

không dự đoán trước với fluoropyrimidine hoặc được biết là quá mẫn với fluorouracil. Cũng như các fluoropyrimidine, Xeloda được chống chỉ định trên những bệnh nhân được biết là có thiếu hụt DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase). Không nên dùng Xeloda cùng với sorivudine hoặc các chất tương tự có liên quan về mặt hóa học, như là brivudine. Xeloda được chống chỉ định trên những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child Pugh C). Xeloda được chống chỉ định trên những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine giảm dưới 30 ml/phút). Nếu có chống chỉ định của bất kì thuốc nào trong điều trị kết hợp, thì không dùng thuốc đó.

Cảnh báo và Thận trọng:

Cảnh báo

Tiêu chảy: Xeloda có thể gây tiêu chảy, đôi khi nặng. Bệnh nhân bị tiêu chảy nặng nên được theo dõi cẩn thận và nếu bị mất nước, nên bù nước và điện giải. Nên bắt đầu điều trị tiêu chảy chuẩn (ví dụ loperamide), bằng các thuốc thích hợp càng sớm càng tốt. Giảm liều nên được áp dụng khi cần thiết (xem phần 2.2, Liều lượng và Cách dùng).

Mất nước: Mất nước nên được ngăn chặn hoặc điều chỉnh đúng lúc. Những bệnh nhân chán ăn, suy nhược, buồn nôn, nôn hoặc tiêu chảy có thể mất nước một cách nhanh chóng. Nếu mất nước độ 2 (hoặc cao hơn) xuất hiện, nên ngừng điều trị Xeloda ngay lập tức và mất nước được hiệu chỉnh. Không nên điều trị lại cho đến khi bệnh nhân vẫn còn mất nước và bất kì nguyên nhân sớm nào gây ra phải được hiệu chỉnh hoặc kiểm soát. Nên điều chỉnh liều cho những tác dụng ngoại ý đến sớm khi cần thiết (xem phần 2.2, Liều lượng và Cách dùng).

Thận trọng

Độc tính trên tim mạch ghi nhận được ở Xeloda cũng tương tự độc tính ghi nhận được ở các fluorinated pyrimidine khác. Những độc tính này bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim, ngừng tim, suy tim và thay đổi về điện tâm đồ. Những tác dụng ngoại ý này thường gặp hơn ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh mạch vành.

Hiếm, không mong đợi, các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng (ví dụ như Viêm miệng, tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính và độc tính về thần kinh) kết hợp với sự thiếu hụt hoạt tính của dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) được cho là do 5-FU. Do vậy không thể loại trừ có sự liên kết giữa việc giảm hàm lượng DPD và tăng tác dụng độc của 5-FU gây tác hại một cách tiềm ẩn.

Xeloda có thể gây ra hội chứng bàn tay - bàn chân (rối loạn cảm giác do da lòng bàn tay-bàn chân hoặc gây ban đỏ da chi do hóa trị liệu) là độc tính da. Với những bệnh nhân bị dị ứng đang điều trị Xeloda đơn thuần, trung vị thời gian để xuất hiện độc tính là 79 ngày (trong khoảng 11 đến 360 ngày), mức độ từ độ 1 đến 3. Hội chứng bàn tay - bàn chân độ 1 được xác định bởi tê, rối loạn cảm giác/dị cảm, kiến bò, hoặc ban đỏ ở tay và/hoặc chân và/hoặc không cảm thấy thoải mái nhưng không ảnh hưởng đến các hoạt động bình thường. Độ 2 được xác định là ban đỏ và sưng tay và/hoặc chân gây đau và/hoặc không thoải mái ảnh hưởng đến các hoạt động của cuộc sống hàng ngày của bệnh nhân. Độ 3 được xác định là sự tróc vảy da, loét, mụn nước hoặc đau nhiều ở tay và/hoặc chân và/hoặc rất khó chịu khiến bệnh nhân không thể làm việc hoặc thực hiện các hoạt động thông thường hàng ngày. Nếu xảy ra hội chứng bàn tay - bàn chân độ 2 hoặc 3, nên ngừng dùng Xeloda cho đến khi các trường hợp hồi phục hoặc giảm xuống độ 1. Sau khi xuất hiện hội chứng bàn tay - bàn chân độ 3, nên giảm liều tiếp theo của Xeloda (xem phần 2.2 Liều lượng và Cách sử dụng). Khi sử dụng kết hợp Xeloda và cisplatin, sử dụng vitamin B6 (pyridoxine) không được khuyến khích cho triệu chứng hoặc điều trị dự phòng thứ phát của hội chứng bàn tay - bàn chân, bởi vì các báo cáo đã công bố có thể làm giảm hiệu quả của cisplatin.

Xeloda có thể gây tăng bilirubin máu. Nên ngừng dùng Xeloda nếu bilirubin tăng $>3,0 \times \text{ULN}$ (trên giới hạn bình thường) có liên quan đến điều trị hoặc men gan aminotransferase (ALT, AST) tăng $>2,5 \times \text{ULN}$ có liên quan đến điều trị. Có thể bắt đầu điều trị lại khi bilirubin giảm xuống $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ hoặc aminotransferase gan giảm xuống $\geq 2,5 \times \text{ULN}$.

Trong một nghiên cứu tương tác thuốc với warfarin liều đơn, AUC trung bình của S-warfarin tăng nhiều (+57%). Những kết quả này cho thấy sự tương tác thuốc có thể do capecitabine ức chế hệ thống isoenzyme cytochrome P450 2C9. Những bệnh nhân dùng Xeloda kết hợp với thuốc chống đông dạng uống dẫn xuất của coumarin phải được theo dõi cẩn thận về hiệu quả chống đông của thuốc (INR hoặc thời gian prothrombin) và điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp (xem phần Tương tác thuốc với các thuốc khác và các hình thức tương tác).

Cảnh báo chung

Bệnh nhân được điều trị bằng Xeloda nên được theo dõi cẩn thận về độc tính. Phần lớn các tác dụng ngoại ý có thể hồi phục và không yêu cầu phải ngừng thuốc vĩnh viễn, mặc dù vẫn cần phải ngừng thuốc hoặc giảm liều (xem phần 2.2 Liều lượng và Cách sử dụng).

Tương tác với các thuốc nội khoa khác và các hình thức tương tác khác

Thuốc chống đông máu Coumarin: Đã ghi nhận các thông số đông máu thay đổi và/hoặc chảy máu ở những bệnh nhân dùng Xeloda cùng với các thuốc chống đông dẫn xuất coumarin như warfarin và phenprocoumon. Những tác dụng phụ này xảy ra trong vài ngày và kéo dài tới vài tháng sau khi điều trị Xeloda và, trong một số ít trường hợp, trong một tháng sau khi ngừng Xeloda. Trong một nghiên cứu tương tác lâm sàng, sau khi dùng warfarin liều đơn 20mg, việc điều trị Xeloda làm tăng AUC của S-warfarin khoảng 57% và giá trị INR tăng 91%. Những bệnh nhân dùng các thuốc chống đông dẫn xuất của coumarin cùng với Xeloda nên được theo dõi cẩn thận về những thay đổi các thông số đông máu của họ (PT hoặc INR) và phải điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp.

Cơ chất của Cytochrome P-450 2C9: Không có các nghiên cứu tương tác thuốc với thuốc chính thức được tiến hành với capecitabine và các thuốc khác được biết là chuyển hóa bởi isoenzyme cytochrome P450 2C9. Nên theo dõi cẩn thận khi Xeloda

dùng cùng với những thuốc này.

Phenytoin: Nồng độ huyết tương của phenytoin tăng được ghi nhận trong khi dùng Xeloda cùng với phenytoin. Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc với thuốc chính thức nào được tiến hành với phenytoin, nhưng cơ chế tương tác thuốc được cho là capecitabine ức chế hệ thống isoenzyme CYP2C9 (xem phần các thuốc chống đông Coumarin). Những bệnh nhân dùng phenytoin cùng với Xeloda nên được theo dõi cẩn thận vì nồng độ huyết tương của phenytoin tăng.

Tương tác thuốc-thức ăn: Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân được hướng dẫn uống Xeloda trong vòng 30 phút sau khi ăn. Vì dữ liệu hiện nay về tính an toàn và hiệu quả dựa trên việc dùng cùng với thức ăn, nên sử dụng Xeloda cùng với thức ăn.

Thuốc kháng acid: Tác động của hydroxide nhôm và thuốc kháng acid có chứa magnesium hydroxide lên được động học của capecitabine đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân ung thư. Nồng độ huyết tương của capecitabine và một chất chuyển hóa (5'DFCR) tăng ít; không thấy tác động lên ba chất chuyển hóa chính (5'DFUR, 5-FU và FBAL).

Leucovorin (folinic acid): Tác động của leucovorin lên được động học của capecitabine đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân ung thư. Leucovorin không tác động lên được động học của capecitabine và các chất chuyển hóa của nó. Tuy nhiên, leucovorin có tác động lên được lực học của Xeloda và leucovorin có thể làm tăng độc tính của Xeloda.

