





Size : 106 x 78 x 70
Scale: 85%

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/03/2019

-  PT 3005 C
-  PT 376 C
-  PT Cool Gray 3C
-  PT 426C

XELTABINE
 Film-coated
 Tablets
Capecitabine 500 mg
 120 Tablets. (10 Tablets x 12 Blisters)

Rx

XELTABINE

Film-coated
Tabs.

Capecitabine **500 mg**
120 Tabs. (10 Tabs x 12 Blisters)

PRESCRIPTION DRUG



"READ INSERT-PAPER CAREFULLY BEFORE USING"
"KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN"

 For the Best Global Healthcare Company
KOREA UNITED PHARM. INC.

XELTABINE

Film-coated
Tabs.

Capecitabine **500 mg**

[COMPOSITION] Each film-coated tablet contains

Capecitabine 500 mg

[DESCRIPTION]

Peach, oblong, biconvex film-coated tablet.

[INDICATIONS]

Colorectal, Breast, Gastric Cancer.

[DOSAGE & ADMINISTRATIONS]

Refer prescribing information enclosed.

[CONTRA-INDICATIONS & SIDE-EFFECT]

Refer prescribing information enclosed.

[SPECIFICATION] USP.

[STORAGE]

Store at room temperature not exceeding 30°C.

[PACKAGE]

10 Tablets/Blister x 12 Blisters/Box.

For full prescribing information,
please see enclosed leaflet

Manufactured by
KOREA UNITED PHARM. INC.
107, Gongdan-ro, Yeonseo-myeon, Sejong-si, Korea

THUỐC ĐỘC

Rx

XELTABINE

Viên nén
bao phim

Capecitabin **500 mg**
120 Viên (10 Viên x 12 Vỉ)

THUỐC KÊ ĐƠN



"ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG"
"ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM"

 For the Best Global Healthcare Company
KOREA UNITED PHARM. INC.

XELTABINE
 Viên nén
 bao phim
Capecitabin 500 mg
 120 Viên (10 Viên x 12 Vỉ)



XELTABINE

Viên nén
bao phim

Capecitabin **500 mg**

[THÀNH PHẦN] Mỗi viên nén bao phim chứa

Capecitabin 500 mg

[MÔ TẢ] Viên nén bao phim hình thuốc dài,

màu hồng đào, hai mặt lõm.

[CHỈ ĐỊNH]

Ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư dạ dày.

[LIỀU LƯỢNG & CÁCH DÙNG]

Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng.

[CHỐNG CHỈ ĐỊNH & TÁC DỤNG PHỤ]

Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng.

[TIÊU CHUẨN] USP.

[BẢO QUẢN]

Bảo quản ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

[ĐÓNG GÓI]

10 Viên/ Vỉ x 12 Vỉ/ Hộp.

Để biết thêm thông tin, xin vui lòng xem
tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

Nhà nhập khẩu:
Sản xuất tại
KOREA UNITED PHARM. INC.
107, Gongdan-ro, Yeonseo-myeon, Sejong-si, Hàn Quốc

Lot No./ Số lô SX:
Mfg. Date/ Ngày SX:
Exp. Date/ Hạn dùng:
Visa No./ SDK:

Kim, Ki-Han
Chief Representative Vietnam

PT 3005 C



Kim, Ki-Han
Chief Representative Vietnam

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

THUỐC ĐỘC

Rx Thuốc chỉ dùng theo đơn thuốc

XELTABINE Viên nén bao phim

Capecitabin 500 mg



THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Capecitabin500 mg

Tá dược: Lactose khan, Povidon, Natri croscarmellose, Cellulose vi tinh thể, Magnesi stearat, Hypromellose 2910, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titan oxyd, Sắt oxyd đỏ, Sắt oxyd vàng.

MÔ TẢ

Viên nén bao phim màu hồng đào, hình thuôn dài, hai mặt lõm.

DƯỢC LỰC HỌC

Capecitabin là dẫn xuất fluoropyrimidin carbamat không có hoạt tính chống ung thư. Chất này là một tiền chất và có rất ít tác động dược lý cho đến khi nó được chuyển đổi thành Fluorouracil, một chất chống chuyển hóa. Vì capecitabin được biến đổi thành 5-fluorouracil (5-FU) bởi các enzym có nồng độ cao hơn trong các khối u so với các mô bình thường và huyết tương, dẫn tới nồng độ của dạng thuốc có hoạt tính trong khối u đạt được cao hơn và độc tính toàn thân thấp hơn. Trong các tế bào bình thường và các tế bào khối u, Fluorouracil được chuyển hóa thành 5-fluoro-2'-deoxyuridin monophosphat-5' (FdUMP) và 5-fluorouridin triphosphat (FUTP). Những chất chuyển hóa này sẽ làm tổn thương tế bào bằng hai cơ chế. Đầu tiên, Deoxyribonucleotid của FdUMP và đồng yếu tố folat (N5-10-methylenetetrahydrofolat) gắn với thymidylat synthase (TS) tạo thành một phức hợp gồm ba yếu tố đồng hóa trị, sự gắn kết này sẽ ức chế sự hình thành thymidylat từ 2'-deoxyuridylat. Thymidylat là một tiền chất cần thiết của thymidin triphosphat, một chất cần thiết cho sự tổng hợp DNA, vì vậy sự thiếu hụt hợp chất này có thể ức chế sự phân chia tế bào. Thứ hai, các men sao chép nhân có thể kết hợp một cách nhầm lẫn FUTP thay vì uridin triphosphat (UTP) trong quá trình tổng hợp RNA. Lỗi chuyển hóa này có thể ảnh hưởng tới sự tổng hợp RNA và protein.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Capecitabin được hấp thu nhanh chóng và rộng khắp qua đường tiêu hóa, sau đó được chuyển hóa mạnh thành chất chuyển hóa 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) và 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR). Thức ăn làm giảm tỉ lệ hấp thu của thuốc, nhưng chỉ ảnh hưởng rất ít tới diện tích dưới đường cong (AUC) của 5'-DFCR và của chất chuyển hóa tiếp theo là 5-FU. Với liều 1250 mg/m² vào ngày thứ 14 sau khi ăn, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU và α-fluoro-β-alanin (FBAL) lần lượt là 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 và 5,46 µg/ml. Thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) là lượt là 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 và 3,34 giờ. Giá trị AUC_{0-∞} lần lượt là 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 và 36,3 µg.giờ/ml.

