

# R<sub>x</sub> HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

THUỐC BÀN THEO ĐƠN

## VIÊN NÉN

# ACENOCOUMAROL 4

## Acenocoumarol 4 mg

**THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nén chứa:

Acenocoumarol ..... 4,00 mg

Tà được vữa đỏ 1 viên nén. (Lactose, Hypromellose; Tinh bột ngô; Colloidal silicon dioxide; Magnesi stearat; Talc).

### ĐƯỢC LỰC HỌC:

Acenocoumarol là thuốc uống chống đông.

Acenocoumarol là thuốc kháng vitamin K chống đông máu gián tiếp. Vitamin K dạng khô 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 thường tủa của mô bị thiếu máu cục bộ.

### ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

**Hấp thu:**

Acenocoumarol là hỗn hợp racemic của đồng phân đối hình quang học R(+) và S(-).

Acenocoumarol hấp thu nhanh sau khi uống; ít nhất 60% liều dùng hiện diện trong hệ tuần hoàn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1-3 giờ dùng đơn liều 10mg và giá trị AUC tỉ lệ thuận với liều dùng trong khoảng 8-16mg.

Không có sự tương quan giữa nồng độ trong huyết tương của acenocoumarol và mức prothrombin rõ ràng có thể được thiết lập, do sai biệt nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các bệnh nhân.

### Phân bố:

Hơn 98% acenocoumarol gắn kết với protein, chủ yếu với albumin. Thể tích phân bố 0.16-0.18 L/kg cho đối hình R(+) và 0.22-0.34 L/kg cho đối hình S(-).

### Chuyển hóa:

Acenocoumarol được chuyển hóa một cách rộng khắp; sự hydroxyl hóa 6- và 7- của cả hai đối hình của acenocoumarol là chất chuyển hóa chính và cytochrome P450 2C9 là nơi chính chuyển hóa tạo thành bốn chất chuyển hóa này. Các men khác liên quan đến quá trình chuyển hóa (R)-acenocoumarol là CYP1A2 và CYP2C19. Bằng việc khử nhóm keto, hai chất chuyển hóa carbinol được tạo thành. Việc khử nhóm nitro tạo thành chất chuyển hóa amino. Không có chất chuyển hóa nào trong nhóm chất này có tác dụng kháng đông máu ở người, nhưng tất cả chúng có tác dụng ố động vật. Tinh chất có thể biến đổi gen liên quan CYP2C9 giải thích cho 14% biến đổi liên quan đến đáp ứng được lực học của acenocoumarol.

### Thải trừ

Thời gian bán thải của acenocoumarol từ huyết tương từ 8 đến 11 giờ. Lượng thanh thải huyết tương đạt 3.65 L/giờ sau khi uống. Tổng thanh thải huyết tương của đối hình R(+) của acenocoumarol, có hoạt tính kháng đông máu cao hơn đáng kể, thì thấp hơn đối hình S(-).

~29% được thải trừ qua phân và 60% trong nước tiểu, với dưới 0.2% liều dùng bài tiết qua thận dưới dạng không đổi.

### Dẫn số đặc biệt

- Bệnh nhân lão khoa

+ Nồng độ thuốc trong huyết tương thường cao hơn ở các bệnh nhân 70 tuổi hay cao hơn khi so sánh với các bệnh nhân trẻ tuổi hơn, sau khi dùng cùng liều.

- Suy thận

+ Không có sẵn thông tin được làm sáng của acenocoumarol ở bệnh nhân suy thận. Dựa trên sự thải trừ đường tiểu của acenocoumarol, khả năng tích lũy các chất chuyển hóa ở bệnh nhân suy chức năng thận không thể được loại trừ. Vì thế dùng acenocoumarol được chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng và phải thận trọng ở các bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa.

- Suy gan

+ Không có sẵn thông tin được làm sáng của acenocoumarol ở bệnh nhân suy gan. Dựa trên sự chuyển hóa của acenocoumarol, và khả năng hoạt động của men khử, CYP2C9, CYP1A2 và CYP3A4, độ thanh thải rõ ràng bị giảm. Vì thế dùng acenocoumarol được chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng và phải thận trọng ở các bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa.

- Sặc tọc

+ Hệ thống men CYP2C9 cho thấy nhiều loại và tần số của chúng trong cộng đồng là khác nhau. Ở các vùng châu Âu, bắc Phi, Tây Á và Ấn Độ, có kiểu CYP2C9\*2 và CYP2C9\*3 với tần số là 12% và 8%. Các bệnh nhân có một hoặc nhiều biến thể gen tương ứng CYP2C9 này giảm độ thanh thải của S-acenocoumarol. Các bệnh nhân ở châu Phi, CYP2C9\*2 và CYP2C9\*3 có tần số gen tương ứng thấp hơn 1-4% và 0.5-2.3%, được so sánh với các vùng châu Âu, bắc Phi, Tây Á và Ấn Độ. Người Nhật có tần số gen tương ứng thấp hơn là 0.1% và 1-6% cho CYP2C9\*2 và CYP2C9\*3

+ Liều duy trì của acenocoumarol khác nhau dựa trên kiểu gen

+ Thông tin chi tiết về liều duy trì kỳ vọng và trung bình dựa trên kiểu gen CYP2C9 được trình bày ở Bảng 1:

**Bảng 1** Kiểu gen CYP2C9 và liều duy trì của acenocoumarol

Kiểu gen	N	Liều kỳ vọng (mg/tuần)	SD	Liều trung bình (mg/tuần)	Phạm vi
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

**CHỈ ĐỊNH:** Điều trị và ngăn ngừa bệnh nghẽn mạch.

### 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.

- Tất cả các điều kiện về nguy cơ xuất huyết quá mức có thể có lợi ích về lâm sàng như: tạng xuất huyết và/hoặc loạn thể tạng xuất huyết.

- Ngay trước, hoặc sau phẫu thuật trên hệ thần kinh trung ương hoặc mắt và phẫu thuật chấn thương liên quan đến sự phơi bày quá mức của các mô.

- Loét tiêu hóa hoặc xuất huyết dạ dày - ruột, bộ máy niệu-sinh dục hoặc hệ hô hấp.

- Xuất huyết mạch máu não.

- Viêm màng ngoài tim cấp; chảy dịch thể màng ngoài tim.

- Viêm nhiễm màng trong tim.

- Tăng huyết áp nặng.

- