

### 1. Thành phần: Cho 1 lọ dung dịch tiêm:

5-fluorouracil .....	500 mg
Tá dược vđ.....	10 ml

(Tá dược gồm: Natri hydroxyd, nước cất pha tiêm)

### 2. Dạng bào chế: Dung dịch tiêm

### 3. Dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư

Mã ATC: L01BC02

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Fluorouracil là thuốc chống chuyển hóa pyrimidin có fluor. Khi fluorouracil chuyển hóa theo con đường đồng hóa, thuốc phong bế phản ứng methyl hóa acid deoxyuridylic thành acid thymidilic. Do đó fluorouracil cản trở sự tổng hợp acid deoxyribonucleic (DNA) và ức chế kém hơn sự tạo thành acid ribonucleic (RNA). Vì DNA và RNA cần thiết cho sự phân chia và phát triển tế bào, mà fluorouracil lại gây ra thiếu thymine, nên làm cho sự phát triển mất cân bằng và tế bào bị chết. Hiệu quả thiếu hụt DNA và RNA càng rõ nét ở các tế bào phát triển nhanh và tốc độ fluorouracil thâm nhập vào tế bào càng nhanh.

### 4. Dược động học:

Fluorouracil thường dùng tiêm tĩnh mạch và có nửa đời chuyển hóa ngắn. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào các khối u, niêm mạc tiêu hóa, tủy xương, gan và các mô khác trong khắp cơ thể. Mặc dù ít tan trong mỡ nhưng fluorouracil dễ dàng thấm qua hàng rào máu - não và phân bố vào dịch não tủy, và các mô não. Tiêm tĩnh mạch, nửa đời thải trừ trung bình khối huyết tương khoảng 16 phút (từ 8 đến 20 phút và phụ thuộc vào liều dùng). Không còn thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch được 3 giờ. 7 - 20% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi qua nước tiểu sau 6 giờ, trong số này tới hơn 90% thải trừ ngay giờ đầu. Phần còn lại chuyển hóa phân giải ở gan tạo ra các chất giáng hóa (carbon dioxide, urê, alpha - fluoro - beta - alanin) không có hoạt tính. Các chất này cũng bài xuất qua nước tiểu sau 3 - 4 giờ.

### 5. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ 10 ml.

### 6. Chỉ định:

Fluorouracil có hiệu quả làm thuyên giảm các bệnh carcinom đại tràng, trực tràng, vú và dạ dày. Thuốc có hiệu quả kém hơn trong điều trị carcinom buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, gan và tụy.

Ung thư thực quản, ung thư đầu - cổ

Ung thư đường mật, ung thư biểu mô thận.

### 7. Liều lượng và cách dùng:

#### Cách dùng:

#### \* Những chú ý khi thao tác:

Fluorouracil gây kích ứng khi tiếp xúc với da và niêm mạc.

Chỉ nhân viên được đào tạo sử dụng các thuốc độc tế bào mới được mở ống thuốc, người mang thai tránh thao tác. Khi pha chế dung dịch, phải tiến hành ở một nơi riêng, thao tác trên khay rửa được hoặc trên giấy thấm dùng một lần, có mặt dưới bằng chất dẻo. Cần đeo kính bảo vệ mắt, đi găng tay dùng một lần, đeo khẩu trang, mặc áo choàng dùng một lần. Bơm tiêm và bộ truyền dịch phải lắp ráp cẩn thận tránh rò rỉ.

Khi hoàn tất công việc, phải vệ sinh sạch các mặt tiếp xúc với thuốc (mặt bàn, mặt sàn), rửa sạch mặt và tay.

#### \* Tiếp xúc và xử lý:

Nếu thuốc vào mắt: Rửa ngay với nhiều nước và dùng các biện pháp chữa trị.

Nếu thuốc tiếp xúc với da: Rửa kỹ với nước xà phòng, bỏ ngay quần áo bị dính fluorouracil.

