

192/99
BS1

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu:..... 05 -09- / 2016.....



Vietnam DURATOCIN carton 30-C-VN-02.03 Size 76x 62x 16mm; Created by MHTA (20-Mar-2015)



Rx Thuốc bán theo đơn

DURATOCIN®

Carbetocin

Ống 1 mL – 100 µg/mL Dung dịch tiêm

Chỉ dùng tiêm tĩnh mạch

THÀNH PHẦN

Mỗi ống (1 mL) chứa 100 µg (0,1 mg) carbetocin.

Tá dược: Natri chlorid, acid acetic băng và nước pha tiêm.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm tĩnh mạch

PHÂN LOẠI ĐIỀU TRỊ

Thuốc làm tăng trương lực tử cung

TÁC DỤNG VÀ DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

DURATOCIN® là một đồng đẳng nonapeptide tổng hợp của oxytocin tác dụng kéo dài với các đặc tính của chất chủ vận. Nó có thể được dùng tiêm tĩnh mạch dưới dạng một liều đơn ngay sau khi sinh bằng mổ lấy thai dưới sự gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tùy sống để ngăn ngừa mất trương lực tử cung và xuất huyết hậu sản.

Các đặc tính lâm sàng và dược lý học của carbetocin giống với các đặc tính của oxytocin có trong tự nhiên, là một hormone của thùy sau tuyến yên. Giống oxytocin, carbetocin gắn vào thụ thể oxytocin trên cơ trơn tử cung, dẫn đến các cơn co nhịp nhàng của tử cung, làm tăng tần suất các cơn co hiện có và làm tăng trương lực tử cung. Số lượng thụ thể oxytocin của tử cung rất thấp trong tình trạng không có thai và tăng lên trong khi có thai, đạt đến đỉnh vào lúc sinh. Vì vậy carbetocin không có tác dụng trên tử cung không có thai, và có tác dụng tăng trương lực tử cung mạnh trên tử cung có thai và tử cung ngay sau khi sinh.

Sau khi tiêm bằng đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, carbetocin cho khởi đầu tác dụng co tử cung nhanh, đạt được cơn co xác định trong vòng 2 phút. Tổng thời gian tác dụng lên tử cung của một liều đơn carbetocin tiêm tĩnh mạch là khoảng 1 giờ, cho thấy carbetocin có thể tác động đủ dài để ngăn ngừa xuất huyết hậu sản trong giai đoạn ngay sau khi sinh. Khi được dùng sau khi sinh, so với oxytocin, carbetocin tạo ra đáp ứng tử cung kéo dài cả về cường độ lẫn tần suất các cơn co tử cung.

Carbetocin, khi được dùng ngay sau khi sinh dưới dạng một liều đơn 100 µg tiêm bolus tĩnh mạch cho những phụ nữ sinh bằng mổ lấy thai dưới sự gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tùy sống, đã được ghi nhận là có hiệu quả hơn đáng kể so với giả dược trong việc ngăn ngừa mất trương lực tử cung và làm giảm thiểu xuất huyết tử cung.

Sử dụng carbetocin dường như còn làm tăng sự co hồi của tử cung trong giai đoạn



sớm sau khi sinh.

CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG LÂM SÀNG

DURATOCIN[®] được chỉ định để ngăn ngừa mất trương lực tử cung và xuất huyết hậu sản sau mổ lấy thai chủ động dưới sự gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống.

DURATOCIN[®] chưa được nghiên cứu trong những trường hợp mổ lấy thai cấp cứu, mổ lấy thai kinh điển với gây mê khác so với gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống, ở những bệnh nhân bị bệnh tim đáng lưu ý, tiền sử bị cao huyết áp, đã biết có bệnh về đông máu hoặc có biểu hiện về bệnh gan, thận hoặc nội tiết (ngoại trừ đái tháo đường trong thời kỳ thai nghén). Chưa có các nghiên cứu thích hợp và liều lượng chưa xác định được ở những phụ nữ sinh bằng đường âm đạo.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Đường dùng: Tiêm tĩnh mạch.

1 liều đơn 100 µg (1 mL) DURATOCIN[®] được dùng bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 1 phút, chỉ sau khi đã hoàn tất việc sinh đứa trẻ bằng mổ lấy thai dưới sự gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống. DURATOCIN[®] nên được dùng sau khi sinh càng sớm càng tốt, tốt hơn hết là trước sổ nhau.