Phân bố

Theo các nghiên cứu *in vitro* trên huyết tương người, tỷ lệ gắn kết với protein của capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR và 5-FU lần lượt là 54%, 10%, 62% và 10%, chủ yếu gắn với albumin.

Chuyển hóa

Capecitabin được chuyển hóa đầu tiên bởi enzym carboxylesterase ở gan thành 5'-DFCR, sau đó được chuyển hóa thành 5'-DFUR bởi men cytidin deaminase, là men tập trung chủ yếu ở gan và mô khối u. Tiếp theo là quá trình xúc tác DFUR bởi enzym thymidin phosphorylase (ThyPase). Những enzym của quá trình xúc tác có nồng độ cao hơn trong các khối u so với các mô bình thường. Kế tiếp capecitabin được biến đổi thành 5-FU bởi các enzym có nồng độ cao hơn trong các khối u. 5-FU được chuyển hóa tiếp bởi enzym dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) thành chất có hoạt tính kém hơn nhiều là dihydro-5- fluorouracil (FUH2). Enzym dihydropyrimidinase tách vòng pyrimidin tạo thành 5-fluoro-ureidopropionic acid (FUPA). Cuối cùng enzym

β -ureido-propionase gắn với FUPA tạo thành α -fluoro- β -alanin (FBAL) được thải trừ qua nước tiểu. Enzym DPD mang tính chuyển hóa chậm. Thiếu hụt DPD có thể làm tăng độc tính của capecitabin.

Thải trừ

Thời gian bán thải của capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU và FBAL lần lượt là 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 và 3,23 giờ. Capecitabin và các chất chuyển hóa được tìm thấy chủ yếu trong nước tiểu; 95,5% liều capecitabin được dùng tìm thấy trong nước tiểu. Thải trừ trong phân rất ít (2,6%). Chất chuyển hóa chính trong nước tiểu là FBAL, chiếm 57% liều dùng. Khoảng 3% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chế độ điều trị kết hợp:

Các nghiên cứu ở phase I đánh giá tác động của capecitabin lên dược động học của docetaxel hoặc paclitaxel và ngược lại cho thấy capecitabin không tác động lên dược động học của docetaxel hoặc paclitaxel (C_{max} và AUC) và docetaxel hoặc paclitaxel cũng không ảnh hưởng lên dược động học của 5'-DFUR.

Dược động học ở nhóm dân số đặc biệt

Phân tích dược động học được tiến hành sau khi điều trị bằng capecitabin ở 505 bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng ở liều 1250 mg/m² hai lần mỗi ngày. Giới tính, có hoặc không có di căn ở gan lúc ban đầu, đánh giá tình trạng chức năng theo thang 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 suy gan do di căn ở gan: Theo nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân ung thư bị suy gan nhẹ đến trung bình do di căn ở gan, sinh khả dụng của capecitabin và sự tiếp xúc với 5-FU có thể tăng so với bệnh nhân không suy gan. Chưa có dữ liệu dược động học ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận: Theo nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân ung thư bị suy thận từ nhẹ đến nặng, không có bằng chứng cho thấy ảnh hưởng của độ thanh thải creatinin đối với dược động học của thuốc và chất chuyển hóa 5-FU. Nghiên cứu cho thấy độ thanh thải creatinin có ảnh hưởng đến sự tiếp xúc toàn thân với 5'-DFUR (AUC tăng 35% khi độ thanh thải creatinin giảm 50%) và với FBAL (AUC tăng 114% khi độ thanh thải creatinin giảm 50%). FBAL là chất chuyển hóa không có hoạt tính chống tăng sinh tế bào.

Người già: Theo nghiên cứu dược động học trên nhóm bệnh nhân dao động từ 27 đến 86 tuổi, trong đó có 234 bệnh nhân (46%) lớn hơn hoặc bằng 65 tuổi, cho thấy tuổi tác không ảnh hưởng đến dược động học của 5'-DFUR và 5-FU. AUC của FBAL tăng theo tuổi (AUC của FBAL tăng 15% khi tuổi tăng 20%). Sự tăng này có thể là do sự thay đổi về chức năng thận.

Các yếu tố về chủng tộc: Sau khi uống 825 mg/m² capecitabin 2 lần/ngày trong 14 ngày, các bệnh nhân Nhật (n=18) có C_{max} và AUC của capecitabin lần lượt thấp hơn khoảng 36% và 24% so với người da trắng (n=22). Bệnh nhân Nhật cũng có C_{max} và AUC của FBAL lần lượt thấp hơn khoảng 25% và 34% so với người da trắng. Những sự khác biệt này chưa được lý giải về mặt lâm sàng. Không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ của các chất chuyển hóa khác (5'-DFCR, 5'-DFUR, và 5-FU).

CHỈ ĐỊNH

Ung thư đại trực tràng

Xeltabine được chỉ định điều trị bước 1 ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

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

- Xeltabine được chỉ định đơn trị liệu ở bệnh nhân đã cắt bỏ hoàn toàn khối u nguyên phát khi chế độ đơn trị liệu với Fluoropyrimidin được ưu tiên lựa chọn.
- Xeltabine được chỉ định phối hợp với oxaliplatin ở bệnh nhân đã cắt bỏ hoàn toàn khối u nguyên phát.

