

Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



HEROURACIL

(Dung dịch tiêm Fluorouracil 50 mg/ml)

THUỐC ĐỘC

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm 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 CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi ml dung dịch có chứa:

Thành phần hoạt chất: Fluorouracil.....50 mg.

Thành phần tá dược: Sodium hydroxide, nước cất pha tiêm vừa đủ.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Fluorouracil được chỉ định ở người lớn.

Fluorouracil được chỉ định trong điều trị các bệnh ác tính và tình trạng bệnh sau đây:

- Điều trị ung thư đại trực tràng di căn,
- Điều trị hỗ trợ trong ung thư đại tràng và trực tràng,
- Điều trị ung thư dạ dày tiến triển,
- Điều trị ung thư tuyến tụy tiến triển,
- Điều trị ung thư thực quản tiến triển,
- Điều trị ung thư vú tiến triển hoặc di căn,
- Điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư vú xâm lấn nguyên phát có thể phẫu thuật được,
- Điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy tiến triển tại chỗ ở đầu và cổ không thể phẫu thuật cho những bệnh nhân chưa được điều trị trước đó,
- Điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy tái phát tại chỗ hoặc di căn ở đầu và cổ.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Chỉ nên sử dụng 5-fluorouracil dưới sự giám sát của bác sĩ có trình độ chuyên môn cao và có nhiều kinh nghiệm trong phương pháp điều trị gây độc tế bào.

Bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận và thường xuyên trong quá trình điều trị. Những rủi ro và lợi ích đối với từng bệnh nhân cần được xem xét cẩn thận trước mỗi lần điều trị.

Cách dùng:

Có thể dùng 5-fluorouracil bằng cách tiêm tĩnh mạch dưới dạng tiêm nhanh, truyền tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch liên tục trong vài ngày.

Đây là những hướng dẫn chung. Vui lòng tham khảo hướng dẫn địa phương hoặc quốc tế để biết thêm khuyến cáo (cập nhật).

Cần thực hiện các biện pháp phòng ngừa trước khi xử lý hoặc sử dụng sản phẩm.

Dùng đường tĩnh mạch:

Liều 5-fluorouracil và lịch trình điều trị phụ thuộc vào phác đồ điều trị đã chọn, chỉ định, tình trạng chung và phương pháp điều trị trước đó của bệnh nhân. Phác đồ điều trị khác nhau tùy theo sự kết hợp của 5-fluorouracil với các thuốc gây độc tế bào khác hoặc liều acid folinic được sử dụng đồng thời.

Số chu kỳ sử dụng phải do bác sĩ điều trị quyết định tùy thuộc vào phác đồ và hướng dẫn điều trị tại địa phương, có tính đến sự thành công của điều trị và khả năng dung nạp ở từng bệnh nhân.

Nên tiến hành điều trị ban đầu tại bệnh viện.

Nên giảm liều ở những bệnh nhân có bất kỳ tình trạng nào dưới đây:

- Hội chứng suy giảm sức khỏe.
- Đại phẫu trong vòng 30 ngày trước đó.
- Giảm chức năng tủy xương.
- Suy giảm chức năng gan hoặc thận.

Người lớn và người cao tuổi dùng 5-fluorouracil nên được theo dõi độc tính trên huyết học (số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt), độc tính đường tiêu hóa (viêm miệng, tiêu chảy, xuất huyết đường tiêu hóa), độc tính thần kinh và nếu cần thiết, có thể giảm liều hoặc ngừng 5-fluorouracil.

Sự cần thiết phải điều chỉnh liều hoặc ngừng thuốc phụ thuộc vào sự xuất hiện các tác dụng không mong muốn. Độc tính huyết học như giảm bạch cầu ($< 3500/\text{mm}^3$) và/hoặc số lượng tiểu cầu ($< 100000/\text{mm}^3$) có thể phải ngừng điều trị. Việc tiếp tục điều trị phải do bác sĩ điều trị quyết định tùy theo tình trạng lâm sàng.

Ung thư đại trực tràng

5-fluorouracil được sử dụng trong điều trị ung thư đại tràng và trực tràng trong một số phác đồ điều trị. Tốt nhất nên sử dụng 5-fluorouracil cùng với acid folinic. Phác đồ điều trị thường được sử dụng cũng kết hợp 5-fluorouracil và acid folinic với các tác nhân hóa trị liệu khác như irinotecan, oxaliplatin hoặc cả irinotecan và oxaliplatin.

Thường sử dụng khoảng liều của 5-fluorouracil thay đổi từ 200 – 600 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể. Liều dùng cũng thay đổi tùy theo cách dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch liên tục.

Lịch trình liều lượng cũng khác nhau tùy thuộc vào phác đồ hóa trị và liều 5-fluorouracil có thể được lặp lại hằng tuần, hai tháng một lần hoặc hằng tháng.

Số chu kỳ thay đổi tùy theo phác đồ điều trị sử dụng và cũng phụ thuộc vào quyết định lâm sàng dựa trên sự thành công của điều trị và khả năng dung nạp.

Ung thư vú

Thường sử dụng 5-fluorouracil trong phác đồ hóa trị liệu kết hợp với cyclophosphamide và methotrexate, hoặc epirubicin, cyclophosphamide, hoặc methotrexate và leucovorin. Khoảng liều thông thường là 500 – 600 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể dưới dạng tiêm tĩnh mạch nhanh và lặp lại mỗi 3 – 4 tuần nếu cần thiết. Trong điều trị ung thư vú xâm lấn nguyên phát, thời gian điều trị thường sẽ tiếp tục trong 6 chu kỳ.

Ung thư dạ dày và ung thư chỗ nối dạ dày thực quản

Hiện nay, khuyến cáo hóa trị liệu chu phẫu với phác đồ ECF (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil). Liều khuyến cáo của 5-fluorouracil là 200 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể mỗi

ngày, dùng đường truyền tĩnh mạch liên tục trong 3 tuần. Khuyến cáo thực hiện 6 chu kỳ nhưng điều này phụ thuộc vào sự thành công của điều trị và khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Ung thư thực quản

5-fluorouracil thường được sử dụng kết hợp với cisplatin, hoặc cisplatin và epirubicin, hoặc epirubicin và oxaliplatin. Liều thay đổi trong khoảng 200 – 1000 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể mỗi ngày khi truyền tĩnh mạch liên tục trong vài ngày và lặp lại theo chu kỳ tùy theo phác đồ.

Đối với các bệnh ung thư liên quan đến phần dưới thực quản, thường khuyến cáo hóa trị liệu chu phẫu với phác đồ ECF (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil). Liều khuyến cáo của 5-fluorouracil là 200 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể mỗi ngày, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục trong 3 tuần và lặp lại theo chu kỳ.

Về việc sử dụng 5-fluorouracil/cisplatin kết hợp với xạ trị, vui lòng tham khảo tài liệu.

Ung thư tuyến tụy

Tốt nhất nên sử dụng 5-fluorouracil kết hợp với acid folinic hoặc gemcitabine.

Liều dùng thay đổi trong khoảng 200 – 500 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể mỗi ngày dưới dạng tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch, tùy theo phác đồ và lặp lại theo chu kỳ.

Ung thư đầu và cổ

Tốt nhất nên sử dụng 5-fluorouracil kết hợp với cisplatin hoặc carboplatin. Liều dùng thay đổi trong khoảng 600 – 1200 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể mỗi ngày dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục trong vài ngày và lặp lại theo chu kỳ tùy thuộc vào phác đồ.

Về việc sử dụng 5-fluorouracil/cisplatin hoặc carboplatin kết hợp với xạ trị, vui lòng tham khảo tài liệu.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận hoặc gan

Cần thận trọng và có thể cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng fluorouracil cho trẻ em do không đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Người cao tuổi

Không khuyến cáo điều chỉnh liều ở người cao tuổi nhưng cần xem xét thận trọng bất kỳ tình trạng bệnh lý đi kèm nào khi xác định liều.

Hướng dẫn xử lý chất độc tế bào:

Chỉ nên sử dụng fluorouracil dưới sự giám sát của bác sĩ có trình độ, kinh nghiệm trong sử dụng các loại thuốc hóa trị liệu ung thư.

Trong trường hợp bị đổ, người pha chế phải đeo găng tay, khẩu trang, kính bảo vệ mắt, tạp dề dùng một lần và lau sạch lượng bị đổ bằng vật liệu thấm hút được trang bị trong khu vực pha chế. Sau đó, khu vực này phải được làm sạch và tất cả các vật bị nhiễm bẩn được chuyển vào túi hoặc thùng chứa chất gây độc tế bào và đóng kín để đốt.

Sự nhiễm bẩn

Fluorouracil là chất gây kích ứng, nên tránh tiếp xúc với da và niêm mạc.

Trong trường hợp tiếp xúc với da và mắt, vùng bị ảnh hưởng phải được rửa bằng nhiều nước hoặc nước muối thông thường. Có thể sử dụng kem hydrocortisone 1% để điều trị cảm giác châm chích thoáng qua trên da. Nên tìm lời khuyên y tế khi mắt bị ảnh hưởng hoặc nếu hít hoặc nuốt phải sản phẩm này.

Sơ cứu

Tiếp xúc với mắt: Rửa ngay bằng nước và tìm tư vấn y tế.

Tiếp xúc với da: Rửa kỹ bằng xà phòng và nước, cởi bỏ quần áo bị nhiễm bẩn.

Hít phải, nuốt phải: Tìm lời khuyên y tế.

Hướng dẫn pha chế

Các tác nhân hóa trị liệu chỉ nên được pha chế bởi các chuyên gia đã được đào tạo cách sử dụng chế phẩm một cách an toàn.

Chỉ nên tiến hành các bước pha chế như hoàn nguyên bột và chuyển vào ống tiêm ở khu vực được chỉ định.

Người thực hiện các quy trình này phải được bảo vệ đầy đủ bằng quần áo đặc biệt, hai đôi găng tay, trong đó một đôi găng tay cao su, một đôi găng tay PVC (mang đôi cao su bên dưới đôi PVC), điều này bảo vệ khỏi những chất chống ung thư có khả năng thấm khác nhau và tấm chắn bảo vệ mắt. Ống tiêm có Luerlock và ống nối phải luôn được sử dụng cả trong khi pha chế các sản phẩm gây độc tế bào và khi sử dụng thuốc.

Nhân viên mang thai được khuyến khích không nên xử lý các tác nhân hóa trị liệu.

Tham khảo hướng dẫn của địa phương trước khi bắt đầu.