CHỈ DẪN MỞ ỚNG THUỐC

1. Cầm ống thuốc với chấm màu xanh hướng lên trên. Lắc hoặc vỗ nhẹ ống làm rỗng đầu ống.
2. Với chấm màu xanh hướng lên trên, bẻ đầu ống bằng một lực hướng xuống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Do thời gian tác dụng dài hơn so với oxytocin, không thể dùng các cơn co tử cung tạo ra bởi carbetocin đơn giản bằng cách ngừng dùng thuốc. Vì vậy không được dùng carbetocin trước khi sinh vì bất kỳ lý do gì, kể cả gây chuyển dạ chủ động hoặc gây chuyển dạ bằng thuốc. Sử dụng carbetocin không đúng trong khi có thai trên lý thuyết có thể có các triệu chứng giống quá liều oxytocin bao gồm kích thích quá mức tử cung với các cơn co mạnh (tăng trương lực) hoặc kéo dài (co cứng), chuyển dạ dữ dội, vỡ tử cung, rách cổ tử cung và âm đạo, xuất huyết hậu sản, giảm tưới máu tử cung-nhau, chậm nhịp tim thai, giảm ôxy huyết ở thai, tăng CO₂ huyết hoặc tử vong.

Không được dùng carbetocin ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với oxytocin hoặc carbetocin.

Không được dùng carbetocin ở những bệnh nhân bị bệnh mạch máu, đặc biệt là bệnh động mạch vành, trừ khi cực kỳ thận trọng. Không dùng carbetocin cho trẻ em.

Không được dùng ở những bệnh nhân có bệnh gan, thận, sản giật và tiền sản giật, bệnh nhân động kinh.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

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 đơn của bác sĩ.

CẢNH BÁO

Một số bệnh nhân có thể không có cơn co tử cung phù hợp sau khi tiêm một liều đơn DURATOCIN®. Ở những bệnh nhân này, không nên dùng lặp lại DURATOCIN® và có thể điều trị tích cực hơn bằng cách dùng thêm các liều của các thuốc khác làm tăng trương lực tử cung như oxytocin hoặc ergometrine. Trong trường hợp chảy máu kéo dài cần loại trừ bị sót một phần bánh nhau, bệnh đông máu hoặc chấn thương đường sinh dục.

Mặc dù chưa ghi nhận trường hợp nào về sót một phần bánh nhau hoặc bánh nhau bị giữ lại trong tử cung, trên lý thuyết điều này vẫn là một khả năng nếu thuốc này được dùng trước khi sổ nhau.

THẬN TRỌNG

Thận trọng chung

Chống chỉ định dùng DURATOCIN® trong khi có thai, trước khi sinh đứa trẻ (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Xem phần CẢNH BÁO về khả năng có thể cần dùng thêm liệu pháp oxytocin.

Không khuyến dùng DURATOCIN® cho bệnh nhân cao tuổi.

Bà mẹ cho con bú:

Sau khi tiêm bắp một liều 70 µg, một lượng nhỏ carbetocin đã được biết là đi từ huyết tương vào sữa của các phụ nữ đang cho con bú giữa 7 tuần và 14 tuần sau sinh. Nồng độ đỉnh trung bình trong sữa mẹ thấp hơn khoảng 50 lần so với trong huyết tương, và tỷ số của diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian của sữa mẹ so với huyết tương (M/P_{AUC}) chỉ là 2-3%. Một lượng nhỏ carbetocin đi vào sữa mẹ hoặc sữa non sau khi tiêm một liều đơn, và sau đó được trẻ đang bú mẹ thu nhận, không có khả năng gây ra sự lo ngại đáng kể nào về mặt an toàn, bởi vì carbetocin bị phân hủy nhanh bởi men peptidase trong đường dạ dày ruột của trẻ em.

Oxytocin đã được biết là gây co tế bào cơ - biểu mô xung quanh nang tuyến vú, nhờ đó kích thích sự xuống sữa. Chưa có đủ bằng chứng để xác định có phải carbetocin cũng có thể kích thích sự xuống sữa hay không. Tuy nhiên, đã ghi nhận sự xuống sữa xảy ra bình thường ở 5 phụ nữ đang cho con bú sau khi nhận 1 liều carbetocin 70 µg tiêm bắp.

TÁC ĐỘNG KHI LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC

Không

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Chưa ghi nhận tương tác thuốc đặc hiệu với carbetocin. Tuy nhiên, vì carbetocin có liên quan chặt chẽ về cấu trúc với oxytocin, có khả năng là một số tương tác thuốc tương tự có thể xảy ra. Đã ghi nhận tăng huyết áp nặng khi dùng oxytocin 3-4 giờ sau khi dùng dự phòng một thuốc co mạch cùng với một thuốc gây tê phong bế ống

cùng. Gây tê bằng cyclopropane có thể làm thay đổi tác dụng tim mạch của oxytocin, tạo ra những kết quả không mong muốn như hạ huyết áp. Đã ghi nhận nhịp tim chậm xoang ở người mẹ với các nhịp nhĩ thất bất thường khi oxytocin được dùng đồng thời với thuốc gây tê cyclopropane.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Khi được dùng sau mổ lấy thai dưới sự gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tùy sống, các phản ứng phụ quan sát được khi dùng carbetocin trong các thử nghiệm lâm sàng có cùng loại và tần suất xảy ra giống như các phản ứng phụ với oxytocin.

Carbetocin tiêm tĩnh mạch thường có liên quan (10-40% bệnh nhân) với buồn nôn, đau bụng, ngứa, đỏ bừng, nôn, cảm giác nóng, hạ huyết áp, nhức đầu và run.

Các phản ứng phụ ít gặp (1-5% bệnh nhân) bao gồm đau lưng, chóng mặt, vị kim loại trong miệng, thiếu máu, ra mồ hôi, đau ngực, khó thở, ớn lạnh, nhịp tim nhanh và lo âu.

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

ĐƯỢC LỰC HỌC

Các nghiên cứu *in vivo* ở chuột cống cho thấy là carbetocin có tác dụng làm tăng trương lực tử cung tương đương với oxytocin. Cường độ tối đa thì thấp hơn nhưng thời gian thì dài hơn.

Một nghiên cứu thăm dò ở những phụ nữ sau khi sinh đường âm đạo bình thường đã được thực hiện để xác định liều carbetocin tiêm tĩnh mạch cần để tạo ra cơn co tử cung kéo dài sau khi sinh. 17 phụ nữ được tiêm tĩnh mạch một liều đơn carbetocin 8-100 µg vào ngày thứ nhất đến ngày thứ hai sau khi sinh. Tổng số có 14 phụ nữ đạt được tử cung co cứng trong khi không ghi nhận đáp ứng nào ở 3 phụ nữ sau khi tiêm 10 µg, 12 µg và 40 µg carbetocin tương ứng. Mức liều 50 µg và 100 µg carbetocin đã tạo ra tử cung co cứng. Kết quả của thử nghiệm trên được trình bày trong bảng dưới đây:

Phân tích các bệnh nhân theo số liều dùng cần để tạo ra co cứng

Cỡ tăng thêm (µg)	Số trường hợp	Số phần tăng thêm đã được dùng	Tổng liều (µg)	Liều gây ra co cứng (µg)	Hiệu quả của một liều đơn
100	5	1	100	100	1/1 (100%)
50	1	1	50	50	1/1 (100%)
10	2	2	20	20	6/10 (60%)
	3	4	40	Không co cứng ^a	
	4	4	40	30	
	6	2	20	10	
	7	3	30	10	
	8	1	10	Không co cứng ^b	
	9	1	10	10	
	10	1	10	10	
	14	1	10	10	
	15	1	10	10	

2	11	5	10	10	0/5 (0%)
	12	5	10	8	
	13	4	8	8	
	16	6	12	Không có cứng ^c	
	17	5	10	Không có cứng ^d	

- a Dữ liệu không phân tích được. Bệnh nhân báo cáo có co cứng bắt đầu 2 phút sau khi tiêm liều đầu tiên, tiếp theo khoảng 5 phút sau khi tiêm liều cuối cùng.
- b Dữ liệu không phân tích được. Bệnh nhân báo cáo có co cứng bắt đầu 2 phút sau khi tiêm liều đầu tiên.
- c Dữ liệu không phân tích được. Bệnh nhân báo cáo không có co cứng.
- d Dữ liệu không phân tích được. Bệnh nhân báo cáo có các cơn co rõ ràng bắt đầu 1 phút 40 giây, và kéo dài 60 phút sau khi tiêm.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, carbetocin tác dụng nhanh lên tử cung trong vòng $1,2 \pm 0,5$ phút. Tổng thời gian tác dụng của một liều đơn carbetocin tiêm tĩnh mạch lên tử cung khoảng 1 giờ.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Thời gian bán phân bố của carbetocin ở phụ nữ không có thai đã được ghi nhận là $5,5 \pm 1,6$ phút và thời gian bán thải của carbetocin ở phụ nữ không có thai là $41 \pm 11,9$ phút sau 1 liều tiêm tĩnh mạch 400 µg, cho thấy không có sự phụ thuộc liều đối với thông số này. Thanh thải carbetocin từ cơ thể (cả thanh thải toàn phần và thanh thải thận) và thể tích phân bố dường như không phụ thuộc liều, trong khi nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương (Cmax) và diện tích dưới đường cong nồng độ – thời gian (AUC₀₋₄) cho thấy những thay đổi tương ứng với liều tăng. Khoảng 0,7% liều carbetocin được đào thải dưới dạng không đổi qua thận, cho thấy là carbetocin, giống như oxytocin, được đào thải chủ yếu qua đường không phải do thận.

Các thông số dược động học của carbetocin tiêm tĩnh mạch được trình bày trong bảng dưới đây:

Tóm tắt các thông số dược động học

Thông số		Tiêm tĩnh mạch	
		400 µg tiêm tĩnh mạch	800 µg tiêm tĩnh mạch
AUC (0 đến 4) (µg*min/L)	Mức trung bình	749,2±131,0 539,5-916,9	1.370,4±214,9 1.148-1.733
Cl _t (L/min)	Mức trung bình	0,549±0,105 0,436-0,741	0,595±0,089 0,462-0,696
Cl _r (L/min)	Mức trung bình	0,004±0,002 0,002-0,007	0,004±0,002 0,002-0,007
Cl _{nr} (L/min)	Mức trung bình	0,545±0,103 0,433-0,735	0,591±0,089 0,458-0,692
V _c (L)	Mức trung bình	9,27±2,98 5,2-13,6	8,38±1,78 6,4±11,3
Alpha HL (min)	Mức trung bình	5,54±1,6 3,3-7,8	6,05±1,15 5,1-8,2
Beta HL (min)	Mức trung bình	41,0±11,9 28,7-59,2	42,7±10,6 39,3-49,4

Cmax (g/L)	Mức trung bình	-	-
Tmax(min)	Mức trung bình	-	-
F (%)	Mức trung bình	-	-
Ae (%)	Mức trung bình	0,70±0,30 0,36-1,13	0,68±0,30 0,42-1,20

AUC = diện tích dưới đường cong, Clt = thanh thải toàn cơ thể ; Clr = thanh thải thận, Clnr = thanh thải không do thận; Vc = thể tích ngăn trung tâm; alpha-HL = thời gian bán phân bố; beta-HL = thời gian bán thải; Cmax = nồng độ đỉnh; Tmax = thời gian để đạt được nồng độ đỉnh; F = % sinh khả dụng của carbetocin tiêm bắp; Ae = % carbetocin.

QUÁ LIỀU

Quá liều carbetocin có thể làm tăng các tác dụng về dược lý. Vì vậy, khi dùng carbetocin sau sinh, quá liều có thể liên quan với tăng hoạt động tử cung và đau tử cung. Việc trị liệu bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

DURATOCIN[®] phải được bảo quản ở nhiệt độ trong tủ lạnh (2-8°C). DURATOCIN[®] không được làm đông lạnh. Dùng thuốc ngay sau khi đã mở ồng.

Để thuốc xa tầm tay của trẻ em.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 ống x 1 mL

Nhà sản xuất:

FERRING GmbH
Wittland 11,
24109 Kiel, Đức

Nhà đóng gói:

Ferring International Center S.A.
Chemin de la Vergognausaz 50,
CH-1162 St.Prex, Thụy Sĩ



Le Dinh Trong M.D., M.B.A
Chief Representative



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

