

Lần đầu: 27/12/2013



EBEWE Pharma  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
A-4866 Unterach

Sau khi nhập hàng với nhãn gốc về Việt Nam, nhãn phụ tiếng Việt sẽ được dán ở Việt Nam để phù hợp với quy chế nhãn trước khi bán ra thị trường

**250**

1 vial of 5ml

**5-Fluorouracil  
"Ebewe" 250mg**

Concentrate for solution for injection and infusion.  
For IV, IA or intracavitary use.

Manufacturer:  
EBEWE Pharma  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestraße 11  
AT-4866 Unterach am Attersee, AUSTRIA

1 vial of 5ml contains 250mg fluorouracil as active ingredient. Store at room temperature not over 25°C, away from light. Keep in a safe place out of the reach of Children. Do not freeze. Read package insert before use. Only on medical prescription. Use only fresh and clear solutions.

Manufact. date:

Batch no:

Expiry date:

**Ebewe**  
PHARMA

731805-05



**250**

1 vial of 5ml

**5-Fluorouracil  
"Ebewe" 250mg**

Concentrate for solution for injection and infusion.  
For IV, IA or intracavitary use.

Manufacturer:  
EBEWE Pharma  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestraße 11  
AT-4866 Unterach am Attersee, AUSTRIA

1 vial of 5ml contains 250mg fluorouracil as active ingredient. Store at room temperature not over 25°C, away from light. Keep in a safe place out of the reach of Children. Do not freeze. Read package insert before use. Only on medical prescription. Use only fresh and clear solutions.

Manufact. date:

Batch no:

Expiry date:

**Ebewe**  
PHARMA

731805-05



*Handwritten signature*

**EBEWE Pharma**  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
A-4866 Unterach



**EBEWE Pharma**  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
A-4866 Unterach

Sau khi nhập hàng với nhãn gốc về Việt Nam, nhãn phụ tiếng Việt sẽ được dán ở Việt Nam để phù hợp với quy chế nhãn trước khi bán ra thị trường

**500**

1 vial of 10ml

**5-Fluorouracil  
"Ebewe" 500mg/10ml**

**Concentrate for solution  
for injection and infusion,  
IV, IA or intracavitary use.**

Manufacturer:  
EBEWE Pharma  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestraße 11  
AT-4866 Unterach am Attersee, AUSTRIA 731784-04

1 vial contains 500mg  
fluorouracil, sodium hydroxide  
and water for injection.  
Keep out of the reach and sight  
of children. For single use only.  
Do not store above 25°C.  
Do not refrigerate or freeze.  
Keep container in the outer carton,  
in order to protect from light.

Manufact date:

Batch no:

Expiry date:



**500**

1 vial of 10ml

**5-Fluorouracil  
"Ebewe" 500mg/10ml**

**Concentrate for solution  
for injection and infusion,  
IV, IA or intracavitary use.**

Manufacturer:  
EBEWE Pharma  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestraße 11  
AT-4866 Unterach am Attersee, AUSTRIA 731784-04

1 vial contains 500mg  
Fluorouracil, sodium hydroxide  
and water for injection.  
Keep out of the reach and sight  
of children. For single use only.  
Do not store above 25°C.  
Do not refrigerate or freeze.  
Keep container in the outer carton,  
in order to protect from light.

Manufact date:

Batch no:

Expiry date:



*Handwritten signature*

**EBEWE Pharma**  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
A-4866 Unterach



**EBEWE Pharma**  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
A-4866 Unterach

Sau khi nhập hàng với nhãn gốc về Việt Nam, nhãn phụ tiếng Việt sẽ được dán ở Việt Nam để phù hợp với quy chế nhãn trước khi bán ra thị trường

**1000**

1 vial of 20ml

**5-Fluorouracil  
"Ebewe" 1000mg/20ml**

**Concentrate for solution  
for injection and infusion.  
IV, IA or intracavitary use.**

Manufacturer:  
EBEWE Pharma  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestraße 11  
AT-4866 Unterach am Attersee, AUSTRIA

1 vial contains  
1000mg fluorouracil,  
sodium hydroxide and  
water for injection.  
Keep out of the reach  
and sight of children.  
For single use only.  
Do not store above 25°C.  
Do not refrigerate  
or freeze.  
Keep container in the  
outer carton, in order to  
protect from light.

Manufact. date:

Batch no:

Expiry date:



**1000**

1 vial of 20ml

**5-Fluorouracil  
"Ebewe" 1000mg/20ml**

**Concentrate for solution  
for injection and infusion.  
IV, IA or intracavitary use.**

Manufacturer:  
EBEWE Pharma  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestraße 11  
AT-4866 Unterach am Attersee, AUSTRIA

1 vial contains  
1000mg fluorouracil,  
sodium hydroxide and  
water for injection.  
Keep out of the reach  
and sight of children.  
For single use only.  
Do not store above 25°C.  
Do not refrigerate  
or freeze.  
Keep container in the  
outer carton, in order to  
protect from light.

Manufact. date:

Batch no:

Expiry date:



*Auth*



**EBEWE Pharma**  
Ges.m.b.H. Nfg.KG  
A-4866 Unterach

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.  
Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.*

## 5-FLUOROURACIL “EBEWE”

**Lọ 250mg – 500mg –1000mg**

**Dạng thuốc:** Dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm và tiêm truyền

**Hãng sản xuất:** Ebewe Pharma Ges. m. b. H. Nfg. KG,  
Mondseestraße 11, AT-4866 Unterach am Attersee, Austria

### **Thành phần:**

Một lọ 5ml chứa 250mg hoạt chất Fluorouracil

Một lọ 10ml chứa 500mg hoạt chất Fluorouracil

Một lọ 20ml chứa 1000mg hoạt chất Fluorouracil

Tá dược: Sodium hydroxide, Nước pha tiêm.

### **Dược lực học:**

Fluorouracil là chất chống chuyển hóa, đối kháng pyrimidine có gắn fluor. Sau khi chuyển hóa thành 5-fluoro-desoxyuridin-monophosphat (F-dUMP), thì chất chuyển hóa này ức chế phản ứng methyl hóa của acid desoxyuridilic để ngăn cản tạo acid thymidilic. Bằng cơ chế này, Fluorouracil ức chế sự tổng hợp DNA và kết hợp với 5- F-dUPM để trở thành tiền chất “không thích hợp” của RNA, làm cho sự tổng hợp của RNA cũng bị gián đoạn. 5-Fluorouracil có tác dụng đặc hiệu trên chu kỳ phát triển của tế bào cụ thể, đặc biệt ở pha S. Hiệu lực tối đa của thuốc biểu hiện ở các mô đang tăng sinh nhanh (tủy xương, da, niêm mạc).

### **Dược động học:**

Sự hấp thu của 5-Fluorouracil qua đường tiêu hóa sau khi uống thuốc khác nhau khá lớn ở mỗi cá nhân. 5-Fluorouracil chuyển hóa vòng 1 qua gan. Sinh khả dụng từ 0 – 80%.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, 5-Fluorouracil phân bố vào cơ thể và tập trung nhiều ở các mô có sự tăng sinh tế bào nhanh như các khối u, niêm mạc tiêu hóa và tủy xương; 5-Fluorouracil thâm qua hàng rào máu não và nhau thai. Thể tích phân bố của thuốc là 0,12L/kg cân nặng, gắn với protein huyết tương khoảng 10%.

Thời gian bán thải của thuốc khoảng 10 – 20 phút và phụ thuộc vào liều. Không còn thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch được 3 giờ. 5-Fluorouracil thải trừ chủ yếu (60-80%) dưới dạng carbon dioxide qua phổi. Phần còn lại (7-20%) thải trừ ở dạng không biến đổi qua nước tiểu, trong số này hơn 90% thải trừ ngay giờ đầu. Độ thanh thải qua thận khoảng 170-180 ml/phút. Nếu chức năng thận suy giảm, thuốc sẽ bị thải trừ chậm hơn.

### **Chỉ định điều trị:**

Điều trị giảm nhẹ trong nhiều loại ung thư, dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp trong ung thư đại tràng – trực tràng, ung thư vú, thực quản, dạ dày, tuyến tụy, gan, di căn gan, ung thư hậu môn, buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, tuyến tiền liệt, ung thư vùng đầu và cổ. Trong y văn, có mô tả tác dụng hiệp đồng khi điều trị phối hợp 5- Fluorouracil với interferon alpha trong ung thư dạ dày – ruột.

### **Đường dùng:**

Dùng chủ yếu qua đường tĩnh mạch: Tiêm trực tiếp hoặc truyền, sau khi pha loãng với dung dịch NaCl 0,9% hoặc glucose 5%. Thời hạn sử dụng của dung dịch pha loãng là 24 giờ, tần số truyền có thể tùy ý.