Hủy bỏ

Ống tiêm, vật chứa, vật liệu hấp thụ, dung dịch và bất kỳ vật liệu bị ô nhiễm nào khác phải được đặt trong túi nhựa dày hoặc vật chứa không thấm nước khác, được đánh dấu là chất thải gây độc tế bào và đốt ở nhiệt độ tối thiểu 700°C.

Có thể khử hoạt tính hóa học bằng natri hypochlorid 5% trong 24 giờ.

Hướng dẫn sử dụng

Pha loãng

Độ ổn định về mặt hóa học và vật lý đã được chứng minh trong 24 giờ ở 25°C khi pha loãng bằng dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% dùng để tiêm hoặc nước cất pha tiêm tại nồng độ fluorouracil 0,98 mg/ml.

Về mặt vi sinh, nên sử dụng sản phẩm ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

Nên loại bỏ sản phẩm nếu trong dung dịch xuất hiện màu nâu hoặc vàng đậm.

Nên loại bỏ phần dung dịch còn lại sau khi sử dụng: không pha chế thành các chế phẩm đa liều.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định fluorouracil ở những bệnh nhân:

- Đã biết quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Đang bị bệnh nhiễm trùng có khả năng nghiêm trọng (như *Herpes zoster*, thủy đậu).
- Đang bị suy nhược trầm trọng.
- Đang bị suy tủy xương sau khi xạ trị hoặc điều trị bằng các thuốc chống ung thư khác.
- Đang điều trị bệnh không phải ung thư.

- Suy gan nặng.
- Đã được điều trị bằng brivudine, sorivudine hoặc các chất tương tự liên quan đến hóa học của chúng, là những chất ức chế mạnh enzym chuyển hóa 5-FU dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). Không được dùng fluorouracil trong vòng 4 tuần sau khi điều trị bằng brivudine, sorivudine hoặc các chất tương tự có liên quan về mặt hóa học của chúng.
- Không được dùng fluorouracil (5-FU) cho bệnh nhân đồng hợp tử về dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).
- Phụ nữ đang cho con bú.
- Đã biết thiếu hụt hoàn toàn dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Khuyến cáo chỉ sử dụng fluorouracil dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ có trình độ chuyên môn cao, thành thạo trong việc sử dụng các chất chống chuyển hóa mạnh và có điều kiện thuận lợi để theo dõi thường xuyên các tác dụng lâm sàng, hóa sinh và huyết học trong và sau khi dùng thuốc.

Tất cả bệnh nhân phải được nhập viện để điều trị ban đầu.

Tác dụng huyết học

Fluorouracil có thể gây ức chế tủy xương (bao gồm nhưng không giới hạn ở giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu và giảm tiểu cầu).

Điều trị đầy đủ bằng fluorouracil thường dẫn đến giảm bạch cầu, số lượng bạch cầu thấp nhất thường được quan sát thấy trong khoảng thời gian từ ngày thứ 7 đến ngày thứ 14 của đợt điều trị đầu tiên, nhưng đôi khi bị trì hoãn tới 20 ngày. Số lượng bạch cầu thường trở lại bình thường vào ngày thứ 30. Khuyến cáo theo dõi hằng ngày số lượng tiểu cầu, bạch cầu và nên ngừng điều trị nếu số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới $100.000/\text{mm}^3$ hoặc số lượng bạch cầu giảm xuống dưới $3.500/\text{mm}^3$. Nếu tổng số lượng dưới $2000/\text{mm}^3$ và đặc biệt nếu có giảm bạch cầu hạt, bệnh nhân nên được cách ly an toàn trong bệnh viện và điều trị bằng các biện pháp thích hợp để ngăn ngừa nhiễm trùng toàn thân.

Hậu quả lâm sàng của tình trạng suy tủy nặng bao gồm nhiễm trùng. Những bệnh nhiễm trùng này có thể nhẹ nhưng có thể nặng và đôi khi gây tử vong.

Tác dụng trên đường tiêu hóa

Nên ngừng điều trị khi có dấu hiệu đầu tiên của loét miệng hoặc có bằng chứng cho thấy có tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như viêm miệng, tiêu chảy, xuất huyết đường tiêu hóa hoặc xuất huyết ở bất kỳ vị trí nào. Tỷ lệ giữa liều có hiệu quả và liều gây độc là nhỏ và không thể có đáp ứng điều trị nếu không có một mức độ độc tính nào đó. Do đó, cần thận trọng khi lựa chọn bệnh nhân và điều chỉnh liều dùng. Nên ngừng điều trị trong trường hợp nhiễm độc nghiêm trọng.

Bệnh nhân có nguy cơ đặc biệt

Nên sử dụng hết sức thận trọng fluorouracil ở những bệnh nhân trước đây đã được xạ trị vùng chậu hoặc tác nhân kiểm hóa liều cao và ở những bệnh nhân có khối u di căn lan rộng đến tủy xương. Điều trị bằng fluorouracil có thể làm tăng nguy cơ hoại tử do phóng xạ.

Nên xét nghiệm thường xuyên cho bệnh nhân dùng đồng thời phenytoin và fluorouracil vì có khả năng tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Cần đặc biệt thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược vì những bệnh nhân này có nguy cơ bị nhiễm độc nghiêm trọng cao hơn.

Suy thận và suy gan

Nên sử dụng thận trọng fluorouracil ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, gan hoặc vàng da.

Độc tính trên tim

Độc tính trên tim có liên quan đến liệu pháp fluoropyrimidine, bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim, viêm cơ tim, sốc tim, đột tử, bệnh cơ tim do căng thẳng (bệnh cơ tim takotsubo) và thay đổi điện tâm đồ (bao gồm rất hiếm các trường hợp kéo dài khoảng QT). Những tác dụng không mong muốn này phổ biến ở những bệnh nhân được truyền liên tục 5-fluorouracil hơn là tiêm nhanh. Tiền sử bệnh động mạch vành có thể là một yếu tố nguy cơ gây ra một số phản ứng bất lợi trên tim. Do đó, cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị đau ngực trong quá trình điều trị hoặc những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim. Cần thường xuyên theo dõi chức năng tim trong quá trình điều trị bằng fluorouracil. Trong trường hợp độc tính trên tim nặng, nên ngừng điều trị.

Tác dụng ức chế miễn dịch

Nên tránh tiêm vaccin sống ở những bệnh nhân dùng 5-fluorouracil do có khả năng bị nhiễm trùng nặng hoặc gây tử vong. Nên tránh tiếp xúc với những người gần đây đã được điều trị bằng vaccin virus bại liệt. Có thể sử dụng vaccin chết hoặc vaccin bất hoạt, tuy nhiên, đáp ứng với những loại vaccin này có thể bị giảm đi.

Hội chứng bàn tay – chân

Sử dụng fluorouracil có liên quan đến hội chứng ban đỏ lòng bàn tay – chân, còn được gọi là hội chứng bàn tay – chân. Truyền liên tục fluorouracil có thể làm tăng tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của hội chứng ban đỏ lòng bàn tay – chân. Sau khi tạm ngừng điều trị, các triệu chứng được giải quyết dần dần sau 5 đến 7 ngày.

Bệnh não

Các trường hợp bệnh não (bao gồm bệnh não do tăng amoniac máu, hội chứng bệnh não sau chất trắng có hồi phục (PRES), bệnh não Wernicke) liên quan đến điều trị bằng 5-fluorouracil đã được báo cáo từ các nguồn sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Các dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh não là tình trạng tâm thần thay đổi, lú lẫn, mất phương hướng, hôn mê hoặc mất điều hòa. Nếu bệnh nhân xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào trong số đó, phải ngừng điều trị, kiểm tra nồng độ amoniac và vitamin B1 huyết thanh ngay lập tức. Trong trường hợp nồng độ amoniac huyết thanh tăng cao hoặc thiếu vitamin B1, phải bắt đầu điều trị. Bệnh não do tăng amoniac máu thường xảy ra cùng với nhiễm toan lactic. Cần thận trọng khi dùng fluorouracil cho bệnh nhân suy thận và/hoặc suy gan. Bệnh nhân suy giảm chức năng thận và/hoặc gan có thể tăng nguy cơ bị tăng amoniac máu và bệnh não do tăng amoniac máu.

Hội chứng ly giải khối u

Các trường hợp của hội chứng ly giải khối u liên quan đến điều trị bằng fluorouracil đã được báo cáo từ các nguồn sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có nguy cơ cao mắc hội chứng ly giải khối u (như suy thận, tăng acid uric máu,

mật độ khối u cao, tiến triển nhanh). Cần xem xét các biện pháp phòng ngừa (như bù nước, điều chỉnh nồng độ acid uric cao).

Thiếu hụt dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

Hoạt tính DPD bị hạn chế tốc độ trong quá trình dị hóa 5-fluorouracil. Do đó, bệnh nhân bị thiếu hụt DPD có nguy cơ cao bị nhiễm độc liên quan đến fluoropyrimidine, bao gồm viêm miệng, tiêu chảy, viêm niêm mạc, giảm bạch cầu trung tính và nhiễm độc thần kinh.

Độc tính liên quan đến thiếu hụt DPD thường xảy ra trong chu kỳ điều trị đầu tiên hoặc sau khi tăng liều.

Thiếu hụt hoàn toàn DPD

Thiếu hụt hoàn toàn DPD rất hiếm (0,01 – 0,5% người da trắng). Bệnh nhân bị thiếu hụt hoàn toàn DPD có nguy cơ cao bị nhiễm độc đe dọa đến tính mạng hoặc gây tử vong và không được điều trị bằng thuốc tiêm fluorouracil.

Thiếu hụt một phần DPD

Ước tính thiếu hụt một phần DPD sẽ ảnh hưởng đến 3 – 9% dân số người da trắng. Bệnh nhân thiếu hụt một phần DPD tăng nguy cơ nhiễm độc nặng và có khả năng đe dọa đến tính mạng. Nên xem xét giảm liều khởi đầu để hạn chế độc tính này. Nên xem thiếu hụt DPD là một thông số cần được tính đến cùng với các phương pháp giảm liều thông thường khác. Giảm liều ban đầu có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Trong trường hợp không có độc tính nghiêm trọng, có thể tăng liều tiếp theo và theo dõi cẩn thận.

Xét nghiệm thiếu hụt DPD

Khuyến cáo xét nghiệm kiểu hình và/hoặc kiểu gen trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc tiêm fluorouracil mặc dù có những điều không chắc chắn về phương pháp xét nghiệm tối ưu trước khi điều trị. Cần xem xét các hướng dẫn lâm sàng có thể áp dụng.

Suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tăng nồng độ uracil trong máu, làm tăng nguy cơ chẩn đoán sai ở những bệnh nhân bị thiếu hụt DPD có suy thận vừa hoặc nặng.

Đặc điểm kiểu gen của tình trạng thiếu hụt DPD

Xét nghiệm trước khi điều trị đối với các đột biến hiếm gặp của gen DPYD có thể xác định bệnh nhân bị thiếu hụt DPD.

Bốn biến thể DPYD c.1905 + 1G > A (còn được gọi là DPYD*2A), c.1679T > G [DPYD*13], c.2846A > T và c.1236G > A/HapB3 có thể gây ra sự mất hoàn toàn hoặc suy giảm hoạt tính của enzym DPD. Các biến thể hiếm gặp khác cũng có thể liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm độc nặng hoặc đe dọa đến tính mạng.

Một số đột biến đồng hợp tử và dị hợp tử phức tạp trong locus gen DPYD (như sự kết hợp của bốn biến thể với ít nhất một alen của c.1905 + 1G > A hoặc c.1679T > G) được biết là gây ra sự vắng mặt hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn hoạt tính của enzym DPD.

Bệnh nhân có một số biến thể DPYD dị hợp tử (bao gồm các biến thể c.1905 + 1G > A, c.1679T > G, c.2846A > T và c.1236G > A/HapB3) tăng nguy cơ nhiễm độc nặng khi điều trị bằng các fluoropyrimidine.

Tần suất kiểu gen dị hợp tử c.1905 + 1G > A trong gen DPYD ở bệnh nhân da trắng là khoảng 1%; 1,1% đối với c.2846A > T; 2,6 – 6,3% đối với các biến thể c.1236G > A/HapB3 và 0,07 – 0,1% đối với c.1679T > G.

Dữ liệu về tần suất của bốn biến thể DPYD ở các quần thể khác ngoài người da trắng bị hạn chế. Hiện tại, bốn biến thể DPYD (c.1905 + 1G > A, c.1679T > G, c.2846A > T và c.1236G > A/HapB3) được xem là gần như không có ở các đối tượng người gốc châu Phi (- Mỹ) hoặc châu Á.

Đặc điểm kiểu hình của sự thiếu hụt DPD

Để xác định đặc điểm kiểu hình của sự thiếu hụt DPD, nên đo nồng độ uracil - cơ chất nội sinh của DPD trong huyết tương.

Nồng độ uracil trước khi điều trị tăng cao có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm độc. Mặc dù không chắc chắn ngưỡng uracil để xác định sự thiếu hụt hoàn toàn hay một phần DPD, nồng độ uracil trong máu ≥ 16 ng/ml và < 150 ng/ml nên được xem là dấu hiệu của sự thiếu hụt một phần DPD và liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm độc của fluoropyrimidine. Nồng độ uracil trong máu ≥ 150 ng/ml nên được xem là dấu hiệu của sự thiếu hụt hoàn toàn DPD và có liên quan đến nguy cơ ngộ độc fluoropyrimidine đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong. Nồng độ uracil trong máu nên được giải thích thận trọng ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận (xem phần "*Xét nghiệm thiếu hụt DPD*" ở trên).

Theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu (TDM) của 5-fluorouracil

TDM của 5-fluorouracil có thể cải thiện kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân được truyền 5-fluorouracil liên tục bằng cách giảm độc tính và cải thiện hiệu quả. AUC được cho là nằm trong khoảng từ 20 – 30 mg x giờ/L.

Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng

Một số bệnh nhân có thể gặp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng sau khi dùng fluorouracil, nên cảnh báo bệnh nhân tránh tiếp xúc lâu với ánh sáng mặt trời.

Kết hợp 5-fluorouracil với acid folinic

Độc tính của 5-fluorouracil có thể tăng lên hoặc thay đổi do acid folinic. Các biểu hiện phổ biến nhất là giảm bạch cầu, viêm niêm mạc, viêm miệng và/hoặc tiêu chảy có thể làm hạn chế liều dùng. Khi kết hợp 5-fluorouracil và acid folinic, trong trường hợp nhiễm độc phải giảm liều fluorouracil nhiều hơn so với khi chỉ sử dụng fluorouracil. Độc tính quan sát được ở những bệnh nhân điều trị bằng phối hợp tương tự về mặt đặc tính với những độc tính quan sát được ở những bệnh nhân chỉ điều trị bằng 5-fluorouracil.

Độc tính trên đường tiêu hóa được quan sát phổ biến hơn và có thể nghiêm trọng hơn hoặc thậm chí đe dọa đến tính mạng (đặc biệt là viêm miệng và tiêu chảy). Trong trường hợp nặng, phải ngừng sử dụng 5-fluorouracil và acid folinic, bắt đầu liệu pháp hỗ trợ bằng đường tĩnh mạch. Nên hướng dẫn bệnh nhân tham khảo ý kiến của bác sĩ điều trị ngay lập tức nếu xảy ra viêm miệng (loét nhẹ đến vừa) và/hoặc tiêu chảy (phân lỏng hoặc đi tiêu) hai lần/ngày.

Tá dược:

Lọ 250 mg/5 ml: Sản phẩm chứa 41,26 mg natri (thành phần chính trong muối ăn) trong mỗi lọ, tương đương với 2,06% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn.

Lọ 500 mg/10 ml: Sản phẩm chứa 82,51 mg natri (thành phần chính trong muối ăn) trong mỗi lọ, tương đương với 4,13% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn.

Lọ 1 g/20 ml: Sản phẩm chứa 165,03 mg natri (thành phần chính trong muối ăn) trong mỗi lọ, tương đương với 8,25% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng sinh sản

Nên khuyến phụ nữ có khả năng sinh sản tránh mang thai và sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao trong quá trình điều trị bằng fluorouracil và ít nhất 6 tháng sau đó. Nếu sử dụng thuốc trong quá trình mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng thuốc, bệnh nhân nên được thông báo đầy đủ về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và nên tư vấn di truyền nếu thích hợp và sẵn có.

Trong thai kỳ

Fluorouracil có thể gây hại với thai nhi khi dùng cho phụ nữ có thai. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng ở phụ nữ có thai, tuy nhiên đã có báo cáo về dị tật thai nhi và sảy thai. Dựa trên tác dụng gây quái thai được phát hiện trong các nghiên cứu trên động vật, có thể xem fluorouracil là một tác nhân có thể gây dị tật cho thai nhi. Chỉ nên sử dụng fluorouracil trong quá trình mang thai nếu lợi ích mang lại lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Đã ghi nhận những trường hợp mang thai thành công ở những bệnh nhân dùng hóa trị liệu trong 3 tháng thứ hai và 3 tháng thứ ba.

Phụ nữ cho con bú

Vì chưa biết liệu fluorouracil có đi qua sữa mẹ hay không, nên phải ngừng cho con bú nếu người mẹ điều trị bằng fluorouracil.

Khả năng sinh sản

Tác dụng của fluorouracil đối với tuyến sinh dục và khả năng sinh sản của con người chưa được biết đầy đủ. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật cho thấy khả năng sinh sản của con đực và con cái bị suy giảm. Ngoài ra, các thuốc ức chế tổng hợp DNA, RNA và protein (như fluorouracil) có thể cản trở sự hình thành giao tử.

Nam giới điều trị bằng fluorouracil được khuyến không nên có con trong quá trình điều trị và trong vòng 3 tháng sau khi ngừng điều trị. Cần tư vấn về vấn đề bảo tồn khả năng sinh sản trước khi điều trị cho cả bệnh nhân nam và nữ vì có khả năng vô sinh không hồi phục do điều trị bằng fluorouracil.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa thực hiện nghiên cứu nào về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Fluorouracil có thể gây ra tác dụng không mong muốn như buồn nôn và nôn. Nó cũng có thể gây ra các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh và thay đổi thị giác, điều này có thể cản trở việc lái xe hoặc sử dụng máy móc hạng nặng.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Brivudine và sorivudine

Brivudine, sorivudine hoặc các chất tương tự liên quan về mặt hóa học của chúng ức chế DPD không hồi phục, dẫn đến tăng đáng kể nồng độ fluorouracil. Điều này có thể dẫn đến tăng độc tính liên quan đến fluoropyrimidine và có khả năng gây tử vong. Do đó, có thể sử dụng liệu pháp kháng virus khác hoặc nên có khoảng thời gian ít nhất 4 tuần giữa thời điểm dùng brivudine, sorivudine hoặc các chất tương tự cho đến khi bắt đầu điều trị bằng

fluorouracil. Trong trường hợp vô tình sử dụng các chất tương tự nucleoside có tác dụng ức chế hoạt tính DPD cho bệnh nhân điều trị bằng fluorouracil, cần thực hiện các biện pháp hiệu quả để giảm độc tính của fluorouracil. Khuyến cáo nhập viện ngay lập tức.

Tác nhân gây độc tế bào

Nhiều tác nhân khác nhau đã được báo cáo có tác dụng điều chỉnh về mặt sinh hóa hiệu quả chống khối u hoặc độc tính của fluorouracil. Các loại thuốc phổ biến bao gồm methotrexate, metronidazole, acid folinic, interferon alfa và allopurinol.

Calci folinate (acid folinic)

Acid folinic tăng cường sự liên kết của fluorouracil với thymidylate synthase. Cả hiệu quả và độc tính của 5-fluorouracil có thể tăng khi kết hợp 5-fluorouracil với acid folinic. Các tác dụng không mong muốn có thể rõ rệt hơn và có thể xảy ra tiêu chảy nặng. Đã quan sát thấy tiêu chảy đe dọa đến tính mạng nếu dùng 600 mg/m² fluorouracil (tiêm tĩnh mạch nhanh 1 lần/tuần) cùng với acid folinic.

Khi kết hợp với các chất ức chế tùy xương khác, cần điều chỉnh liều. Có thể cần giảm liều liệu pháp xạ trị đồng thời hoặc trước đó. Độc tính trên tim của anthracycline có thể tăng lên.

Nên tránh kết hợp fluorouracil với clozapine do tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Đã ghi nhận tăng tỷ lệ nhồi máu não ở những bệnh nhân ung thư hầu họng được điều trị bằng fluorouracil và cisplatin.

Phenytoin

Cần theo dõi thường xuyên nồng độ phenytoin ở những bệnh nhân dùng fluorouracil và có thể cần phải giảm liều phenytoin. Độc tính liên quan đến nồng độ phenytoin trong huyết tương tăng cao đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời phenytoin với fluorouracil hoặc các chất tương tự của nó. Chưa tiến hành các nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc – thuốc với phenytoin, nhưng cơ chế tương tác được cho là do fluorouracil ức chế isoenzym CYP2C9 hoặc CYP2C19.

Warfarin

Sự gia tăng đáng kể thời gian prothrombin và chỉ số INR đã được báo cáo ở một số bệnh nhân ổn định khi điều trị bằng warfarin sau khi bắt đầu chế độ điều trị bằng fluorouracil. Cần theo dõi thường xuyên đáp ứng chống đông máu đầy đủ với warfarin và các liệu pháp dẫn xuất coumarin khác ở những bệnh nhân dùng fluorouracil.

Cimetidine, metronidazole và interferon có thể làm tăng nồng độ 5-fluorouracil trong huyết tương, do đó làm tăng độc tính của 5-fluorouracil.

Fluorouracil tăng cường tác dụng của các thuốc kim tế bào khác và liệu pháp xạ trị.

Ở những bệnh nhân dùng cyclophosphamide, methotrexate và 5-fluorouracil, việc bổ sung thuốc lợi tiểu thiazide dẫn đến số lượng bạch cầu hạt giảm rõ rệt hơn so với những bệnh nhân không dùng thiazide.

Quan sát thấy độc tính trên gan (tăng phosphatase kiềm, transaminase hoặc bilirubin) phổ biến ở những bệnh nhân dùng 5-fluorouracil kết hợp với levamisol.

Ở bệnh nhân ung thư vú, liệu pháp phối hợp với cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil và tamoxifen đã được báo cáo là làm tăng nguy cơ xảy ra biến cố huyết khối tắc mạch.

Viêm niêm mạc nghiêm trọng, có khả năng đe dọa tính mạng có thể xảy ra sau khi dùng đồng thời vinorelbine và 5-fluorouracil/acid folinic.

Nên tránh tiêm vaccin sống ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

Tương kỵ

Fluorouracil tương kỵ với acid folinic, carboplatin, cisplatin, cytarabine, diazepam, doxorubicine, droperidol, filgrastim, gallium nitrate, methotrexate, metoclopramide, morphine, ondansetron, dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa, vinorelbine, các anthracycline khác.

Các dung dịch thành phẩm có tính kiềm, nên tránh trộn lẫn với các thuốc hoặc chế phẩm có tính acid.

Trong trường hợp không có nghiên cứu về tính tương thích, không được trộn lẫn sản phẩm này với các sản phẩm khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát và báo cáo trong quá trình điều trị bằng thuốc tiêm fluorouracil với tần suất: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$), không rõ tần suất (tần suất không thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

Máu và hệ bạch huyết: Suy tủy xương, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm toàn thể huyết cầu.

Hệ miễn dịch: Co thắt phế quản, ức chế miễn dịch.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng, viêm họng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng acid uric máu.

Tim: Dấu hiệu trên điện tâm đồ của thiếu máu cơ tim.

Tiêu hóa: Viêm niêm mạc, viêm miệng, viêm thực quản, viêm trực tràng, chán ăn, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Da và mô dưới da: Rụng tóc, hội chứng ban đỏ lòng bàn tay – chân (hội chứng bàn tay – chân).

Toàn thân và tại chỗ: Chậm lành vết thương, chảy máu cam, khó chịu, suy nhược, mệt mỏi.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Máu và hệ bạch huyết: Sốt giảm bạch cầu trung tính.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm khuẩn huyết.

Xét nghiệm: Thay đổi điện tâm đồ.

Tim: Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực.

Ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$)

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước.

Tâm thần: Tâm trạng sáng khoái.

Hệ thần kinh: Rung giật nhãn cầu, đau đầu, chóng mặt, các triệu chứng của bệnh Parkinson, các dấu hiệu bó thấp, buồn ngủ.

Mắt: Tăng tiết nước mắt, nhìn mờ, rối loạn chuyển động của mắt, viêm dây thần kinh thị giác, song thị, giảm thị lực, sợ ánh sáng, viêm kết mạc, viêm mi mắt, mí mắt dưới quay ra ngoài, hẹp lệ đạo.

Tim: Loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, viêm cơ tim, suy tim, bệnh cơ tim sung huyết, sốc tim.

Mạch máu: Hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Loét đường tiêu hóa, xuất huyết tiêu hóa, loét niêm mạc đường tiêu hóa.

Gan – mật: Tổn thương tế bào gan.

Da và mô dưới da: Viêm da, khô da, nứt da, ban đỏ, phát ban dát sẩn ngứa, ngoại ban, mày đay, nhạy cảm với ánh sáng, tăng sắc tố da, tăng sắc tố hoặc mất sắc tố gần tĩnh mạch, nhiễm sắc tố móng, loạn dưỡng móng, rối loạn giường móng, viêm mé móng, bong móng.

Hệ sinh sản: Không có tinh trùng, rối loạn rụng trứng.

Hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$)

Hệ miễn dịch: Quá mẫn, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ.

Nội tiết: Tăng thyroxin, tăng tri-iodothyronin.

Tâm thần: Trạng thái lú lẫn.

Thận và hệ tiết niệu: Suy thận.

Mạch: Thiếu máu não cục bộ, thiếu máu cục bộ đường ruột, thiếu máu cục bộ ngoại biên, hội chứng Raynaud, huyết khối tắc mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối.

Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$)

Tâm thần: Mất phương hướng.

Hệ thần kinh: Hội chứng bệnh não chất trắng, hội chứng tiểu não, rối loạn vận ngôn, nhược cơ, mất ngôn ngữ, co giật, hôn mê.

Tim: Ngừng tim, đột tử do tim.

Gan – mật: Hoại tử gan, xơ cứng đường mật, viêm túi mật.

Không rõ tần suất

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu hạt.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Sốc nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu trung tính, viêm phổi, nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm tế bào.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm cảm giác thèm ăn, nhiễm toan lactic, hội chứng ly giải khối u, tăng triglycerid máu, thiếu vitamin B1.

Hệ thần kinh: Bệnh lý thần kinh ngoại biên, động kinh, bệnh não do tăng amoniac máu, hội chứng bệnh não sau có hồi phục (PRES), bệnh não Wernicke.

Tim: Huyết khối ở tim, viêm màng ngoài tim, bệnh cơ tim do căng thẳng (hội chứng takotsubo).

Mạch: Xuất huyết.

Tiêu hóa: Phân đen, khí trong thành ruột, viêm ruột, viêm đại tràng (bao gồm cả viêm đại tràng hoại tử).

Da và mô dưới da: Lupus ban đỏ ở da.

Toàn thân và tại chỗ: Sốt, đau ngực, đổi màu tại chỗ tiêm, phản ứng tại chỗ do thoát mạch (đau, sưng, ban đỏ).

Mô tả các tác dụng không mong muốn được chọn

Suy tủy xương

Quan sát thấy khởi phát suy tủy xương thay đổi trong khoảng 7 – 10 ngày, mức thấp nhất trong khoảng 9 – 14 ngày và quá trình hồi phục xảy ra trong khoảng 21 – 28 ngày.

Rối loạn tim

Hầu hết các tác dụng không mong muốn gây độc cho tim xảy ra trong hoặc trong vòng vài giờ sau chu kỳ điều trị đầu tiên.

Tăng nguy cơ nhiễm độc tim ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành hoặc bệnh cơ tim trước đó.

Rối loạn gan – mật

Đã có báo cáo các trường hợp tử vong do hoại tử gan.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Điều trị bằng fluorouracil với liều cao hoặc kéo dài có thể gây ra các triệu chứng nhiễm độc đe dọa đến tính mạng như: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, loét và xuất huyết đường tiêu hóa, suy tủy xương (bao gồm giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt).

Điều trị bao gồm ngừng thuốc và các biện pháp hỗ trợ.

Nên theo dõi huyết học ở những bệnh nhân dùng quá liều fluorouracil trong ít nhất 4 tuần.

Nếu xuất hiện bất thường, nên áp dụng liệu pháp điều trị thích hợp.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, chất chống chuyển hóa, chất tương tự Pyrimidine.

Mã ATC: L01BC02.

Cơ chế tác dụng:

Fluorouracil là một chất tương tự uracil, một thành phần của acid ribonucleic. Thuốc được cho là có chức năng như một chất chống chuyển hóa. Sau khi chuyển hóa nội bào thành deoxynucleotide có hoạt tính, nó cản trở quá trình tổng hợp DNA bằng cách ngăn chặn sự chuyển hóa acid deoxyuridylic thành acid thymidylic bởi enzym thymidylate synthetase của tế bào. Fluorouracil cũng có thể được tích hợp vào RNA, cản trở quá trình tổng hợp RNA.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh (10 – 15 mg/kg), nồng độ đỉnh trong huyết tương (24 – 125 µg/ml) đạt được trong vòng vài phút.

Phân bố:

Sau khi tiêm tĩnh mạch, fluorouracil được phân bố trong nước của cơ thể và biến mất khỏi máu trong vòng 3 giờ. Nó được ưu tiên hấp thu bằng cách phân chia vào các mô và các khối u sau khi chuyển hóa thành nucleotide của nó. Fluorouracil dễ dàng đi vào dịch não tủy (C.S.F.) và mô não.

Chuyển hóa:

5-fluorouracil bị dị hóa bởi enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) thành dihydro-5-fluorouracil (FUH2) ít độc tính hơn nhiều. Dihydropyrimidinase tách vòng pyrimidine để tạo ra acid 5-fluoro-ureidopropionic (FUPA). Cuối cùng, β-ureidopropionase phân tách FUPA thành α-fluoro-β- alanine (FBAL) và chất này được đào thải qua nước tiểu. Hoạt tính của dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) là bước hạn chế

tốc độ. Thiếu DPD có thể dẫn đến tăng độc tính của 5-fluorouracil. Phần chính của fluorouracil được chuyển hóa nhanh chóng ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý.

Thải trừ:

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải trong huyết tương trung bình khoảng 16 phút và phụ thuộc vào liều dùng. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều fluorouracil duy nhất, khoảng 15% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 6 giờ, hơn 90% trong số này được bài tiết trong giờ đầu tiên. Phần còn lại chủ yếu được chuyển hóa ở gan theo cơ chế thông thường của cơ thể đối với uracil.

Các đối tượng đặc biệt:

Ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận, giảm chuyển hóa và/hoặc thải trừ fluorouracil, do đó có thể cần giảm liều dùng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ 250 mg/5 ml.

Hộp 1 lọ 500 mg/10 ml.

Hộp 1 lọ 1 g/20 ml.

BẢO QUẢN

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

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

USP.

HẠN DÙNG

Thời hạn sử dụng của lọ chưa mở nắp là 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.

Lọ sau khi mở nắp: Sử dụng ngay sau khi mở nắp.

Sau khi pha loãng:

Khi sử dụng: Độ ổn định về mặt hóa học và vật lý đã được chứng minh trong 24 giờ ở 25°C khi pha loãng bằng dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% dùng để tiêm hoặc nước cất pha tiêm tại nồng độ fluorouracil 0,98 mg/ml.

Về mặt vi sinh, nên sử dụng sản phẩm ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

Cơ sở sản xuất:

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.