

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

SINTROM 1mg

Acenocoumarol 1 mg



- *Để xa tầm tay trẻ em.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
- *Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc*
- *Không được dùng quá liều chỉ định*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Acenocoumarol 1 mg.

Thành phần tá dược: Aerosil 200 (anhydrous colloidal silica), cellulose-HP-M 603 (hydroxypropyl methylcellulose), lactose monohydrat, magnesi stearat, maize starch, talc.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

Mô tả: Viên nén màu trắng, hình tròn, phẳng, với các cạnh vát nhẹ. Một mặt khắc “CG” và mặt còn lại khắc “AA”.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Hướng dẫn chung

Liều dùng phụ thuộc vào đáp ứng điều trị của từng cá thể và cũng có thể thay đổi trong quá trình điều trị. Do đó, điều cần thiết là phải liên tục thực hiện kiểm tra về thời gian prothrombin (PT)/tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR), để điều chỉnh liều lượng phù hợp. Khi không thể, không nên sử dụng Sintrom.

Acenocoumarol thường được uống một lần vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Liều khởi đầu

Liều cần phải được xác định trên từng cá thể. Liều khởi đầu tiêu chuẩn của Sintrom ở bệnh nhân có giá trị PI/INR trong khoảng bình thường được khuyến nghị như sau:

Liều khởi đầu thường từ 2 mg mỗi ngày đến 4 mg mỗi ngày, không cần dùng liều tấn công. Điều trị cũng có thể được bắt đầu bằng một liều với liều tấn công, thường là 6 mg vào ngày đầu, sau đó là 4 mg vào ngày thứ 2.

Trong trường hợp giá trị ban đầu của thời gian thromboplastin (PT/INR) là bất thường, điều trị nên được thiết lập cẩn thận.

Ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi), bệnh nhân bị bệnh gan hoặc suy tim nặng do sung huyết gan, hoặc

bệnh nhân thiếu hụt dinh dưỡng, liều thấp hơn có thể cần thiết cả khi bắt đầu điều trị và điều trị duy trì.

Sau khi Sintrom đã được dùng hai đến ba lần, sau đó cho đến khi tình trạng đông máu ổn định và trong các giá trị của phạm vi trị liệu, PT phải được đo hàng ngày. Sau giai đoạn này, tần suất kiểm tra có thể lâu hơn dựa trên cơ sở kết quả PT/INR ổn định như thế nào. Khuyến cáo các xét nghiệm máu nên được thực hiện cùng một lúc.

Điều trị duy trì và kiểm tra sự đông máu

Vì có thể có sự khác biệt lớn giữa từng bệnh nhân, nên liều duy trì phải được thiết lập phù hợp với các giá trị PT/INR. PT/INR phải được kiểm tra một cách thường xuyên, ví dụ ít nhất mỗi tháng một lần.

Tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể, bệnh đang mắc phải, chỉ định lâm sàng và mức độ chống đông máu mong muốn, liều duy trì thường từ 1 đến 8 mg mỗi ngày.

Tùy thuộc vào chỉ định lâm sàng và cường độ tối ưu của thuốc chống đông máu hoặc phạm vi điều trị để đạt mục đích chung giá trị INR* từ 2 đến 3.5 (xem bảng dưới đây). Giá trị INR cao hơn lên đến 4.5 có thể được yêu cầu trong vài trường hợp cụ thể.

Chỉ định	INR khuyến cáo
Dự phòng và điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (bao gồm cả thuyên tắc phổi)	2,0 – 3,0
Rung tâm nhĩ	2,0 – 3,0
Sau nhồi máu cơ tim (tăng nguy cơ biến chứng thuyên tắc huyết khối)	2,0 – 3,0
Van tim nhân tạo sinh học	2,0 – 3,0
Dự phòng thứ phát ở bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid	2,0 – 3,0
Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trên liệu pháp thuốc đối kháng vitamin K	2,0 – 3,5
Van tim cơ học	2,0 – 3,5

*PT, phản ánh việc giảm Vitamin K phụ thuộc các yếu tố đông máu VII, X và II, phụ thuộc vào khả năng đáp ứng của thromboplastin được sử dụng cho xét nghiệm PT. Khả năng đáp ứng của thromboplastin tại chỗ tương ứng so với các chế phẩm tham chiếu quốc tế của Tổ chức Y tế Thế giới được phản ánh bởi chỉ số Độ nhạy quốc tế của nó (ISI).

“Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế” (INR) được giới thiệu với mục đích tiêu chuẩn hóa PT. INR là tỷ lệ giữa PT huyết tương chống đông máu của bệnh nhân với PT huyết tương bình thường sử dụng cùng một loại thromboplastin trong cùng một xét nghiệm hệ thống được nâng lên thành lũy thừa của một giá trị được xác định bởi chỉ số Độ nhạy quốc tế.

Ngừng điều trị

Nói chung, sau khi ngừng Sintrom, thường không có nguy cơ hội chứng tăng đông và do đó không cần thiết giảm dần liều lượng. Tuy nhiên, trong một số trường hợp hiếm gặp và một số bệnh nhân có nguy cơ (ví dụ, sau khi bị nhồi máu cơ tim), nên ngừng thuốc dần dần.

Quên liều

Tác dụng chống đông máu của Sintrom kéo dài trong hơn 24 giờ. Nếu một bệnh nhân quên uống một liều Sintrom vào thời gian quy định, nên dùng liều này càng sớm càng tốt trong cùng một ngày. Bệnh nhân không nên dùng liều gấp đôi vào ngày hôm sau để bù cho liều đã quên mà nên liên hệ với bác sĩ của mình.

Chuyển sang Sintrom sau khi điều trị bằng heparin

Tác dụng chống đông máu của Sintrom chỉ xuất hiện sau một thời gian nhất định, vì vậy trong các trường hợp điều trị cụ thể khi cần phải chống đông nhanh, tốt hơn là ưu tiên điều trị ban đầu bằng heparin. Tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng, bệnh nhân có thể được chuyển sang dùng Sintrom cùng lúc với điều trị bằng heparin hoặc dùng sau đó. Để đảm bảo chống đông liên tục, nên tiếp tục kê toa điều trị bằng heparin liều đầy đủ trong ít nhất 4 ngày sau khi bắt đầu dùng Sintrom và tiếp tục điều trị bằng heparin cho đến khi INR giảm xuống nằm trong phạm vi mục tiêu trong ít nhất hai ngày liên tiếp. Trong giai đoạn chuyển đổi, giám sát chặt chẽ chống đông máu là cần thiết.

Tiếp tục điều trị trong nha khoa hoặc phẫu thuật

Ở những bệnh nhân sử dụng Sintrom, những người mà cần phẫu thuật hoặc điều trị xâm lấn, phải đảm bảo theo dõi chặt chẽ tình trạng đông máu. Trong một số trường hợp nhất định, ví dụ, vị trí phẫu thuật có hạn và dễ tiếp cận để có thể thực hiện các biện pháp cầm máu tại chỗ hiệu quả, phẫu thuật nha khoa hoặc phẫu thuật nhỏ có thể được thực hiện cùng với điều trị chống đông máu mà không có rủi ro xuất huyết quá mức. Nếu có kế hoạch đình chỉ điều trị với Sintrom, ngay cả trong một khoảng thời gian ngắn, các rủi ro và lợi ích nên được cân nhắc rất cẩn thận trên cơ sở từng trường hợp cụ thể. Khi bắt đầu điều trị chuyển đổi với thuốc chống đông máu, ví dụ như với heparin, nên đánh giá kỹ lưỡng về nguy cơ tiềm ẩn của bệnh nghẽn mạch huyết khối và xuất huyết.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân mắc bệnh thận

Chống chỉ định sử dụng Sintrom ở những bệnh nhân mắc bệnh thận nặng, do nguy cơ chảy máu cao. Phải hết sức cẩn thận ở những bệnh nhân mắc bệnh thận nhẹ đến trung bình.

Bệnh nhân mắc bệnh gan

Chống chỉ định sử dụng Sintrom ở những bệnh nhân mắc bệnh gan nặng, do nguy cơ chảy máu cao. Phải hết sức cẩn thận ở những bệnh nhân mắc bệnh gan nhẹ đến trung bình.

Trẻ em

Kinh nghiệm còn hạn chế với việc sử dụng thuốc chống đông đường uống ở trẻ em, bao gồm cả acenocoumarol. Nên cẩn thận khi điều trị và kiểm tra thường xuyên chỉ số PT và INR.

Người cao tuổi

Điều trị ở người cao tuổi phải được bắt đầu với liều ban đầu thấp hơn liều khuyến cáo. Cần thận trọng và theo dõi thường xuyên PT/INR.

