

### Rx Thuốc bán theo đơn

#### DURATOCIN®

Carbetocin

Lọ 1 mL – 100 µg/mL. Dung dịch tiêm  
Chỉ dùng tiêm tĩnh mạch

#### THÀNH PHẦN

Mỗi lọ (1 mL) chứa 100 µg (0,1 mg) carbetocin.  
Tá dược: L-methionin, acid succinic, manitol, natri hydroxid, và nước pha tiêm.

#### DANG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm tĩnh mạch

#### PHÂN LOẠI ĐIỀU TRỊ

Thuốc làm tăng trương lực tử cung

#### TÁC DỤNG VÀ DƯỢC LÝ LÂM SANG

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 một lấy thai dưới sự gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống để ngăn ngừa mất trương lực tử cung và xuất huyết sau sinh.

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 thụ thai 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 có 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 dài dài để ngăn ngừa xuất huyết sau sinh 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 một lấy thai dưới sự gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống, đã được ghi nhận là có hiệu quả hơn đáng kể so với gây được trong việc ngăn ngừa mất trương lực tử cung và làm giảm thiểu xuất huyết tử cung.

Sử dụng carbetocin đường như còn làm tăng sự co hồi của tử cung trong giai đoạn sớm sau khi sinh.

#### CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG LÂM SANG

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 đẻ và bằng một 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 số nhau.

#### 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 ngưng 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 oxy huyết ở thai, tăng CO<sub>2</sub> 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 đông 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 số nhau.

#### THẬN TRỌNG

##### Thận trọng chung

Chỉ định dùng DURATOCIN® trong khi có thai, trước khi sinh dựa trên (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).  
Xem phần CẢNH BÁO về khả năng có thể cần dùng thêm liều phụ 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 (MPC<sub>0-24</sub>) 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 thụ 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 KHÍ 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 cứng. Gây tê bằng cyclopropane có thể làm thay đổi tác dụng tim mạch của oxytocin, tạo ra nhưng 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 tủy 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, nóng, 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, vì 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.**

#### DƯỢC 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 lớn đã thì thấp hơn nhưng thời gian thì dài hơn. Một nghiên cứu thêm 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**

Cơ tầng thêm (µg)	Số trường hợp	Số phần tử tăng thêm đã được dùng	Tổng liều (µg)	Liều gây ra cơn 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	30	
	4	4	40	30	
	6	2	20	10	
	7	3	30	10	
	8	1	10	Không có cứng*	
	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*	
	17	5	10	Không có cứng*	

a. Dữ liệu không phân tích được. Bệnh nhân báo cáo có cơn 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 cơn cứng bắt đầu 2 phút sau khi tiêm liều đầu tiên.

c. Dữ liệu không phân tích được. Bệnh nhân báo cáo cơn cứng có cơn co.

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 ± 0,5 phút. Tổng thời gian tác dụng của một liều đơn carbetocin tiêm tĩnh mạch lên tử cung khoảng 1 giờ.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thời gian bán phân bố của carbetocin ở phụ nữ không có thai đã được ghi nhận là 5,5 ± 1,6 phút và thời gian bán thải của carbetocin ở phụ nữ không có thai là 41 ± 11,9 phút sau 1 liều tiêm tĩnh mạch 400 µg, cho thấy không có sự phụ thuộc liều đối với thông số này. Thành phần carbetocin tự do (cả thành phần toàn phần và thành phần tự do) và thể tích phân bố đường như không phụ thuộc liều, trong khi nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương (C<sub>max</sub>) và diện tích dưới đường cong nồng độ – thời gian (AUC<sub>0-24</sub>) 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 <sub>T</sub> (L/min)	Mức trung bình 0,549±0,105 0,436-0,741	0,595±0,089 0,462-0,696	
Cl <sub>r</sub> (L/min)	Mức trung bình 0,004±0,002 0,002-0,007	0,004±0,002 0,002-0,007	
Cl <sub>nr</sub> (L/min)	Mức trung bình 0,545±0,103 0,433-0,735	0,591±0,089 0,458-0,729	
V <sub>c</sub> (L)	Mức trung bình 9,27±0,98 5,2-13,6	9,39±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	
C <sub>max</sub> (g/L)	Mức trung bình -	-	
T <sub>max</sub> (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, Cl<sub>T</sub> = thanh thải toàn cơ thể; Cl<sub>r</sub> = thanh thải thận, Cl<sub>nr</sub> = thanh thải không do thận; V<sub>c</sub> = thể tích ngăn trung tâm, alpha-HL = thời gian bán phân bố; beta-HL = thời gian bán thải; C<sub>max</sub> = nồng độ đỉnh; T<sub>max</sub> = thời gian để đạt được nồng độ đỉnh; F = % sinh khả dụng của carbetocin tiêm bắp; Ae = % carbetocin.

#### QUẢ LIỀU

Quả liều carbetocin có thể làm tăng các tác dụng và dược lý. Vì vậy, khi dùng carbetocin sau sinh, quả 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

Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.  
Bảo quản dưới 30°C. Không làm đông lạnh.  
Dùng thuốc ngay sau khi đã mở lọ thuốc.

**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 lọ x 1 mL

#### Nhà sản xuất và Đóng gói sơ cấp:

FERRING GmbH  
Wittland 11,  
24109 Kiel, Đức

#### Nhà đóng gói thứ cấp:

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