

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

# ATOSIBAN-BFS

Atosiban 7,5 mg/ml (dưới dạng atosiban acetat)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

### Thành phần

Mỗi ml chứa:

Thành phần hoạt chất: 7,5 mg atosiban dưới dạng atosiban acetat

Thành phần tá dược: D-Mannitol, acid hydrochloric, nước cất pha tiêm.

**Dạng bào chế:** Dung dịch tiêm

Mô tả: Dung dịch trong suốt, không màu đến hơi vàng đựng trong lọ nhựa.

ph: 2,5 – 6,5

### Chỉ định

Atosiban được chỉ định làm chậm hoặc làm trì hoãn thời gian sinh non sắp xảy ra ở thai phụ có:

- Con có tử cung đều đặn với thời gian ít nhất 30 giây với tốc độ  $\geq 4$  cm mỗi 30 phút.

- Giãn cổ tử cung 1-3 cm (0-3 cm đối với người chưa sinh đẻ) và xóa cổ tử cung  $\geq 50\%$ .

- Tuổi thai từ đủ 24 tuần đến đủ 33 tuần.

- Nhịp tim thai bình thường.

### Liều dùng và cách dùng

Điều trị bằng atosiban nên được khởi đầu và duy trì do một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị sự chuyển dạ sinh non.

Atosiban được dùng tiêm tĩnh mạch trong 3 giai đoạn liên tiếp:

- Tiêm bolus liều khởi đầu 6,75 mg /0,9 ml trong một phút.

- Truyền liên tục với liều 18 mg/giờ trong 3 giờ.

- Truyền liên tục với liều 6 mg/giờ cho đến 45 giờ, hoặc cho đến khi các cơn co tử cung đã giảm.

Toàn bộ thời gian điều trị không nên quá 48 giờ. Tổng liều không vượt quá 330,75 mg atosiban.

Có thể sử dụng các đợt điều trị thêm bằng atosiban nếu các cơn co tái phát.

Khuyến cáo không dùng hơn 3 đợt tái điều trị trong một thai kỳ.

Tiêm bolus khởi đầu nên bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán chuyển dạ sinh non. Sau khi đã tiêm liều bolus, tiến hành với việc truyền. Trong trường hợp cơn co tử cung kéo dài trong khi điều trị bằng atosiban, nên xét đến cách điều trị khác.

### Tái điều trị:

Trong trường hợp cần tái điều trị với atosiban cũng nên bắt đầu bằng cách tiêm bolus, tiếp theo bằng việc truyền.

### Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan

Không có kinh nghiệm điều trị atosiban ở bệnh nhân suy chức năng gan hoặc thận. Không cần thiết hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận, vì chỉ một lượng nhỏ atosiban được bài tiết trong nước tiểu. Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, nên thận trọng khi sử dụng atosiban.

### Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai dưới 18 tuổi

Sự an toàn và hiệu quả của atosiban ở phụ nữ có thai dưới 18 tuổi chưa được xác định.

### Chỉ dẫn sử dụng và thao tác:

Chuẩn bị dung dịch truyền tĩnh mạch:

Để truyền tĩnh mạch, sau khi tiêm liều bolus, nên pha loãng ATOSIBAN-BFS với một trong các dung dịch sau:

- NaCl 0,9% khối lượng/thể tích (w/v).

- Dung dịch Ringer lactat

- Dung dịch glucose 5% khối lượng/thể tích (w/v).

Rút 10 ml dung dịch từ túi truyền chứa 100 ml và bỏ đi. Thay lượng dịch này bằng 10 ml ATOSIBAN-BFS lấy từ 2 lọ 5 ml để đạt được nồng độ 7,5 mg atosiban/100 ml. Truyền liều nạp được thực hiện bằng cách truyền 24 ml/giờ (nghĩa là 18 mg/giờ) dung dịch đã chuẩn bị trên trong thời gian 3 giờ dưới sự giám sát y khoa đầy đủ ở một đơn vị sản khoa. Sau 3 giờ tốc độ truyền giảm còn 8 ml/giờ. Chuẩn bị các túi 100 ml mới theo cùng cách như đã mô tả để có phép truyền tiếp tục.

Nếu dùng một túi truyền với thể tích khác, cần tính toán tỷ lệ khi chuẩn bị.

Để đạt được liều chính xác, nên dùng một dụng cụ truyền đã được kiểm soát để điều chỉnh tốc độ của lượng dịch truyền theo giọt/phút. Một buồng truyền nhỏ giọt tĩnh mạch cực nhỏ có thể cho tốc độ truyền thích hợp trong mức liều khuyến cáo của atosiban. Không được pha trộn atosiban với các thuốc khác trong 1 túi truyền.

Nếu cần dùng đồng thời đường tĩnh mạch với các thuốc khác, có thể dùng chung cannula truyền tĩnh mạch hoặc dùng vị trí truyền tĩnh mạch khác. Điều này cho phép kiểm soát riêng rẽ liên tục về tốc độ truyền.

### Chống chỉ định

Không được dùng atosiban:

- Nếu bệnh nhân có thai dưới 24 tuần hoặc trên 33 tuần.

- Nếu bệnh nhân bị vỡ màng ối sớm sau 30 tuần có thai.

- Nếu thai phát triển không đầy đủ và có nhịp tim thai bất thường.

- Nếu bệnh nhân bị chảy máu tử cung cần phải sinh ngay lập tức.

- Nếu bệnh nhân bị tiền sản giật nghiêm trọng (với huyết áp cao, ứ dịch và/hoặc protein trong nước tiểu) hoặc sản giật (các cơn co giật liên quan với tiền sản giật) cần phải sinh.

- Nếu thai đã chết.

- Nếu bệnh nhân nghi ngờ bị nhiễm khuẩn tử cung.

- Nếu nhau tiền đạo (bánh nhau bám ở vị trí thấp nhất tử cung, dẫn đến băng nhau che một phần hoặc toàn bộ cổ tử cung).

- Nếu nhau bị bong ra.

- Nếu bệnh nhân hoặc thai gặp các tình trạng trong đó việc tiếp tục mang thai được đánh giá là nguy hiểm.

- Nếu bệnh nhân bị dị ứng với atosiban hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc.

### Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Thận trọng đặc biệt khi dùng atosiban:

- Bệnh nhân không đánh giá được khả năng vỡ màng ối sớm: trong trường hợp này nên cân nhắc giữa lợi ích của việc trì hoãn việc sinh non đối với nguy cơ tiềm ẩn của viêm màng ối.

- Nếu bệnh nhân bị các vấn đề về thận hoặc gan.

- Nếu nhau không ở vị trí bình thường.

- Nếu bệnh nhân bị đa thai hoặc mang thai giữa 24 tuần và 27 tuần.

- Nếu các cơn co tái phát, có thể lặp lại việc điều trị bằng atosiban thêm tối đa 3 lần.

- Chậm phát triển thai trong tử cung: trong trường hợp này cần đánh giá mức độ phát triển của thai nhi trước khi sử dụng hoặc sử dụng lại thuốc.

- Trong suốt thời gian điều trị bằng atosiban cần theo dõi các cơn co tử cung của bệnh nhân và nhịp tim thai.

- Sau sinh, trên lý thuyết atosiban có thể làm giảm khả năng co lại của tử cung. Điều này có thể gây chảy máu. Tuy nhiên chưa quan sát được hiện tượng này trên lâm sàng.

- Đa thai và sử dụng các thuốc có hoạt tính giảm co thắt như thuốc chẹn kênh calci,  $\beta$ -mimetic có thể gây tăng nguy cơ phù phổi. Do đó nên thận trọng khi sử dụng atosiban trong các trường hợp này.

### Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Atosiban chỉ nên được dùng khi sự chuyển dạ được dự kiến đã được chẩn đoán giữa 24 tuần và 33 tuần đủ của thai kỳ.

Ngưng cho con bú khi đang sử dụng thuốc do việc cho con bú có thể làm tăng giải phóng oxytocin, tăng co bóp tử cung và làm mất tác dụng của thuốc.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với atosiban chưa ghi nhận tác dụng nào trên phụ nữ cho con bú. Nhưng lượng nhỏ atosiban đã được biết là đi từ huyết tương vào sữa của phụ nữ đang cho con bú.

Các nghiên cứu về độc tính đối với phôi thai chưa cho thấy tác dụng độc của atosiban. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về khả năng sinh sản và sự phát triển phôi giai đoạn sớm.

### Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Không có thông tin

### Tương tác, tương kỵ của thuốc

Atosiban không liên quan đến tương tác giữa các thuốc được chuyển hóa qua trung gian cytochrom P450, vì các nghiên cứu *in vitro* cho thấy atosiban không phải là một co chất đối với hệ cytochrom P450 và không ức chế các enzym của cytochrom P450 chuyển hóa thuốc.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc đã được thực hiện trên những người nữ tình nguyện khỏe mạnh dùng atosiban với betamethason và labetalol. Chưa ghi nhận tương tác nào liên quan về lâm sàng giữa atosiban và betamethason hay labetalol.

Khi atosiban và labetalol được dùng đồng thời, nồng độ cao nhất trong huyết tương (C<sub>max</sub>) của labetalol giảm 36% và thời gian để đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương (T<sub>max</sub>) tăng 45 phút. Tuy nhiên, mức sinh khả dụng của labetalol trong điện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) không thay đổi. Sự tương tác đã ghi nhận được không có liên quan về lâm sàng. Labetalol không có tác dụng lên được đồng học của atosiban.

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện với các kháng sinh, các alkaloid nấm cựa gà và các thuốc trị

cao huyết áp khác ngoài labetalol.

### Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tác dụng không mong muốn có thể có của atosiban được mô tả cho người mẹ trong quá trình sử dụng atosiban trong các thử nghiệm lâm sàng. Khoảng 48% bệnh nhân được điều trị bằng atosiban gặp phải tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng. Các tác dụng không mong muốn quan sát được nói chung là mức độ nhẹ. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở người mẹ là buồn nôn (14%).

Đối với trẻ sơ sinh, các thử nghiệm lâm sàng đã không cho thấy bất kỳ tác dụng không mong muốn cụ thể nào của atosiban.

Tần suất phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây được xác định bằng cách sử dụng quy ước sau đây: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); Không thường gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ).

	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch				Dị ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Tăng đường huyết		
Rối loạn tâm thần			Chứng mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh		Nhức đầu, chóng mặt		
Rối loạn tim mạch		Nhịp tim nhanh		
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp, nóng bừng		
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Nôn		
Rối loạn da và mô dưới da			Ngứa, phát ban	
Rối loạn hệ thống sinh sản và rối loạn vú				Xuất huyết tử cung, mất trương lực tử cung
Rối loạn chung và tại vị trí tiêm truyền		Phản ứng tại chỗ tiêm	Sốt	

**Báo cáo sau tiếp thị**  
Các biến cố hô hấp như khó thở và phù phổi, đặc biệt liên quan đến việc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc khác với hoạt tính giảm co thắt tử cung, như chất đối kháng calci và beta-mimetics, và/hoặc ở phụ nữ mang thai, đã được báo cáo sau tiếp thị.

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc**  
**Quá liều và cách xử trí**

#### Tiêu chuẩn

Rất ít trường hợp dùng quá liều atosiban đã được báo cáo, chúng xảy ra mà không có dấu hiệu hoặc triệu chứng cụ thể.

#### Xử trí

Không có điều trị đặc hiệu nào được biết đến trong trường hợp quá liều. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng nếu cần thiết.

#### Đặc tính dược lý học

Mã ATC: G02CX01

Nhóm dược lý: Thuốc dùng trong sản khoa

Atosiban, một peptid tổng hợp [Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr (Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>7</sup>]-oxytocin] là một chất đối kháng cạnh tranh với oxytocin ở mức receptor. Ở chuột, atosiban liên kết với các thụ thể oxytocin, làm giảm tần suất các cơn co tử cung, dẫn đến sự ức chế sự co thắt tử cung. Atosiban cũng có liên kết với thụ thể vasopressin, do đó ức chế tác dụng của vasopressin. Ở động vật atosiban không có tác dụng tim mạch.