Cách dùng:

Acenocoumarol thường được uống một lần vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Nuốt cả viên thuốc với một ly nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với acenocoumarol hoặc các dẫn xuất coumarin hoặc với một trong các tá dược của thuốc.
- Phụ nữ mang thai.
- Bệnh nhân không thể phối hợp hoặc không được giám sát (ví dụ, bệnh nhân không được giám sát y tế và già yếu, người nghiện rượu và người bị rối loạn tâm thần).

Chống chỉ định Sintrom trong tất cả các trường hợp trong đó nguy cơ xuất huyết vượt trội hơn so với lợi ích lâm sàng mong muốn, như:

- bệnh lý xuất huyết do cơ địa hoặc rối loạn tạo máu;
- thời gian ngắn trước hoặc sau can thiệp phẫu thuật hệ thần kinh trung ương, cũng như phẫu thuật mắt và phẫu thuật chấn thương tiếp xúc với mô lớn;
- loét dạ dày hoặc xuất huyết đường tiêu hóa, đường niệu sinh dục hoặc hệ hô hấp; xuất huyết não, viêm màng ngoài tim cấp tính, tràn dịch màng ngoài tim, viêm nội tâm mạc do nhiễm trùng;
- tăng huyết áp nặng (do nguy cơ tiềm ẩn),
- bệnh gan hoặc thận nặng (suy gan hoặc thận);
- tăng hoạt động tiêu sợi huyết như trường hợp sau phẫu thuật phổi, tuyến tiền liệt, tử cung, v.v.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy gan

Cần thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng gan bị suy giảm nhẹ và trung bình, do sự suy yếu tổng hợp các yếu tố đông máu, hoặc có thể là rối loạn cơ bản trong chức năng của tiểu cầu.

Suy thận

Cần thận trọng khi dùng Sintrom cho những bệnh nhân bị bệnh thận nhẹ đến trung bình, vì có thể các chất chuyển hóa của Sintrom sẽ tích lũy khi có bệnh thận.

Suy tim

Trong trường hợp suy tim nặng, cần rất thận trọng khi thiết lập liều lượng, vì khả năng kích hoạt hoặc carboxyl hóa các yếu tố đông máu thường bị hạn chế khi có hiện tượng sung huyết gan. Ngược lại, một khi sung huyết gan được chữa khỏi, có thể cần phải tăng liều.

Huyết học

Trong trường hợp thiếu protein C hoặc protein S đã được chứng minh hoặc nghi ngờ (ví dụ, chảy máu bất thường sau chấn thương) thì cần phải thận trọng.

Chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da (Calciphylaxis)

Calciphylaxis là một hội chứng vôi hóa mạch máu và hoại tử da hiếm gặp, thường có thể dẫn đến tử vong cao. Chủ yếu ảnh hưởng đến bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang được điều trị bằng lọc máu, hoặc bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như thiếu protein C hoặc S, tăng phospho máu, tăng calci huyết hoặc giảm albumin huyết.

Các trường hợp calciphylaxis đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng chất đối kháng vitamin K bao gồm Sintrom, ngay cả khi không có bệnh thận. Bất cứ khi nào calciphylaxis được chẩn đoán, một điều trị thích hợp phải được bắt đầu ngay lập tức và phải dùng Sintrom.

Xuất huyết

Sintrom có thể gây xuất huyết nặng hoặc đe dọa tính mạng (bao gồm sốc xuất huyết và sốc giảm thể tích). Các yếu tố nguy cơ của xuất huyết là: mức độ chống đông máu cao (INR > 4.0), tuổi ≥ 65, tiền sử chỉ số INR thay đổi, tiền sử xuất huyết tiêu hóa, tăng huyết áp, bệnh mạch máu não, bệnh tim nghiêm trọng, thiếu máu, chấn thương, bệnh thận, dùng thuốc đồng thời (xem phần Tương tác thuốc). Đối với tất cả các bệnh nhân đang được điều trị, cần phải kiểm tra chỉ số INR thường xuyên. Theo dõi INR thường xuyên hơn có thể có lợi đối với yếu tố có nguy cơ gây xuất huyết cao, điều chỉnh liều cẩn thận để đạt được INR mong muốn và thời gian điều trị ngắn hơn.

Các đối tượng đặc biệt

Ở bệnh nhi và bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi), nên thận trọng và theo dõi PT/INR thường xuyên hơn.