Thể tích dịch truyền cần thiết pha thuốc tương ứng với từng đường dùng phụ thuộc vào phác đồ điều trị cho từng chỉ định điều trị.

Tiêm tĩnh mạch:

- Tiêm chậm (1-3 phút)
- Tiêm tĩnh mạch quăng ngắn,
- Truyền từ 4 đến 24 giờ (đơn trị liệu, rồi phối hợp thuốc),
- Tiêm bằng bơm tiêm điện (với bệnh nhân nội trú hoặc ngoại trú).

Tiêm động mạch.

Tiêm vào các khoang: để rửa màng phổi, màng bụng.

Nếu tiêm ra ngoài mạch, chưa có biện pháp đặc hiệu để chữa tai biến. Lọ pha chỉ dùng một lần. Dùng các dung dịch trong suốt, không màu hoặc hơi vàng nhạt (nếu có dung dịch có màu vàng thẫm, tức là có tỷ lệ phân hủy cao). Nếu bảo quản lạnh mà tạo ra cặn, thì có thể làm cho cặn tan bằng cách lắc nhẹ hoặc hâm ấm ở 60°C, nhưng cần làm nguội trước khi dùng. Trong y văn, có mô tả sự mất tác dụng do 5- Fluorouracil hấp phụ ở bình thủy tinh dùng để truyền.



**Liều lượng:**

1. Khởi đầu điều trị: Hàng ngày dùng như sau:

- Truyền tĩnh mạch 15mg/kg hoặc 600mg/m<sup>2</sup> diện tích da trong 2 – 4 giờ
- Tiêm tĩnh mạch 12mg/kg hoặc 480mg/m<sup>2</sup>, tiêm chậm (2-3 phút) trong các ngày 1-2-3; sau đó, nếu không thấy có biểu hiện độc, thì tiêm 6mg/kg hoặc 240mg/m<sup>2</sup> trong các ngày 5-7-9.

2. Khởi đầu điều trị: Dùng hàng tuần như sau:

- Tiêm chậm tĩnh mạch mỗi tuần một lần 15mg/kg hoặc 600mg/m<sup>2</sup>.
- Truyền tĩnh mạch 24 giờ liên tục: 5-7mg/kg/24 giờ hoặc 200mg/m<sup>2</sup>/24 giờ.

3. Điều trị duy trì: Nếu thuyên giảm, như đã giảm các tác dụng phụ, bạch cầu tăng lại tới 3.000-4.000/mm<sup>3</sup>, tiểu cầu tới 80.000-10.000/mm<sup>3</sup>, thì dùng: 5-10mg/kg hoặc 200-400/m<sup>2</sup>, mỗi tuần tiêm tĩnh mạch một lần duy nhất. Hàng ngày tiêm không quá 1 gam. Thời hạn điều trị do thầy thuốc chuyên khoa quyết định tùy loại bệnh, diễn biến của bệnh.

Điều trị duy trì là 5-10mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi tuần một lần duy nhất. Liều lượng như trên là thể trọng bình thường, còn trong trường hợp người bệnh tăng cân vì béo bệu hoặc phù, thì cần thận trọng. Cần đặc biệt sửa đổi liều lượng: Giảm liều 1/3 tới 1/2 nếu người bệnh trước đó bị phẫu thuật, người suy tủy (bạch cầu < 4.000/mm<sup>3</sup>, tiểu cầu < 100.000/mm<sup>3</sup>), người suy dinh dưỡng.

*Handwritten signature*

Cần ngừng ngay điều trị, nếu gặp các triệu chứng sau:

Phản ứng tiêu hóa (viêm miệng, viêm niêm mạc, đi lỏng nhiều, nôn nhiều, loét ống tiêu hóa, chảy máu tiêu hóa)

Bạch cầu < 3.000/mm<sup>3</sup>, tiểu cầu < 80.000/mm<sup>3</sup>

Thần kinh trung ương (kể cả thất điều, run)

Các tác dụng phụ về tim

Chỉ tiếp tục dùng thuốc khi mọi phản ứng có hại ở trên đã mất và tình trạng bệnh nhân cho phép. Tuy vậy, không được chỉ định dùng thuốc tiếp tục nếu có những biểu hiện nghiêm trọng về nhiễm độc tiêu hóa, tim mạch, thần kinh. Liều sử dụng của 5-Fluorouracil phối hợp với các thuốc kim tế bào khác cho thấy tỷ lệ tác dụng phụ tương tự, hoặc phối hợp với liệu pháp xạ trị cần phải giảm liều cho phù hợp. Thực hiện truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 24 giờ liên tục.

**Chống chỉ định:**

Quá mẫn cảm với một trong những thành phần của thuốc; thay đổi nghiêm trọng về số lượng hồng cầu và các phân tử hữu hình khác của máu, suy tủy, chảy máu; hấp thụ thức ăn kém qua đường tiêu hóa, suy gan, suy thận nặng; nhiễm khuẩn nặng, bệnh zona, thủy đậu, viêm miệng, loét miệng, loét ống tiêu hóa, viêm ruột có màng giả. Cần chăm sóc nếu di căn rộng ở gan (giảm chuyển hóa thuốc).

Phụ nữ có thai và cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn:**

- Về máu: Suy tủy có giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính, thiếu máu, suy giảm miễn dịch.
- Đường tiêu hóa: Chán ăn, viêm niêm mạc, viêm miệng, đau cổ, viêm hầu, viêm thực quản, viêm ruột, loét ống tiêu hóa (kể cả loét miệng), chảy máu ống tiêu hóa, kém hấp thụ thức ăn; buồn nôn, nôn, đi lỏng (chữa bằng thuốc chống nôn, thuốc chống tiêu chảy).
- Ngoài da: Viêm da, khô da, ngoại ban tạm thời, mày đay, ngứa cảm quang, hói đầu, nhiễm sắc tố da, trứng cá, mụn, nứt kẽ, giãn mao mạch da, chảy máu da; hiếm có mất móng tay chân hoặc thay móng tay chân; ban đỏ ở gan bàn tay bàn chân sẽ giảm sau khi ngừng thuốc 5-7 ngày (có thể được điều trị với pyridoxin 100-150mg/ngày).
- Tim mạch: Đau vùng trước tim, thiếu máu cục bộ, thay đổi ECG thoáng qua, nhồi máu cơ tim.
- Hệ thống thần kinh: nhầm lẫn, buồn ngủ, mất điều vận, sáng khoái, sợ ánh sáng, rung giật nhãn cầu, viêm dây thần kinh sau nhãn cầu, loạn vận ngôn, rối loạn chức năng thần kinh trung ương (có phục hồi).
- Các rối loạn khác: Thiếu máu tan máu, tổn thương gan (hiếm có hoại tử gan), suy thận, tăng acid uric/máu, rối loạn tạo tinh trùng và rụng trứng, co thắt phế quản cho tới số phân vệ, ho, chảy máu mũi; rất hiếm: tăng chảy nước mắt và hẹp lệ đạo.
- Các test ở labo: Có thể tăng nhẹ thyroxin (T4) và triiodo thyronin (T3) (người bệnh bị tuyến giáp lâm sàng lạnh tính). Các test về bilirubin và acid 5-hydroxyindolacetic ở nước tiểu có thể tăng lên hoặc có giá trị dương tính giả; albumin/huyết tương giảm.

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

**Tương tác thuốc:**

Liên quan đến việc phối hợp calcium folinat (folinic acid) vui lòng tham khảo y văn quốc tế. Khi phối hợp với các thuốc kìm tế bào khác (interferon- $\alpha$ , cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, cisplatine, doxorubicine) và với folinic acid, thì hiệu lực và độc tính của 5-Fluorouracil sẽ tăng lên. Cần giảm liều nếu phối hợp 5-Fluorouracil với các thuốc ức chế suy tủy hoặc xạ trị. Độc tính với tim của các anthracyclin có thể tăng lên. Phối hợp với acid folic có thể gây tiêu chảy nghiêm trọng. Không được dùng Aminophenazone, phenylbutazone, các sulfamid trước và trong thời gian dùng 5-Fluorouracil. Allopurinol làm giảm hiệu lực và độc tính của thuốc 5-Fluorouracil. Chlordiazepoxide, disulfiram, griseofulvin, isoniazid làm tăng hoạt tính của 5-Fluorouracil. Dùng dài ngày 5-Fluorouracil cùng mitomycin có thể gặp hội chứng tăng urê máu tán huyết.

