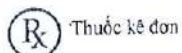


TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén A.T WARFARIN



Viên nén A.T WARFARIN 1 mg

Viên nén A.T WARFARIN 5 mg

ĐỂ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SĨ
KHÔNG SỬ DỤNG THUỐC QUẢ HẠN DÙNG GHI TRÊN NHÃN
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

THÀNH PHẦN:

	A.T WARFARIN 1 mg	A.T WARFARIN 5 mg
Hoạt chất	Warfarin sodium 1 mg (dưới dạng Warfarin sodium clathrate)	Warfarin sodium 5 mg (dưới dạng Warfarin sodium clathrate)
Tá dược	Vừa đủ 1 viên. (Tinh bột ngô, Lactose monohydrate DC, Microcrystalline cellulose 102, Sodium starch glycolate, Iron oxide brown, Magnesium stearate)	Vừa đủ 1 viên. (Tinh bột ngô, Lactose monohydrate DC, Microcrystalline cellulose 102, Sodium starch glycolate, Erythrosine lake, Magnesium stearate)

DẠNG BÀO CHẾ:

	A.T WARFARIN 1 mg	A.T WARFARIN 5 mg
Dạng bào chế	Viên nén	Viên nén
Mô tả sản phẩm	Viên nén tròn màu nâu	Viên nén tròn màu hồng

CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh tim dễ gây nghẽn mạch: Dự phòng các biến chứng huyết khối nghẽn mạch do rung nhĩ (kéo dài hoặc kịch phát), bệnh van hai lá (kèm rung nhĩ), van nhân tạo (nhất là van nhân tạo thể hệ đầu hoặc van cơ học).
- Nhồi máu cơ tim.
- Dự phòng các biến chứng huyết khối nghẽn mạch do nhồi máu cơ tim biến chứng: Huyết khối nội tâm mạc, loạn năng thất trái nặng, loạn vận động thất trái gây tắc mạch, tiếp nối heparin.
- Dự phòng nhồi máu cơ tim tái phát, trong trường hợp không dung nạp aspirin.
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi cũng như dự phòng tái phát, tiếp nối heparin.
- Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và nghẽn mạch phổi trong phẫu thuật khớp háng.
- Dự phòng cục máu đông trong cathete.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

- Liều lượng warfarin phải được xác định cho từng người bệnh dựa vào INR (Tỷ số chuẩn hóa quốc tế) được khuyến cáo cho từng chỉ định điều trị gọi là liều cân bằng. Trong đa số trường hợp, INR đích cần tìm là 2,5 (nằm giữa 2 và 3).
- Liều đầu tiên, bao giờ cũng là liều thăm dò, phải hết sức gần liều cân bằng dựa theo INR được khuyến cáo cho từng chỉ định điều trị. Liều bắt đầu thông thường là 5 mg, điều chỉnh theo kết quả INR. Không dùng liều tấn công. Đối với người đặc biệt có nguy cơ chảy máu (cân nặng dưới 50 kg, cao tuổi, suy gan), liều đầu tiên thông thường còn thấp hơn.
- Trong khi điều trị bằng warfarin, nhất thiết phải theo dõi INR. Liều cân bằng được xác định bằng điều chỉnh liều ban đầu theo INR. Mỗi lần điều chỉnh, tăng giảm 1 mg.
- *Người cao tuổi:* Liều đầu tiên phải rất thấp. Liều cân bằng trung bình ở người cao tuổi thấp hơn liều cân bằng ở người trẻ tuổi, thường bằng 1/2 – 3/4 liều.
- *Trẻ em:* Kinh nghiệm dùng thuốc chống đông máu ở trẻ em còn hạn chế. Nếu có thể, tránh dùng warfarin cho trẻ dưới 1 tháng tuổi. Thuốc phải được dùng do các bác sĩ có kinh nghiệm. Liều cân bằng trung bình để có INR giữa 2 và 3 phụ thuộc vào cả tuổi lẫn cân nặng.
Ở trẻ em dưới 3 tuổi và nhất là trước 12 tháng tuổi, liều trung bình được dùng cao hơn và thay đổi nhiều từ trẻ này sang trẻ khác so với trẻ nhiều tuổi hơn.