Thận trọng khác

Cần giám sát y tế chặt chẽ trong trường hợp bệnh hoặc tình trạng có thể làm giảm sự gắn kết protein của Sintrom (ví dụ: nhiễm độc giáp, khối u, bệnh thận, nhiễm trùng và viêm).

Các rối loạn ảnh hưởng đến sự hấp thu ở dạ dày-ruột có thể làm thay đổi hoạt tính chống đông máu của Sintrom.

Trong khi điều trị với các thuốc chống đông máu, chống chỉ định tiêm bắp do khả năng gây ra khối máu tụ (bầm tím). Tiêm dưới da và tiêm tĩnh mạch có thể được sử dụng mà không gây ra biến chứng.

Cần thận trọng khi cần rút ngắn PT/INR (thời gian thromboplastin) để chẩn đoán hoặc các thủ thuật điều trị (ví dụ: chụp động mạch, chọc dò tủy sống, tiểu phẫu, nhổ răng, v.v.)

Lactose: Sản phẩm có chứa lactose. Bệnh nhân mắc một số bệnh di truyền hiếm gặp - không dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose - không nên dùng Sintrom.

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

Phụ nữ mang thai

Cũng như các dẫn xuất coumarin khác, Sintrom có liên quan đến các bất thường phôi bẩm sinh. Do đó, Sintrom không được dùng trong khi mang thai. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải sử dụng biện pháp tránh thai trong quá trình điều trị với thuốc.

Phụ nữ cho con bú

Thuốc bài tiết vào sữa mẹ. Tuy nhiên, theo dữ liệu hạn chế hiện có, lượng thuốc bài tiết vào sữa mẹ thấp đến mức không gây ra các tác dụng phụ ở trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, như một biện pháp phòng ngừa, nên cung cấp cho đứa trẻ 1 mg vitamin K1 mỗi tuần để phòng ngừa.

Cần cân nhắc cẩn thận quyết định cho con bú, có thể dựa vào xét nghiệm đông máu và đánh giá tình trạng vitamin K ở trẻ sơ sinh. Phụ nữ đang cho con bú mà điều trị bằng Sintrom cần được theo dõi

cẩn thận để đảm bảo rằng các giá trị PT/INR khuyến nghị không bị vượt quá.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Sintrom không ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, phải luôn khuyên bệnh nhân nên mang theo “nhật ký chống đông máu” bên mình.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Rất nhiều tương tác có thể có giữa coumarin và các loại thuốc khác, những điều liên quan đến lâm sàng được đưa ra dưới đây.

Nhiều trong số này chỉ là các báo cáo riêng lẻ hoặc đã được báo cáo với warfarin thay vì acenocoumarol; tất cả đã được bao gồm. Các cơ chế chính liên quan là rối loạn hấp thu, ức chế hoặc cảm ứng hệ thống enzym chuyển hóa (đặc biệt là CYP2C9) và giảm lượng vitamin K₁ cần thiết cho quá trình carboxyl hóa các yếu tố của phức hợp prothrombin. Một số loại thuốc có thể gây tương tác thông qua nhiều hơn một cơ chế. Mặc dù chỉ có một số phản ứng hạn chế thực sự có liên quan, nhưng tất cả các liệu pháp điều trị đồng thời có thể đi kèm với rủi ro tương tác, do đó cần theo dõi chặt chẽ và kiểm tra thường xuyên về khả năng đông máu (ví dụ, hai lần một tuần) mỗi khi kê đơn thuốc bất kỳ với Sintrom hoặc khi ngừng một thuốc dùng đồng thời.

Tương tác không khuyến cáo sử dụng đồng thời

Các loại thuốc sau đây làm tăng hoạt tính chống đông máu của acenocoumarol và/hoặc làm thay đổi quá trình cầm máu và do đó tăng nguy cơ xuất huyết:

Thuốc thay đổi quá trình cầm máu có thể làm tăng hoạt tính chống đông máu của Sintrom và do đó làm tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, không nên kê đơn Sintrom với các thuốc, bao gồm:

- heparin (kể cả heparin trọng lượng phân tử thấp) (ngoại trừ những trường hợp cần dùng thuốc chống đông nhanh);
- kháng sinh (ví dụ clindamycin);
- thuốc ức chế kết tập tiểu cầu (ví dụ: dipyridamol, clopidogrel), acid salicylic và các dẫn xuất của nó (ví dụ: acetylsalicylic acid, acid para-aminosalicylic, diflunisal);
- clopidogrel, ticlopidin, phenylbutazone hoặc các dẫn xuất pyrazolon khác (ví dụ: sulfinpyrazon) và các thuốc chống viêm không steroid khác (NSAID) bao gồm thuốc ức chế COX-2 (ví dụ: celecoxib), methylprednisolon IV liều cao.

