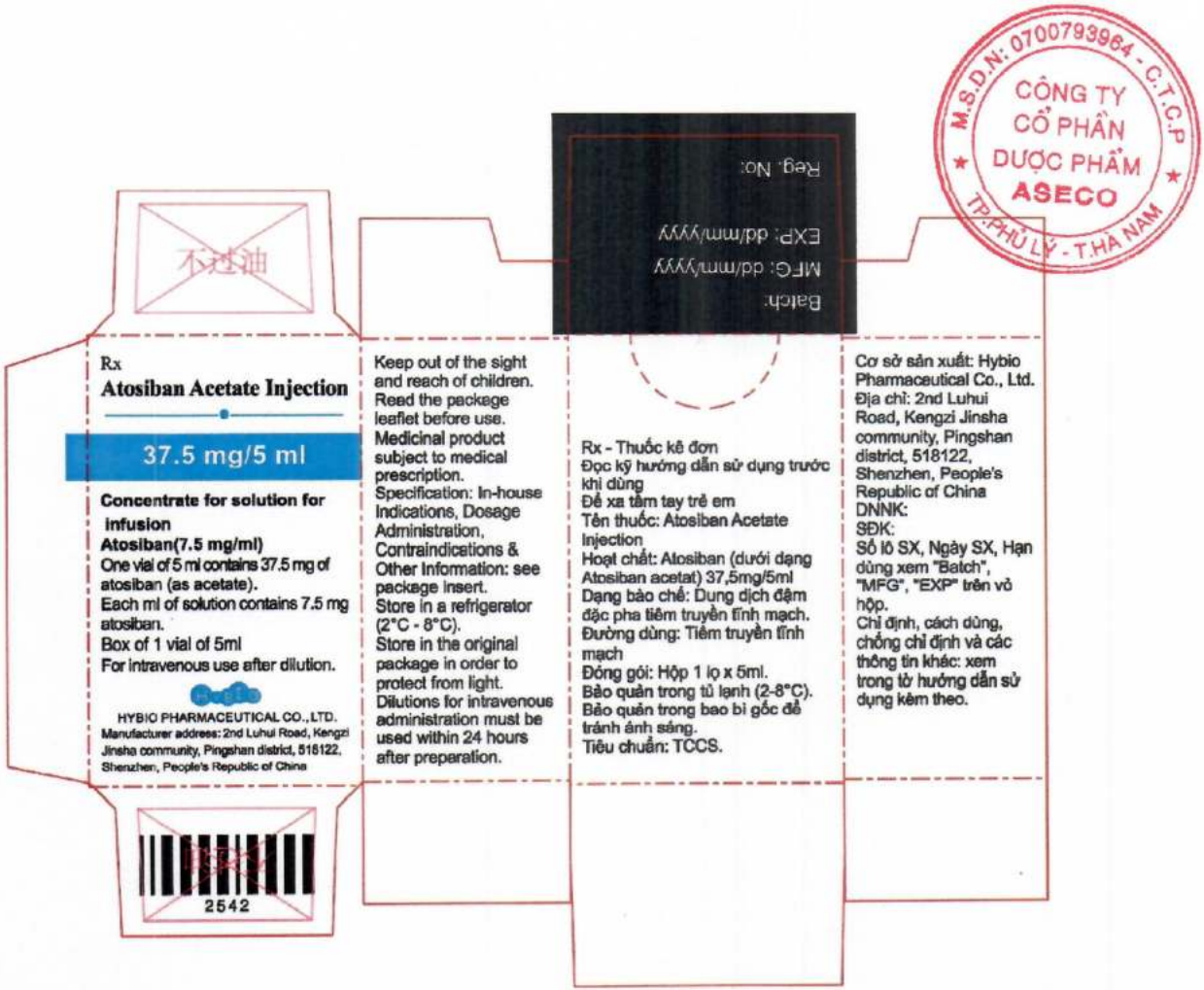




MẪU NHÃN HỘP

dd/mm/yyyy

MẪU NHÃN LỘ



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền tĩnh mạch

Rx ATOSIBAN ACETATE INJECTION

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Mỗi lọ 5 ml dung dịch chứa 37,5 mg atosiban (dưới dạng atosiban acetat).

Mỗi ml dung dịch chứa 7,5 mg atosiban.

Sau khi pha loãng, nồng độ của atosiban là 0,75 mg/ml.

Thành phần tá dược: Mannitol, acid hydrocloric loãng, nước cất pha tiêm.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền tĩnh mạch.

3. CẢM QUAN

Dung dịch trong, không màu, không có tiểu phân lạ.

4. CHỈ ĐỊNH

Atosiban được chỉ định để làm chậm sinh non sắp xảy ra ở phụ nữ mang thai có:

- Các cơn co tử cung đều đặn trong thời gian ít nhất 30 giây với tốc độ ≥ 4 cơn mỗi 30 phút;
- Sự giãn nở của cổ tử cung từ 1 đến 3 cm (0-3 cm đối với người chưa sinh đẻ) và độ xóa cổ tử cung $\geq 50\%$;
- Tuổi thai từ 24 tới đủ 33 tuần;
- Nhịp tim thai bình thường.

5. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Đường dùng: Tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều dùng:

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

Atosiban được dùng qua đường tĩnh mạch trong ba giai đoạn liên tiếp:

- 1 liều bolus ban đầu (6,75 mg), thực hiện với dung dịch tiêm atosiban 6,75 mg/0,9 ml.
- Tiếp theo ngay bằng cách truyền liều cao (truyền liều nạp tới 300 μg /phút) dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền atosiban 37,5 mg/5 ml trong 3 giờ.
- Tiếp theo là một liều thấp hơn của atosiban 37,5 mg/5 ml dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền (truyền tiếp theo với 100 μg /phút) lên đến 45 giờ.

Thời gian điều trị không nên vượt quá 48 giờ. Tổng liều được dùng suốt trong một liệu trình điều trị atosiban tốt nhất không nên vượt quá 330,75 mg atosiban.

Tiêm truyền tĩnh mạch bằng cách sử dụng tiêm bolus khởi đầu atosiban 6,75 mg/0,9 ml phải được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán chuyển dạ sinh non. Một khi đã tiêm liều bolus, tiến hành với việc truyền. Trong trường hợp co tử cung kéo dài trong khi điều trị với atosiban, xem xét liệu pháp điều trị khác.

Bảng sau đây chỉ ra liều tiêm bolus đầy đủ, tiếp theo bằng liều truyền:

Bước	Phác đồ	Tốc độ truyền	Liều Atosiban
1	Tiêm bolus tĩnh mạch 0,9 ml trong vòng 1 phút	Không áp dụng	6,75 mg
2	Truyền tĩnh mạch liều nạp trong 3 giờ	24 ml/giờ (300 µg/phút)	54 mg
3	Truyền tĩnh mạch liều kế tiếp tới 45 giờ	8 ml/giờ (100 µg/phút)	Lên đến 270 mg

Tái điều trị

Trong trường hợp yêu cầu tái điều trị, nên bắt đầu bằng cách tiêm bolus dung dịch tiêm atosiban 6,75 mg/0,9 ml, tiếp theo là truyền tĩnh mạch với dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền atosiban 37,5 mg/5 ml.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Không có kinh nghiệm điều trị atosiban ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận. Suy thận không có khả năng để đảm bảo cho một sự điều chỉnh liều, vì chỉ một lượng nhỏ atosiban được bài tiết qua nước tiểu. Ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan, atosiban nên được dùng thận trọng.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của atosiban trên phụ nữ có thai dưới 18 tuổi vẫn chưa được thiết lập. Không có dữ liệu sẵn có.

Cách dùng

Các lọ phải được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện tiểu phân và sự đổi màu trước khi sử dụng.

Chuẩn bị dung dịch truyền tĩnh mạch ban đầu:

Đối với truyền tĩnh mạch, sau liều bolus, dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền atosiban 37,5 mg/5 ml phải được pha loãng với một trong các dung dịch sau:

- Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch natri clorid 9 mg/ml (0,9%);
- Dung dịch Ringer's lactat;
- Dung dịch glucose 5% w/v.

Chuẩn bị:

Rút 10 ml dung dịch từ túi hoặc chai dịch truyền 100 ml và bỏ đi. Thay thế nó bằng 10 ml dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền atosiban 37,5 mg/5 ml từ hai lọ 5 ml để có được nồng độ 75 mg atosiban trong 100 ml.

Sản phẩm hoàn nguyên là một dung dịch trong, không màu, không có tiểu phân.

Truyền tĩnh mạch được thực hiện bằng cách truyền 24 ml/giờ (tức là 18 mg/h) dung dịch chuẩn bị ở trên trong khoảng thời gian 3 giờ dưới sự giám sát y tế đầy đủ trong một đơn vị sản khoa. Sau ba giờ tốc độ truyền được giảm xuống còn 8 ml/giờ.

Chuẩn bị túi dịch truyền mới 100 ml tương tự như đã mô tả ở trên để việc truyền dịch được tiếp tục.

Nếu một túi truyền với một thể tích khác được sử dụng, nên tính toán một tỷ lệ thuận để pha dung dịch.

Để đạt được liều chính xác, một thiết bị truyền có kiểm soát được khuyến cáo để điều chỉnh tốc độ dòng chảy trong giọt/phút. Một buồng microdrip tĩnh mạch có thể cung cấp một khoảng tốc độ truyền thích hợp trong mức liều khuyến cáo cho atosiban.

Nếu sản phẩm thuốc khác cần được dùng đường tĩnh mạch đồng thời, thì có thể dùng chung ống tiêm tĩnh mạch hoặc có thể sử dụng một vị trí truyền tĩnh mạch khác. Điều này cho phép kiểm soát sự liên tục của tốc độ truyền một cách độc lập.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Atosiban không được sử dụng trong các điều kiện sau đây:

- Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc;
- Tuổi thai dưới 24 hoặc trên 33 tuần đủ;
- Vỡ màng ối sớm ở thai > 30 tuần;
- Nhịp tim thai bất thường;
- Xuất huyết tử cung trước khi bắt đầu sinh cần sinh ngay lập tức;
- Sản giật và tiền sản giật nghiêm trọng cần phải sinh;
- Thai chết lưu trong tử cung;
- Nghi ngờ nhiễm trùng tử cung;
- Nhau tiền đạo;
- Nhau bong non;
- Bất kỳ tình trạng nào khác của người mẹ hoặc thai nhi, trong đó việc tiếp tục mang thai là nguy hiểm.

7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Khi atosiban được sử dụng ở bệnh nhân không thể loại trừ khả năng vỡ màng ối sớm, cần cân nhắc giữa lợi ích của việc chậm sinh so với nguy cơ có thể có về viêm màng ối – đệm.

Chưa có kinh nghiệm về việc điều trị atosiban ở bệnh nhân suy chức năng gan hoặc thận.

Suy thận không đủ khả năng để đảm bảo cho một sự điều chỉnh liều, vì chỉ có một lượng nhỏ atosiban được bài tiết trong nước tiểu. Ở bệnh nhân bị suy chức năng gan, atosiban cần được sử dụng thận trọng.

Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế về việc dùng atosiban trong trường hợp đa thai hoặc tuổi thai giữa 24 tuần và 27 tuần, bởi vì chỉ một số ít bệnh nhân đã được điều trị. Do đó, lợi ích của atosiban ở những nhóm bệnh nhân này là không chắc chắn.

Có thể điều trị lại với atosiban, nhưng kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế với điều trị lại nhiều lần, tối đa là 3 đợt điều trị lại.

Trong trường hợp thai nhi chậm phát triển trong tử cung, việc quyết định tiếp tục hay bắt đầu lại sử dụng atosiban phụ thuộc vào đánh giá sự trưởng thành của thai nhi.

Cần xem xét theo dõi các cơn co tử cung và nhịp tim thai trong suốt thời gian dùng atosiban và trong trường hợp các cơn co tử cung kéo dài.

Là một chất đối kháng của oxytocin, trên lý thuyết atosiban có thể thúc đẩy sự giãn tử cung và làm chảy máu sau sinh, do đó mất máu sau sinh cần được theo dõi. Tuy nhiên, giảm khả năng co lại của tử cung sau sinh không được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng.

Đa thai và các thuốc có hoạt tính giảm co thắt như các thuốc chẹn kênh calci và các thuốc hướng beta giao cảm được biết có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ của phù phổi. Do đó, atosiban cần được sử dụng thận trọng trong trường hợp đa thai và/hoặc sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác có hoạt tính giảm co thắt.

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

Phụ nữ có thai

Atosiban chỉ nên được sử dụng khi sự chuyển dạ sinh non được chẩn đoán sinh non có tuổi thai từ 24 tuần tới đủ 33 tuần của thai kỳ.

Cho con bú

Nếu trong thời gian mang thai, người mẹ đã cho một trẻ sinh trước đó bú, sau đó việc cho con bú nên ngừng lại trong khi điều trị với atosiban, vì sự giải phóng của oxytocin trong khi cho con bú có thể làm tăng co bóp tử cung, và có thể làm mất tác dụng của điều trị giảm co thắt.

Trong các thử nghiệm lâm sàng của atosiban không có tác dụng được ghi nhận trên phụ nữ cho con bú. Một lượng nhỏ atosiban đã được chứng minh là có thể truyền từ huyết tương vào sữa mẹ của phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Những nghiên cứu độc tính trên phôi - thai không chỉ ra tác dụng gây độc của atosiban. Không có nghiên cứu được thực hiện trên khả năng sinh sản và sự phát triển phôi thai giai đoạn sớm.

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

Không có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

10. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Không chắc là atosiban có liên quan trong các tương tác thuốc-thuốc qua trung gian cytochrom P450 vì các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng atosiban không phải là cơ chất đối với hệ cytochrom P450, và không ức chế các enzym chuyển hóa thuốc của cytochrom P450.

Các nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện với labetalol và betamethason ở những tình nguyện viên nữ khỏe mạnh. Chưa ghi nhận tương tác có liên quan đến lâm sàng giữa atosiban và bethamethason hoặc labetalol.

Tương kỷ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỷ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Những phản ứng bất lợi có thể có của atosiban được ghi nhận ở người mẹ trong khi sử dụng atosiban trong các thử nghiệm lâm sàng. 48% trong tổng số bệnh nhân điều trị với atosiban gặp phản ứng bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng. Các phản ứng bất lợi quan sát được thường ở mức độ nhẹ. Đối với người mẹ, các phản ứng bất lợi thường gặp nhất được ghi nhận là buồn nôn (14%).

Đối với trẻ sơ sinh, các thử nghiệm lâm sàng không tiết lộ bất kỳ phản ứng bất lợi cụ thể nào của atosiban. Các phản ứng bất lợi ở trẻ sơ sinh là trong giới hạn biến đổi bình thường và tương đương với tỷ lệ mắc ở nhóm đối chứng và nhóm sử dụng thuốc hướng beta giao cảm.

Tần suất của các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây được xác định bằng cách sử dụng quy tắc sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ thống phân loại cơ quan MedDRA (SOC)	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch				Phản ứng dị ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Tăng đường huyết		
Rối loạn tâm thần			Mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu, chóng mặt		

Hệ thống phân loại cơ quan MedDRA (SOC)	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn tim		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 sinh sản và tuyến vú				Băng huyết sau sinh, đờ tử cung
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm thuốc		Phản ứng tại vị trí tiêm	Sốt	

Kinh nghiệm sau khi lưu hành

Các biến chứng hô hấp như khó thở và phù phổi, đặc biệt trong mối liên hệ với việc sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác có hoạt tính giảm co thắt, như các thuốc đối kháng calci và các thuốc hướng beta giao cảm, và/hoặc phụ nữ đa thai, đã được báo cáo sau khi lưu hành.

Báo cáo phản ứng bất lợi bị nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi bị nghi ngờ sau khi lưu hành của sản phẩm thuốc là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc.

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

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Một số trường hợp quá liều atosiban đã được báo cáo, chúng xuất hiện mà không có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng đặc trưng. Điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều atosiban vẫn chưa được biết.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc phụ khoa khác.

Mã ATC: G02CX01.

Cơ chế tác dụng

Atosiban là một peptid tổng hợp ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oxytocin), một chất đối kháng cạnh tranh với oxytocin của người tại vị trí gắn thụ thể. Kết quả thí nghiệm trên chuột cống và chuột lang, cho thấy sản phẩm này có thể làm giảm tần suất và độ căng của các cơn co thắt tử cung và ức chế các cơn co thắt tử cung sau khi liên kết với các thụ thể oxytocin. Atosiban cũng

được chứng minh gắn với thụ thể của vasopressin, do đó ức chế tác dụng của vasopressin. Ở động vật, atosiban không biểu hiện những tác dụng lên tim mạch.

Tác dụng dược lực học

Ở mức liều khuyến cáo, atosiban ức chế các cơn co tử cung và tăng cường giãn tử cung trong sự chuyển dạ sinh non ở người. Tử cung bắt đầu giãn nhanh chóng sau khi dùng atosiban, các cơn co tử cung giảm đáng kể trong 10 phút để đạt được trạng thái giãn tử cung ổn định (≤ 4 co thất/giờ) cho 12 giờ.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Các thử nghiệm lâm sàng pha III (các nghiên cứu CAP-001) bao gồm dữ liệu nghiên cứu từ 742 phụ nữ được chẩn đoán chuyển dạ sinh non ở 23-33 tuần tuổi thai và được chỉ định ngẫu nhiên dùng atosiban (theo liều trên nhãn) hoặc thuốc chủ vận beta (liều điều chỉnh).

Hiệu quả chủ yếu: Hiệu quả về tác dụng chủ yếu là tỷ lệ phụ nữ duy trì thời gian mang thai và không cần thuốc giảm co thất khác trong vòng 7 ngày của khởi đầu điều trị. Các số liệu chỉ ra rằng 59,6% (n = 201) phụ nữ được điều trị với atosiban và 47,7% (n = 163) phụ nữ được điều trị với thuốc chủ vận beta (p = 0,0004) là duy trì mang thai và không cần thuốc giảm co thất khác trong vòng 7 ngày điều trị khởi đầu. Phần lớn các thất bại điều trị trong CAP-001 gây ra bởi khả năng dung nạp kém. Thất bại điều trị do hiệu quả không đủ là thường gặp hơn đáng kể (p = 0,0003) ở phụ nữ được điều trị với atosiban (n = 48; 14,2%) hơn so với phụ nữ được điều trị với thuốc chủ vận beta (n = 20; 5,8%).

Trong những nghiên cứu CAP-001, khả năng duy trì mang thai và không cần thuốc giảm co thất thay thế trong vòng 7 ngày của khởi đầu điều trị là tương tự cho phụ nữ điều trị với atosiban và các thuốc hướng beta giao cảm ở 24-28 tuần tuổi thai. Tuy nhiên, những phát hiện này được dựa trên cỡ mẫu rất nhỏ (n = 129 bệnh nhân).

Các hiệu quả thứ cấp: Các thông số về hiệu quả thứ cấp bao gồm tỷ lệ phụ nữ duy trì mang thai trong vòng 48 giờ của khởi đầu điều trị. Không có sự khác biệt về các thông số này giữa nhóm atosiban và nhóm hướng beta giao cảm.

Tuổi thai trung bình (độ lệch chuẩn) lúc sinh là tương tự trong hai nhóm: 35,6 (3,9) và 35,3 (4,2) tuần tương ứng cho nhóm atosiban và nhóm chủ vận beta (p = 0,37). Trẻ phải vào trung tâm chăm sóc tích cực sơ sinh (NICU) là tương đương ở cả hai nhóm điều trị (khoảng 30%), cũng như thời gian nằm viện và điều trị hô hấp. Cân nặng trung bình (độ lệch chuẩn) là 2491 (813) g ở nhóm atosiban và 2461 (831) g ở nhóm chủ vận beta (p = 0,58).

Kết quả trên thai nhi và mẹ dường như không khác biệt giữa nhóm atosiban và nhóm chủ vận beta, nhưng các nghiên cứu lâm sàng không được cung cấp đủ để loại trừ một sự khác biệt có thể xảy ra.

Trong số 361 phụ nữ điều trị với atosiban trong các thử nghiệm pha III, 73 người nhận ít nhất một lần điều trị lại, 8 người nhận ít nhất 2 lần điều trị lại và 2 người nhận 3 lần điều trị lại.

Vì hiệu quả và tính an toàn của atosiban ở phụ nữ với tuổi thai ít hơn 24 tuần chưa được thiết lập trong các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng, nên không khuyến cáo điều trị nhóm bệnh nhân này bằng atosiban.

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược, tỷ lệ tử vong thai nhi/trẻ sơ sinh là 5/295 (1,7%) trong nhóm giả dược và 15/288 (5,2%) trong nhóm atosiban, 2 trong số đó xảy ra ở 5 và 8 tháng tuổi. Mười một trong số mười lăm trường hợp tử vong trong nhóm atosiban xuất hiện trong khi mang thai với tuổi thai từ 20 đến 24 tuần, mặc dù sự phân bố bệnh nhân trong các phân nhóm này là không đều (19 phụ nữ dùng atosiban, 4 dùng giả dược). Với phụ nữ tuổi thai trên 24 tuần, không có sự khác biệt trong tỷ lệ tử vong (1,7% ở nhóm giả dược và 1,5% ở nhóm atosiban).

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Ở những phụ nữ trong thời kỳ chuyển dạ sinh non được tiêm truyền atosiban (300 µg/phút trong 6 đến 12 giờ), nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng một giờ sau khi bắt đầu truyền (trung bình 442 ± 73 ng/ml, trong khoảng từ 298 đến 533 ng/ml).

Sau khi truyền xong, nồng độ trong huyết tương giảm nhanh chóng với thời gian bán thải khởi đầu (t_{01}) và kết thúc (t_{02}) tương ứng là $0,21 \pm 0,01$ và $1,7 \pm 0,3$ giờ. Độ thanh thải trung bình là $41,8 \pm 8,2$ lít/giờ.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình là $18,3 \pm 6,8$ lít.

Liên kết với protein huyết tương của atosiban là 46-48% ở phụ nữ có thai. Không biết được liệu các tiểu phân tự do trong các khoang của mẹ và thai nhi có khác nhau về bản chất hay không. Atosiban không phân vùng trong các tế bào hồng cầu.

Atosiban đi qua nhau thai. Sau khi truyền 300 µg/phút ở phụ nữ có thai khỏe mạnh đủ tháng, tỷ lệ nồng độ atosiban của thai nhi/mẹ là 0,12.

Chuyển hóa

Có hai chất chuyển hóa được xác định trong huyết tương và nước tiểu ở người. Tỷ lệ giữa chất chuyển hóa chính M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr (Et)², Thr⁴]-oxytocin) với nồng độ atosiban trong huyết tương là 1,4 và 2,8 tương ứng ở giờ thứ hai và khi kết thúc truyền. Không biết liệu M1 có tích tụ trong các mô hay không.

Thải trừ

Atosiban được tìm thấy một lượng nhỏ trong nước tiểu, nồng độ trong nước tiểu của nó thấp hơn khoảng 50 lần so với nồng độ của M1. Tỷ lệ của atosiban đào thải qua phân vẫn chưa được

biết. Chất chuyển hóa chính M1 có hiệu lực ít hơn khoảng 10 lần so với atosiban trong việc ức chế oxytocin, gây co thắt tử cung, trong *in vitro*. Chất chuyển hóa M1 được bài tiết trong sữa.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Không có kinh nghiệm điều trị với atosiban ở những bệnh nhân suy chức năng gan hoặc thận. Suy thận không có khả năng để đảm bảo cho một sự điều chỉnh liều, vì chỉ một lượng nhỏ atosiban được bài tiết qua nước tiểu. Ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan, atosiban nên được dùng thận trọng.

Tuyến tính / không tuyến tính

Ở những người không mang thai khỏe mạnh được truyền atosiban (10 đến 300 µg/phút trong 12 giờ), nồng độ trong huyết tương đạt trạng thái ổn định tăng tỷ lệ thuận với liều.

Độ thanh thải, thể tích phân bố và thời gian bán thải không phụ thuộc vào liều dùng.

(Các) mối quan hệ dược động học / dược lực học

Không chắc rằng atosiban ức chế các đồng dạng cytochrom P450 gan ở người.

15. DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Không có tác dụng độc toàn thân nào được quan sát thấy trong các nghiên cứu về độc tính qua đường tĩnh mạch kéo dài hai tuần (ở chuột và chó) ở liều cao hơn khoảng 10 lần so với liều điều trị trên người, và trong suốt ba tháng nghiên cứu độc tính ở chuột và chó (lên đến 20 mg/kg/ngày). Liều atosiban tiêm dưới da cao nhất xấp xỉ hai lần liều điều trị ở người không gây ra bất kỳ tác dụng có hại nào.

Không có nghiên cứu nào được thực hiện liên quan đến khả năng sinh sản và sự phát triển phôi thai sớm. Các nghiên cứu về độc tính đối với sinh sản, với liều lượng từ khi cấy cho đến giai đoạn cuối của thai kỳ, cho thấy không có tác dụng nào đối với mẹ và thai nhi. Sự tiếp xúc của bào thai chuột gần gấp bốn lần so với bào thai người khi truyền tĩnh mạch ở phụ nữ. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự ức chế tiết sữa như mong đợi từ sự ức chế hoạt động của oxytocin.

Atosiban không gây ung thư cũng không gây đột biến trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ thủy tinh x 5 ml dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền tĩnh mạch.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản:

Bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8°C).

Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Pha loãng ngay sau khi mở lọ.

Dung dịch pha loãng để tiêm tĩnh mạch nên được sử dụng trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Hạn dùng sau khi pha loãng: Dung dịch sau pha ổn định về mặt hóa học và vật lý trong 48 giờ ở nhiệt độ 10 – 30°C.

Tiêu chuẩn chất lượng:

TCCS

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

HYBIO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Địa chỉ: 2nd Luhui Road, Kengzi Jinsha community, Pingshan district, 518122, Shenzhen, People's Republic of China.