Ung thư vú

Xeltabine được chỉ định đơn trị liệu trong điều trị những bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với chế độ hóa trị liệu với thuốc nhóm taxan (paclitaxel hoặc docetaxel) và cả nhóm anthracyclin và hoặc cho những ung thư khác mà không có chỉ định dùng anthracyclin (ví dụ bệnh nhân điều trị liều tích lũy doxorubicin 400 mg/m² hoặc tương đương).

Xeltabine phối hợp với docetaxel được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với hóa trị liệu độc tế bào.

Ung thư dạ dày

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

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

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

Đơn trị liệu

Ung thư đại trực tràng và ung thư vú

Liều đơn trị liệu được khuyến cáo của Xeltabine là 1250 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày (sáng và tối, tương đương với tổng liều 2500 mg/m² mỗi ngày) trong 2 tuần, sau đó ngưng thuốc 1 tuần trong chu kỳ điều trị 3 tuần.

Điều trị phối hợp

Ung thư vú

Trong trường hợp điều trị phối hợp với docetaxel, liều khuyến cáo của Xeltabine là 1250 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày trong 2 tuần sau đó ngưng thuốc 1 tuần, phối hợp với docetaxel 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ mỗi 3 tuần. Theo hướng dẫn sử dụng của docetaxel, nên chuẩn bị trước thuốc nhóm corticosteroid đường uống như Dexamethason trước khi dùng docetaxel ở những bệnh nhân điều trị kết hợp Xeltabine với docetaxel.

Ung thư đại trực tràng

Trong trường hợp điều trị phối hợp với oxaliplatin, liều khuyến cáo của Xeltabine là 1000 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày trong 2 tuần sau đó ngưng thuốc 1 tuần, phối hợp với oxaliplatin 130 mg/m² truyền tĩnh mạch trong vòng 2 giờ vào ngày đầu tiên mỗi 3 tuần, trong vòng 24 tuần. Theo hướng dẫn sử dụng của oxaliplatin, nên chuẩn bị trước thuốc chống nôn trước khi dùng oxaliplatin ở những bệnh nhân điều trị kết hợp Xeltabine với oxaliplatin.

Ung thư dạ dày

Liều khuyến cáo của Xeltabine là 1000 mg/m² uống 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày sau đó ngưng thuốc 7 ngày, hoặc 625 mg/m² uống 2 lần mỗi ngày nếu điều trị liên tục. Theo hướng dẫn sử dụng của cisplatin, nên chuẩn bị trước để đảm bảo nước và thuốc chống nôn trước khi dùng cisplatin ở những bệnh nhân điều trị kết hợp Xeltabine với cisplatin.

- Phối hợp với cisplatin: Liều khuyến cáo của Xeltabine là 1000 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày trong 2 tuần sau đó ngưng thuốc 1 tuần, phối hợp với cisplatin 80 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ mỗi 3 tuần.

- Phối hợp với cisplatin hoặc epirubicin: Liều khuyến cáo của Xeltabine là 625 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày liên tục trong 3 tuần, phối hợp với cisplatin 60 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ và epirubicin 50 mg/m² tiêm tĩnh mạch nhanh mỗi 3 tuần.

Cách tính liều chuẩn và giảm liều theo diện tích bề mặt cơ thể

Bảng 1. Cách tính liều Xeltabine 1250 mg/m²

	Mức liều 1250 mg/m ² (hai lần mỗi ngày)				
	1250 mg/m ²	Số viên thuốc uống mỗi lần 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 dùng mỗi lần (mg)	150 mg	500 mg	Liều dùng mỗi lần (mg)	Liều dùng mỗi lần (mg)
≤ 1,26	1500	0	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	0	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	0	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Bảng 2. Cách tính liều Xeltabine 1000 mg/m²

	Mức liều 1000 mg/m ² (hai lần mỗi ngày)				
	1000 mg/m ²	Số viên thuốc uống mỗi lần 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 dùng mỗi lần (mg)	150 mg	500 mg	Liều dùng mỗi lần (mg)	Liều dùng mỗi lần (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	0	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Điều chỉnh liều trong điều trị

Độc tính do dùng Xeltabine có thể kiểm soát bằng việc điều trị triệu chứng và/ hoặc thay đổi liều dùng Xeltabine (ngừng điều trị hoặc giảm liều). Khi đã giảm liều thì không nên tăng ở những lần sau đó.

Những độc tính được bác sĩ điều trị cân nhắc là gần như không nghiêm trọng hoặc không đe dọa mạng sống thì điều trị có thể tiếp tục với liều ban đầu mà không cần giảm liều hoặc ngưng liều như rụng tóc, thay đổi vị giác, thay đổi về móng ... Bệnh nhân dùng Xeltabine nên được thông báo về việc ngưng điều trị ngay lập tức nếu xuất hiện độc tính mức độ trung bình hoặc nặng hơn.

Kế hoạch giảm liều Xeltabine

Mức độ độc tính*	Thay đổi liều trong một chu kỳ điều trị	Điều chỉnh liều cho chu kỳ tiếp theo (% của liều khởi đầu)
Độ 1	Duy trì liều	Duy trì liều
Độ 2		
- Xuất hiện lần đầu	Ngừng cho đến khi hồi phục về mức độ 0-1	100%
- Xuất hiện lần 2		75%
- Xuất hiện lần 3		50%
- Xuất hiện lần 4	Ngừng điều trị vĩnh viễn	
Độ 3		
- Xuất hiện lần đầu	Ngừng cho đến khi hồi phục về mức độ 0-1	75%
- Xuất hiện lần 2		50%
- Xuất hiện lần 3		Ngừng điều trị vĩnh viễn
Độ 4		
- Xuất hiện lần đầu	Ngừng điều trị vĩnh viễn hoặc Nếu bác sĩ cho rằng việc điều trị sẽ mang lại lợi ích tốt 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	

* Dựa theo tiêu chí độc tính thường gặp của Nhóm thử nghiệm lâm sàng của Viện ung thư quốc gia Canada (NCIC CTG).

Lưu ý về huyết học: Không nên điều trị Xeltabine ở những bệnh nhân có lượng bạch cầu trung tính ban đầu $< 1,5 \times 10^9/l$ và/ hoặc tiểu cầu $< 100 \times 10^9/l$. Nếu những đánh giá xét nghiệm đột xuất trong suốt chu kỳ điều trị cho thấy lượng bạch cầu trung tính $< 1,0 \times 10^9/l$ hoặc tiểu cầu $< 75 \times 10^9/l$ thì nên ngưng điều trị Xeltabine.

Điều chỉnh liều do độc tính khi điều trị kết hợp Xeltabine với thuốc khác: Dựa trên bảng kế hoạch giảm liều Xeltabine bên trên và theo hướng dẫn sử dụng của các thuốc khác một cách thích hợp nhất.

- Khi bắt đầu một chu kỳ điều trị, nếu hoãn điều trị được chỉ định cho Xeltabine hoặc các thuốc khác, thì sau đó nên hoãn tất cả các thuốc cho đến khi có những yêu cầu được dùng tất cả các thuốc trở lại.

- Trong suốt chu kỳ điều trị những độc tính được cân nhắc bởi bác sĩ điều trị mà không liên quan đến Xeltabine thì việc điều trị với Xeltabine nên được tiếp tục và tiến hành điều chỉnh liều của những thuốc khác dựa vào thông tin của tờ hướng dẫn sử dụng.

- Nếu các thuốc khác phải ngưng điều trị vĩnh viễn thì điều trị bằng Xeltabine có thể được bắt đầu lại nếu có các yêu cầu được dùng Xeltabine trở lại.

Điều chỉnh liều cho đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Chưa có đầy đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả của thuốc ở bệnh nhân suy gan để khuyến cáo điều chỉnh liều thích hợp. Chưa có thông tin ở bệnh nhân suy gan do xơ gan hoặc viêm gan.

Bệnh nhân suy thận

Capecitabin chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút [theo Cockcroft - Gault] tại thời điểm bắt đầu điều trị). Tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn độ 3 hoặc 4 ở bệnh nhân bị suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút tại thời điểm bắt đầu điều trị) nhiều hơn so với bệnh nhân bình thường. Ở bệnh nhân suy thận vừa tại thời điểm bắt đầu điều trị, cần giảm liều xuống 75% so với liều ban đầu 1250 mg/m², không cần giảm liều với liều ban đầu 1000 mg/m². Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 51-80 ml/phút tại thời điểm bắt đầu điều trị). Cần theo dõi và điều trị kịp thời nếu bệnh nhân xuất hiện các tác dụng không mong muốn độ 2, 3 hoặc 4 trong suốt quá trình điều trị, sau đó cần điều chỉnh liều như đã nêu ở trên. Nếu độ thanh thải creatinin giảm xuống dưới 30 ml/phút trong suốt quá trình điều trị, cần ngưng dùng capecitabin. Các khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận được áp dụng cho cả đơn trị và điều trị kết hợp.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu trong quá trình sử dụng capecitabin đơn trị. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn độ 3 hoặc độ 4 xảy ra ở bệnh nhân ≥ 60 tuổi thường xuyên hơn so với bệnh nhân nhỏ tuổi hơn.

Khi điều trị capecitabin kết hợp với các thuốc khác, bệnh nhân lớn tuổi (≥ 65 tuổi) xuất hiện nhiều tác dụng không mong muốn độ 3 và độ 4 hơn so với bệnh nhân nhỏ tuổi hơn, bao gồm cả các tác dụng không mong muốn cần phải ngưng điều trị. Cần giám sát chặt chẽ các bệnh nhân ≥ 60 tuổi.

Khi kết hợp với docetaxel: Các tác dụng không mong muốn độ 3 hoặc độ 4 và các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân 60 tuổi hoặc lớn hơn. Đối với bệnh nhân 60 tuổi hoặc lớn hơn, cần giảm liều khởi đầu của capecitabin xuống 75% (950 mg/m² 2 lần/ngày). Nếu không có độc tính ở bệnh nhân ≥ 60 tuổi khi điều trị với liều khởi đầu đã được giảm của capecitabin kết hợp với docetaxel, có thể thận trọng cân nhắc tăng liều capecitabin đến 1250 mg/m² 2 lần/ngày.

Trẻ em

Capecitabin không có chỉ định thích hợp cho trẻ em trong điều trị ung thư đại tràng, đại trực tràng, dạ dày và ung thư vú.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không sử dụng thuốc ở những bệnh nhân sau:

- Quá mẫn với capecitabin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Có tiền sử xảy ra các phản ứng không mong muốn và nghiêm trọng khi điều trị với Fluoropyrimidin.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

- Bệnh nhân suy thận nặng (Độ thanh thải Creatinin < 30 ml/phút).
- Bệnh nhân đang điều trị với Sorivudin hoặc các chất tương tự có liên quan về mặt hóa học như Brivudin.
- Bệnh nhân được biết là có thiếu hụt men dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) (do đã ghi nhận các độc tính nghiêm trọng không dự đoán trước liên quan tới Fluorouracil như viêm miệng, tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính và nhiễm độc thần kinh).
- Bệnh nhân giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu nặng.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân đang uống dạng phức hợp Tegafur, Gimeracil, Oteracil kali hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngưng thuốc.
- Thuốc có chứa tá dược lactose khan, do đó không nên sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Độc tính phụ thuộc liều: Độc tính phụ thuộc liều bao gồm tiêu chảy, đau bụng, nôn mửa, viêm miệng và hội chứng bàn tay-bàn chân (phản ứng trên da bàn tay-bàn chân, rối loạn cảm giác đỏ da lòng bàn tay-bàn chân). Hầu hết các tác dụng không mong muốn này có thể tự khỏi và không cần phải ngưng điều trị, mặc dù có thể cần phải ngừng tạm thời hoặc giảm liều.

Tiêu chảy: Xeltabine 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 chất điện giải. Nên bắt đầu liệu pháp chuẩn điều trị tiêu chảy (như dùng Loperamid) và tiến hành giảm liều khi cần thiết.

Mất nước: Mất nước nên được ngăn chặn hoặc điều trị kịp thời. Những bệnh nhân chán ăn, suy nhược, buồn nôn, nôn hoặc tiêu chảy có thể bị mất nước nhanh chóng. Nếu xuất hiện mất nước độ 2 (hoặc cao hơn), nên ngừng điều trị Xeltabine ngay lập tức và tiến hành bù nước. Không nên điều trị lại khi bệnh nhân vẫn còn mất nước và bất kỳ nguyên nhân sớm nào gây ra phải được điều chỉnh hoặc kiểm soát. Khi cần thiết nên điều chỉnh liều đối với những tác dụng không mong muốn xuất hiện sớm.

Hội chứng bàn tay-bàn chân (phản ứng trên da bàn tay-bàn chân, rối loạn cảm giác đỏ da lòng bàn tay-bàn chân, ban đỏ đầu chi do hóa trị liệu):

- Độ 1 của hội chứng được xác định bởi tê, rối loạn cảm giác/ dị cảm, cảm giác kiến bò, sưng hoặc ban đỏ không gây đau ở tay và/ hoặc chân và/ hoặc cảm giác khó chịu nhưng không ảnh hưởng đến sinh hoạt bình thường của bệnh nhân.

- Độ 2 được xác định là ban đỏ và sưng tay và/ hoặc chân gây đau và/ hoặc khó chịu ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân.

- Độ 3 được xác định là sự tróc vảy da, loét, rộp gia và đau nhiều ở tay và/ hoặc chân và/ hoặc cảm giác rất khó chịu khiến bệnh nhân không thể làm việc hoặc thực hiện các sinh hoạt bình thường hàng ngày.

Nếu xảy ra hội chứng bàn tay-bàn chân độ 2 hoặc 3, nên ngưng dùng Xeltabine 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, nên giảm liều tiếp theo của Xeltabine. Khi sử dụng kết hợp Xeltabine và cisplatin, không nên sử dụng vitamin B₆ (Pyridoxin) để điều trị triệu chứng hoặc điều trị dự phòng thứ phát của hội chứng bàn tay-bàn chân vì theo các báo cáo đã công bố, điều này có thể làm giảm hiệu quả của cisplatin. Có một số bằng chứng cho thấy dexpanthenol hiệu quả trong việc dự phòng hội chứng bàn tay-bàn chân ở bệnh nhân được điều trị bằng capecitabin.

Độc tính tim mạch: Độc tính trên tim mạch được ghi nhận ở Xeltabine cũng tương tự độc tính ghi nhận được ở Fluoropyrimidin khác; những độc tính này bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim, sốc tim, đột ngột ngừng tim và thay đổi điện tâm đồ (rất hiếm trường hợp kéo dài khoảng QT). Những tác dụng không mong muốn này thường gặp hơn ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh mạch vành. Rối loạn nhịp tim (bao gồm rối loạn nhịp thất, xoắn đỉnh, nhịp tim chậm), đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim và bệnh cơ tim cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân đang điều trị bằng capecitabin. Do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân có tiền sử bị bệnh tim mạch, rối loạn nhịp tim và đau thắt ngực.

Tăng hoặc hạ calci huyết: Đã ghi nhận trường hợp tăng hoặc hạ calci huyết khi điều trị bằng capecitabin. Do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân đã từng bị tăng hoặc hạ calci huyết.

Bệnh thần kinh trung ương và ngoại biên: Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh trung ương và ngoại biên như u não di căn hoặc bệnh thần kinh.

Bệnh đái tháo đường hoặc rối loạn điện giải: Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường hoặc rối loạn điện giải vì có thể làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh khi điều trị bằng capecitabin.

Thuốc chống đông máu coumarin: Trong một nghiên cứu tương tác khi dùng liều đơn warfarin, có sự gia tăng AUC của S-warfarin khoảng 57%. Kết quả này có thể do capecitabin ức chế hệ thống isoenzym cytochrom P450 2C9. Bệnh nhân dùng đồng thời capecitabin với các thuốc chống đông dẫn xuất của coumarin đường uống nên được theo dõi cẩn thận về những thay đổi các thông số đông máu (PT hoặc INR) và phải điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp.

Bệnh nhân suy gan: Chưa có đầy đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả của thuốc ở bệnh nhân suy gan, capecitabin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan từ nhẹ đến trung bình có hoặc không có di căn ở gan. Nên ngưng dùng capecitabin nếu bilirubin tăng $> 3,0 \times \text{ULN}$ có liên quan đến điều trị hoặc men gan aminotransferases (ALT, AST) tăng $> 2,5 \times \text{ULN}$ có liên quan đến điều trị. Có thể bắt đầu điều trị lại khi bilirubin giảm xuống $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ hoặc men gan aminotransferases (ALT, AST) giảm xuống $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Bệnh nhân suy thận: Tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn độ 3 hoặc 4 ở bệnh nhân bị suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút tại thời điểm bắt đầu điều trị) nhiều hơn so với bệnh nhân bình thường.

Bệnh nhân thiếu hụt men Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD): Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, không dự đoán được và hiếm khi xảy ra (như viêm miệng, tiêu chảy, viêm niêm mạc, giảm bạch cầu trung tính và độc tính trên thần kinh) kết hợp với 5-FU được cho là góp phần vào sự thiếu hụt DPD.

Bệnh nhân không có hoặc có ít DPD, là enzym tham gia vào quá trình giáng hóa fluorouracil, làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn nặng, đe dọa sự sống hoặc gây tử vong gây ra bởi fluorouracil. Mặc dù không thể xác định một cách chính xác, chỉ biết rằng những bệnh nhân có biến đổi gen dị hợp tử hoặc đồng hợp tử ở vị trí của gen DPYD có thể gây thiếu hụt hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn enzym DPD (xác định bằng định lượng ở phòng thí nghiệm), sẽ có nguy cơ cao nhất về độc tính đe dọa sự sống hoặc gây tử vong, do đó không được điều trị bằng capecitabin ở nhóm bệnh nhân này. Không có liều dùng nào được chứng minh là an toàn ở bệnh nhân thiếu hụt hoàn toàn DPD.

Đối với bệnh nhân thiếu hụt một phần men DPD (như bệnh nhân có biến đổi gen dị hợp tử ở gen DPYD) và khi lợi ích điều trị bằng capecitabin cao hơn những nguy cơ mắc phải (đã cân nhắc đến sự phù hợp của liệu pháp hóa trị liệu không fluoropyrimidin thay thế), những bệnh nhân này phải được theo dõi thật cẩn thận và thường xuyên giám sát điều chỉnh liều liên quan đến độc tính. Chưa đủ dữ liệu để khuyến cáo về liều riêng cho bệnh nhân bị thiếu hụt một phần men DPD được đo bằng phương pháp đặc trưng.

Đối với các bệnh nhân chưa biết bị thiếu hụt men DPD khi điều trị bằng capecitabin, có thể xảy ra các độc tính đe dọa tính mạng biểu hiện giống như quá liều cấp. Nếu xảy ra độc tính cấp độ 2-4, nên ngưng điều trị ngay lập tức. Nên cân nhắc ngưng điều trị vĩnh viễn dựa vào các đánh giá trên lâm sàng khi bắt đầu điều trị, trong thời gian điều trị và mức độ nặng nhẹ của độc tính quan sát được.

Biến chứng trên mắt: Bệnh nhân nên được theo dõi một cách thận trọng các biến chứng trên mắt như viêm giác mạc và rối loạn giác mạc, đặc biệt nếu bệnh nhân tiền sử có các rối loạn về mắt. Nên tiến hành điều trị các rối loạn về mắt khi thích hợp.

Các phản ứng nghiêm trọng trên da: Capecitabin có thể gây các phản ứng nghiêm trọng trên da như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu mô nhiễm độc. Nên ngưng sử dụng capecitabin ở những bệnh nhân có phản ứng về da nghiêm trọng trong khi điều trị.

Thuốc có chứa tá dược lactose khan, do đó không nên sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Capecitabin đơn trị

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Chán ăn.

Rối loạn tiêu hóa: Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, viêm miệng, đau bụng.

Rối loạn da và mô dưới da: Hội chứng rối loạn cảm giác đỏ da lòng bàn tay-bàn chân.

Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm: Mệt mỏi, suy nhược.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Nhiễm khuẩn: Nhiễm virus herpes, viêm mũi họng, nhiễm trùng đường hô hấp dưới.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Mất nước, sụt cân.

Rối loạn tâm thần: Mất ngủ, trầm cảm.

Rối loạn hệ thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, dị cảm, rối loạn vị giác.

Rối loạn mắt: Tăng tiết nước mắt, viêm kết mạc, kích ứng mắt.

Rối loạn mạch máu: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở, chảy máu cam, ho, sổ mũi.

Rối loạn tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa, táo bón, đau bụng trên, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng.

Rối loạn gan-mật: Tăng bilirubin máu, bất thường chức năng gan.

Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban, rụng tóc, ban đỏ, khô da, ngứa, tăng sắc tố da, các đốm phát ban, bong da, viêm da, rối loạn sắc tố da và rối loạn móng.

Rối loạn cơ-xương và mô liên kết: Đau ở chi, đau lưng, đau khớp.

Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm: Sốt, phù ngoại biên, khó chịu, đau ngực.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Nhiễm khuẩn: Nhiễm khuẩn máu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm tế bào, viêm amidan, viêm họng, nhiễm nấm candida miệng, cảm cúm, viêm dạ dày ruột, nhiễm nấm, nhiễm khuẩn, áp xe răng.

Khối u lành tính, ác tính và không xác định: U mỡ.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính kèm sốt, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, tăng chỉ số INR/kéo dài thời gian prothrombin.

Rối loạn hệ miễn dịch: Quá mẫn.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Đái tháo đường, hạ kali huyết, rối loạn cảm giác ngon miệng, suy dinh dưỡng, tăng triglycerid máu.

Rối loạn tâm thần: Lú lẫn, hoang loạn, chán nản, giảm ham muốn.

Rối loạn hệ thần kinh: Chứng mất ngôn ngữ, giảm trí nhớ, mất điều hòa, ngất xỉu, rối loạn cân bằng, rối loạn cảm giác, bệnh thần kinh ngoại biên.

Rối loạn mắt: Giảm thị lực, chứng nhìn đôi.

Rối loạn tai và tai trong: Chóng mặt, đau tai.

Rối loạn tim: Đau thắt ngực không ổn định, đau thắt ngực ổn định, thiếu máu cơ tim/nhồi máu cơ tim, rung nhĩ, loạn nhịp, nhịp tim nhanh, nhịp xoang nhanh, đánh trống ngực.

Rối loạn mạch máu: Huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp, đốm xuất huyết trên da, hạ huyết áp, đỏ bừng, lạnh ngoại biên.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Tắc mạch phổi, tràn khí màng phổi, ho ra máu, hen suyễn, khó thở khi gắng sức.

Rối loạn tiêu hóa: Tắc ruột, cổ trướng, viêm ruột, viêm dạ dày, nuốt khó, đau bụng dưới, viêm thực quản, khó chịu vùng bụng, trào ngược dạ dày thực quản, viêm đại tràng, đại tiện ra máu.

Rối loạn gan-mật: Vàng da.