Tăng INR đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng glucosamine và thuốc kháng vitamin K đường uống. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K đường uống nên được theo dõi chặt chẽ tại thời điểm bắt đầu hoặc chấm dứt glucosamine trị liệu.

Nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa tăng lên nếu Sintrom được kê đơn kết hợp với các chất này. Trong trường hợp sử dụng đồng thời không thể tránh khỏi, nên thực hiện các xét nghiệm đông máu thường xuyên hơn.

Tương tác cần xem xét

TRUNG TAM THUỐC

Các thuốc sau có thể tăng cường tác dụng chống đông máu của Sintrom khi dùng đồng thời:

- allopurinol,
- steroid đồng hóa,
- androgen,
- thuốc chống loạn nhịp tim (ví dụ: amiodaron, quinidin),
- các kháng sinh
 - kháng sinh phổ rộng (ví dụ: amoxicillin, co-amoxiclav) macrolide (ví dụ: erythromycin, clarithromycin);
 - cephalosporin thế hệ thứ hai và thứ ba;
 - metronidazol;
 - quinolone (ví dụ: ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin);
 - tetracyclin;
 - neomycin;
 - cloramphenicol.
- các chất dẫn xuất imidazole, kể cả dùng tại chỗ (ví dụ econazol, fluconazol, ketoconazol, miconazol);
- sulfonamid (kể cả co-trimoxazol);
- fibrat (ví dụ: axit clofibric), các chất dẫn xuất và cấu trúc tương tự của nó (ví dụ: fenofibrat, gemfibrozil);
- disulfiram;
- acid etacrynic;
- glucagon;
- thuốc uống trị đái tháo đường (ví dụ glibenclamid);
- sulphonylurea (như tolbutamid và chlorpropamid);
- Thuốc kháng H₂ (ví dụ: cimetidin);
- paracetamol;
- hormon thyroid (bao gồm cả dextrothyroxin);
- sulfinpyrazon;
- statin (ví dụ: atorvastatin, fluvastatin, simvastatin);
- chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (ví dụ: citalopram, fluoxetin, sertraline, paroxetin);
- tamoxifen;
- 5-fluorouracil và các chất tương tự;

11/2018

- tramadol;
- thuốc ức chế bơm proton (ví dụ omeprazol);
- chất kích hoạt plasminogen (ví dụ: urokinas; streptokinase và alteplase);
- chất ức chế thrombin (ví dụ argatroben);
- thuốc kích thích vận động (ví dụ: cisaprid);
- thuốc kháng acid (ví dụ: magie hydroxid);
- viloxazin.
- Chất ức chế CYP2C9 có thể làm tăng tác dụng chống đông máu của acenocoumarol.

Tác dụng chống đông máu có thể bị giảm đi khi dùng đồng thời với các thuốc sau:

- aminoglutethimid;
- thuốc chống ung thư (ví dụ: azathioprine, 6-mercaptopurin);
- thuốc an thần (ví dụ: Phenobarbital);
- carbamazepin;
- cholestyramin;
- griseofulvin;
- thuốc tránh thai đường uống;
- rifampicin;
- Thuốc ức chế protease HIV (ví dụ: ritonavir, nelfinavir);
- thuốc lợi tiểu thiazid;
- Cỏ St. John's/Hypericum perforatum;
- thuốc gây cảm ứng CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP3A4 có thể làm giảm tác dụng chống đông máu của acenocoumarol.

Vitamin E và corticosteroid (ví dụ: methylprednisolone, prednisone) có thể làm giảm tác dụng chống đông máu của coumarin các dẫn xuất.

Tác dụng không thể đoán trước đối với chống đông máu, bao gồm cả tăng và giảm hoạt tính chống đông máu đã được báo cáo với các loại thuốc sau đây:

thuốc ức chế protease (ví dụ: indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).

Ảnh hưởng của acenocoumarol lên các thuốc khác

Trong quá trình điều trị đồng thời với các dẫn xuất hydantoin (chẳng hạn như phenytoin), nồng độ hydantoin trong huyết thanh có thể tăng lên.

Sintrom có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các dẫn xuất sulphonylurea, ví dụ: glibenclamid, glimepirid.

Bệnh nhân đang điều trị bằng Sintrom (đặc biệt là những người bị rối loạn chức năng gan) nên hạn

chế uống rượu, vì không thể dự đoán mức độ nghiêm trọng của bất kỳ tương tác thuốc nào, cũng như không xác định được bất kỳ dấu hiệu ban đầu nào của tương tác đó.

Nên tránh dùng nước ép nam việt quất ở những bệnh nhân dùng Sintrom do về mặt lý thuyết có nguy cơ tăng cường chống đông máu. Tăng cường giám sát y tế và theo dõi INR nên được xem xét đối với bất kỳ bệnh nhân nào dùng Sintrom và thường xuyên uống nước ép nam việt quất. Người ta không biết liệu các sản phẩm nam việt quất khác, chẳng hạn như viên nang hoặc chất cô đặc, cũng có thể tương tác với Sintrom. Do đó, cần thận trọng tương tự với các sản phẩm này.

Tương kỵ:

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tác dụng không mong muốn được xếp theo tần suất xuất hiện:

Hay gặp ($\geq 1 / 10$), thường gặp ($< 1 / 10, \geq 1 / 100$), ít gặp ($< 1 / 100$), $\geq 1 / 1000$), hiếm gặp ($< 1 / 1000$), $\geq 1 / 10\ 000$), rất hiếm ($< 1 / 10\ 000$), bao gồm các báo cáo liên quan.

Xuất huyết ở các cơ quan khác nhau là tác dụng phụ phổ biến nhất liên quan đến Sintrom; sự xuất hiện của nó có liên quan đến liều lượng của thuốc, tuổi của bệnh nhân và bản chất của bệnh hiện có. Tử vong đã được báo cáo. Các vị trí xuất huyết có thể xảy ra bao gồm đường tiêu hóa, não, đường niệu sinh dục, tử cung, gan, túi mật và mắt. Nếu xuất huyết xảy ra ở bệnh nhân có thời gian thromboplastin trong phạm vi điều trị, chẩn đoán điều kiện phải được làm rõ.

Hệ thống miễn dịch

Hiếm gặp: mẫn cảm (ví dụ nổi mề đay, phát ban, viêm da và sốt).

Rối loạn tuần hoàn

Thường gặp: xuất huyết

Rất hiếm: viêm mạch.

Rối loạn tiêu hóa

Hiếm gặp: chán ăn, buồn nôn, nôn.

Rối loạn gan- mật

Rất hiếm: tổn thương gan

Rối loạn da và mô dưới da

Hiếm gặp: rụng tóc phục hồi (rụng tóc).

Rất hiếm: hoại tử da xuất huyết, thường gặp nhất là thiếu hụt protein C bẩm sinh, hoặc protein S.

Chưa rõ: chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da.

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết

Chưa rõ: Thiếu máu (thứ phát sau xuất huyết/chảy máu).

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các biểu hiện lâm sàng của quá liều ít xảy ra khi dùng liều đơn lớn, nhưng có nhiều khả năng hơn sau khi sử dụng kéo dài liều hàng ngày vượt quá liều cần thiết về mặt điều trị.

Nên thông báo cho bác sĩ hoặc nhân viên y tế bất kỳ lượng Sintrom nào được dùng quá liều điều trị.

Triệu chứng

Sự khởi đầu và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng phụ thuộc vào độ nhạy cảm của từng cá nhân với thuốc chống đông đường uống, cũng như mức độ quá liều và thời gian điều trị.

Xuất huyết là đặc điểm nổi bật của quá liều và có thể xảy ra trong vòng 1 đến 5 ngày sau khi uống. Chảy máu mũi, nôn ra máu, ho ra máu, xuất huyết dạ dày-ruột, chảy máu âm đạo, tiểu ra máu (với cơn đau quặn thận), da có thể bị xuất huyết, chảy máu nướu, tụ máu và chảy máu vào khớp hoặc rong kinh.

Các triệu chứng khác bao gồm nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, rối loạn tuần hoàn ngoại vi do mất máu, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy và đau bụng.

Xét nghiệm trong phòng thí nghiệm cho thấy thời gian Quick thấp (hoặc chỉ số INR cao), thời gian tính toán lại kéo dài đáng kể so với thời gian thromboplastin và sự gián đoạn gamma-carboxyl hóa của các yếu tố II, VII, IX và X.

Cách xử trí

Sự cần thiết hoặc mong muốn của việc điều trị bằng cách rửa dạ dày ngoài than hoạt tính và cholestyramin đang còn gây tranh cãi. Lợi ích của các phương pháp điều trị này nên được cân bằng với nguy cơ chảy máu ở mỗi bệnh nhân.

Các biện pháp cấp cứu và hỗ trợ:

Trong trường hợp cấp cứu xuất huyết nặng, các yếu tố đông máu có thể trở lại bình thường bằng cách truyền máu hoặc huyết tương đông lạnh, phức hợp prothrombin đậm đặc hoặc yếu tố tái tổ hợp VIIa có bổ sung vitamin K1.

Thuốc giải độc

Vitamin K1 (Phytomenadion) có khả năng ức chế tác dụng ức chế của Sintrom, trong khoảng thời gian 3-5 giờ, trên gamma-carboxyl hóa gan của các yếu tố đông máu phụ thuộc vào vitamin K.

Trong trường hợp xuất huyết không đáng kể về mặt lâm sàng, chẳng hạn như chảy máu mũi ngắn hoặc khối máu tụ nhỏ bị cô lập, việc giảm hoặc bỏ qua liều Sintrom tạm thời thường hợp lý. Trong trường hợp xuất huyết vừa đến nặng, có thể dùng Vitamin K1 bằng đường uống.

Liều lượng Vitamin K1 vượt quá 5mg có thể gây ra tình trạng đề kháng với liệu pháp chống đông máu tiếp theo trong vài ngày. Nếu dùng thuốc chống đông là cần thiết, heparin có thể được sử dụng tạm thời, mặc dù liệu pháp chống đông đường uống nên được tiếp tục khi đồng thời và ngừng heparin khi đã đạt đến phạm vi điều trị.

Trong trường hợp xuất huyết đe dọa tính mạng, truyền tĩnh mạch huyết tương đông lạnh hoặc máu toàn phần, phức hợp prothrombin đậm đặc hoặc yếu tố tái tổ hợp VIIa bổ sung cùng vitamin



K1 có thể làm mất tác dụng của Sintrom.

Sintrom nên được tiếp tục khi INR nằm trong phạm vi mục tiêu trong trường hợp xuất huyết từ trung bình đến nặng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống đông, kháng vitamin K.

Mã ATC: B01AA07.

Cơ chế tác dụng:

Acenocoumarol là một dẫn xuất coumarin và có chức năng như chất đối kháng vitamin K. Các chất đối kháng vitamin K thể hiện tác dụng chống đông máu thông qua sự ức chế enzym vitamin K-epoxide-reductase, kết quả là làm giảm quá trình gamma-carboxyl hóa của một số phân tử acid glutamic được đặt ở một số vị trí gần điểm cuối của các yếu tố đông máu II (prothrombin), VII, IX và X và của protein C hoặc đồng yếu tố của nó, protein S.

Tác dụng dược lực học

Gamma-carboxyl hóa đóng vai trò quan trọng trong sự tương tác của các yếu tố đông máu với các ion calci. Đông máu không được kích hoạt nếu không có phản ứng này diễn ra.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Tùy thuộc vào liều lượng ban đầu, acenocoumarol kéo dài thời gian prothrombin trong khoảng 36 đến 72 giờ. Sau khi ngừng thuốc, thời gian prothrombin trở lại bình thường trong vòng vài ngày.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Acenocoumarol, là một hỗn hợp racemic của các đồng phân quang học R(+) và S(-).

Sau khi uống, acenocoumarol được hấp thu nhanh chóng và sinh khả dụng đạt 60%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được 1 đến 3 giờ sau khi dùng liều duy nhất 10 mg và giá trị AUC tỷ lệ với liều dùng trong khoảng liều 8 đến 16mg.

Nồng độ trong huyết tương thay đổi đáng kể từ người này sang người khác, điều đó có nghĩa là không thể chứng minh bất kỳ mối tương quan nào giữa nồng độ thuốc trong huyết tương và nồng độ prothrombin một cách rõ ràng.

Phân bố

Thuốc liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là với albumin, khoảng 98%. Thể tích phân bố biểu kiến được tính toán là từ 0,16 đến 0,18 L/kg đối với đồng phân R (+) và từ 0,22 đến 0,34 L/kg đối với đồng phân S (-).

Chuyển hóa

Acenocoumarol được chuyển hóa rộng rãi, quá trình hydroxyl hóa 6 và 7 của cả hai chất đồng phân đối ảnh của acenocoumarol là chất chuyển hóa chủ yếu và cytochrom P450 2C9 là chất xúc tác chính cho sự hình thành của bốn chất chuyển hóa này. Các enzym khác tham gia vào quá trình

0184
Đ NG
Ổ PH
IC P
HA
IÊN-

chuyển hóa của (R)-acenocoumarol là CYP1A2 và CYP2C19. Hai chất chuyển hóa carbinol khác nhau được hình thành bằng cách giảm nhóm keto. Giảm nhóm nitro tạo một chất chuyển hóa amin, không một chất nào trong số các chất chuyển hóa này góp phần vào hoạt động chống đông máu của Acenocoumarol ở người, nhưng tất cả chúng đều hoạt động trong mô hình động vật. Tính biến đổi di truyền liên quan đến CYP2C9 chiếm 14% tính biến đổi giữa các cá nhân trong tác dụng dược lực học của acenocoumarol.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương là từ 8 đến 11 giờ. Sau khi uống, độ thanh thải biểu kiến trong huyết tương là 3,65 l/phút. Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của đồng phân R (+) của aceocoumarol thấp hơn so với độ thanh thải huyết tương của đồng phân S (-) trong khi đồng phân R (+) có tác dụng chống đông máu rõ rệt hơn so với đồng phân S (-).

29% được bài tiết qua phân và 60% qua nước tiểu, với ít hơn 0,2% liều dùng bài tiết qua thận ở dạng không đổi

Dược động học của các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ acenocoumarol trong huyết tương cao hơn ở người trên 70 tuổi so với người trẻ tuổi, sau khi dùng cùng một liều.

Bệnh nhân suy thận

Không có dữ liệu lâm sàng của acenocoumarol ở những bệnh nhân suy thận. Trên cơ sở bài tiết của acenocoumarol qua thận, sự tích tụ của các chất chuyển hóa khi mà chức năng thận bị suy giảm là không thể loại trừ. Vì lý do này, acenocoumarol chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh thận nặng. Và do đó cần sử dụng thuốc thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh thận nhẹ đến trung bình.

Bệnh nhân suy gan

Không có dữ liệu lâm sàng của acenocoumarol ở những bệnh suy gan. Trên cơ sở chuyển hóa acenocoumarol và có thể giảm hoạt động enzym của CYP2C9, CYP1A2 và CYP3A4, có thể dẫn đến giảm độ thanh thải. Vì lý do này, acenocoumarol chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan nặng. Và do đó cần sử dụng thuốc thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh gan nhẹ đến trung bình.

Chủng tộc

Biểu hiện của hệ thống enzym CYP2C9 là đa hình và tần suất xuất hiện có thể khác nhau. Ở người da trắng, CYP2C9* 2 và CYP2C9* 3 được tìm thấy tương ứng trong 12% và 8%. Thanh thải của S-acenocoumarol chủ yếu ở những bệnh nhân biểu hiện một biến thể hoặc một số biến thể của allele CYP2C9. So với người da trắng, chúng ta có thể quan sát tần số allele thấp hơn rõ rệt ở người châu Phi, tương ứng 1-4% và 0,5-2,3% đối với CYP2C9* 2 và CYP2C9* 3. So với người da trắng, người Nhật Bản cũng có tần số allele thấp hơn 0,1% đối với CYP2C9* 2 và thấp hơn 1-6% đối với CYP2C9* 3.

Liều duy trì của acenocoumarol phụ thuộc vào kiểu gen của bệnh nhân.

Thông tin chi tiết về liều duy trì trung bình và trung bình dựa trên kiểu gen CYP2C9 được đưa ra

trong bảng dưới đây:

Kiểu gen	N	Liều trung bình (mean) (mg/tuần)	SD	Liều trung bình (median) (mg/tuần)	Khoảng
CYP2C9*1	169	17.1	8.7	15.8	2.3 - 61
CYP2C9*2	90	14.4	6.3	13.5	3.5 – 37.5
CYP2C9*3	48	11.0	5.1	10.5	2.3 - 22

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 vỉ x 20 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất.

SẢN XUẤT BỞI:

Rovi Pharma Industrial Services, S.A

Địa chỉ: Via Complutense, 140 28805 Alcalá de Henares Madrid, Tây Ban Nha