Nếu hít hay uống phải thuốc: Phải dùng ngay các biện pháp chữa trị.

#### \* Hướng dẫn cách tiêu hủy rác thải:

Các vật sắc nhọn phải để vào thùng đựng thích hợp.

Các dung dịch ống tiêm phế thải, phải thấm bằng bông rồi cho vào hai lần túi polyethylen hàn kín.

Tất cả các phương tiện dùng một lần phải cho vào túi nhựa dẻo.

Tất cả phải thiêu chấy cùng với rác thải bệnh viện.

#### Liều lượng:

#### \* Dùng cho người lớn

##### Tiêm tĩnh mạch hay truyền tĩnh mạch:

Fluorouracil có thể tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều dùng thường dựa vào thể trọng người bệnh. Nếu béo phì, hoặc tăng trọng do phù cổ trướng hoặc các dạng giữ nước khác thì tính theo trọng lượng lý tưởng. Liều dưới đây có thể giảm đi 1/3 hoặc 1/2 nếu thể trạng người bệnh dinh dưỡng kém, sau phẫu thuật lớn (trong vòng 30 ngày), suy tủy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), suy gan, suy thận.

- Điều trị khởi đầu: Có thể truyền hoặc tiêm tĩnh mạch, nhưng truyền được ưa dùng hơn vì ít độc hơn.

+ **Truyền tĩnh mạch:** 15 mg/kg/ngày, không quá 1 g cho 1 lần truyền. Thuốc được hòa trong 500 ml dextrose 5% hoặc 500 ml natri clorid 0,9%, truyền tốc độ 40 giọt/phút trong 4 giờ hoặc truyền trong 30 - 60 phút hoặc truyền liên tục trong 24 giờ. Liều hàng ngày này được truyền liên tiếp cho đến khi độc tính xuất hiện hoặc cho đến khi được 12 - 15 g. Đây là 1 đợt điều trị. Một số người bệnh dùng tới 30 g với liều tối đa 1 g/ngày. Liều hàng ngày không bao giờ được quá 1 g. Giữa 2 đợt điều trị nên nghỉ 4 - 6 tuần.

+ **Tiêm tĩnh mạch:** 12 mg/kg/ngày, liên 3 ngày. Nếu không xuất hiện ngộ độc thuốc có thể dùng 6 mg/kg/ngày vào ngày thứ 5, thứ 7 và thứ 9. Nếu xuất hiện nhiễm độc thì ngừng cho đến khi các dấu hiệu ngộ độc rút mới dùng liều tiếp theo.

- Liều duy trì: 5 - 15 mg/kg, 1 tuần 1 lần tiêm tĩnh mạch.

Gần đây, người ta thường dùng liều 15 mg/kg tiêm tĩnh mạch, mỗi tuần một lần trong suốt cả đợt điều trị, như vậy không cần dùng liều khởi đầu nữa.

##### Truyền vào động mạch vùng:

Việc truyền thuốc liên tục vào động mạch nuôi dưỡng khối u cho kết quả tốt hơn khi dùng đường toàn thân qua truyền tĩnh mạch, đồng thời giảm được độc tính. Liều thường dùng 5 - 7,5 mg/kg/ngày.

##### Phối hợp với tia xạ:

Sự phối hợp này có hiệu quả tốt trong một vài loại tổn thương di căn ở phổi và có tác dụng giảm đau cho những trường hợp tái phát không thể mổ được. Dùng theo liều thông thường.

#### \* Dùng cho người cao tuổi:

Dùng tương tự như người trẻ, mặc dù tỷ lệ các tác dụng phụ cao hơn.

#### \* Dùng cho trẻ em:

Chưa có liệu khuyến cáo để dùng cho trẻ em.

#### 8. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Chống chỉ định.

#### 9. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy:

Thuốc có thể ảnh hưởng đến tâm thần nên không lái xe và vận hành máy khi dùng thuốc.

## 10. Chống chỉ định:

Người bệnh suy dinh dưỡng; suy tủy; nhiễm khuẩn nặng; người bệnh có tiền sử quá mẫn cảm với thuốc.

Người bị thiếu hụt enzym dihydroxypyrimidin dehydrogenase (DPD)

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

## 11. Cảnh báo và thận trọng:

Fluorouracil là thuốc có độc tính cao, chỉ số điều trị rất thấp. Thuốc có độc tính cao với máu, gây chảy máu đường tiêu hóa, thậm chí tử vong. Thuốc chỉ được dùng dưới sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu chữa ung thư và các chất chống chuyển hóa. Người bệnh cần nằm viện, ít nhất trong đợt điều trị đầu tiên.

Cần báo cho người bệnh biết về tác dụng độc hại có thể xảy ra, đặc biệt là các biểu hiện ở miệng. Nếu xảy ra nôn không khác phục được, phải ngừng thuốc ngay. Hàng ngày phải hỏi người bệnh và khám miệng để phát hiện sớm viêm miệng. Nếu có các biểu hiện viêm miệng như đỏ niêm mạc miệng, loét trong miệng, hoặc các biểu hiện viêm họng thực quản như đau cổ, khó nuốt, cần phải ngừng thuốc. Nếu xuất hiện tiêu chảy, loét hoặc chảy máu dạ dày hoặc xuất huyết ở bất cứ nơi nào, đều phải ngừng thuốc ngay.

Do leucovorin calci làm tăng độc tính của thuốc, nên khi phối hợp leucovorin với fluorouracil cần hết sức thận trọng với người cao tuổi và người bệnh suy nhược vì những đối tượng này rất nhạy cảm với độc tính của fluorouracil.

Cần đếm bạch cầu trước mỗi lần dùng fluorouracil. Nếu lượng bạch cầu giảm nhanh hoặc dưới  $3500/\text{mm}^3$  hoặc nếu số lượng tiểu cầu dưới  $100000/\text{mm}^3$  phải ngừng dùng thuốc. Nếu số lượng bạch cầu dưới  $2000/\text{mm}^3$ , người bệnh phải được cách ly và cần có các biện pháp thích hợp để ngăn chặn nhiễm khuẩn. Người bệnh suy dinh dưỡng, suy tủy xương do các đợt điều trị trước hoặc bị thâm nhiễm các tế bào ác tính, càng có thể dễ ngộ độc nặng với fluorouracil. Cần dùng hết sức thận trọng cho người bệnh đã điều trị phóng xạ liều cao, hoặc đã dùng các tác nhân alkyl hóa, và các người bệnh suy gan, thận, đặc biệt là những người đã có di căn rộng vào cả tủy xương.

Giảm liều ở người bị suy gan hoặc suy thận

Độc tính của thuốc tăng ở người bị thiếu hụt DPD do di truyền. Phải ngừng thuốc nếu có triệu chứng do thiếu DPD.

## 12. Tương tác thuốc và các loại tương tác khác:

### Tương tác thuốc:

Không dùng đồng thời với natalizumab, vắc xin (sống).

Fluorouracil làm tăng nồng độ/tác dụng của carvedilol, cơ chất CYP2C9, natalizumab, phenytoin, vắc xin (sống), thuốc kháng vitamin K.

Gemcitabin, leucovorin – levoleucovorin, sorafenib, trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của fluorouracil.

Echinacea, sorafenib làm giảm nồng độ/tác dụng của fluorouracil.

Một số thuốc làm tăng tác dụng chống ung thư và độc tính của fluorouracil như: methotrexat, metronidazol, leucovorin, allopurinol, cimetidin.

### Tương kỵ:

Fluorouracil tương kỵ với carboplatin, cisplatin, cytarabin, diazepam, doxorubicin, các anthracyclin khác và có thể cả methotrexat. Khi dùng phối hợp với fluorouracil, các thuốc này phải dùng riêng.

Thuốc pha trong dung dịch có kiềm tính, do đó tránh pha trộn với các thuốc có tính acid.

Dùng nước cam, nước hoa quả để pha loãng fluorouracil để uống sẽ gây tưa và làm giảm hấp thu thuốc.

## 13. Tác dụng không mong muốn:

**Thường gặp:** Viêm miệng, viêm họng thực quản (dẫn tới tróc vảy và loét), ỉa chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn. Giảm bạch cầu sau mỗi đợt điều trị. Số lượng bạch cầu giảm thấp nhất sau ngày thứ 9 đến ngày thứ 14 của đợt điều trị đầu tiên, đôi khi dài tới ngày 20. Vào ngày thứ 30, bạch cầu trở lại bình thường. Rụng tóc và viêm da có thể gặp ở nhiều trường hợp. Viêm da hay gặp nhất là rát sần ngứa ở các chi, ở thân người ít gặp hơn, và thường hồi phục khi điều trị triệu chứng. Ban đỏ quanh vùng da tổn thương khi dùng ngoài.

### Ít gặp:

Máu: Giảm các huyết cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Tim mạch: Thiếu máu cục bộ cơ tim, đau thắt ngực.

Tiêu hóa: Loét và chảy máu dạ dày ruột.

Dị ứng: Choáng phản vệ và dị ứng toàn thân.

Thần kinh: Hội chứng tiểu não cấp (có thể vẫn tồn tại sau khi đã ngừng thuốc), rung giật nhãn cầu, đau đầu.

Da: Khô da, nứt nẻ, nhạy cảm ánh sáng được biểu hiện bằng ban đỏ hoặc tăng nhiễm sắc tố da, nhiễm sắc tố tĩnh mạch; loạn cảm ban đỏ ở gan bàn tay và gan bàn chân, đau nhói chân và tay ban đỏ, phỏng rộp.

Mắt: Hẹp ống lệ, thay đổi thị lực, chảy nước mắt, sợ ánh sáng.

Tâm thần: Mất phương hướng, lú lẫn, sáng khoái.

Tai biến khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối, chảy máu cam, thay đổi móng (kể cả mất móng tay chân).

## Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

### 14. Quá liều và cách xử trí:

**Triệu chứng:** Các biểu hiện quá liều là: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm loét đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, ức chế tủy xương (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt).

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Người bệnh có biểu hiện quá liều fluorouracil nên được kiểm tra công thức máu ít nhất trong 4 tuần. Nếu có xuất hiện bất thường, cần điều trị phù hợp.

### 15. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo: Không

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng của dung dịch sau khi pha loãng: Dung dịch sau khi pha loãng trong thuốc tiêm Dextrose 5% hoặc NaCl 0,9% ổn định về mặt lý hóa trong 5 ngày ở nhiệt độ phòng (không quá 30°C).

Từ quan điểm vi sinh, sản phẩm nên được sử dụng ngay.

Trường hợp không dùng ngay, điều kiện và thời gian bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng, thông thường không được quá 24 giờ ở 2–8°C, trừ khi việc pha loãng được thực hiện trong điều kiện vô trùng có thẩm định và kiểm soát.

**Bảo quản:** Tránh ánh sáng, tránh đông lạnh, nhiệt độ không quá 30°C

**Để xa tầm tay của trẻ em.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ.**

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

**Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng: 19/09/2017**

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TTYT BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

Trụ sở chính: 498 Nguyễn Thái Học, phường Quang Trung, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam.

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 \* Fax: 0256.3846846

Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh Công ty cổ phần Dược – Trang thiết bị y tế Bình Định (BIDIPHAR) - Nhà máy công nghệ cao Nhơn Hội: Lô A3.01 – A3.02 – A3.03, Khu A Khu kinh tế Nhơn Hội, xã Nhơn Hội, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam.