gặp: Chứng thận ứ nước, tiểu tiện không kiểm soát, tiểu ra máu, tiểu đêm, tăng creatinine huyết.

Vú và hệ sinh sản

Ít gặp: Chảy máu âm đạo.

Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc

- **Rất thường gặp:** Mệt mỏi, suy nhược cơ.
- **Thường gặp:** Sốt, phù ngoại biên, khó chịu, đau ngực.
- **Ít gặp:** Phù nề, ớn lạnh, cảm cúm, rét run, nhiệt độ cơ thể tăng.

*Dựa vào kinh nghiệm sau khi lưu hành, hội chứng bàn tay-bàn chân lâu dài có thể làm mất dấu vân tay.

Capecitabine trong điều trị kết hợp

Các tác dụng không mong muốn (ADR) liên quan tới điều trị kết hợp capecitabine với các phác đồ hoá trị khác nhau trong các chỉ định khác nhau dựa trên dữ liệu an toàn từ hơn 3000 bệnh nhân được tổng hợp dưới đây là những tác dụng không mong muốn 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 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 tác dụng không mong muốn 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 được 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 việc sử dụng capecitabine làm cho các ADR này nặng thêm.

Tần suất ADR được chia thành các nhóm: Rất thường gặp (ADR $\geq 10\%$), thường gặp ($5\% \leq \text{ADR} < 10\%$), hiếm gặp (sau khi lưu hành trên thị trường).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp: Herpes zoster, nhiễm trùng tiết niệu, nhiễm *Candida* miệng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm mũi, cúm, nhiễm trùng*, herpes miệng.

Máu và hệ bạch huyết

- *Rất thường gặp:* Giảm bạch cầu trung tính*, giảm bạch cầu*, thiếu máu*, sốt giảm bạch cầu*, giảm tiểu cầu.
- *Thường gặp:* Ức chế tủy xương, sốt*, giảm bạch cầu trung tính.

Hệ miễn dịch

Thường gặp: Quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

- *Rất thường gặp:* Giảm cảm giác ngon miệng.
- *Thường gặp:* Hạ kali huyết, hạ natri huyết, hạ magie huyết, hạ calci huyết, tăng glucose huyết.

Tâm thần

Thường gặp: Rối loạn giấc ngủ, lo lắng.

Hệ thần kinh

- *Rất thường gặp:* Dị cảm, rối loạn cảm giác, bệnh thần kinh ngoại vi, thần kinh cảm giác ngoại biên, rối loạn vị giác, nhức đầu.
- *Thường gặp:* Độc thần kinh, run, đau thần kinh, phản ứng quá mẫn, giảm xúc giác.

Mắt

- *Rất thường gặp:* Tăng chảy nước mắt.
- *Thường gặp:* Rối loạn thị giác, khô mắt, đau mắt, suy giảm tầm nhìn, tầm nhìn mờ.

Tai

Thường gặp: Ù tai, giảm thính giác.

Tim

Thường gặp: Rung tâm nhĩ, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim.

Mạch máu

- *Rất thường gặp:* Phù chi dưới, tăng huyết áp, tắc mạch* và huyết khối.
- *Thường gặp:* Đỏ bừng, hạ huyết áp, tăng huyết áp nghiêm trọng, bốc hỏa, viêm tĩnh mạch.

Hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất

- *Rất thường gặp:* Đau họng, khó chịu trong họng.
- *Thường gặp:* Nấc cục, đau thanh quản, khó nói.

Hệ tiêu hóa

- *Rất thường gặp:* Táo bón, rối loạn tiêu hóa.
- *Thường gặp:* 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 tác, bụng khó chịu.

Gan

Thường gặp: Bất thường chức năng gan.

Da và mô dưới da

- *Rất thường gặp:* Rụng tóc, rối loạn móng.
- *Thường gặp:* Đỏ mề đay, phát ban, hồng ban, mề đay, đỏ mề đay, đỏ mề đay đêm.

Cơ xương khớp và mô liên kết

- *Rất thường gặp:* Đau cơ, đau khớp, đau ở các chi.
- *Thường gặp:* Đau ở xương hàm, co thắt cơ bắp, cứng hàm, suy nhược cơ bắp.

Thận và hệ bài tiết

- *Thường gặp:* Tiểu ra máu, protein niệu, giảm độ thanh thải creatinine qua thận, tiểu khó.
- *Hiếm gặp:* Suy thận cấp thứ phát dẫn đến mất nước.

Toàn thân

- *Rất thường gặp:* Sốt, yếu, ngù lịm⁺, không cảm giác được nhiệt độ.
- *Thường gặp:* Viêm niêm mạc, đau ở chân tay, đau, ớn lạnh, đau ngực, cúm, sốt⁺, phản ứng liên quan đến tiêm truyền, phản ứng tại vị trí tiêm, đau chỗ tiêm truyền.

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng

Thường gặp: Thâm tím.

⁺Đối với mỗi thuật ngữ, tần số được dựa trên các ADR ở 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 tìm thấy trong các thử nghiệm phối hợp chính.

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 capecitabine.

Bảng 4 Các bất thường về xét nghiệm[#]: Capecitabine 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	Capecitabine 1250 mg/m ² x 2 lần/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 creatinine huyết thanh	0,5
Giảm natri	0,4
Tăng đường huyết	4,4

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

Sau khi lưu hành thị trường

Các tác dụng không mong muốn sau được thấy trong quá trình lưu hành trên thị trường:

Thận và hệ bài tiết

Hiếm gặp: Suy thận cấp thứ phát do mất dịch (xem phần 8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Hệ thần kinh

Chưa rõ tần suất: Nhiễm độc não chất trắng.

Gan-mật

Rất hiếm gặp: Suy gan, viêm gan ứ mật.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Chưa rõ tần suất: Tăng triglyceride huyết.

Da và mô dưới da

Rất hiếm gặp: Lupus ban đỏ, các phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) (xem phần 8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Mắt

Rất hiếm gặp: Hẹp ống lệ đạo NOS, các rối loạn giác mạc bao gồm viêm giác mạc.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Hội chứng bàn tay-bàn chân (HFS)

Khi sử dụng liều capecitabine 1250 mg/m² x 2 lần/ngày vào ngày 1 đến ngày 14, mỗi 3 tuần, HFS ở mọi cấp độ đã được quan sát thấy với tần suất 53 – 60% trong các thử nghiệm đơn trị liệu capecitabine (bao gồm các nghiên cứu về liệu pháp hỗ trợ trong ung thư đại tràng, điều trị ung thư đại trực tràng di căn và điều trị ung thư vú) và với tần suất 63% trong nhóm sử dụng phối hợp capecitabine/docetaxel để điều trị ung thư vú di căn. Đối với liều capecitabine 1000 mg/m² x 2 lần/ngày vào ngày 1 đến ngày 14, mỗi 3 tuần, tần suất 22 – 30% HFS ở mọi cấp độ đã được quan sát thấy khi dùng capecitabine liệu pháp kết hợp.

Một phân tích tổng hợp bao gồm 14 thử nghiệm lâm sàng với dữ liệu từ hơn 4700 bệnh nhân được điều trị bằng capecitabine đơn trị liệu hoặc capecitabine phối hợp với các phác đồ hóa trị liệu khác nhau trong nhiều chỉ định (ung thư đại tràng, đại trực tràng, dạ dày và vú) cho thấy HFS (mọi cấp độ) xảy ra ở 2066 (43%) bệnh nhân sau thời gian trung bình là 239 ngày [95% CI 201, 288] sau khi bắt đầu điều trị bằng capecitabine. Trong tất cả các nghiên cứu kết hợp, các biến số sau đây có liên quan đáng kể về mặt thống kê với nguy cơ tăng mức HFS: tăng liều khởi đầu capecitabine (g), giảm liều capecitabine tích lũy (0,1*kg), tăng cường độ liều tương đối trong sáu tuần đầu tiên, tăng thời gian điều trị nghiên cứu (tuần), tăng tuổi (mỗi 10 năm), giới tính nữ và điểm ECOG tốt ở mức cơ bản (0 so với ≥ 1).

Tiêu chảy

Capecitabine có thể gây ra tình trạng tiêu chảy, tình trạng này đã được quan sát thấy ở 50% bệnh nhân.

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

Độc tính trên tim

Ngoài các tác dụng không mong muốn đã được mô tả, các tác dụng không mong muốn sau đây với tỷ lệ mắc dưới 0,1% có liên quan đến việc sử dụng liệu pháp đơn trị capecitabine dựa trên phân tích gộp từ dữ liệu an toàn lâm sàng từ 7 thử nghiệm lâm sàng bao gồm 949 bệnh nhân (2 thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III và 5 thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn và ung thư vú di căn): bệnh cơ tim, suy tim, đột tử và ngoại tâm thu thất.

Bệnh não

Ngoài các tác dụng không mong muốn đã được mô tả và dựa trên phân tích gộp ở trên từ dữ liệu an toàn lâm sàng từ 7 thử nghiệm lâm sàng, bệnh não cũng liên quan đến việc sử dụng liệu pháp đơn trị capecitabine với tỷ lệ mắc bệnh dưới 0,1%.

Tiếp xúc với viên capecitabine bị nghiền hoặc cắt nhỏ

Trong trường hợp tiếp xúc với viên capecitabine bị nghiền hoặc cắt nhỏ, các tác dụng không mong muốn sau đây của thuốc đã được báo cáo: kích ứng mắt, sưng mắt, phát ban da, đau đầu, dị cảm, tiêu chảy, buồn nôn, kích ứng dạ dày và nôn.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Một phân tích về dữ liệu an toàn ở bệnh nhân ≥ 60 tuổi được điều trị bằng capecitabine đơn trị và một phân tích khác ở bệnh nhân được điều trị bằng capecitabine phối hợp với docetaxel cho thấy có sự gia tăng tỷ lệ tác dụng không mong muốn độ 3 và 4 liên quan đến điều trị và tác dụng không mong muốn nghiêm trọng liên quan đến điều trị so với bệnh nhân < 60 tuổi. Cũng có nhiều trường hợp bệnh nhân ≥ 60 tuổi được điều trị bằng capecitabine phối hợp với docetaxel phải ngừng điều trị sớm hơn do gặp phải tác dụng không mong muốn so với bệnh nhân < 60 tuổi.

Kết quả phân tích tổng hợp 14 thử nghiệm lâm sàng với dữ liệu từ hơn 4700 bệnh nhân được điều trị bằng capecitabine cho thấy trong tất cả các nghiên cứu kết hợp, tuổi tác tăng (mỗi 10 năm) có liên quan đáng kể về mặt thống kê đến việc tăng nguy cơ tiến triển HFS, tiêu chảy và giảm nguy cơ tiến triển giảm bạch cầu trung tính.

Giới tính

Kết quả phân tích gộp 14 thử nghiệm lâm sàng tiến hành trên hơn 4700 bệnh nhân được điều trị bằng capecitabine cho thấy trong tất cả các nghiên cứu kết hợp, giới tính nữ có liên quan đáng kể về mặt thống kê đến sự tăng nguy cơ phát triển HFS và tiêu chảy, đồng thời giảm nguy cơ tiến triển tình trạng giảm bạch cầu trung tính.

Bệnh nhân suy thận

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

Báo cáo các phản ứng có hại khi sử dụng thuốc

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược 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. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

13. Quá liều và cách xử trí

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 ngừa những biến chứng có thể xảy ra.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Các chất chống chuyển hóa; các chất tương tự pyrimidine.