Liều dùng cho trẻ em chưa được thiết lập, liều khuyến cáo sau đây để có INR giữa 2 và 3 chỉ có tính chất hướng dẫn:

Liều ban đầu: 0,20 mg/kg/ngày, trong 2 ngày đầu đối với trẻ em < 12 tháng tuổi, 12 tháng tuổi – 10 tuổi và 11 tuổi – 18 tuổi.

Liều cân bằng trung bình: 0,32 mg/kg/ngày cho trẻ em < 12 tháng tuổi; trẻ từ 12 tháng tuổi – 10 tuổi; không có dữ liệu; 0,09 mg/kg/ngày cho trẻ từ 11 tuổi – 18 tuổi.

Số lần dùng thuốc trong ngày: 1 hoặc 2 lần mỗi ngày, theo dõi INR để điều chỉnh liều hàng ngày được thực hiện theo như người lớn. Một khi đã đạt được INR đích, khoảng cách giữa hai INR không được vượt quá 15 ngày. Ở trẻ em, những thay đổi trong chế độ ăn, tương tác thuốc, nhiễm khuẩn gian phát làm INR biến đổi rất nhiều. Ở trẻ dưới 3 tuổi, phải kể đến tính chất thay đổi nhiều của INR và những khó khăn khi dùng thuốc (như nôn chớ, trào ngược, kiểm tra dùng thuốc, lấy máu xét nghiệm nhiều lần).

- **Tiếp nối liệu pháp heparin:** Do tác dụng của warfarin chậm, nên phải duy trì heparin với liều không thay đổi suốt thời kỳ cần thiết, nghĩa là cho tới khi INR nằm trong vùng điều trị tìm kiếm trong 2 ngày liền. Trong trường hợp giảm tiêu cầu do heparin, không nên cho sớm warfarin ngay sau khi ngừng heparin vì có nguy cơ tăng đông máu do giảm sớm protein S (chống đông máu). Các thuốc kháng vitamin K chỉ chỉ định sau khi cho các kháng thrombin (danaparoid hoặc hirudin).

Cách dùng:

- Thuốc dùng để uống.
- Hàng ngày phải uống thuốc đúng giờ quy định, ngày uống một lần và nên uống vào buổi chiều để có thể thay đổi liều lượng càng sớm càng tốt sau khi có kết quả INR.
- Nếu quên uống, liều quên phải uống ngay trong cùng ngày, càng sớm càng tốt. Không được uống hai liều vào ngày hôm sau để bù cho liều quên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với warfarin hoặc với các dẫn chất khác của coumarin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tình trạng dễ xuất huyết (như chảy máu ở đường tiêu hóa, hô hấp hoặc tiết niệu sinh dục; phình mạch; xuất huyết não; sau khi chọc tủy sống và các thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị khác có khả năng gây chảy máu nặng; tiền sử tạng xuất huyết); mới phẫu thuật ở mắt hoặc hệ thần kinh trung ương; gây tê phong bế lớn ở vùng thất lưng hoặc phẫu thuật lớn.
- Trong vòng 72 giờ sau cuộc phẫu thuật lớn có nguy cơ chảy máu nghiêm trọng.
- Tăng huyết áp ác tính hoặc chưa kiểm soát được.
- Viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng tim, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp.
- Tiền sử bị hoại tử do warfarin.
- Người bệnh không tuân thủ dùng thuốc.
- Nghiện rượu.
- Tiền sử dễ bị ngã, người bệnh cao tuổi, tâm thần, không kiểm soát được.
- Suy gan nặng.
- Tiền sản giật/sản giật; dọa sảy thai, mang thai (3 tháng đầu và 3 tháng cuối thai kì, trừ người bệnh mang van nhân tạo cơ học).
- Trong vòng 48 giờ sau sinh.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

- Trước khi quyết định điều trị bằng warfarin, phải đặc biệt chú ý đến nhận thức của người bệnh vì có những ràng buộc phải thực hiện khi điều trị, như phải tuân thủ uống thuốc đều đặn, đúng giờ, không được quên; phải thực hiện đều đặn xét nghiệm về máu (INR), phải cảnh giác đối với các thuốc phối hợp có thể làm mất cân bằng điều trị. Phải có sổ theo dõi cho người bệnh.
- Phải đặc biệt theo dõi những tháng đầu điều trị, nhất là thời gian mới xuất viện về nhà, vì nguy cơ chảy máu cao.
- Trong khi đang điều trị thấy có chảy máu, cần loại trừ quá liều bằng cách làm INR.
- Phải rất thận trọng đối với người cao tuổi vì thường có nhiều bệnh kết hợp nên thường dùng nhiều thuốc kết hợp, dễ ngã, dễ quên liều và uống nhầm liều. Nguy cơ quá liều, đặc biệt lúc đầu điều trị, phải đặc biệt theo dõi.
- Trong trường hợp suy thận nặng, tránh dùng. Nếu dùng, liều đầu tiên phải cho thấp hơn và theo dõi INR nhiều lần hơn. Liều cũng phải điều chỉnh phù hợp và tăng cường theo dõi khi bị suy gan, giảm protein huyết hoặc mắc thêm nhiễm khuẩn.
- Trong trường hợp phẫu thuật hay làm thủ thuật, tùy theo nguy cơ của bản thân huyết khối và nguy cơ xuất huyết, cần cân nhắc vẫn tiếp tục dùng thuốc chống đông và duy trì INR trong vùng điều trị thường ngày (2 – 3) và cầm máu tại chỗ hoặc tạm ngừng thuốc chống đông 3 – 4 ngày trước can thiệp, kèm theo dõi INR. Can thiệp khi INR < 1,5 và sau đó cho điều trị lại warfarin trong thời kỳ hậu phẫu và có thể dùng heparin mỗi khi INR < 2.

13/11/2018

- Trong trường hợp phải phẫu thuật bụng cấp cứu, ngay cả phẫu thuật chỉnh hình, hoặc INR mong muốn vẫn cao hơn 2 tối hôm trước khi can thiệp, cho một liều nhỏ vitamin K₁ (1 mg uống, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch) cho phép ngay ngày hôm sau có được INR < 1,8. Trong trường hợp cấp cứu cần phải can thiệp rất nhanh, dùng dung dịch đậm đặc yếu tố phụ thuộc vitamin K (Kaskadil).
- Trong một số trường hợp có nguy cơ huyết khối cao, chẳng hạn trường hợp tai biến huyết khối dưới một tháng, cho ngừng warfarin và theo dõi INR và cho heparin tĩnh mạch hoặc dưới da ngay khi INR < 2. Can thiệp có thể thực hiện sau khi ngừng heparin. Sau can thiệp lại cho rất nhanh trở lại heparin tĩnh mạch và kéo dài cho tới khi dùng warfarin đạt được INR > 2.
- Trong trường hợp thiếu hụt bẩm sinh đã biết về protein C hoặc S, dùng warfarin bao giờ cũng phải dùng heparin hỗ trợ và trong trường hợp thiếu nhiều protein C (< 20%), truyền dung dịch đậm đặc protein C.
- Cung cấp vitamin K trong chế độ ăn phải đều đặn để không làm rối loạn cân bằng của INR. Một số thức ăn giàu vitamin K như: gan, bông cải xanh, rau lá xanh, cà chua, rau diếp, cải bắp.
- Những bệnh nhân bị loét dạ dày thể hoạt động, có nguy cơ chảy máu cao cần phải thận trọng khi dùng warfarin. Những bệnh nhân này nên được kiểm tra thường xuyên và cần được thông báo về cách nhận biết và xử trí trong trường hợp có chảy máu.
- Chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da (calciophylaxis) là hội chứng rất hiếm gặp nhưng tỉ lệ tử vong cao. Tình trạng này thường được phát hiện ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đã biết như bệnh thận giai đoạn cuối khi lọc máu, thiếu protein C hoặc S, tăng phospho máu, tăng calci máu hoặc hạ glucose máu. Cũng có một số báo cáo ghi nhận tình trạng trên ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nếu được chẩn đoán chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da, nên bắt đầu điều trị phù hợp và xem xét ngừng sử dụng warfarin.
- Mức độ chuyển hóa của warfarin phụ thuộc vào tình trạng của tuyến giáp. Do đó, những bệnh nhân bị cường giáp nên được theo dõi chặt chẽ khi điều trị bằng warfarin.
- Những trường hợp sau có thể làm tăng tác dụng của warfarin, cần xem xét giảm liều: Giảm cân, bệnh cấp tính, ngưng hút thuốc.
- Những trường hợp sau có thể làm giảm tác dụng của warfarin, cần xem xét tăng liều: Tăng cân, bệnh tiêu chảy, nôn.

Cảnh báo tá dược: Thuốc này có chứa lactose, nếu bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, không dung nạp fructose, thiếu hụt lactase Lapp, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase, hãy hỏi ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai:

Warfarin thường chống chỉ định dùng khi mang thai. Warfarin và các chất chống đông máu thuộc nhóm coumarin qua được hàng rào nhau thai và gây loạn dưỡng sụn xương có chấm vôi, chảy máu và thai chết lưu. Warfarin còn làm tăng nguy cơ xuất huyết ở người mẹ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Có nhiều chứng cứ cho thấy warfarin chỉ gây bệnh cho phôi khi dùng giữa tuần 6 – 12 thai kỳ và thuốc có thể không gây bệnh cho phôi nếu tránh dùng warfarin trong 6 tuần đầu thai kỳ. Warfarin được khuyến tránh dùng trong các tuần 6 – 12 thai kỳ và gần thời gian đủ tháng (để tránh chống đông máu ở thai nhi). Người bệnh nữ phải cho bác sĩ biết có dự định mang thai hay không. Nếu mang thai trong khi đang dùng warfarin, phải biết có nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Nếu phụ nữ uống thuốc chống đông máu lâu dài vẫn muốn có thai, có 2 lựa chọn: 1/ làm test có thai thường xuyên, nếu thấy có thai, thay thế bằng heparin không phân đoạn hoặc heparin có trọng lượng phân tử thấp. 2/ thay thế warfarin bằng heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp trước khi có thai. Lựa chọn thứ nhất thường được ưa dùng vì thuận tiện và cũng tỏ ra an toàn. Lựa chọn thứ hai an toàn hơn đối với thai nhi nhưng người mẹ phải tăng thời gian tiếp xúc với heparin và do đó tăng nguy cơ bị loãng xương do heparin.

Phụ nữ cho con bú:

Warfarin được bài tiết qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Tuy nhiên, ở liều điều trị của warfarin, không có tác dụng đối với trẻ bú mẹ. Do đó, warfarin có thể được sử dụng trong thời gian cho con bú.

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

Thuốc không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

- Các thuốc có khả năng tương tác với các thuốc kháng vitamin K rất nhiều. Nếu bắt đầu một điều trị khác hoặc thay đổi hoặc loại bỏ điều trị, cần thiết phải kiểm tra INR 3 – 4 ngày sau mỗi lần thay đổi.
- Chống chỉ định phối hợp:

Acid acetylsalicylic (aspirin liều cao) đường toàn thân: Tăng tác dụng thuốc chống đông máu và có nguy cơ chảy máu (ức chế kết tập tiểu cầu và với liều cao, đẩy thuốc chống đông máu ra khỏi mối liên kết với protein huyết tương).

Thuốc chống viêm không steroid pyrazol: Tăng nguy cơ chảy máu do thuốc uống chống đông máu (ức chế chức năng tiểu cầu và kích ứng niêm mạc dạ dày tá tràng do các thuốc chống viêm không steroid).

05/71

ÔNG
Ổ PI
QC I
I TE

TR+

Miconazol (đường toàn thân và gel bôi miệng): Chảy máu không nhìn thấy đôi khi có thể trở thành nặng. Cơ chế: Tăng dạng tự do lưu hành trong máu và ức chế chuyển hóa thuốc uống chống đông máu.

Millepertuis (đường uống, chất kích thích enzym): Giảm nồng độ thuốc uống chống đông máu trong huyết tương, có nguy cơ giảm hiệu quả, thậm chí mất tác dụng, hậu quả đôi khi nặng (tai biến huyết khối). Trong trường hợp kết hợp tình cờ, không ngừng đột ngột millepertuis nhưng kiểm tra INR trước và sau khi ngừng millepertuis.

Tamoxifen: Nguy cơ tăng tác dụng chống đông máu và nguy cơ chảy máu.

- Tác dụng của warfarin có thể tăng lên khi dùng với: Acetaminophen, allopurinol, amiodaron, amitriptylin/nortriptylin, androgen steroid làm đồng hóa, atanazavir, azapropazon, bezafibrat, cefamandol, clorat hydrat, cloramphenicol, cimetidin, clofibrat, co-trimoxazol, danazol, dextropropoxyphen, dextrothyroxin, dipyridamol, erythromycin, feprazon, glucagon, latamoxef, metronidazol, miconazol, neomycin, oxyphenbutazon, phenformin, phenylbutazon, phenylramidol, quinidin, salicylat, sulfonamid (ví dụ: Sulfaphenazol, sulfapyrazon), tamoxifen, tolbutamid và triclofos, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, urokinase, vitamin E, vắc xin cúm, capecitabine, erlotinib, disulfiram, thuốc kháng nấm azole (ketoconazole, fluconazole...), omeprazole, propafenone, methylphenidate.
- Tác dụng của warfarin có thể tăng lên hoặc giảm đi bởi: ACTH, corticoid.
- Tác dụng của warfarin có thể giảm khi dùng với rượu (nghiện rượu), aminoglutethimid, barbiturat, carbamazepin, ethchlorvynol, glutethimid, griseofulvin, dicloralphenazon, methaqualon, primidon, rifampicin, thuốc ngừa thai loại uống chứa estrogen, spironolacton, cholestyamine, sucralfat, vitamin K, darunavir, dicloxacilin, lopinavir, mercaptopurin, nafcillin, ritonavir, azathioprine, phenyltoin.
- Các kháng sinh phổ rộng có thể làm tăng tác dụng của warfarin do làm giảm hệ vi khuẩn đường ruột sản xuất vitamin K. Tương tự, orlistat có thể làm giảm sự hấp thu của vitamin K.
- Một số thực phẩm giàu vitamin K như gan, bông cải xanh, rau lá xanh, cà chua, rau diếp, cải bắp. Nhưng thay đổi đột ngột trong chế độ ăn uống có thể có khả năng ảnh hưởng đến việc kiểm soát chống đông máu. Bệnh nhân cần được tư vấn để cung cấp vitamin K trong chế độ ăn phải đều đặn để không làm rối loạn cân bằng của INR.
- Các chế phẩm thảo dược có chứa St John's Wort (*Hypericum perforatum*) không được sử dụng cùng với warfarin do có khả năng giảm nồng độ trong huyết tương và giảm tác dụng lâm sàng của warfarin.
- Các báo cáo trên những ca riêng lẻ cho thấy có thể có sự tương tác có giữa warfarin và nước ép nam việt quất, trong hầu hết các trường hợp dẫn đến sự gia tăng chỉ số INR hoặc gây chảy máu. Bệnh nhân nên được khuyến đề tránh sử dụng các sản phẩm nam việt quất đồng thời với warfarin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các phản ứng bất lợi trong quá trình điều trị thuốc được trình bày trong bảng dưới đây:

Hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Sốt
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Quá mẫn
Rối loạn hệ thần kinh	Xuất hiện não, xuất huyết dưới màng cứng
Rối loạn mạch máu	Xuất huyết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất	Tràn máu màng phổi, chảy máu cam
Rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết trực tràng, viêm tụy, tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa
Rối loạn gan mật	Vàng da, rối loạn chức năng gan
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban, rụng tóc, ban xuất huyết, hoại tử da
Rối loạn thận và tiết niệu	Đi tiểu ra máu
Các rối loạn khác	Hematocrit giảm không giải thích được; huyết sắc tố giảm

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Xử trí quá liều trong khi điều trị warfarin, phải dựa vào thời gian bán thải của từng biệt dược, chỉ định (đặc biệt trường hợp van tim cơ học, tránh điều trị nhanh quá) và các đặc điểm riêng của người bệnh (tuổi, nguy cơ chảy máu...). Các biện pháp xử lý phải từ từ để tránh nguy cơ huyết khối.

Xử lý phụ thuộc vào INR và các dấu hiệu chảy máu nếu có:

- Nếu INR trên ngưỡng điều trị nhưng dưới 5 và nếu người bệnh không xuất huyết hoặc không cần phải can thiệp nhanh trước khi phẫu thuật: Bỏ liều sau. Ngay khi đạt được INR mục tiêu, dùng lại warfarin với liều thấp hơn. Nếu INR rất gần với INR mục tiêu, giảm trực tiếp liều hàng ngày, không bỏ thuốc.

- Nếu $5 < \text{INR} < 9$ và người bệnh không có dấu hiệu xuất huyết hoặc xuất huyết rất ít (chảy máu lợi, mũi bị kích thích): Nếu không có yếu tố nguy cơ chảy máu, bỏ 1 hoặc 2 lần thuốc, đo INR nhiều lần hơn và cho uống lại liều thấp hơn ngay khi đạt được INR mục tiêu. Nhưng nếu người bệnh có các nguy cơ xuất huyết khác, bỏ 1 lần thuốc và cho dùng vitamin K: uống 1 – 2,5 mg hoặc truyền tĩnh mạch chậm 0,5 – 1 mg trong 1 giờ.
- Nếu $\text{INR} > 9$, không xuất huyết, bỏ 1 lần thuốc và cho dùng vitamin K: uống 3 – 5 mg hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ, như vậy cho phép làm giảm INR trong 24 – 48 giờ, sau đó cho dùng lại warfarin với liều thấp hơn. Theo dõi thường xuyên INR và nếu cần lại cho dùng vitamin K.
- Nếu cần phải điều trị nhanh chóng trường hợp xuất huyết nặng hoặc quá liều nặng warfarin (ví dụ $\text{INR} > 20$), tiêm tĩnh mạch chậm vitamin K một liều 10 mg, tùy theo tính chất cấp cứu có thể kết hợp với huyết tương tươi đông lạnh hoặc với dung dịch đậm đặc yếu tố phụ thuộc vitamin K (Kaskadil). Vitamin K có thể cho lặp lại cách nhau 12 giờ.
- Sau điều trị bằng vitamin K liều cao, phải mất một thời gian để warfarin có tác dụng trở lại. Nếu cần phải điều trị warfarin lại, phải tính đến giai đoạn chuyển tiếp bằng heparin.
- Nếu ngộ độc ngẫu nhiên ngoài điều trị warfarin, mức độ ngộ độc phải được đánh giá dựa vào mức INR và có biến chứng xuất huyết không. INR phải được thực hiện nhiều ngày liên tiếp (2 – 5 ngày), phải tính đến thời gian bán thải kéo dài do warfarin được hấp thu. Ngay khi INR thay đổi, vitamin K có thể điều chỉnh tác dụng chống đông máu.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ:

Dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K.

Mã ATC: B01AA03

Warfarin natri là thuốc chống đông máu nhóm coumarin, tác dụng gián tiếp, dễ tan trong nước, do vậy có thể dùng tiêm hoặc uống.

Warfarin ngăn cản tổng hợp một số yếu tố đông máu ở gan gồm có yếu tố II (prothrombin), VII (proconvertin), IX (yếu tố Christmas hoặc thành phần thromboplastin huyết tương) và X (yếu tố Stuart – Prower) bằng cách ức chế tái sinh vitamin K khử, chất này cần thiết để gamma-carboxyl hóa một số phần còn lại của acid glutamic trong protein tiền thân của các yếu tố đông máu này. Không có vitamin K khử, carboxyl hóa các phần còn lại của acid glutamic ở các yếu tố đông máu II, VII, IX và X không thể tiến hành được và các protein này không thể trở thành các yếu tố đông máu có hoạt tính được.

Warfarin cũng ức chế các protein C và S chống đông máu. Không giống heparin, warfarin không có tác dụng chống đông máu *in vitro*.

Sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin, nồng độ trong máu của yếu tố VII hoạt động (thời gian bán thải huyết tương 4 – 7 giờ) bị ức chế đầu tiên, tiếp theo là yếu tố IX (thời gian bán thải huyết tương 20 – 24 giờ) và X (thời gian bán thải huyết tương 48 – 72 giờ) và cuối cùng là yếu tố II (thời gian bán thải huyết tương 60 giờ hoặc lâu hơn). Khi ngừng liệu pháp warfarin hoặc cho vitamin K₁, nồng độ trong máu của các yếu tố đông máu hoạt động phụ thuộc vitamin K trở lại nồng độ trước khi điều trị.

Liệu pháp warfarin ngăn cản hình thành cục máu đông khi có ứ trệ và có thể ngăn cục máu đông lan rộng. Thuốc không có tác dụng trực tiếp trên cục máu đông đã hình thành và không có hoặc có rất ít tác dụng đến bệnh sinh của cục huyết khối động mạch do tương tác giữa tiểu cầu và thành mạch bất thường. Vì warfarin tác động đến tổng hợp các yếu tố đông máu liên quan đến cả hai hệ thống đông máu nội và ngoại sinh, nên thuốc đã kéo dài thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin một phần được hoạt hóa (aPTT).

Dược động học:

Hấp thu:

Warfarin natri hấp thu nhanh và rất nhiều ở đường tiêu hóa, nhưng tỷ lệ hấp thu thay đổi rất nhiều giữa các cá thể. Hấp thu warfarin uống phụ thuộc vào tốc độ hòa tan. Tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc có thể thay đổi giữa các viên nén bán trên thị trường. Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu, nhưng không làm giảm mức độ hấp thu. Warfarin cũng hấp thu qua da và nhiễm độc nặng đã xảy ra khi tiếp xúc nhiều lần với thuốc diệt chuột chứa warfarin.

Nồng độ đỉnh warfarin trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ; ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh đạt được 90 phút sau khi uống. Tuy nhiên, nồng độ warfarin trong huyết tương không nhất thiết liên quan đến tác dụng chống huyết khối và không giúp ích gì trong điều chỉnh liều lượng chống đông máu. Sau khi uống đủ liều warfarin, thuốc tác dụng sớm đến tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (trong vòng 24 giờ) làm giảm các yếu tố này trước khi thuốc có tác dụng điều trị rõ ràng. Tác dụng chống huyết khối có thể chưa có cho tới 2 – 7 ngày sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin. Tương tự như vậy, khi ngừng warfarin, có một thời gian tiềm tàng cho tới khi nồng độ trong máu của các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K trở lại bình thường. Warfarin uống, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch đều bắt đầu tác dụng chống huyết khối giống nhau. Liều warfarin cho vượt quá liều cần thiết để tác động đến tổng hợp yếu tố IX và X không làm tác dụng nhanh hơn nhưng có thể kéo dài thời gian tác dụng sau khi ngừng thuốc.

103
Y
N
M
ÊN
CHI

Phân bố:

99% warfarin gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Nghiên cứu trên động vật cho thấy ngoài gan, thuốc được phân bố vào phổi, lách và thận. Warfarin qua nhau thai và nồng độ thuốc trong huyết tương bào thai có thể bằng nồng độ thuốc trong huyết tương mẹ. Ở người, số liệu còn ít, cho thấy thuốc không vào sữa mẹ.

Chuyển hóa, đào thải:

Thời gian bán thải hữu hiệu khỏi huyết tương của warfarin trung bình khoảng 40 giờ nhưng thay đổi rất lớn giữa các cá thể (dao động: 20 – 60 giờ) và thường không phụ thuộc vào liều. Warfarin được dùng dưới dạng hỗn hợp racemic (triệt quang). R- và S- warfarin được chuyển hóa ở gan. S-warfarin tác dụng mạnh hơn và được chuyển hóa nhanh hơn R-warfarin chủ yếu thông qua CYP2C9 thành các chất chuyển hóa không hoạt tính hoặc có rất ít hoạt tính. CYP2C9 có tính đa dạng về di truyền. Các isoenzym CYP khác tham gia vào chuyển hóa gồm có CYP2C8, CYP2C18, CYP2C19, CYP1A2, và CYP3A4. Mức độ hoạt tính của CYP2C9 phụ thuộc vào di truyền và thay đổi tùy theo từng người. Người bệnh đồng hợp tử với alen CYP2C9*1 (khoảng 80% người da trắng) có hoạt tính enzym bình thường (nghĩa là người có chuyển hóa mạnh) và các phác đồ điều trị chuẩn phù hợp với loại người này. Khoảng 11 hoặc 7% người da trắng có alen CYP2C9*2 thuộc loại người có chuyển hóa trung gian hoặc có alen CYP2C9*3 thuộc loại người có chuyển hóa warfarin kém. Thành thái của S-warfarin, một dạng thuốc có tác dụng mạnh, bị giảm ở những người này. Do đó, những người bệnh này có tăng nguy cơ chảy máu và chống đông máu quá mức (nghĩa là INR vượt 3) và đòi hỏi phải dùng warfarin liều thấp hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Alen CYP2C9*2 và CYP2C9*3 làm giảm chuyển hóa của warfarin khoảng 30 – 50 và 90%, tương ứng. Tới 92% liều uống tìm thấy trong nước tiểu. Rất ít warfarin không biến đổi được bài xuất trong nước tiểu mà chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không hoặc rất ít hoạt tính. Warfarin qua nhau thai.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3, 6, 10 vi x 10 viên.

Chai 30, 60, 100 viên.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản xuất tại nhà máy:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh



TP. Hồ Chí Minh, ngày 16 tháng 05 năm 2019

GIÁM ĐỐC NHÀ MÁY



ThS. DS. Nguyễn Trung Hiếu