### **Thận trọng và khuyến cáo:**

Chỉ những thầy thuốc chuyên khoa sâu về ung thư học mới được chỉ định dùng thuốc này và phải điều trị ở bệnh viện. Trong quá trình điều trị phải luôn luôn theo dõi về huyết học (2-3 ngày một lần). Trong điều trị duy trì, trước mỗi lần dùng thuốc cần kiểm tra đều đặn công thức máu, chức năng gan và thận, khoang miệng, phân (xem có máu ẩn trong phân). Cần đặc biệt chăm sóc những bệnh nhân sau khi chiếu xạ vùng khung chậu với liều cao, hoặc sau thời kỳ dùng chất alkyl hóa, hoặc có di căn xương nghiêm trọng. Nếu phối hợp với methotrexate, thì phải dùng methotrexate 24 giờ trước 5-Fluorouracil, không được chủng vắc-xin sống (quy tắc này cũng áp dụng cho người có tiếp xúc gần bệnh nhân). Cần chuẩn bị trước những biện pháp (như thuốc) chống sốc, vì 5-Fluorouracil có thể gây các phản ứng sốc phản vệ. Cần có biện pháp tuyệt đối ngừa thai trước, trong và sau thời kỳ dùng 5-Fluorouracil, kể cả bệnh nhân nam và nữ. Nếu sau thời kỳ dùng thuốc mà muốn có thai thì phải thăm khám về di truyền học.

### **Phụ nữ có thai và cho con bú:**

Trên động vật thí nghiệm, có thấy phản có hại của thuốc ở thai. Tuy không thấy dấu hiệu độc tính này trên người, nhưng cần tuyệt đối chống chỉ định suốt thời kỳ mang thai. Vì chưa rõ 5-fluorouracil có qua sữa hay không, nên cũng không được cho con bú trong thời gian dài người mẹ dùng thuốc này.

### **Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Thuốc có thể làm giảm khả năng phản ứng và khả năng lái xe.

### **Quá liều:**

1. Cấp tính: Những phản ứng tâm thần, ngủ gà, tăng tác dụng của thuốc an thần, tăng độc tính của rượu. Nếu muốn có tác dụng an thần, cần tiêm tĩnh mạch liều thấp diazepam (ví dụ bắt đầu bằng 5mg) và phải theo dõi tuần hoàn tim và hệ hô hấp.
2. Mạn tính: Suy tủy xương cho đến mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nghiêm trọng, dễ chảy máu, loét tiêu hóa, đi lỏng, hói đầu.
3. Biện pháp chống độc: Không có chất đối kháng đặc hiệu. Truyền các dung dịch chứa bạch cầu, tiểu cầu. Dự phòng nhiễm khuẩn. Thuốc lợi niệu thích hợp để cân bằng thể tích và điện giải. Nói chung, không cần thẩm phân lọc máu. Để phát hiện kịp thời những biến chứng muộn về máu và ống tiêu hóa cần kiểm tra chặt chẽ. Nếu đi lỏng, cần dùng rượu thuốc phiện. Nếu phải theo đuổi liệu pháp 5-Fluorouracil, mặc dù có tăng tác dụng phụ về tim, thì phải dùng thêm các thuốc giãn mạch để tránh co thắt động mạch vành.

**Dặn dò khi dùng thuốc:**

Cũng như mọi thuốc kìm tế bào, cần thận trọng khi dùng 5-Fluorouracil, nếu dây thuốc vào da và niêm mạc, cần rửa ngay bằng xà phòng và nước ở nơi bị dây thuốc. Người đang mang thai tránh tiếp xúc với thuốc này.

5-Fluorouracil bị mất tác dụng ở 700°C, ở dung dịch natri hypodorit (pha loãng: 1:10 trong nước), ở dung dịch NaOH đậm đặc trong nhiều giờ.

Chỉ dùng một lần, không để dành. Chỉ sử dụng dung dịch mới pha. Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt, không màu. Khi sử dụng thuốc, tránh tiếp xúc với da, niêm mạc.

**Bảo quản:**

Không bảo quản trên 25°C. Không để đông lạnh. Tránh ánh sáng. Nếu giữ ở nhiệt độ lạnh 5°C, có thể có kết tủa; kết tủa sẽ tan khi hâm nóng dung dịch ở 60°C và lắc đều. Để nguội trở lại, trước khi dùng. **Để thuốc tránh xa tầm với của trẻ em.**

**Quy cách đóng gói:**

Hộp 1 lọ 5 ml.

Hộp 1 lọ 10 ml.

Hộp 1 lọ 20 ml.

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

**Tiêu chuẩn áp dụng:** Tiêu chuẩn nhà sản xuất.



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*

