

MẪU NHÃN VỈ, HỘP ĐĂNG KÝ

1. Mẫu nhãn vỉ

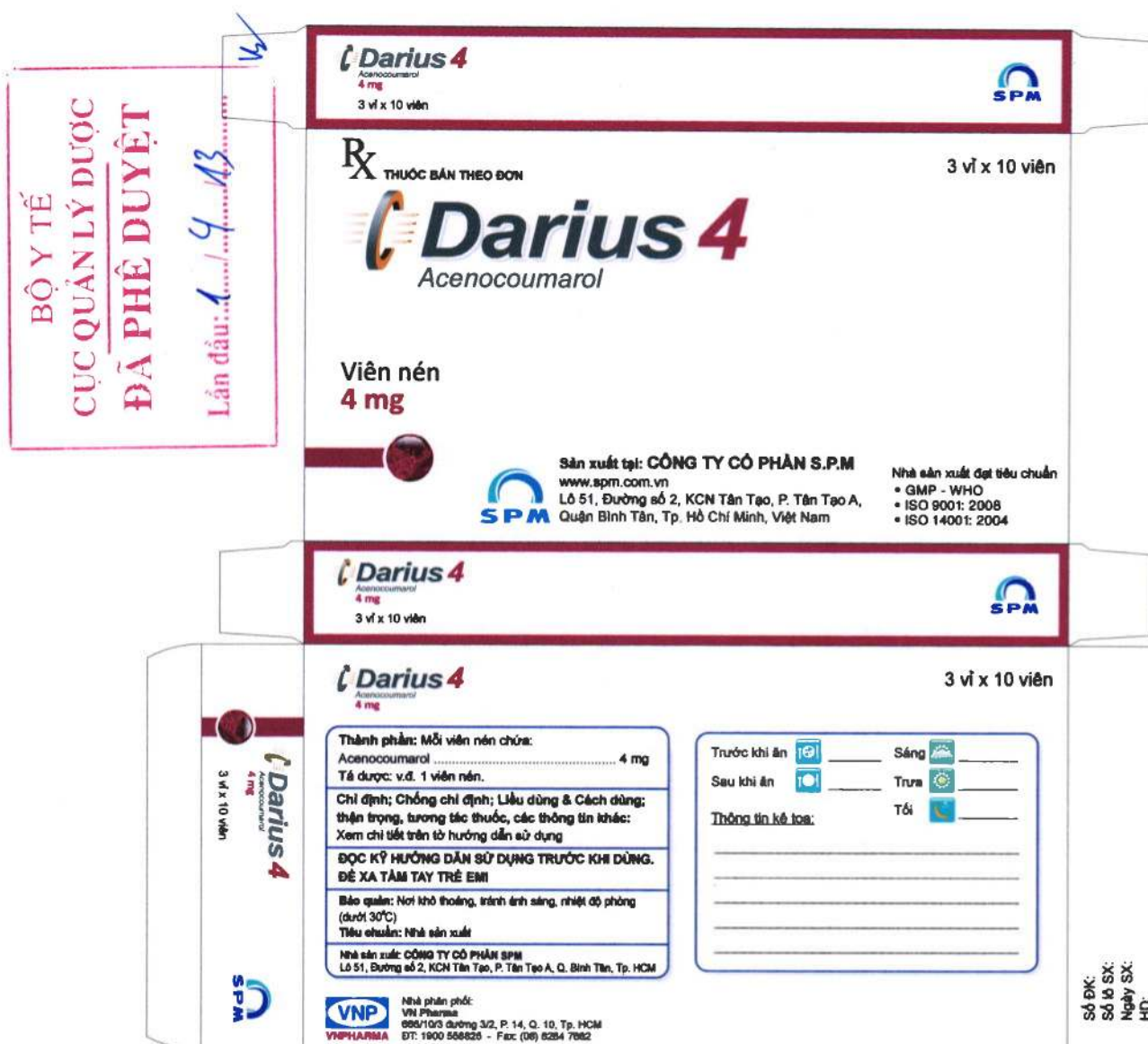
Ghi Chú: Số lô SX, ngày SX, hạn dùng được in phun trên vỉ thuốc

2. Mẫu nhãn Hộp

Tp. HCM, ngày 22/12/2012
TỔNG GIÁM ĐỐC



DS. NGUYỄN THẾ KỲ



Rx: Thuốc bán theo đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC VIÊN NÉN DARIUS 4



THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén chứa:

Acenocoumarol.....4,00 mg

Tá dược vừa đủ 1 viên nén. (Lactose; Hypromellose; Tinh bột ngô; Colloidal silicon dioxide; Magnesi stearate; Talc; Ethanol 96⁰; Nước tinh khiết).

DƯỢC LỰC HỌC:

Acenocoumarol là thuốc chống đông, có tác dụng tương tự như warfarin. Nó được sử dụng trong việc ngăn ngừa chứng huyết khối.

Acenocoumarol có tác dụng khử vitamin K ở gan. Vitamin K dạng khử đóng vai trò như carboxylase chuyển acid glutamic thành acid gamma-carboxyglutamic trên các yếu tố đông máu. Do đó mà làm giảm các yếu tố đông máu như prothrombin (yếu tố II), các yếu tố VII, IX, X và các protein C và S.

Sau khi uống, các kháng vitamin K gây hạ prothrombin duy trì trong máu khoảng 36 đến 72 giờ. Điều trị bằng thuốc kháng vitamin K đòi hỏi nhiều ngày. Sau khi ngừng thuốc, tác dụng chống đông máu còn có thể kéo dài thêm 2 - 3 ngày. Thuốc hạn chế được sự phát triển của các cục huyết khối đã có trước và ngăn ngừa được các triệu chứng huyết khối tắc mạch thứ phát, tuy không có tác dụng tiêu huyết khối trực tiếp vì không đảo ngược được thương tổn của mô bị thiếu máu cục bộ.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Acenocoumarol được hấp thu gần như hoàn toàn sau khi uống. Nồng độ trong huyết tương cao nhất sau 1 - 3 giờ với liều dùng 10 mg. Giá trị AUC tỉ lệ thuận với liều dùng trong khoảng 8 - 16 mg.

Acenocoumarol được bài tiết 60% trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa, 29% trong phân và một phần nhỏ được đào thải ở thận dưới dạng không đổi. Acenocoumarol liên kết mạnh với protein trong huyết tương chủ yếu là albumin khoảng 97%. Chu kỳ bán hủy của acenocoumarol là khoảng 8 - 11 giờ.

Đối với người phụ nữ mang thai, acenocoumarol đi qua nhau thai và một lượng nhỏ đi qua sữa mẹ.

CHỈ ĐỊNH: Điều trị và dự phòng bệnh máu đông, chứng huyết khối.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với acenocoumarol, các dẫn xuất của coumarin hay thành phần có trong thuốc.
- Phụ nữ mang thai.
- Người già yếu, nghiện rượu, bị rối loạn thần kinh hoặc người không có sự giám sát.
- Tai biến mạch máu não.
- Suy gan và thận nặng.
- Trước hoặc sau khi phẫu thuật hệ thần kinh trung ương, mắt hoặc liên quan đến các vết thương của các mô.
- Giãn tĩnh mạch thực quản.
- Loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết trong đường dạ dày - ruột, đường niệu sinh dục, hệ thống hô hấp, viêm màng ngoài tim cấp tính, tràn dịch hoặc nhiễm trùng màng ngoài tim, tăng huyết áp nặng.
- Hoạt động phân hủy fibrin tăng trên phổi, các tuyến tiền liệt hoặc tử cung.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Cách dùng:

- Dùng uống
- Liều lượng phải được điều chỉnh nhằm đạt mục đích ngăn cản cơ chế đông máu tới mức không xảy ra huyết khối nhưng tránh được chảy máu tự phát. Liều dùng tùy thuộc vào đáp ứng điều trị của từng người.
- Acenocoumarol được dùng một liều duy nhất tại cùng một thời điểm mỗi ngày.

Người lớn:

- Nếu thời gian Thromboplastin ở mức bình thường, liều thông thường là 8 đến 12 mg vào ngày đầu tiên, và 4-8 mg vào ngày thứ hai, sau đó duy trì liều 1-8 mg tùy thuộc vào phản ứng của mỗi bệnh nhân.
- Nếu thời gian Thromboplastin bất thường thì việc điều trị phải theo chỉ dẫn của bác sĩ.
- Bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân bị bệnh gan hoặc suy tim nặng bị nghẽn mạch gan hoặc bệnh nhân suy dinh dưỡng dùng liều thấp hơn trong thời gian bắt đầu điều trị và duy trì. Thông thường với những bệnh nhân trên, bắt đầu với liều 4-8mg/ ngày; liều duy trì 1-8mg/ngày
- Điều trị duy trì: Liều duy trì của Acenocoumarol thay đổi tùy theo mỗi bệnh nhân và phải được xác định trên cơ sở xét nghiệm thường xuyên thời gian đông máu của mỗi bệnh nhân.
- Trước khi bắt đầu điều trị, đến khi tình trạng đông máu được ổn định, hàng ngày phải xác định thời gian thromboplastin của bệnh nhân.
- Nói chung, sau khi dùng dùng thuốc Acenocoumarol, thường là không có nguy cơ mắc chứng máu đông nhanh trở lại (hypercoagulabili) tạo chứng huyết khối, do vậy không cần giảm liều từ từ. Tuy nhiên, trong những trường hợp rất hiếm, trong một số bệnh nhân có nguy cơ cao (ví dụ như sau khi nhồi máu cơ tim), nên giảm liều từ từ, tránh nguy cơ chứng huyết khối.

Người cao tuổi:

- Liều khởi đầu phải thấp hơn liều người lớn. Liều trung bình cân bằng trong điều trị thường chỉ bằng $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ liều người lớn.
- Điều trị nối tiếp heparin – liệu pháp: Do tác dụng chống đông máu chậm của các thuốc kháng vitamin K, nên heparin phải được duy trì với liều không đổi trong suốt thời gian cần thiết, nghĩa là cho tới khi INR nằm trong trị số mong muốn 2 ngày liên tiếp. Trong trường hợp có giảm tiểu cầu do heparin, không nên cho kháng vitamin K sớm ngay sau khi ngừng heparin vì có nguy cơ tăng đông máu do protein S (chống đông máu) bị giảm sớm. Chỉ cho kháng vitamin K sau khi đã cho các thuốc thrombin (danaparoid hoặc hirudin).

Trẻ em: Không sử dụng thuốc này cho trẻ em.

THẬN TRỌNG:

- Phải lưu ý đến khả năng nhận thức của người bệnh trong quá trình điều trị (nguy cơ uống thuốc nhầm). Hướng dẫn cẩn thận để họ tuân thủ chỉ định chính xác, hiểu rõ nguy cơ và thái độ xử lý, nhất là với người cao tuổi.
- Phải nhấn mạnh việc uống thuốc đều hàng ngày vào cùng một thời điểm.
- Phải kiểm tra sinh học (INR) định kỳ và tại cùng một nơi.
- Trường hợp can thiệp ngoại khoa, phải xem xét từng trường hợp để điều chỉnh hoặc tạm ngừng dùng thuốc chống đông máu, căn cứ vào nguy cơ huyết khối của người bệnh và nguy cơ chảy máu liên quan đến từng loại phẫu thuật.
- Theo dõi cẩn thận và điều chỉnh liều cho phù hợp ở người suy gan, suy thận hoặc hạ protein máu.
- Tai biến xuất huyết dễ xảy ra trong những tháng đầu điều trị, nên cần theo dõi chặt chẽ, đặc biệt khi người bệnh ra viện trở về nhà.
- Cẩn thận trọng đối với các trường hợp bệnh có thể làm giảm khả năng liên kết với protein như bệnh tuyến giáp, khối u, bệnh thận, nhiễm trùng và viêm.
- Đối với người cao tuổi, bệnh nhân rối loạn chức năng gan và rối loạn chức năng tiểu cầu khi sử dụng thuốc này nên được theo dõi và chăm sóc đặc biệt.
- Lưu ý: sự rối loạn hấp thu của ruột và dạ dày có thể làm thay đổi tác dụng chống đông máu của thuốc.
- Thận trọng khi dùng thuốc này cho những bệnh nhân suy thận, suy tim nặng; thiếu hụt hay nghi ngờ thiếu hụt protein C và protein S.
- Trong quá trình điều trị bằng thuốc này dưới dạng thuốc tiêm. Không nên tiêm bắp vì có thể gây máu bầm. Chỉ dùng tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch.
- Những bệnh nhân có bệnh di truyền thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

THỜI KỲ MANG THAI

- Đã có thống kê khoảng 4% dị dạng thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này trong quý đầu thai kỳ. Vào các quý sau, vẫn thấy có nguy cơ (cả xảy thai). Vì vậy chỉ dùng thuốc khi không thể cho heparin.

THỜI KỲ CHO CON BÚ

- Tránh cho con bú. Nếu phải cho bú thì nên bù vitamin K cho đứa trẻ.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Rất nhiều thuốc có thể tương tác với thuốc kháng vitamin K nên cần theo dõi người bệnh 3-4 ngày sau khi thêm hay bớt thuốc phối hợp.

Chống chỉ định phối hợp

- Aspirin (nhất là với liều cao trên 3 g/ngày) làm tăng tác dụng chống đông máu và nguy cơ chảy máu do ức chế kết tập tiểu cầu và chuyển dịch thuốc uống chống đông máu ra khỏi liên kết với protein huyết tương.
- Miconazol: Xuất huyết bất ngờ có thể nặng do tăng dạng tự do trong máu và ức chế chuyển hóa của thuốc kháng vitamin K.
- Phenylbutazon làm tăng tác dụng chống đông máu kết hợp với kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa.
- Thuốc chống viêm không steroid nhóm pyrazol: tăng nguy cơ chảy máu do ức chế tiểu cầu và kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa.

Không nên phối hợp:

- Aspirin với liều dưới 3 g/ngày.
- Các thuốc chống viêm không steroid, kể cả loại ức chế chọn lọc COX-2
- Cloramphenicol: Tăng tác dụng của thuốc uống chống đông máu do làm giảm chuyển hóa thuốc này tại gan. Nếu không thể tránh phối hợp thì phải kiểm tra INR thường xuyên hơn, hiệu chỉnh liều trong và sau 8 ngày ngừng cloramphenicol.
- Diflunisal: Tăng tác dụng của thuốc uống chống đông máu do cạnh tranh liên kết với protein huyết tương.
- Nên dùng thuốc giảm đau khác, thí dụ Paracetamol.

Thận trọng khi phối hợp:

- Alopurinol, aminoglutethimid, amiodaron, androgen, thuốc chống trầm cảm cường serotonin, benzbromaron, bosentan, carbamazepin, cephalosporin, cimetidin (trên 800 mg/ngày), cisaprid, colestyramin, corticoid (trừ hydrocortison dùng điều trị thay thế trong bệnh Addison), cyclin, thuốc gây độc tế bào, fibrat, các azol trị nấm, fluoroquinolon, các loại heparin, nội tiết tố tuyến giáp, thuốc gây cảm ứng enzym, các statin, macrolid (trừ spiramycin), neviparin, efavirenz, nhóm imidazol, orlistat, pentoxifylin, phenytoin, propafenon, ritonavir, lopinavir, một số sulfamid (sulfamethoxazol, sulfafurazol, sulfamethizol), sucraflat, thuốc trị ung thư (tamoxifen, raloxifen), tibolon, vitamin E trên 500 mg/ngày, rượu, thuốc chống lập kết tiểu cầu, thuốc tiêu huyết khối, ... cũng làm thay đổi tác dụng chống đông máu.

Các thuốc làm tăng tác dụng chống đông máu của acenocoumarol:

- Allopurinol; Anabolic steroids; Androgen;
- Thuốc chống loạn nhịp tim (như amiodarone, quinidine);
- Thuốc kháng sinh, kháng sinh phổ rộng (như amoxicillin, coamoxiclav) macrolit (như erythromycin, clarithromycin);
- Cephalosporin thế hệ thứ hai và thứ ba;
- Metronidazole; Quinolone (như ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin); Tetracyclines; Neomycin; Chloramphenicol; Fibrates (như acid clofibrat);
- Các dẫn xuất của fibrates hoặc có cấu trúc tương tự (như gemfibrozil, fenofibrate);
- Disulfiram; Etacrynic acid; Glucagon; Thuốc kháng H₂ (như cimetidine);
- Các dẫn xuất của imidazole (econazole, fluconazole, ketoconazole, miconazole);
- Paracetamol; Sulfonamides (bao gồm cả co-trimoxazole); Antidiabetic (glibenclamide);



- Kích thích tổ tuyến giáp (dextrothyroxine);
- Sulfinpyrazone; Sulphonylureas (tolbutamide và chlorpropamide);
- Statin (atorvastatin, fluvastatin, simvastatin);
- Các chất ức chế sự tái hấp thu serotonin chọn lọc (fluoxetine, paroxetine); Tamoxifen; 5-fluorouracil; Tramadol;
- Corticosteroid (methylprednisolone, prednisone)
- Các chất ức chế của CYP2C9, thuốc cầm máu bao gồm heparin; chất ức chế tiểu cầu (clopidogrel, dipyridamole), axit salicylic và các dẫn xuất như acetylsalicylic acid, para-aminosalicylic acid; diflunisal, phenylbutazone và các dẫn xuất pyrazolone (sulfonpyrazone); chất chống viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm thuốc ức chế COX-2 (celecoxib) và methylprednisolone. Chúng có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết. Trong trường hợp việc sử dụng đồng thời là không thể tránh khỏi thì việc xét nghiệm đông máu nên được thực hiện thường xuyên.

Các thuốc làm giảm tác dụng chống đông máu của thuốc acenocoumarol:

- Aminoglutethimide;
- Các loại thuốc chống ung thư (azathioprine, 6-mercaptopurine); Barbiturates (Phenobarbital); Carbamazepine; Colestyramine; Griseofulvin; Thuốc tránh thai; Rifampicin;
- Các thuốc lợi tiểu; các tác nhân gây cảm ứng: CYP2C19, CYP2C9 hoặc CYP3A4.
- Ngoài ra, thuốc ức chế protease (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) cũng có ảnh hưởng đến tác dụng chống đông máu của thuốc và chưa có báo cáo nào về việc tăng hay giảm hoạt động chống đông máu của thuốc.
- Nồng độ hydantoin trong huyết thanh có thể tăng khi điều trị đồng thời với những dẫn xuất của hydantoin (như phenytoin).
- Acenocoumarol có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết khi sử dụng những dẫn xuất của sulphonylurea (như glibenclamide, glimepiride).
- Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan khi điều trị với Acenocoumarol nên hạn chế uống rượu.
- Khi điều trị với Acenocoumarol, bệnh nhân nên tránh uống nước ép của quả quýt. Tăng cường giám sát và theo dõi INR đối với bệnh nhân thường xuyên sử dụng nước ép quýt.
- Không được phối hợp với aspirin liều cao, thuốc chống viêm không steroid như pyrazol, miconazol dùng đường toàn thân, am đạo; phenylbutazol, chloramphenicol, diflunisal.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

- Các biểu hiện chảy máu là biến chứng hay gặp nhất, có thể xảy ra trên khắp cơ thể: Hệ thần kinh trung ương, các chi, các phủ tạng, trong ổ bụng, trong nhãn cầu,...
- Đôi khi xảy ra tiêu chảy (có thể kèm theo phân nhiễm mỡ), đau khớp riêng lẻ.
- Hiếm khi xảy ra: Rụng tóc; hoại tử da khu trú, có thể do di truyền thiếu protein C hay đồng yếu tố là protein S; mẩn da dị ứng.
- Rất hiếm thấy bị viêm mạch máu, tổn thương gan.
- Xuất huyết trong các cơ quan nội tạng khác nhau do liều lượng thuốc sử dụng, độ tuổi của bệnh nhân và bản chất của các bệnh tiềm ẩn (nhưng không phải trong thời gian điều trị). Các vị trí xuất huyết có thể thấy ở: dạ dày, ruột, não, đường niệu sinh dục, tử cung, gan, túi mật và mắt. Nếu xuất huyết xảy ra ở một bệnh nhân với một thời gian thromboplastin trong phạm vi điều trị, chẩn đoán tình trạng của bệnh nhân phải được xác định rõ để có biện pháp điều trị thích hợp.
- Đôi khi xuất hiện các triệu chứng liên quan đến coumarin và dẫn chất của nó như: rối loạn dạ dày-ruột (mất cảm giác ngon miệng, buồn nôn, nôn), dị ứng (nổi mề đay và phát ban, viêm da và sốt), rụng tóc, xuất huyết hoại tử da (do thiếu hụt protein C và protein S bẩm sinh), viêm mạch và tổn thương gan.



Hiểm gặp các tình trạng sau:

- Phản ứng dị ứng (ví dụ: mề đay, phát ban)
- Viêm mạch
- Rối loạn tiêu hóa, mất cảm giác ngon miệng, buồn nôn, ói mửa
- Xuất hiện chứng rụng tóc

Rất hiếm: Xuất huyết hoại tử da (thường kết hợp với thiếu hụt protein C bẩm sinh hoặc protein đồng yếu tố của nó S)

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ LÚC NUÔI CON BÚ

- Không dùng thuốc cho phụ nữ có thai và nuôi con bú, vì thuốc đi qua nhau thai và sữa mẹ

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

- Xử trí quá liều thường căn cứ vào INR và các dấu hiệu chảy máu, các biện pháp điều chỉnh phải tuân tự để không gây nguy cơ huyết khối.
- Nếu INR ở trên vùng điều trị nhưng dưới 5, và người bệnh không có biểu hiện chảy máu hoặc không cần hiệu chỉnh nhanh đông máu trước phẫu thuật: Bỏ 1 lần uống thuốc, rồi lại tiếp tục điều trị với liều thấp hơn khi đã đạt INR mong muốn. Nếu INR rất gần với INR mong muốn, thì giảm liều mà không cần phải bỏ lần uống thuốc.
- Nếu INR trên 5 và dưới 9, mà người bệnh không có biểu hiện chảy máu khác ngoài chảy máu lợi hoặc chảy máu cam: Bỏ 1 hoặc 2 lần uống thuốc chống đông máu, đo INR thường xuyên hơn rồi khi đã đạt INR mong muốn, uống lại thuốc với liều thấp hơn. Nếu người bệnh có các nguy cơ chảy máu khác, bỏ 1 lần uống thuốc và cho dùng vitamin K từ 2,5 mg theo đường uống, hoặc 0,5-1mg theo đường tiêm mạch chậm trong 1 giờ.
- Nếu INR trên 9 mà không có chảy máu, bỏ 1 lần uống thuốc và dùng vitamin K từ 3- 5mg theo đường uống, hoặc 1-1,5mg theo đường truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ cho phép giảm INR trong vòng 24-48 giờ; sau đó lại dùng acenocoumarol với liều thấp hơn, theo dõi INR thường xuyên và nếu cần lập lại điều trị với vitamin K.
- Nếu cần phải hiệu chỉnh nhanh tác dụng chống đông máu trong trường hợp có biểu hiện chảy máu nặng hoặc quá liều nặng (thí dụ INR trên 20), dùng một liều 10mg vitamin K tiêm tĩnh mạch chậm và tùy theo yêu cầu cần cấp cứu, phối hợp với huyết tương tươi đông lạnh. Có thể vitamin K nhắc lại từng 12 giờ một lần. Sau khi điều trị vitamin K liều cao, có thể có một khoảng thời gian trước khi có sự trở lại hiệu lực của thuốc kháng vitamin K. Nếu phải dùng lại thuốc chống đông máu, cần xem xét dùng heparin trong một thời gian.
- Trường hợp ngộ độc do tai nạn, thì cũng phải đánh giá theo INR và biểu hiện biến chứng chảy máu. Phải đo INR nhiều ngày sau đó (2-5 ngày), có tính đến nửa đời kéo dài của thuốc chống đông máu.
- Trong trường hợp dùng quá liều, hãy đưa bệnh nhân đến phòng cấp cứu gần nhất để được điều trị hỗ trợ.
- Triệu chứng: xuất huyết xảy ra trong vòng 1 – 5 ngày sau khi uống, chảy máu mũi, ho ra máu, xuất huyết dạ dày – ruột, chảy máu âm đạo, đái ra máu, xuất huyết dưới da, nướu, tử cung và các khớp. Hơn nữa còn xuất hiện các triệu chứng: nhịp tim nhanh, tụt huyết áp, rối loạn tuần hoàn ngoại vi, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng.
- Điều trị: Sự cần thiết điều trị bằng cách rửa dạ dày, thêm than hoạt tính và uống cholestyramine giúp tăng cường thải trừ thuốc. Những lợi ích của những phương pháp điều trị cần được cân đối với nguy cơ chảy máu của mỗi bệnh nhân.

Chú ý:

- Rửa dạ dày có thể làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày.
- Không nên dùng Vitamin K làm chất đối kháng, nhất là những bệnh nhân yêu cầu dùng thuốc chống đông liên tục như bệnh nhân dùng van tim nhân tạo .



BẢO QUẢN: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ phòng (dưới 30°C)

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

TIÊU CHUẨN: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

**ĐỂ XA TÀM TAY CỦA TRẺ EM.
KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN THẦY THUỐC**

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT



CÔNG TY CỔ PHẦN SPM (SPM CORPORATION)

www.spm.com.vn

Lô 51, Đường số 2, KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân, Tp. HCM

ĐT: (08) 37507496 - Fax: (08) 38771010

Tp. HCM, ngày 22 tháng 12 năm 2012

Tổng Giám Đốc

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

DS. Nguyễn Thế Kỳ