Mã ATC: L01BC06.

Cơ chế tác dụng

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 tiếp tục chuyển hóa.

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 tác động của mô lành với 5-FU trong cơ thể.

Sự biến đổi sinh học tuần tự của enzyme 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, tỷ số nồng độ của 5-FU ở khối u đại trực tràng so với các mô gần kề là 3,2 (dao động từ 0,9 đến 8,0). Tỷ số nồng độ ở khối u so với huyết tương là 21,4 (dao động từ 3,9 đến 59,9) trong khi tỷ số ở các mô khỏe mạnh so với huyết tương là 8,9 (dao động từ 3,0 đến 25,8). Hoạt tính của 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 N⁵-¹⁰-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 enzyme 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.

15. Đặc tính dược động học

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 đồng thời với thức ăn làm giảm tỉ lệ hấp thu capecitabine, nhưng chỉ ảnh hưởng rất ít tới diện tích dưới đường cong (AUC) của 5'-DFUR và chất chuyển hoá 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) của capecitabine; 5'-DFCR; 5'-DFUR; 5-FU và FBAL tương ứng là 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 và 5,46. Thời gian để đạt tới nồng độ đỉnh huyết tương (T_{max} tính bằng giờ) tương ứng là 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 và 3,34. Giá trị AUC_{0-∞} tính bằng µg.h/ml tương ứng là 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 và 36,3.

Phân bố

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.

Chuyển hóa

Capecitabine được chuyển hoá lần đầu ở gan bởi enzyme carboxylesterase thành 5'-DFCR, chất này sau đó được chuyển thành 5'-DFUR bởi cytidine deaminase, là enzyme tập trung chủ yếu ở gan và mô khối u.

Sự hình thành 5-FU xảy ra chủ yếu tại vị trí khối u bởi yếu tố tạo mạch có liên quan đến khối u là dThdPase, do đó làm giảm tối đa mức độ của mô lành với 5-FU trong cơ thể.

AUC huyết tương của 5-FU thấp hơn 6 đến 22 lần nồng độ sau khi truyền tĩnh mạch nhanh 5-FU (liều 600mg/m²). Các chất chuyển hoá của capecitabine chỉ trở nên có độc tính sau khi chuyển thành 5-FU và các chất đồng hoá của 5-FU (xem 14. Đặc tính dược lực học).

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 α-fluoro-β-alanine (FBAL) thông qua dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), chất này mang tính chuyển hóa chậm.

Thải trừ

Thời gian bán thải (t_{1/2} tính bằng giờ) của capecitabine; 5'-DFCR; 5'-DFUR; 5-FU và FBAL tương ứng là 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 và 3,23. Dược động học của capecitabine được đánh giá trên khoảng liều là 502 – 3514 mg/m²/ngày. Các thông số của capecitabine, 5'-DFCR và 5'-DFUR được đo vào ngày đầu tiên và ngày 14 là như nhau. AUC của 5-FU là 30 – 35% cao hơn vào ngày 14, nhưng không tăng lên sau đó (ngày 22). Tại liều điều trị, dược động học của capecitabine và các chất chuyển hoá của nó tỷ 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 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 hoá quan trọng nhất của capecitabine).

Các đối tượng 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 x 2 lần/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 6. Cách dùng, liều dùng - Các đối tượng đặc biệt).

Không có dữ liệu dược động học trên những bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân 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 chưa được chuyển hóa 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 6. Cách dùng, liều dùng - Các đối tượng đặc biệt).

Người cao 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 6. Cách dùng, liều dùng - Các đối tượng đặc biệt; 15. Đặc tính dược động học - Các đối tượng đặc biệt - Bệnh nhân 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.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 12 vỉ x 10 viên.

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

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469



Nguyễn Ngọc Liễu

PI250325