

Thông tin cho người bệnh



CAPELODINE

Viên nén bao phim Capecitabine 150 mg, 500 mg

Thuốc bán theo đơn.
Đặc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Đề xu (lưu) tay trẻ em.

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

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

CAPELODINE (Viên nén bao phim Capecitabine 150 mg):

Capecitabine150 mg

CAPELODINE (Viên nén bao phim Capecitabine 500 mg):

Capecitabine500 mg

Tá dược vừa đủ: Cellulose vi tinh thể 102, croscarmellose natri, lactose monohydrat 200, hypromellose E6, magnesi stearat, silic keo khan K200, opadry pink II (polyvinyl alcohol, titan dioxit, macrogol, talc, FD&C red #40).

MÔ TẢ SẢN PHẨM:

CAPELODINE (Viên nén bao phim Capecitabine 150 mg): Viên màu hồng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, 2 mặt lõm, có rãnh phân liều ở giữa, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CAPELODINE (Viên nén bao phim Capecitabine 500 mg): Viên màu hồng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình capsule, 2 mặt lõm, một mặt có dập chìm chữ "HERA", một mặt có rãnh, cạnh và thành viên lạnh lặn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

CAPELODINE (Viên nén bao phim Capecitabine 150 mg):

Hộp chứa 06 vỉ x 10 viên nén bao phim.

CAPELODINE (Viên nén bao phim Capecitabine 500 mg):

Hộp chứa 06 vỉ x 10 viên nén bao phim.

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ

Capecitabine thuộc nhóm thuốc ức chế sự tăng trưởng của tế bào ung thư. Capecitabine là một hoạt chất không có hoạt tính chống lại các tế bào ung thư, chỉ sau khi được hấp thu vào cơ thể thì capecitabine chuyển thành chất có hoạt tính chống lại các tế bào ung thư (hướng đến các tế bào ung thư hơn là tế bào thường).

Capelodine được sử dụng trong điều trị ung thư kết tràng, trực tràng, dạ dày và ung thư vú.

Thêm vào đó, Capelodine được dùng để ngăn chặn xuất hiện lại của ung thư kết tràng sau khi đã phẫu thuật loại bỏ.

Thuốc có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp.

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

Cách dùng:

Luôn dùng thuốc đúng như bác sĩ hoặc dược sĩ đã kê đơn. Kiểm tra với bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn chưa chắc chắn.

Capelodine chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ có kinh nghiệm đối với những thuốc điều trị ung thư.

Uống nguyên viên thuốc với nước trong vòng 30 phút sau bữa ăn, uống vào buổi sáng và buổi tối.

Liều dùng:

- Bác sỹ sẽ kê liều phù hợp với bạn. Liều lượng tùy thuộc theo diện tích bề mặt cơ thể, được tính toán dựa vào cân nặng và chiều cao của bạn. Liều thông thường cho người lớn là 1250 mg/m² theo bề mặt cơ thể, uống 2 lần/ngày (buổi sáng và buổi tối). Hai ví dụ được thể hiện như sau: người có cân nặng cơ thể 64 kg và chiều cao 1,64 m có bề mặt tiếp xúc cơ thể 1,7 m² và nên uống 4 viên 500 mg và 1 viên 150 mg x 2 lần/ngày. Một người có cân nặng là 80 kg, chiều cao 1,80 m có bề mặt tiếp xúc của cơ thể là 2,0 m² và nên uống 5 viên 500 mg x 2 lần/ngày.
- Viên nén Capelodine thường được uống khoảng 14 ngày và sau đó là nghỉ 7 ngày (tức là không uống viên thuốc nào trong 7 ngày). Khoảng thời gian 21 ngày này là một chu kỳ điều trị.
- Nếu có kết hợp với thuốc khác thì liều thông thường có thể thấp hơn 1250 mg/m² theo bề mặt cơ thể và bạn có lẽ cần uống thuốc theo một khoảng thời gian khác (ví dụ: mỗi ngày, tức là không có ngày nghỉ).

- Bác sỹ sẽ kê liều dùng phù hợp với bạn, khi nào uống thuốc và uống trong bao lâu.
- Bác sỹ có lẽ muốn bạn uống liều kết hợp các viên 150 mg và 500 mg cho mỗi liều.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DỪNG THUỐC NÀY

- Nếu bạn dị ứng với capecitabine hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Bạn cần thông báo với bác sỹ nếu bạn dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn với thuốc này.
- Nếu bạn có tiền sử về các phản ứng nghiêm trọng đối với fluoropyrimidin (một nhóm thuốc điều trị ung thư như fluorouracil).
- Nếu bạn đang mang thai hoặc cho con bú.
- Nếu lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu trong máu của bạn cực kỳ thấp.
- Nếu bạn có các vấn đề về gan hoặc thận nghiêm trọng.
- Nếu bạn biết rằng bạn không có enzym dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) hoạt động.
- Nếu bạn đang được điều trị hoặc mới được điều trị trong 4 tuần với brivudine, sorivudine hoặc những hợp chất tương tự để điều trị zona thần kinh (bệnh thủy đậu hoặc bệnh giời leo).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Giống như những thuốc khác, capecitabine có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn, mặc dù không phải tất cả bệnh nhân sẽ gặp phải.

Ngừng thuốc và thông báo với bác sỹ/được sĩ ngay lập tức nếu xuất hiện một trong những tác dụng không mong muốn sau:

- Tiêu chảy: nếu bạn xuất hiện tình trạng tăng chuyển động ruột lên 4 hoặc nhiều hơn khi so sánh với chuyển động bình thường của ruột mỗi ngày hoặc tiêu chảy vào ban đêm.
- Nôn: nếu bạn nôn trên một lần trong 24 giờ.
- Buồn nôn: nếu bạn ăn không ngon miệng và lượng thức ăn mỗi ngày của bạn ít hơn bình thường.
- Viêm miệng hoặc niêm mạc: nếu bạn cảm thấy đau, đỏ, sưng trong miệng hoặc viêm họng.
- Phản ứng dị ứng ở chân và tay: nếu bạn đau, sưng, đỏ hoặc ngứa ở tay và/hoặc chân.
- Sốt: nếu nhiệt độ cơ thể là 38°C hoặc cao hơn.
- Nhiễm trùng: Nếu bạn xuất hiện các dấu hiệu nhiễm trùng gây ra bởi vi khuẩn hoặc virus hoặc những cơ quan khác.
- Đau ngực: Nếu bạn đau ở vùng trung tâm ngực, đặc biệt nếu điều này xảy ra trong suốt quá trình tập thể dục.
- Hội chứng Steven-Johnson: Nếu bạn nổi mẩn ngứa đỏ và rát lan rộng và/hoặc thương tổn bất đầu xuất hiện ở niêm mạc (miệng hoặc 2 cánh môi), đặc biệt nếu trước đây bạn đã có tình trạng dị ứng nhẹ, nhiễm trùng hệ hô hấp (ví dụ: viêm phế quản) và/hoặc sốt.
- Thiếu hụt DPD: nếu bạn có tình trạng thiếu hụt DPD, bạn có nguy cơ xuất hiện sớm độc tính và các phản ứng có hại nghiêm trọng, đe dọa tính mạng, hoặc tử vong do capecitabine (ví dụ: viêm miệng, viêm niêm mạc, tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính, độc thần kinh).

Nếu phát hiện sớm, những tác dụng phụ này thường được cải thiện trong vòng 2-3 ngày sau khi ngừng điều trị. Tuy nhiên, nếu bất kỳ tác dụng không mong muốn nào vẫn xuất hiện, bạn nên liên hệ với bác sĩ ngay lập tức. Bác sĩ sẽ hướng dẫn bạn bắt đầu với liệu trình điều trị mới với liều thấp hơn.

Thêm vào đó, khi capecitabine được sử dụng một mình, tác dụng không mong muốn rất thường gặp (xuất hiện > 1/10 người):

- + Đau bụng.
- + Ngứa, da khô và đỏ.
- + Mệt mỏi.
- + Ăn không ngon .

Những tác dụng không mong muốn này có thể trở nên nghiêm trọng. Vì vậy, việc liên hệ ngay với bác sĩ rất quan trọng khi những tác dụng không mong muốn bắt đầu xuất hiện. Bác sĩ sẽ hướng dẫn bạn giảm liều và/hoặc tạm thời ngừng điều trị với capecitabine. Điều này sẽ làm giảm khả năng duy trì hoặc trở nên nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn.

Những tác dụng không mong muốn khác:

Thường gặp (ảnh hưởng đến 1/10 người) bao gồm:

- Giảm bạch cầu hoặc hồng cầu (qua xét nghiệm máu).
- Mất nước, giảm cân.
- Mất ngủ, suy nhược.
- Đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, mẫn cảm bất thường ở da (tê cứng hoặc ngứa), vị giác thay đổi.
- Đau mắt, tăng lượng nước mắt, đỏ mắt (viêm màng kết).
- Viêm mạch máu (viêm tĩnh mạch huyết khối).
- Hụt hơi, chảy máu ở mũi, ho, chảy nước mũi.
- Cảm lạnh hoặc nhiễm trùng herpes khác.
- Nhiễm trùng phổi hoặc hệ hô hấp (ví dụ: viêm phổi hoặc viêm phế quản).
- Chảy máu ở dạ dày, ruột, đau ở vùng bụng trên khó tiêu, khô miệng.
- Mẩn ngứa ở da, rụng tóc, da đỏ, khô da, ngứa, sạm màu da, viêm da, rối loạn về móng tay.
- Đau khớp hoặc chân, ngực hoặc lưng.
- Sốt, sưng ở chân, cảm thấy mệt mỏi.
- Các vấn đề về chức năng thận và tăng bilirubin máu.

Ít gặp (ảnh hưởng đến 1/100 người) bao gồm:

- Nhiễm trùng máu, nhiễm trùng đường tiêu, nhiễm trùng da, nhiễm trùng mũi và họng, nhiễm nấm, cảm cúm, viêm dạ dày-ruột, áp-xe răng.
- U mỡ.
- Giảm lượng tế bào máu bao gồm tiểu cầu, bạch cầu.
- Dị ứng.
- Bệnh đái tháo đường, giảm kali máu, suy dinh dưỡng, tăng triglycerid máu.
- Bối rối, hoang loạn, tâm trạng chán chường.
- Khó khăn khi nói chuyện, trí nhớ kém, mất điều hòa vận động, rối loạn cân bằng, ngất, các vấn đề về cảm giác và hệ thần kinh.
- Nhìn mờ hoặc nhìn đôi.
- Đau tai, chóng mặt.
- Nhịp tim bất thường và đánh trống ngực, đau ngực và nhồi máu cơ tim.
- Cục máu đông ở các mạch máu sâu, huyết áp cao và thấp, lạnh chân, những cơn nóng bất chợt, các vết màu tím ở trên da.
- Cục máu đông ở các mạch máu ở phổi (nghẽn mạch phổi), ho ra máu, hen phế quản, hụt hơi khi hoạt động.
- Tắc ruột, dịch ở bụng, viêm nhiễm ruột non và đại tràng, dạ dày hoặc thực quản, đau ở bụng dưới, bụng không thoải mái, chứng ợ nóng, máu trong phân.

- Vàng da (da và mắt có màu vàng).
- Loét da, phản ứng của da với ánh nắng mặt trời, đỏ lòng bàn tay, sưng hoặc đau mắt.
- Sưng hoặc cứng khớp, đau xương, yếu hoặc cứng cơ.
- Tăng số lần đi tiểu vào ban đêm, không kiểm chế được, máu trong đường tiểu, tăng creatinin máu (dấu hiệu của suy thận).
- Chảy máu bất thường ở âm đạo.
- Sưng tấy, cảm thấy rét.

Nhiều tác dụng không mong muốn thường gặp hơn khi capecitabine được dùng chung với các thuốc khác để điều trị ung thư. Những tác dụng không mong muốn khác bao gồm:

Thường gặp (ảnh hưởng đến 1/10 người):

- Hạ natri, magie hoặc calci máu, tăng đường máu.
- Đau thần kinh.
- Ú tai, khả năng nghe giảm.
- Viêm mạch.
- Nấc cụt, thay đổi giọng nói.
- Đau hoặc vị giác thay đổi/bất thường, đau quai hàm.
- Đồ mồ hôi ban đêm.
- Co cứng cơ.
- Tiêu khó, máu hoặc protein trong nước tiểu.
- Vết bầm tím hoặc có phản ứng ở vị trí tiêm (gây ra bởi những thuốc đường tiêm dùng cùng lúc).

Hiếm gặp (ảnh hưởng đến 1/1000 người) bao gồm:

- Hẹp hoặc nghẽn tuyến lệ (tuyến nước mắt).
- Suy gan.
- Viêm dẫn đến suy chức năng hoặc cản trở bài tiết mật.
- Thay đổi điện tâm đồ (kéo dài khoảng QT).
- Loạn nhịp tim (như rung thất, xoắn đỉnh, nhịp tim chậm).
- Viêm ở mắt gây đau mắt và có thể các vấn đề về tầm nhìn.
- Viêm da gây các vẩy đỏ bởi suy yếu của hệ thống miễn dịch.

Rất hiếm gặp (ảnh hưởng đến 1/10000 người) bao gồm:

- Phản ứng ở da nghiêm trọng như mẩn đỏ ở da, loét có thể liên quan đến các vết loét ở miệng, mũi, bộ phận sinh dục, tay, chân và mắt (đỏ và sưng mắt).

Báo cáo về những tác dụng không mong muốn

Nếu bạn xuất hiện bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, thông báo với bác sỹ hoặc dược sĩ ngay lập tức. Bao gồm cả những tác dụng không mong muốn xuất hiện ngoài những dấu hiệu đã liệt kê ở trên.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Thông báo với bác sỹ/dược sĩ nếu bạn đang dùng, đã dùng hoặc có ý định dùng những loại thuốc khác, bao gồm cả những thuốc không kê đơn. Điều này rất quan trọng khi điều trị đồng thời với 1 hoặc nhiều thuốc có thể tăng cường hoặc làm yếu đi hiệu quả của thuốc.

Nếu bạn đang điều trị với các thuốc:

- Thuốc điều trị bệnh gút (allopurinol).
- Thuốc làm loãng máu (coumarin, warfarin).
- Thuốc kháng vi-rút (sorivudine và brivudine).
- Thuốc chống động kinh hoặc co giật (phenytoin).
- Thuốc interferon alpha.
- Xạ trị và những thuốc được sử dụng trong điều trị ung thư (acid folic, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan).
- Những thuốc được sử dụng trong điều trị thiếu hụt acid folic.

Với thức ăn và nước uống: Bạn nên uống Capelodine trong vòng 30 phút sau bữa ăn.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Không uống liều đã quên và không uống liều gấp đôi. Thay vào đó, tiếp tục với liều bình thường và kiểm tra với bác sĩ.

NEU BAN NGỪNG THUỐC

Không có phản ứng phụ khi ngừng thuốc với capecitabine. Trong trường hợp bạn sử dụng thuốc chống đông máu coumarin (ví dụ như phenprocoumon), bác sĩ sẽ yêu cầu ngừng dùng capecitabine hoặc điều chỉnh liều thuốc chống đông máu.

Nếu bạn có bất kỳ thắc mắc nào, hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

Thuốc được bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Bạn có thể xuất hiện các phản ứng phụ nếu bạn uống nhiều capecitabine hơn so với chỉ định: cảm thấy không khỏe, tiêu chảy, viêm hoặc loét lợi hoặc miệng, đau hoặc chảy máu ở ruột/dạ dày, hoặc suy tủy xương (giảm lượng số lượng tế bào máu). Thông báo với bác sĩ ngay lập tức nếu bạn có bất kỳ dấu hiệu nào như ở trên.

CẦN LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Nếu bạn uống quá liều Capelodine so với liều được chỉ định, thông báo cho bác sĩ ngay khi có thể trước khi uống liều tiếp theo.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

Báo với bác sĩ, dược sĩ hoặc ý tá trước khi uống Capelodine.

- Nếu bạn biết là bạn có thiếu hụt một phần trong hoạt động của enzym dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD).
- Nếu bạn có các vấn đề về gan và thận.
- Nếu bạn có hoặc từng có vấn đề về tim (ví dụ: nhịp tim bất thường hoặc đau ngực hoặc lưng do hoạt động và bởi vì những vấn đề với lưu lượng máu đến tim).
- Nếu bạn có những căn bệnh về não bộ (như ung thư di căn đến não, hoặc hư tổn về thần kinh).
- Nếu bạn có tình trạng mất cân bằng về calci (theo xét nghiệm máu).
- Nếu bạn có bệnh đái tháo đường.
- Nếu bạn không thể giữ nước và thức ăn trong cơ thể do nôn.
- Nếu bạn bị tiêu chảy, mất nước.
- Nếu bạn mất cân bằng về các ion trong máu.
- Nếu bạn có tiền sử bệnh về mắt.
- Nếu bạn bị dị ứng nghiêm trọng.

Sử dụng cho trẻ em và trẻ vị thành niên:

Thuốc này không được chỉ định cho trẻ em. Không dùng thuốc này cho trẻ em và trẻ vị thành niên.

Sử dụng ở phụ nữ đang mang thai và cho con bú:

Trước khi bắt đầu điều trị với thuốc, bạn nên thông báo với bác sĩ nếu bạn đang mang thai, nếu bạn nghĩ bạn có thai hoặc nếu bạn dự định có thai. Bạn không được uống Capelodine nếu bạn có thai hoặc nghi ngờ là có. Bạn không nên cho con bú trong khi đang uống capecitabine. Xin lời khuyên từ bác sĩ hoặc dược sĩ.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc:

Uống capecitabine có thể khiến cho bạn thấy chóng mặt, buồn nôn hoặc mệt mỏi. Vì vậy, có thể là Capelodine có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

Capelodine có chứa lactose:

Nếu bạn được bác sĩ thông báo trước đây rằng bạn có rối loạn không dung nạp một số loại đường, liên lạc với bác sĩ ngay trước khi uống Capelodine.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SỸ, DƯỢC SĨ

Khi gặp các tác dụng không mong muốn của thuốc, không có đáp ứng điều trị hay các triệu chứng trở nên trầm trọng hơn. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất tại:

CÔNG TY TNHH SINH DƯỢC PHẨM HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.



Thông tin cho cán bộ y tế
Rx_Thuốc bán theo đơn

ĐƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư (chống chuyển hóa).

Mã ACT: L01BC06

Capecitabine là fluoropyrimidine carbamat không độc tế bào, được dùng đường uống và là tiền chất của 5-FU. Capecitabine hoạt hóa bởi qua nhiều enzym. Enzym liên quan đến bước chuyển hóa cuối cùng thành 5-FU, thymidin phosphorylase (ThyPase), được tìm thấy ở những tế bào khối u, nhưng cũng có ở những tế bào bình thường, dù ở nồng độ thấp. Ở những mẫu ghép ngoại lai tương tự ung thư ở người, capecitabine cho thấy hiệu ứng đồng vận khi kết hợp với docetaxel.

Có bằng chứng cho thấy rằng chuyển hóa của 5-FU theo con đường đồng hóa ức chế phản ứng methyl hóa của acid deoxyuridylic với acid thymidilic, vì vậy cản trở sự tổng hợp của acid deoxyribonucleic (DNA). Sự hợp nhất của 5-FU dẫn đến sự ức chế tổng hợp RNA và protein. Do DNA và RNA đều quan trọng trong sự phân chia và lớn lên của tế bào, ảnh hưởng của 5-FU có thể gây ra sự thiếu hụt về thymidin và dẫn đến sự tăng trưởng không cân bằng và cuối cùng là gây chết tế bào. Tác động từ sự thiếu hụt DNA và RNA gần như là ở trên những tế bào sinh sản nhanh chóng và tốc độ chuyển hóa 5-FU cao hơn.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Được động học của capecitabine được đánh giá theo một dãy các liều 502-3514 mg/m²/ngày. Những thông số của capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) và 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) được ghi nhận ở ngày thứ nhất và thứ 14 là tương tự nhau. AUC của 5-FU cao hơn 30-35% vào ngày thứ 14. Việc giảm liều capecitabine làm giảm sự phơi nhiễm hệ thống đối với 5-FU hơn là tỷ lệ thuận với liều, do được động học không tuyến tính của chất chuyển hóa có hoạt tính.

- Hấp thu:

Sau khi uống, capecitabine được hấp thu nhanh chóng và rộng rãi, theo sau đó là sự chuyển đổi rộng rãi thành các chất chuyển hóa, 5'-DFCR và 5'-DFUR. Việc dùng với thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu của capecitabine, nhưng chỉ gây ra ảnh hưởng nhỏ lên AUC của 5'-DFUR và lên AUC của chất chuyển hóa 5-FU tiếp theo. Ở liều 1250 mg/m² vào ngày 14 cũng đúng sau ăn, C_{max} (mcg/ml) của capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU và FBAL tương ứng là 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 và 5,46. Thời gian để đạt nồng độ tối đa (T_{max} (giờ)) tương ứng là 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 và 3,34. Giá trị AUC_{0-∞} (mcg.giờ/ml) là 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 và 36,3.

- Phân bố:

Trong nghiên cứu *in vitro* huyết tương người cho thấy tỷ lệ capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU gắn kết với protein tương ứng là 54%, 10%, 62% và 10%, chủ yếu là albumin.

- Chuyển hóa:

Capecitabine trước tiên được chuyển hóa bởi enzym carboxylesterase ở gan thành 5'-DFCR, sau đó chất này được chuyển hóa tiếp thành 5'-DFUR bởi cytidine deaminase, là enzym có mặt chủ yếu ở gan và những tế bào khối u. Hoạt động xúc tác xa hơn của 5'-DFUR xảy ra bởi enzym thymidin phosphorylase (ThyPase). Những enzym liên quan đến hoạt động xúc tác được tìm thấy ở khối u nhưng cũng có mặt ở những mô thường, nhưng ở nồng độ thấp. Chuyển hóa enzym tiếp theo của capecitabine thành 5-FU dẫn đến nồng độ cao hơn trong những mô của khối u. Trong trường hợp khối u đại trực tràng, 5-FU dường như xuất hiện với lượng lớn ở những tế bào cơ chất khối u. Sau khi uống capecitabine ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng, tỷ lệ nồng độ của 5-FU ở những khối u đại trực tràng đối với những mô bên cạnh là 3,2 (trong dãy từ 0,9 đến 8,0). Tỷ lệ nồng độ của 5-FU ở khối u so với huyết tương là 21,4 (từ 3,9 đến 59,9, n=8) trong khi đó tỷ lệ ở những mô bình thường đối với huyết tương là 8,9 (từ 3,0 đến 25,8, n=8). Hoạt tính của thymidin phosphorylase được đo và tìm thấy lớn hơn gấp 4

lấn ở những khối u đại trực tràng so với những mô thường bên cạnh. Thymidin phosphorylase có nhiều ở những tế bào cơ chất khối u.

5-FU được dị hóa bởi enzym DPD thành chất ít độc hơn là dihydro-5-fluouracil (FUH₂). Enzym dihydropyrimidiane tách vòng pyrimidin tạo thành 5-fluoro-ureidopropionic (FURA). Cuối cùng, enzym β-ureido-propionase tách FURA thành α-fluoro-β-alanin (FBAL) và được đào thải trong nước tiểu. Hoạt tính DPD là giai đoạn hạn chế tốc độ. Thiếu hụt DPD dẫn đến làm tăng độc tính của capecitabine.

- *Thải trừ:*

Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) của capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU và FBAL tương ứng là 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 và 3,23 giờ. Capecitabine và những chất chuyển hóa của nó chủ yếu được thải trừ qua thận; 95,5% lượng capecitabine được dùng có trong nước tiểu. Thải trừ qua phân với lượng nhỏ (2,6%). Chất chuyển hóa chính được thải trừ trong nước tiểu là FBAL, chiếm 57% liều dùng. Khoảng 3% liều được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Điều trị kết hợp

Các nghiên cứu pha I đánh giá hiệu quả của capecitabine đối với được động học của docetaxel hoặc paclitaxel và ngược lại cho thấy không có ảnh hưởng nào của capecitabine đến được động học của docetaxel hoặc paclitaxel (C_{max} và AUC) và không có ảnh hưởng nào của docetaxel hoặc paclitaxel lên được động học của 5'-DFUR.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan do đi căn vào gan:

Dựa vào nghiên cứu được động học ở những bệnh nhân ung thư với suy gan nhẹ và vừa do đi căn vào gan, sinh khả dụng của capecitabine và phối nhiệm với 5-FU có thể tăng khi so sánh với bệnh nhân không có vấn đề về suy gan. Không có dữ liệu được động học ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận:

Dựa vào nghiên cứu được động học ở bệnh nhân ung thư suy thận nhẹ đến nặng, không có dữ liệu về ảnh hưởng của độ thanh thải creatinin lên được động học của thuốc ở dạng không đổi và 5-FU. Thanh thải creatinin gây ảnh hưởng sự phối nhiệm hệ thống với 5'-DFUR (tăng 35% AUC khi thanh thải creatinin giảm 50%) và với FBAL (tăng 114% AUC khi thanh thải creatinin giảm 50%). FBAL là chất chuyển hóa mà không có hoạt tính kháng tăng sinh.

Người cao tuổi:

Dựa trên phân tích được động học, gồm bệnh nhân với phạm vi tuổi rộng (27 đến 86 tuổi) và bao gồm 234 (46%) bệnh nhân 65 tuổi trở lên, tuổi không gây ảnh hưởng nào lên được động học của 5'-DFUR và 5-FU. AUC của FBAL tăng tỷ lệ thuận với số tuổi (tăng 20% về tuổi dẫn đến tăng 15% AUC của FBAL). Sự gia tăng này có khả năng do thay đổi chức năng thận.

Yếu tố sắc tộc:

Sau khi uống 825 mg/m² capecitabine x 2 lần/ngày trong 14 ngày, những bệnh nhân Nhật Bản (n=18) có C_{max} thấp hơn khoảng 36% và AUC thấp hơn khoảng 24% của capecitabine khi so sánh với những bệnh nhân người da trắng (n=22). Những bệnh nhân Nhật Bản có C_{max} thấp hơn 25% và AUC thấp hơn 34% theo FBAL khi so sánh với những bệnh nhân da trắng. Vẫn chưa có thông tin về việc khác biệt này. Không có sự khác biệt rõ ràng nào xảy ra đối với những chất chuyển hóa khác (5'-DFCR, 5'-DFUR và 5-FU).

CHỈ ĐỊNH:

Capecitabine được chỉ định trong:

- Điều trị hỗ trợ ở bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư đại tràng giai đoạn III (giai đoạn C theo phân loại Duke).
- Điều trị ung thư đại trực tràng đi căn.
- Điều trị đầu tiên trong ung thư dạ dày tiến triển kết hợp với các hợp chất chứa platin.
- Phối hợp với docetaxel để điều trị bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với hóa trị liệu, bao gồm anthracycline. Capecitabine cũng được chỉ định như đơn trị

liệu cho điều trị 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 người không thể dùng thêm được anthracycline.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Capecitabine nên được kê đơn bởi dược sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng những thuốc chống ung thư. Theo dõi cẩn thận trong suốt chu kỳ điều trị đầu tiên cho tất cả bệnh nhân.

Nên ngừng điều trị nếu quan sát thấy bệnh tiến triển hoặc độc tính vượt quá ngưỡng chịu đựng. Tính toán liều chuẩn và giảm liều dựa vào diện tích bề mặt cơ thể cho liều khởi đầu của capecitabine là 1250 mg/m² và 1000 mg/m² được trình bày ở bảng 1 và 2.

Liều lượng:

- Đơn trị liệu:

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

Liều khởi đầu của capecitabine trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng đã di căn hoặc ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn là 1250 mg/m² x 2 lần/ngày (buổi sáng và tối; tương đương với tổng liều 2500 mg/m²/ngày) trong 14 ngày và sau đó nghỉ 7 ngày. Điều trị hỗ trợ bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III được khuyến cáo kéo dài trong 6 tháng.

- Dùng kết hợp:

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

Điều trị kết hợp, liều khởi đầu của capecitabine nên được giảm đến 800 – 1000 mg/m² khi dùng 2 lần/ngày trong 14 ngày và nghỉ 7 ngày sau đó hoặc giảm đến 625 mg/m² x 2 lần/ngày khi điều trị liên tục. Khi kết hợp với irinotecan, liều khởi đầu là 800 mg/m² x 2 lần/ngày trong 14 ngày và sau đó nghỉ 7 ngày kết hợp với irinotecan 200 mg/m² vào ngày thứ nhất. Dưa bevacizumab vào phác đồ điều trị kết hợp không gây ra ảnh hưởng nào đến liều khởi đầu của capecitabine. Dự phòng để chống mất nước và chống nôn phù hợp theo thông tin sản phẩm chứa cisplatin trước khi điều trị bằng cisplatin cho bệnh nhân dùng capecitabine kết hợp với cisplatin. Dự phòng chống nôn trước khi phối hợp oxaliplatin kết hợp với capecitabine tùy theo thông tin của sản phẩm chứa oxaliplatin. Thời gian điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III được khuyến cáo là 6 tháng.

Ung thư vú

Khi kết hợp với docetaxel, liều khởi đầu của capecitabine trong điều trị ung thư vú di căn là 1250 mg/m² x 2 lần/ngày trong 14 ngày, nghỉ trong 7 ngày sau đó và kết hợp với docetaxel 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ cứ mỗi 3 tuần. Dự phòng với corticosteroid đường uống như dexamethason dựa vào tóm tắt đặc tính sản phẩm chứa docetaxel cho bệnh nhân dùng capecitabine kết hợp với docetaxel.

Tính toán liều cho capecitabine

Bảng 1: Tính toán liều chuẩn và giảm liều dựa vào diện tích bề mặt cơ thể cho liều khởi đầu của capecitabine 1250 mg/m²

	Liều 1250 mg/m ² (2 lần/ngày)				
	Liều đầy đủ 1250 mg/m ²	Số viên 150 mg và/hoặc viên 500 mg cho 1 liều (dùng vào buổi sáng và tối)		Giảm liều (75%) 950 mg/m ²	Giảm liều (50%) 625 mg/m ²
Diện tích bề mặt cơ thể (m ²)	1 liều (mg)	150 mg	500 mg	1 liều (mg)	1 liều (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: Tính toán liều chuẩn và giảm liều dựa trên diện tích bề mặt cơ thể cho liều khởi đầu của capecitabine 1000 mg/m²

Diện tích bề mặt cơ thể (m ²)	Liều 1000 mg/m ² (2 lần/ngày)				
	Liều đầy đủ 1000 mg/m ²	Số viên 150 mg và/hoặc viên 500 mg cho 1 liều (dùng vào buổi sáng và tối)		Giảm liều (75%) 750 mg/m ²	Giảm liều (50%) 500 mg/m ²
	1 liều (mg)	150 mg	500 mg	1 liều (mg)	1 liều (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:

Chung:

Độc tính do dùng capecitabine có thể được kiểm soát bằng việc điều trị triệu chứng và/hoặc điều chỉnh liều (điều trị gián đoạn hoặc giảm liều). Một khi đã giảm liều, thì không được tăng liều lên nữa. Đối với những độc tính mà bác sỹ điều trị cho là không có khả năng trở nên nghiêm trọng hay đe dọa tính mạng, ví dụ: rụng tóc, thay đổi khẩu vị, thay đổi ở móng, điều trị có thể tiếp tục với liều như cũ mà không cần giảm liều hay gián đoạn. Bệnh nhân uống capecitabine nên được thông báo về sự cần thiết phải gián đoạn điều trị ngay lập tức nếu độc tính vừa phải hoặc nghiêm trọng xảy ra.

Bảng 3: Giảm liều capecitabine (chu kỳ 3 tuần hoặc duy trì điều trị)

Mức độ độc tính	Thay đổi liều trong chu trình điều trị	Điều chỉnh liều cho chu trình/liều tiếp theo (% liều khởi đầu)
Cấp 1	Duy trì liều	Duy trì liều
Cấp 2		
Dạng 1	Gián đoạn cho đến khi tiêu độc đến cấp 0-1	100%
Dạng 2		75%
Dạng 3		50%
Dạng 4	Ngừng điều trị vĩnh viễn	Không áp dụng
Cấp 3		
Dạng 1	Gián đoạn cho đến khi tiêu độc đến cấp 0-1	75%
Dạng 2		50%
Dạng 3		Không áp dụng
Cấp 4		
Dạng 1	Ngừng vĩnh viễn hoặc nếu	50%

	bác sỹ cho rằng tốt nhất cho bệnh nhân là tiếp tục điều trị thì ngừng cho đến khi tiêu độc đến cấp 0-1	
Dạng 2	Ngừng vĩnh viễn	Không áp dụng

Huyết học: Những bệnh nhân với lượng bạch cầu trung tính $< 1,5 \times 10^9/L$ và/hoặc tiểu cầu $< 100 \times 10^9/L$ không nên được điều trị với capecitabine. Nếu những đánh giá lâm sàng trong suốt chu trình điều trị cho thấy giảm số lượng bạch cầu trung tính xuống dưới $1,0 \times 10^9/L$ hoặc tiểu cầu dưới $75 \times 10^9/L$, ngừng điều trị với capecitabine.

Điều chỉnh liều vì độc tính khi capecitabine được dùng trong chu trình 3 tuần và kết hợp với thuốc khác:

Điều chỉnh liều capecitabine nên dựa vào bảng 3 ở trên và dựa vào bảng tóm tắt về đặc tính sản phẩm của những thuốc khác.

Khi bắt đầu một chu trình điều trị, nếu trì hoãn điều trị với capecitabine hoặc thuốc khác, thì tất cả các điều trị nên hoãn lại cho đến khi đáp ứng được những yêu cầu bắt đầu lại của tất cả thuốc.

Trong suốt chu trình điều trị, đối với những độc tính mà bác sỹ cho là không liên quan đến capecitabine, nên tiếp tục dùng capecitabine và liều lượng của những thuốc khác nên được điều chỉnh theo thông tin kê đơn phù hợp.

Nếu những thuốc khác phải ngừng vĩnh viễn, điều trị với capecitabine có thể bắt đầu lại khi đáp ứng được những yêu cầu cho việc khởi đầu lại capecitabine.

Điều chỉnh liều vì độc tính khi capecitabine được dùng liên tục và kết hợp với những thuốc khác: dựa vào bảng 3 ở trên cho capecitabine và dựa vào bảng tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc thích hợp.

Bệnh nhân suy gan

Không có sẵn đầy đủ thông tin về tính an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân suy gan để xem xét điều chỉnh liều. Không có thông tin về suy gan do xơ gan hoặc viêm gan.

Suy thận

Capecitabine chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Những tác dụng không mong muốn cấp độ 3-4 ở những bệnh nhân suy thận vừa (hệ số thanh thải creatinin 30 -50 ml/phút) tăng lên khi so sánh với người bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận nặng, giảm liều còn 75% cho liều khởi đầu 1250 mg/m^2 được khuyến cáo. Ở những bệnh nhân suy thận vừa, không yêu cầu giảm liều cho liều khởi đầu 1000 mg/m^2 . Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin 51-80 ml/phút) không khuyến cáo điều chỉnh liều. Theo dõi cẩn thận và ngừng điều trị kịp thời nếu bệnh nhân xuất hiện những tác dụng không mong muốn cấp độ 2, 3 hoặc 4 và điều chỉnh liều như trong bảng 3 ở trên. Nếu hệ số thanh thải được tính toán giảm trong suốt quá trình điều trị đến giá trị < 30 ml/phút, nên ngừng capecitabine. Khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận cho cả đơn trị liệu và kết hợp với những thuốc khác.

Người cao tuổi

Khi dùng một mình capecitabine, không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, những tác dụng không mong muốn cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp hơn ở những bệnh nhân 60 tuổi trở lên khi so sánh với những bệnh nhân trẻ hơn.

Khi capecitabine được dùng kết hợp với những thuốc khác, bệnh nhân lớn tuổi (65 tuổi trở lên) có xuất hiện những tác dụng không mong muốn cấp độ 3 và 4 nhiều hơn, bao gồm những tác dụng dẫn đến ngừng thuốc, khi so sánh với những bệnh nhân trẻ hơn. Nên thận trọng với những bệnh nhân trên 60 tuổi.

Khi kết hợp với docetaxel: những tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị cấp độ 3 hoặc 4 hoặc những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng liên quan đến điều trị quan sát

thấy ở những bệnh nhân trên 60 tuổi tăng lên. Đối với những bệnh nhân này, giảm liều khởi đầu đến 75% (950 mg/m² x 2 lần/ngày). Nếu không quan sát thấy độc tính ở những bệnh nhân trên 60 tuổi điều trị với liều khởi đầu đã giảm của capecitabine kết hợp với docetaxel, liều của capecitabine có thể tăng lên 1250 mg/m² x 2 lần/ngày nhưng cần thận trọng.

Trẻ em

Không dùng capecitabine trong điều trị cho trẻ em bị ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày và ung thư vú.

Cách dùng:

Uống nguyên viên thuốc với nước trong vòng 30 phút sau bữa ăn.

CHÔNG CHỈ ĐỊNH:

- Tiền sử về những phản ứng nghiêm trọng với fluoropyrimidin.
- Quá mẫn với capecitabine hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Những bệnh nhân đã biết là bị thiếu hụt dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD).
- Đang trong thai kỳ hoặc cho con bú.
- Bệnh nhân mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu nghiêm trọng.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
- Điều trị với sorivudine hoặc chất tương tự về mặt hóa học, như brivudine.
- Nếu có chống chỉ định đối với bất kỳ thuốc kết hợp nào với capecitabine, thuốc đó không được sử dụng.

KHUYẾN CÁO VÀ CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Độc tính liên quan đến giới hạn liều

Bao gồm tiêu chảy, đau bụng, nôn mửa, viêm miệng và hội chứng bàn tay - bàn chân (phản ứng da ở tay-chân, vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay-bàn chân). Hầu hết những phản ứng phụ là hồi phục và không cần ngừng điều trị vĩnh viễn, mặc dù có thể cần giảm liều.

- Tiêu chảy

Những bệnh nhân với bệnh tiêu chảy nghiêm trọng nên được quan sát cẩn thận và được cung cấp dịch, chất điện giải nếu bệnh nhân bị mất nước. Có thể điều trị tiêu chảy (ví dụ: loperamide). Tiêu chảy cấp độ 2 theo hệ thống xếp loại NCIC CTC được xác định khi tăng lên 4-6 lần đại tiện/ngày hoặc đại tiện về đêm, cấp độ 3 khi tăng đến 7-9 lần đại tiện/ngày hoặc không cầm được và chứng kém hấp thu. Tiêu chảy cấp độ 4 khi tăng số lần đại tiện lên đến ≥ 10 lần/ngày hoặc tiêu chảy ra máu hay cần hỗ trợ ngoài ruột. Nên giảm liều nếu cần thiết.

- Mất nước

Những bệnh nhân bị tiêu chảy nghiêm trọng nên được theo dõi chặt chẽ. Bệnh nhân với chứng nhện ăn, suy nhược, nôn mửa hoặc tiêu chảy có thể mất nước nhanh chóng. Mất nước có thể gây ra suy thận cấp, đặc biệt ở những bệnh nhân sẵn có bệnh suy thận hoặc khi capecitabine được dùng đồng thời với những thuốc đã biết là gây hại cho thận. Suy thận cấp thứ phát đến mất nước có thể gây tử vong. Nếu mất nước cấp độ 2 hoặc cao hơn, nên ngừng điều trị bằng capecitabine ngay lập tức và cải thiện tình trạng mất nước. Không nên bắt đầu điều trị cho đến khi bệnh nhân được cải thiện tình trạng mất nước và bất kỳ nguyên nhân nào cần phải được giải quyết hoặc kiểm soát. Nên điều chỉnh liều nếu cần thiết.

- Hội chứng bàn tay - bàn chân

Cấp độ 1: tê cứng, dị cảm/loạn cảm, ngứa ran, sưng không đau hoặc ban đỏ ở bàn tay và/hoặc bàn chân và/hoặc không thoải mái nhưng không ảnh hưởng đến hoạt động bình thường của bệnh nhân.

Cấp độ 2: ban đỏ gây đau và sưng bàn tay và/hoặc bàn chân và/hoặc khó chịu ảnh hưởng hoạt động hàng ngày của bệnh nhân.

Cấp độ 3: tróc vảy da ẩm, lở loét, cảm thấy rất đau ở bàn tay và/hoặc bàn chân và/hoặc cực kỳ không thoải mái khiến cho bệnh nhân không có khả năng tiến hành các công việc/hoạt động thường ngày. Nếu cấp độ 2 hoặc 3 xuất hiện, ngừng dùng capecitabine cho đến khi những

Điều chỉnh này được giải quyết hoặc giảm mức độ nghiêm trọng đến cấp độ 1. Sau cấp độ 3, những liều tiếp theo của capecitabine nên giảm. Loạn nhịp tim (bao gồm rung tâm thất, xoắn đỉnh, nhịp tim chậm), đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim và bệnh cơ tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với capecitabine. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch, loạn nhịp tim và đau thắt ngực đáng chú ý.

- Ngộ độc tim

Ngộ độc tim 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 trường hợp rất hiếm QT kéo dài). Những phản ứng phụ này có thể gặp ở bệnh nhân có tiền sử bệnh mạch vành. Các rối loạn nhịp tim (bao gồm rung tâm thất, xoắn đỉnh và nhịp tim chậm), đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim và bệnh cơ tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng capecitabine. Cần thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim nặng, rối loạn nhịp tim và đau thắt ngực.

- Tăng/giảm calci máu

Đã được báo cáo khi bệnh nhân điều trị với capecitabine. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử tăng/giảm calci trong máu.

- Bệnh liên quan đến hệ thần kinh ngoại biên hoặc trung ương

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có các bệnh về hệ thần kinh ngoại biên hoặc trung ương, ví dụ: ung thư di căn lên não hoặc bệnh thần kinh.

- Bệnh đái tháo đường hoặc rối loạn về điện giải

Cần thận trọng với bệnh nhân đái tháo đường hoặc rối loạn điện giải, khi mà tình trạng này sẽ xấu hơn trong quá trình điều trị với capecitabine.

- Thuốc chống đông có dẫn xuất từ coumarin

Trong nghiên cứu tương tác thuốc sử dụng warfarin đơn liều, có sự gia tăng đáng kể AUC trung bình (+ 57%) của S-warfarin. Nguyên nhân có thể là do capecitabine có tác dụng ức chế hệ thống enzym cytochrom P450 2C9. Những bệnh nhân điều trị đồng thời capecitabine và chất chống đông máu dẫn xuất coumarin cần được theo dõi chặt chẽ đánh giá về chống đông (INR hoặc thời gian prothrombin) và điều chỉnh liều dùng thuốc chống đông phù hợp.

- Suy gan

Do còn thiếu dữ liệu về an toàn và hiệu quả khi sử dụng capecitabine ở bệnh nhân suy gan nên cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ nhóm bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa, kể cả đã di căn vào gan hay chưa. Nên ngừng capecitabine nếu có sự tăng bilirubin liên quan đến điều trị > 3,0 x ULN hoặc tăng enzym aminotransferase gan liên quan đến điều trị (ALT, AST) > 2,5 x ULN. Tái điều trị với capecitabine đơn trị liệu có thể bắt đầu khi bilirubin giảm ≤ 3,0 x ULN hoặc aminotransferase gan giảm ≤ 2,5 x ULN.

- Suy thận

Tác dụng không mong muốn ở cấp độ 3 hoặc 4 ở những bệnh nhân suy thận (hệ số thanh thải creatinin 30-50 ml/phút) tăng lên khi so với nhóm bệnh nhân bình thường được điều trị với capecitabine.

- Thiếu hụt DPD

Độc tính hiếm gặp, không mong muốn và nghiêm trọng (ví dụ: viêm miệng, tiêu chảy, viêm niêm mạc, giảm bạch cầu trung tính hoặc độc thần kinh) liên quan đến 5-FU được cho là do thiếu DPD hoạt động.

Bệnh nhân với DPD hoạt động thấp hoặc không có, enzym liên quan đến việc phân hủy fluorouracil, có nguy cơ cao dẫn đến các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong bởi fluorouracil. Mặc dù thiếu hụt DPD không có định nghĩa chính xác, vẫn biết rằng những bệnh nhân có những biến đổi đồng nhất hoặc dị hợp tử ở locus gen của DPYD, điều này có thể gây ra thiếu hụt hoặc gần như thiếu hụt enzym DPD hoạt động, có nguy cơ cao nhất xuất hiện độc tính đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong và không được điều trị với capecitabine.

Đối với những bệnh nhân chỉ thiếu hụt một phần chức năng DPD và khi mà lợi ích của capecitabine được đánh giá cao hơn nhiều so với nguy cơ, những bệnh nhân này phải được điều trị cực kỳ thận trọng, quan sát thường xuyên và điều chỉnh liều theo độc tính.

Những bệnh nhân thiếu hụt DPD không nhận ra và được điều trị với capecitabine, những độc tính đe dọa tính mạng biểu hiện như quá liều cấp có thể xảy ra. Ở độc tính cấp loại 2-4, điều trị phải ngừng ngay lập tức. Ngừng vĩnh viễn nên được cân nhắc dựa trên những đánh giá lâm sàng độc tính ở thời điểm khởi đầu, trong quá trình và tính nghiêm trọng của nó.

- Những biến chứng về mắt

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có biến chứng về mắt như rối loạn giác mạc, đặc biệt là nếu họ có tiền sử các rối loạn ở mắt. Điều trị những rối loạn này nên được tiến hành ngay ban đầu.

- Phản ứng da nghiêm trọng

Capecitabine có thể thúc đẩy những phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc. Nên ngừng capecitabine vĩnh viễn ở những bệnh nhân xuất hiện các phản ứng ở da nghiêm trọng trong suốt quá trình điều trị.

Do sản phẩm này có chứa lactose, bệnh nhân với những vấn đề hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc hấp thụ kém glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Phụ nữ có khả năng mang thai/Tránh thụ thai ở cả nam giới và phụ nữ:

Phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh mang thai trong khi đang điều trị với capecitabine. Nếu bệnh nhân mang thai khi dùng capecitabine, mỗi nguy hiểm tiềm tàng đối với tử cung nên được giải thích. Phương pháp tránh thai hiệu quả nên được dùng trong suốt quá trình điều trị.

Phụ nữ có thai:

Không có nghiên cứu nào ở phụ nữ mang thai sử dụng capecitabine. Tuy nhiên, capecitabine có thể gây nguy hiểm cho bào thai nếu được dùng ở phụ nữ có thai. Trong nghiên cứu độc tính lên hệ sinh sản ở động vật, capecitabine có thể gây chết phôi thai và gây quái thai. Những phát hiện này nằm trong khả năng suy đoán khi dùng các dẫn chất của fluoropyrimidin. Capecitabine chống chỉ định ở phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa biết liệu rằng capecitabine được bài tiết qua sữa người hay không. Ở chuột, một lượng capecitabine đáng kể và chất chuyển hóa của nó được tìm thấy trong sữa. Phụ nữ đang cho con bú nên ngừng điều trị với capecitabine.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Capecitabine gây ảnh hưởng nhỏ hoặc trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Capecitabine có thể gây ra chóng mặt, ngất xỉu và nôn mửa.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Những nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ dành cho người trưởng thành

Tương tác với những thuốc khác

Chất nền cytochrom P-450:

Ngoại trừ warfarin thì không có nghiên cứu tương tác nào giữa capecitabine với các chất nền khác của CYP2C9. Cần chú ý đến các trường hợp mà capecitabine được dùng đồng thời với chất nền 2C9 (ví dụ: phenytoin).

Chất chống đông dẫn xuất coumarin:

Những thay đổi thông số đông máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân uống capecitabine đồng thời với những chất đông máu dẫn xuất coumarin như warfarin và phenprocoumon. Những phản ứng này xảy ra trong vòng vài ngày đến vài tháng sau khi khởi đầu với capecitabine và một vài trường hợp trong vòng một tháng sau khi ngừng capecitabine. Trong tương tác được động học lâm sàng, sau một liều đơn 20 mg warfarin, điều trị với capecitabine làm tăng AUC của S-warfarin lên 57% với tăng giá trị INR 91%. Do chuyển hóa R-warfarin không bị ảnh hưởng, những kết quả này cho thấy rằng capecitabine làm giảm đáp ứng của isoenzym 2C9 nhưng không ảnh hưởng đến isoenzym 1A2 và 3A4. Những bệnh nhân dùng

chất chống đông dẫn xuất coumarin đồng thời với capecitabine nên được quan sát kỹ thường xuyên các thông số đông máu (PT hoặc INR) và liều dùng thuốc chống đông cũng được điều chỉnh phù hợp.

Phenytoin:

Tăng nồng độ huyết tương của phenytoin dẫn đến tình trạng ngộ độc phenytoin ở nhiều trường hợp đã được báo cáo trong suốt quá trình điều trị đồng thời capecitabine với phenytoin. Những bệnh nhân uống phenytoin đồng thời với capecitabine nên được theo dõi thường xuyên về nồng độ huyết tương của phenytoin.

Acid folic/folic:

Nghiên cứu phối hợp capecitabine với acid folic cho thấy rằng acid folic không có ảnh hưởng nghiêm trọng nào lên được động học của capecitabine và chất chuyển hóa của nó. Tuy nhiên, acid folic tác động lên được lực học của capecitabine và độc tính của thuốc có thể thay đổi bởi acid folic: liều dung nạp tối đa (MTD) của capecitabine một mình là 3000 mg/m²/ngày trong khi liều này chỉ 2000 mg/m²/ngày khi capecitabine được dùng cùng với acid folic (30 mg đường uống).

Sorivudine và những chất tương tự:

Tương tác thuốc-thuốc trên lâm sàng giữa sorivudine và 5-FU, do sự ức chế DPD của sorivudine. Tương tác này dẫn đến sự tăng độc tính fluoropyrimidin, là một yếu tố tiềm tàng gây tử vong. Vì vậy, không được phối hợp capecitabine đồng thời với sorivudine hoặc những chất tương tự về mặt hóa học, như brivudine. Phải chờ ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc đợt điều trị với sorivudine hoặc những chất tương tự về mặt hóa học như brivudine mới bắt đầu điều trị với capecitabine.

Chất kháng acid:

Ảnh hưởng của chất kháng acid chứa nhôm hydroxid và magnesi hydroxid lên được động học của capecitabine đã được nghiên cứu. Có sự tăng nhẹ nồng độ trong huyết tương của capecitabine và 1 chất chuyển hóa (5'-DFCR), không ảnh hưởng lên 3 chất chuyển hóa chính (5'-DFUR, 5-FU và FBAL).

Allopurinol:

Tương tác với allopurinol đã được quan sát với 5-FU thể hiện ở giảm tính hiệu quả của 5-FU. Nên tránh dùng đồng thời capecitabine với allopurinol.

Interferon alpha:

Liều tối đa dung nạp của capecitabine là 2000 mg/m²/ngày khi kết hợp với interferon alpha-2a (3 MIU/m²/ngày) khi được so sánh với 3000 mg/m²/ngày capecitabine sử dụng một mình.

Xạ trị:

Liều dung nạp tối đa của capecitabine khi sử dụng một mình là 3000 mg/m²/ngày, trong khi đó, khi kết hợp với xạ trị trong điều trị ung thư đại tràng, liều dung nạp tối đa của capecitabine là 2000 mg/m²/ngày khi được dùng trong thời gian liên tục hoặc được sử dụng theo ngày từ thứ 2 đến thứ 6 trong suốt 6 tuần điều trị bằng xạ trị.

Oxaliplatin:

Không có sự khác biệt rõ ràng về mặt lâm sàng trong việc phơi nhiễm với capecitabine hoặc những chất chuyển hóa của nó, platin tự do hoặc platin toàn phần xuất hiện khi capecitabine kết hợp với oxaliplatin có hoặc không có bevacizumab.

Bevacizumab:

Không có tác động đáng kể nào về mặt lâm sàng của bevacizumab lên các thông số dược động học của capecitabine hoặc những chất chuyển hóa của nó trong sự có mặt của oxaliplatin.

Tương tác với thức ăn

Trong những thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân được hướng dẫn uống capecitabine trong vòng 30 phút sau bữa ăn. Do thông tin về tính an toàn và hiệu quả hiện nay là dựa trên dùng thuốc cùng với thức ăn, capecitabine nên được dùng với thức ăn. Dùng cùng với thức ăn làm giảm tỷ lệ hấp thu của capecitabine.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Dùng capecitabine đơn độc:

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Chứng chán ăn
- Những rối loạn về dạ dày-ruột: Tiêu chảy, nôn, viêm miệng, đau bụng
- Rối loạn về da và mô dưới da: Vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng tay-bàn chân
- Rối loạn chung: Ngát, suy nhược

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm siêu vi Herpes, viêm mũi-họng, nhiễm trùng đường hô hấp dưới
- Rối loạn hệ máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính, chứng thiếu máu
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước, cân nặng giảm
- Rối loạn tâm thần: Mất ngủ, chán nản
- Rối loạn hệ thần kinh trung ương: Đau đầu, hôn mê, cảm giác thờ ơ, chóng mặt, dị cảm, loạn vị giác
- Rối loạn mắt: Tăng tiết nước mắt, viêm màng kết, rát mắt
- Rối loạn trung thất, ngực và đường hô hấp: Khó thở, chảy máu cam, ho, chảy mũi
- Những rối loạn về dạ dày-ruột: Xuất huyết đại tràng, táo bón, đau vùng bụng trên, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng
- Rối loạn mạch máu: Viêm tĩnh mạch huyết khối
- Rối loạn gan-ổng mật: Tăng bilirubin trong máu, bất thường về chức năng thận
- Rối loạn về da và mô dưới da: Ban đỏ, rụng tóc, hói đầu, khô da, ngứa, tăng sắc tố da, ban dát-sần, béc vẩy da, viêm da dị ứng, rối loạn sắc tố, bệnh về móng
- Rối loạn về cơ xương khớp và mô liên kết: Đau ở xương cụt, đau lưng, đau khớp
- Rối loạn chung: Sốt, ứ nước phù nề, khó chịu, đau ngực

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm khuẩn huyết, nhiễm trùng đường tiêu, viêm tế bào, viêm amidan, viêm họng, nấm miệng, cảm cúm, viêm dạ dày-ruột, nhiễm nấm, nhiễm trùng, áp-xe răng
- U lạnh tính, ác tính và không xác định: U dưới da lạnh tính
- Rối loạn hệ máu và bạch huyết: Chứng sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi, chứng giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, chứng giảm bạch cầu, chứng thiếu máu tan huyết, tăng giá trị INR/thời gian prothrombin kéo dài
- Rối loạn hệ miễn dịch: Quá mẫn cảm
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tiểu đường, chứng giảm kali huyết, rối loạn khẩu vị, suy dinh dưỡng, tăng triglycerid huyết
- Rối loạn tâm thần: Trạng thái bối rối, giật mình, tâm trạng chán nản, giảm ham muốn tình dục
- Rối loạn hệ thần kinh trung ương: Hội chứng bất lực ngôn ngữ, suy giảm trí nhớ, mất điều hòa, ngất xỉu, rối loạn cân bằng, rối loạn cảm giác, biến chứng thần kinh ngoại biên
- Rối loạn mắt: Giảm thị lực, nhìn đôi
- Rối loạn về tai và tiền đình: Đau tai, chóng mặt
- Rối loạn tim mạch: Đau thắt ngực không ổn định, đau thắt ngực, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, rung nhĩ, loạn nhịp, tim đập nhanh, tim nhịp nhanh xoang, đánh trống ngực
- Rối loạn mạch máu: Huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết áp cao, các đốm xuất huyết, huyết áp thấp, những cơn nóng đột ngột, cảm giác lạnh ở ngoại vi
- Rối loạn trung thất, ngực và đường hô hấp: Nghẽn mạch phổi, tràn khí màng phổi, ho ra máu, hen suyễn, khó thở khi gắng sức