Rối loạn da và mô dưới da: Phồng giộp, loét da, phát ban, mào đay, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, đỏ lòng bàn tay, phù mắt, ban xuất huyết, hội chứng phản ứng da sau xạ trị.

Rối loạn cơ-xương và mô liên kết: Sưng khớp, đau xương, đau mắt, co cứng cơ xương, yếu cơ.

Rối loạn thận và tiết niệu: Thận ứ nước, đái dầm, tiểu ra máu, tiểu đêm, tăng creatinin máu.

Rối loạn ngực và hệ sinh sản: Chảy máu âm đạo.

Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm: Phù, ớn lạnh, giả cúm, run rét, tăng nhiệt độ cơ thể.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$

Rối loạn mắt: Tắc hẹp ống lệ, rối loạn giác mạc, viêm giác mạc, viêm giác mạc đốm.

Rối loạn tim: Rung thất, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, nhịp tim chậm, co cứng mạch.

Rối loạn gan-mật: Suy gan, viêm gan tắc mật.

Rối loạn da và mô dưới da: Lupus ban đỏ, phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử da nhiễm độc.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10000$

Rối loạn hệ thần kinh: Bệnh não chất trắng gây độc tính.

Rối loạn da và mô dưới da: Phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử da nhiễm độc.

Capecitabin kết hợp với tri liệu khác

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Giảm thèm ăn.

Rối loạn hệ thần kinh: Dị cảm, rối loạn cảm giác, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, rối loạn vị giác, đau đầu.

Rối loạn mắt: Tăng chảy nước mắt.

Rối loạn mạch máu: Phù chi dưới, tăng huyết áp, nghẽn mạch và huyết khối.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Đau họng, rối loạn cảm giác hầu họng.

Rối loạn tiêu hóa: Táo bón, đầy hơi.

Rối loạn da và mô dưới da: Rụng tóc, rối loạn móng.

Rối loạn cơ-xương và mô liên kết: Đau cơ, đau khớp, đau chi.

Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm: Sốt, suy yếu, chứng ngủ lịm, không chịu được nhiệt.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Nhiễm khuẩn: Nhiễm herpes, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm nấm Candida ở miệng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm mũi, cảm cúm, nhiễm khuẩn, nhiễm herpes ở miệng.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Suy tủy xương, giảm bạch cầu kèm sốt.

Rối loạn hệ miễn dịch: Quá mẫn.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Hạ kali huyết, hạ natri huyết, hạ magnessi huyết, hạ calci huyết, tăng đường huyết.

Rối loạn tâm thần: Rối loạn giấc ngủ, lo âu.

Rối loạn hệ thần kinh: Độc tính thần kinh, run, đau dây thần kinh, phản ứng quá mẫn, giảm cảm giác.

Rối loạn mắt: Rối loạn thị giác, khô mắt, đau mắt, giảm thị lực, nhìn mờ.

Rối loạn tai và tai trong: ù tai, suy giảm thính lực.

Rối loạn tim: Rung nhĩ, thiếu máu cơ tim/nhồi máu cơ tim.

Rối loạn mạch máu: Đỏ bừng, hạ huyết áp, tăng huyết áp, nóng đỏ bừng, viêm tĩnh mạch.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Nấc cụt, đau vùng hầu họng-thanh quản, chứng khó phát âm.

Rối loạn tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa trên, loét miệng, viêm dạ dày, chướng bụng, trào ngược dạ dày thực quản, đau miệng, khó nuốt, chảy máu trực tràng, đau bụng dưới, rối loạn cảm giác, dị cảm và giảm cảm giác ở miệng, khó chịu ở bụng.

Rối loạn gan-mật: Chức năng gan bất thường.

Rối loạn da và mô dưới da: Tăng tiết mồ hôi, ban đỏ, mày đay, đổ mồ hôi đêm.

Rối loạn cơ-xương và mô liên kết: Đau quai hàm, co cơ, co cứng cơ hàm, yếu cơ.

Rối loạn thận và tiết niệu: Tiểu ra máu, protein niệu, giảm độ thanh thải thận của creatinin, chứng khó tiểu.

Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm: Viêm niêm mạc, đau chi, đau, ớn lạnh, đau ngực, giả cúm, sốt, phản ứng liên quan đến việc truyền thuốc, phản ứng nơi tiêm, đau nơi truyền, đau nơi tiêm.

Thương tổn, nhiễm độc và biến chứng trong quá trình: Bầm tím.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$

Rối loạn thận và tiết niệu: Suy thận cấp do mất nước.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc chống đông máu coumarin: Bệnh nhân dùng các thuốc chống đông dẫn xuất của coumarin cùng với Xeltabine nên được theo dõi cẩn thận về những thay đổi các thông số đông máu (PT hoặc INR) và phải điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp. Đã ghi nhận các thông số đông máu thay đổi và/hoặc chảy máu ở những bệnh nhân dùng Xeltabine 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 bắt đầu điều trị Xeltabine, và một số ít trường hợp xảy ra trong một tháng sau khi ngừng Xeltabine. Trong một nghiên cứu tương tác lâm sàng, sau khi dùng warfarin liều đơn 20 mg, việc điều trị Xeltabine làm tăng AUC của S-warfarin khoảng 57% và giá trị INR tăng 91%. Vì chất chuyển hóa R-warfarin không thay đổi, điều này chứng tỏ capecitabin ức chế isozym 2C9 nhưng không ảnh hưởng trên các isozym 1A2 và 3A4.

Thuốc kháng acid: Tác động của nhôm hydroxyd và thuốc kháng acid có chứa magnesi hydroxyd lên được động học của capecitabin đã được nghiên cứu. Nồng độ huyết tương của capecitabin 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).

Allopurinol: Tương tác với allopurinol đã được ghi nhận ở 5-FU, thuốc có thể làm giảm hiệu quả của 5-FU. Do đó nên tránh sử dụng đồng thời allopurinol và Xeltabine.

Sorivudin và các thuốc tương tự: Tương tác thuốc-thuốc có ý nghĩa lâm sàng giữa sorivudin và 5-FU, là do sorivudin ức chế dihydropyrimidin dehydrogenase, đã được mô tả trong tài liệu nghiên cứu. Tương tác này, dẫn tới tăng độc tính của fluoropyrimidin, có thể nguy hiểm đến tính mạng. Vì vậy, không nên dùng Xeltabine với sorivudin hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hóa học như brivudin (xem phần *Chống chỉ định*). Cần đợi ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị với sorivudin hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hóa học như brivudin trước khi bắt đầu trị liệu với Xeltabine.

Phenytoin: Nồng độ huyết tương của Phenytoin tăng dẫn đến triệu chứng của ngộ độc phenytoin trong một số trường hợp được ghi nhận trong khi dùng đồng thời Xeltabine và phenytoin. Những bệnh nhân dùng đồng thời phenytoin và Xeltabine nên được theo dõi cẩn thận vì nồng độ huyết tương của phenytoin tăng.

Protein huyết tương: Capecitabin có tỉ lệ gắn kết với protein huyết tương thấp (54%). Do đó tương tác do cạnh tranh vị trí với các thuốc có tỉ lệ gắn kết với protein huyết tương cao không đáng kể.

Cytochrom P-450 2C9: Xem phần các dẫn chất của thuốc chống đông coumarin về sự tương tác với các isozym 1A2, 2C9, 3A4.

Interferon alpha: Liều dung nạp tối đa của Xeltabine là 2000 mg/m²/ngày khi kết hợp Interferon alpha-2a (3 MIU/m²/ngày), trong khi liều dung nạp tối đa của Xeltabine khi sử dụng riêng lẻ là 3000 mg/m²/ngày.

Xạ trị: Liều dung nạp tối đa của Xeltabine khi sử dụng riêng lẻ là 3000 mg/m²/ngày, tuy nhiên khi kết hợp với xạ trị trong điều trị ung thư trực tràng liều dung nạp tối đa của Xeltabine là 2000 mg/m²/ngày (sử dụng chế độ điều trị liên tục hoặc mỗi ngày từ thứ hai đến thứ sáu trong đợt xạ trị 6 tuần).

Acid folic: Một nghiên cứu kết hợp Xeltabine và acid folic cho thấy acid folic không ảnh hưởng nhiều đến dược động học của Xeltabine và các chất chuyển hóa. Tuy nhiên, acid folic có ảnh hưởng trên dược lực học của Xeltabine và làm gia tăng độc tính của Xeltabine: Liều dung nạp tối đa của Xeltabine khi sử dụng riêng lẻ với chế độ điều trị liên tục là 3000 mg/m²/ngày trong khi đó chỉ là 2000 mg/m²/ngày khi kết hợp với acid folic (30 mg uống 2 lần mỗi ngày).

Phức hợp Tegafur, Gimeracil và Oteracil kali: Chống chỉ định khi sử dụng đồng thời với Xeltabine hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng uống Xeltabine. Hàm lượng fluorouracil trong máu tăng đáng kể do gimeracil ức chế sự chuyển hóa của fluorouracil gây rối loạn đường tiêu hóa như rối loạn máu nặng, tiêu chảy, viêm miệng...

Oxaliplatin: Không có sự khác biệt đáng kể khi tiếp xúc với capecitabin và các chất chuyển hóa, platin tự do hay platin toàn phần khi capecitabin phối hợp với oxaliplatin hoặc oxaliplatin và bevacizumab.

Bevacizumab: Không có sự ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng của bevacizumab lên các thông số dược động học của capecitabin hoặc các chất chuyển hóa của nó khi điều trị phối hợp với oxaliplatin.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ MANG THAI VÀ BÀ MẸ CHO CON BÚ

Chưa có các nghiên cứu trên phụ nữ có thai dùng Xeltabine. Trong các nghiên cứu độc tính sinh sản trên động vật, dùng capecitabin có thể gây chết phôi thai và quái thai. Những bằng chứng này được dự đoán ở những dẫn xuất của fluoropyrimidin. Sử dụng capecitabin trong khi mang thai có thể gây hại cho thai nhi, capecitabin được cho rằng có khả năng gây quái thai ở người. Vì vậy chống chỉ định capecitabin trong khi mang thai. Nếu dùng Xeltabine trong khi mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng thuốc này phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Nên sử dụng biện pháp tránh thai trong khi sử dụng Xeltabine.

Chưa biết thuốc có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Trong một nghiên cứu ở chuột đang cho con bú, một lượng đáng kể capecitabin và các chất chuyển hóa được tìm thấy trong sữa. Nên ngừng cho con bú trong khi điều trị với Xeltabine.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Xeltabine ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc do Xeltabine có thể gây buồn ngủ, mệt mỏi và nôn mửa.

QUÁ LIỀU VÀ 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 để phòng những biến chứng có thể xảy ra.

ĐÓNG GÓI

10 Viên nén bao phim/ Vỉ x 12 Vỉ/ Hộp.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng quá hạn sử dụng ghi trên hộp.

TIÊU CHUẨN

USP.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

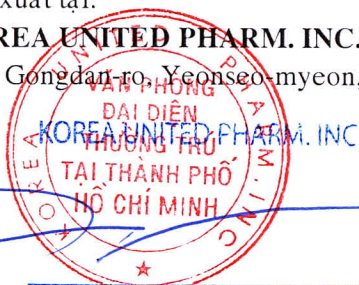
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Để xa tầm tay trẻ em.

Sản xuất tại:

KOREA UNITED PHARM. INC.

107, Gongdan-ro, Yeonseo-myeon, Sejong-si, Hàn Quốc.



Kim, Ki-Han

Chief Representative Vietnam



**TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG**

Phạm Thị Vân Hạnh