Sorivudine và các thuốc tương tự: Tương tác thuốc-thuốc có ý nghĩa lâm sàng giữa sorivudine và 5-FU, do sorivudine ức chế dihydropyrimidine dehydrogenase, đã được mô tả trong y văn. Tương tác này, dẫn tới tăng độc tính của dihydropyrimidine dehydrogenase, có thể nguy hiểm đến tính mạng. Vì vậy, không nên dùng Xeloda với sorivudine hoặc các thuốc tương tự có liên quan về mặt hóa học, như brivudine (xem phần 2.3 Chống chỉ định). Cần đợi ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị với sorivudine hoặc các thuốc tương tự cao liên quan về mặt hóa học như brivudine trước khi bắt đầu trị liệu với Xeloda.

Oxaliplatin: Không có khác biệt có ý nghĩa lâm sàng khi tiếp xúc với capecitabine hoặc các chất chuyển hóa, platinum tự do hoặc platinum toàn phần xuất hiện khi capecitabine và oxaliplatin được dùng trong điều trị kết hợp, có hoặc không có bevacizumab.

Bevacizumab: Không có tác động có ý nghĩa lâm sàng của bevacizumab lên các thông số dược động học của capecitabine hoặc các chất chuyển hóa của nó.

Sử dụng ở đối tượng đặc biệt: Phụ nữ có thai: Ảnh hưởng tới phụ nữ có thai mức độ D. Nên khuyến những phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tránh mang thai trong khi điều trị với Xeloda. **Phụ nữ cho con bú:** Không biết liệu thuốc được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Nên ngừng cho con bú trong quá trình điều trị Xeloda. **Người già:** Trong số những bệnh nhân ung thư đại tràng tuổi từ 60 - 79 nhận điều trị Xeloda đơn thuần cho di căn xa, xuất độ độc tính đường tiêu hóa tương tự trong dân số chung. Những bệnh nhân 80 tuổi hoặc hơn, có tỉ lệ lớn hơn những tác dụng ngoại ý đường tiêu hóa độ 3, độ 4, như tiêu chảy, buồn nôn và nôn ói. **Suy thận:** Các bác sĩ nên kiểm tra cẩn thận khi dùng Xeloda cho những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. **Suy gan:** Những bệnh nhân suy gan nặng theo dõi cẩn thận khi điều trị với Xeloda. Suy gan không do di căn gan hoặc suy gan nặng do tác động của Xeloda thì không được biết.

Tác động không mong muốn: Thông báo cho các bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Các thử nghiệm lâm sàng:

Các phản ứng thuốc ngoại ý (ADRs) được xem xét bởi nghiên cứu viên có khả năng, có thể là có liên quan xa với việc điều trị với Xeloda đã được ghi nhận từ những nghiên cứu lâm sàng tiến hành với Xeloda đơn trị (trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng, trong ung thư đại trực tràng di căn và ung thư vú di căn), và những nghiên cứu lâm sàng tiến hành với Xeloda trong điều trị phối hợp với phác đồ hoá trị khác nhau cho các chỉ định khác nhau. Những ADR được nêu ra trong các bảng dưới đây là những ADR có tỷ lệ cao nhất được tổng hợp từ 7 thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành. Với mỗi nhóm tần suất các ADR được xếp theo mức độ nguy hại giảm dần. Tần suất được chia thành các nhóm, rất hay gặp $\geq 10\%$, hay gặp $\geq 5\%$ tới $< 10\%$, ít gặp 0,1% tới 1%. Xeloda đơn trị - Dữ kiện về tính an toàn của Xeloda đơn trị được báo cáo từ những bệnh nhân ung thư đại tràng điều trị hỗ trợ và từ những bệnh nhân điều trị ung thư vú di căn hoặc ung thư đại trực tràng di căn. Thông tin về sự an toàn từ một thử nghiệm pha III trong điều trị ung thư đại tràng (995 bệnh nhân điều trị với Xeloda và 974 điều trị với 5-FU/LV tiêm tĩnh mạch) và từ 4 thử nghiệm pha II ở bệnh nhân nữ ung thư vú (N=319) và 3 thử nghiệm (1 pha II và 2 pha III) ở bệnh nhân nam và nữ ung thư đại trực tràng (N=630). Dữ kiện an toàn của Xeloda đơn trị thì có thể so sánh bệnh nhân ung thư đại tràng điều trị hỗ trợ với bệnh nhân điều trị ung thư vú di căn và ung thư đại trực tràng di căn. Mức độ của ADRs được xếp loại dựa theo bảng phân loại độc tính Hệ thống xếp loại NCIC CTC.

Tóm tắt của các tác dụng ngoại ý ghi nhận $\geq 5\%$ bệnh nhân điều trị với Xeloda đơn trị

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