1/1000 ≤ ADR < 1/100

- Những rối loạn về dạ dày-ruột: Tắc ruột non, cổ trướng, viêm ruột non, viêm dạ dày, chứng khó nuốt, đau bụng dưới, viêm thực quản, bụng khó chịu, bệnh trào ngược dạ dày, viêm kết tràng, phân có máu
 - Rối loạn gan-ống mật: Vàng da
 - Rối loạn về da và mô dưới da: Loét da, ban đỏ, mày đay, phản ứng quá mẫn ánh sáng, ban đỏ lòng bàn tay, sưng mắt, ban xuất huyết, hội chứng radiation recall (phản ứng trên da nghiêm trọng xảy ra khi sử dụng hóa trị liệu sau khi xạ trị)
 - Rối loạn về cơ xương khớp và mô liên kết: Sưng khớp, đau xương, đau cơ mặt, cứng xương khớp, yếu cơ
 - Rối loạn hệ tiết niệu: Thận ứ nước, tiểu không kiểm soát, huyết niệu, tiểu đêm, creatinin máu tăng
 - Rối loạn lên hệ sinh sản và ngực: Xuất huyết âm đạo
 - Rối loạn chung: Phù, lạnh, cảm cúm, rét run, tăng nhiệt độ cơ thể
- Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)**
- Rối loạn mắt: Nghẽn tuyến nước mắt, những rối loạn về giác mạc, viêm giác mạc, viêm giác mạc đốm
 - Rối loạn tim mạch: Rung thất, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, nhịp chậm, co thắt mạch
 - Rối loạn gan-ống mật: Suy gan, viêm gan ứ mật
 - Rối loạn về da và mô dưới da: Lupus ban đỏ
- Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$)**
- Rối loạn hệ thần kinh trung ương: Bệnh lý chất trắng
 - Rối loạn về da và mô dưới da: Phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)
- Capecitabine trong liệu pháp kết hợp:**
- Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)**
- Rối loạn hệ máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
 - Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Chứng chán ăn
 - Rối loạn hệ thần kinh trung ương: Dị cảm, loạn cảm, đau thần kinh ngoại vi, đau dây thần kinh cảm giác ngoại vi, loạn vị giác, đau đầu
 - Rối loạn mắt: Tăng tiết nước mắt
 - Rối loạn mạch máu: Phù nề chi dưới, huyết áp cao, huyết khối và nghẽn mạch
 - Rối loạn trung thất, ngực và đường hô hấp: Đau họng
 - Những rối loạn về dạ dày-ruột: Táo bón, khó tiêu
 - Rối loạn về da và mô dưới da: Rụng tóc, hói đầu, rối loạn về móng
 - Rối loạn về cơ xương khớp và mô liên kết: Đau cơ, đau khớp xương, đau ở xương cụt
 - Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Sốt, yếu, trạng thái thờ ơ, không chịu được nhiệt độ
- Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)**
- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Zona thần kinh, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng đường miệng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm mũi, cảm cúm, nhiễm herpes miệng
 - Rối loạn hệ máu và bạch huyết: Chứng suy tủy xương, sốt giảm bạch cầu
 - Rối loạn hệ miễn dịch: Quá mẫn
 - Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm kali huyết, giảm natri huyết, giảm magnesi huyết, giảm calci máu, tăng đường huyết
 - Rối loạn tâm thần: Lo lắng, rối loạn giấc ngủ
 - Rối loạn hệ thần kinh trung ương: Khối u, đau dây thần kinh, phản ứng quá mẫn, giảm cảm giác
 - Rối loạn mắt: Rối loạn tầm nhìn, khô mắt, đau mắt, suy giảm tầm nhìn, tầm nhìn bị mờ
 - Rối loạn về tai và tiền đình: ù tai, điếc
 - Rối loạn tim mạch: Rung nhĩ, nhồi máu cục bộ hay nhồi máu cơ tim

- Rối loạn mạch máu: Huyết áp thấp, huyết áp cao nghiêm trọng, đợt khí nóng đột ngột, viêm tĩnh mạch
- Rối loạn trung thất, ngực và đường hô hấp: Nấc cụt, đau họng-thanh quản, khó phát âm
- Những rối loạn về dạ dày-ruột: Xuất huyết phía trên dạ dày-ruột, loét miệng, viêm dạ dày, chướng bụng, trào ngược dạ dày-thực quản, đau miệng, khó nuốt, xuất huyết ở hậu môn, đau vùng bụng dưới, dị cảm ở miệng, giảm cảm giác ở miệng, bụng khó chịu
- Rối loạn gan-ông mật: Chức năng gan không bình thường
- Rối loạn về da và mô dưới da: Tăng tiết mồ hôi, ban đỏ, mày đay, ra mồ hôi ban đêm
- Rối loạn về cơ xương khớp và mô liên kết: Đau hàm, co cơ, cứng hàm, yếu cơ
- Rối loạn hệ tiết niệu: Huyết niệu, protein niệu, hệ số thanh thải creatinin giảm, khó tiểu tiện
- Rối loạn chung và tại chỗ: Viêm cơ, đau chi, đau, rét run, đau ngực, bệnh như bị cảm cúm, sốt, mất điều hòa vận động, phản ứng khi tiêm truyền, đau ở vị trí tiêm truyền
- Thương tích và biến chứng do thủ thuật: Thâm tím

Hiểm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)

- Rối loạn hệ tiết niệu: Suy thận cấp tính dẫn đến mất nước

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các ADR của capecitabine là hồi phục được và không cần phải ngừng thuốc. Nếu bị nặng thì phải giảm liều.

Hay gặp các rối loạn tiêu hóa khi dùng capecitabine nhất là ở người cao tuổi. Có thể dùng các thuốc chống ỉa chảy thông thường như loperamide. Phải bồi phụ nước và điện giải nếu ỉa chảy nặng, mất nước. Dùng thuốc chống nôn nếu bị nôn.

Phải kiểm tra huyết học trước khi dùng capecitabine. Nếu thấy bạch cầu trung tính giảm ($< 1,5 \times 10^9/\text{lit}$) và/hoặc giảm tiểu cầu ($< 100 \times 10^9/\text{lit}$) thì không được dùng capecitabine. Trong khi điều trị, nếu thấy bạch cầu trung tính giảm ($< 1,0 \times 10^9/\text{lit}$) và/hoặc tiểu cầu giảm ($< 75 \times 10^9/\text{lit}$) thì phải ngừng thuốc.

Nếu có suy tủy, có thể dùng các yếu tố kích thích tạo máu như filgrastim, sargramostim, truyền máu, truyền tiểu cầu,.... Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng phải được cách ly để tránh nhiễm khuẩn. Có thể phải truyền tủy cho người suy tủy nặng. Phải phòng giảm bạch cầu trung tính ở người có nguy cơ cao.

Sốt có giảm bạch cầu trung tính phải cấy máu và dùng kháng sinh đường tĩnh mạch với người có nguy cơ cao, dùng theo đường uống ở người có nguy cơ thấp.

Giám sát chặt chẽ chức năng gan, nhất là người bị di căn ở gan vì có nguy cơ tăng bilirubin huyết nghiêm trọng.

Phải thường xuyên theo dõi điện tâm đồ, nhất là ở người có tiền sử bệnh mạch vành để phòng nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp, ngừng tim, đột tử.

Viêm miệng, rửa miệng bằng nước muối, bicarbonate. Nếu bị đau thì có thể dùng thuốc giảm đau tại chỗ, nếu đau nặng thì dùng thuốc giảm đau toàn thân. Chú ý dùng các thuốc có tác dụng tại chỗ để phòng nhiễm nấm và nhiễm khuẩn miệng.

Phải đi khám mắt nếu thấy thị lực giảm hoặc có các triệu chứng nặng ở mắt trong quá trình dùng capecitabine.

Điều trị các biểu hiện ngộ độc khác tùy theo biểu hiện và mức độ biểu hiện.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Quá liều cấp tính bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm niêm mạc, rát, khó chịu dạ dày-ruột, chảy máu và suy tủy xương. Cần có những can thiệp về mặt y khoa và liệu pháp thông thường để ngăn ngừa các biến chứng lâm sàng khi có tình trạng quá liều.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.



[Handwritten signature]

TU QUOC TRUONG
P. TRUONG PHONG
Chu Quốc Thịnh