Trên phụ nữ trước sinh, atosiban ở liều khuyến cáo chống lại các cơn co tử cung và giúp trì hoãn không quá 30 phút khởi phát nhanh, các cơn co tử cung giảm đáng kể trong vòng 10 phút, kéo dài tác dụng giảm cơn co thắt tử cung ( $\leq 4$  cơn/giờ) trong 12 giờ.

#### Đặc tính dược động học

Ở những người không mang thai khỏe mạnh khi tiêm truyền atosiban (10 đến 300 microgam/phút trong 12 giờ), nồng độ ở trạng thái ổn định của thuốc trong huyết tương tăng tương ứng với liều.

Độ thanh thải, thể tích phân bố và thời gian bán thải được xác định là độc lập với liều.

#### Hấp thu

Ở phụ nữ trong thời kỳ chuyển dạ sinh non dùng atosiban truyền tĩnh mạch (300 microgam/phút trong 6 đến 12 giờ), nồng độ ở trạng thái ổn định của thuốc trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi bắt đầu truyền (trung bình 442  $\pm$  73 ng/ml, từ 298 đến 533 ng/ml). Sau khi truyền xong, nồng độ trong huyết tương giảm nhanh với thời gian bán thải ban đầu (t<sub>1/2</sub>) và cuối (t<sub>1/2</sub>) lần lượt là 0,21  $\pm$  0,01 và 1,7  $\pm$  0,3 giờ. Giá trị độ thanh thải trung bình là 41,8  $\pm$  8,2 lít/giờ.

#### Phân bố

Giá trị trung bình của thể tích phân bố là 18,3  $\pm$  6,8 lít. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là 46 đến 48% ở phụ nữ mang thai. Không biết liều sử dụng của thuốc ở người mẹ và bào thai khác nhau đáng kể hay không. Atosiban đi qua nhau thai. Sau khi truyền đến 300 microgam/phút ở phụ nữ có thai khỏe mạnh trong thai kỳ, tỷ lệ nồng độ atosiban ở bào thai/mẹ là 0,12.

#### Chuyển hóa

Hai chất chuyển hóa đã được xác định trong huyết tương và nước tiểu ở người. Các tỷ lệ của chất chuyển hóa chính M1 (des-Orn<sup>7</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>7</sup>-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-oxytocin) với nồng độ atosiban trong huyết tương là 1,4 và 2,8 ở giờ thứ hai và vào kết thúc truyền thuốc. Không biết M1 có tích lũy trong mô hay không.

#### Thải trừ

Chỉ tìm thấy một lượng nhỏ atosiban trong nước tiểu, nồng độ trong nước tiểu của atosiban thấp hơn 50 lần so với M1. Tỷ lệ atosiban được loại bỏ trong phân không được biết. Chất chuyển hóa chính M1 có hoạt tính kém 10 lần so với atosiban trong việc ngăn chặn các cơn co tử cung do oxytocin gây ra trong nghiên cứu *in vitro*. Chất chuyển hóa M1 được bài tiết qua sữa.

#### Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan

Không có kinh nghiệm điều trị atosiban ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận. Không cần thiết hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận, vì chỉ một lượng nhỏ atosiban được bài tiết qua nước tiểu.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan, atosiban nên được sử dụng cẩn thận.

#### Quy cách đóng gói:

Dùng cho liều nạp (tiêm tĩnh mạch)

Lọ nhựa 0,9 ml

Hộp 1 lọ nhựa

Hộp 10 lọ nhựa.

Hộp 20 lọ nhựa.

Dùng cho liều duy trì (truyền tĩnh mạch).

Lọ nhựa 5 ml

Hộp 1 lọ nhựa

Hộp 10 lọ nhựa.

Hộp 20 lọ nhựa.

**Bảo quản:** Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2-8°C

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

**Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cct số

Nhà sản xuất



Công ty cổ phần Dược phẩm CPC1 Hà Nội

Cum công nghiệp Hà Bình Phương, xã Văn Bình, huyện Thường Tín,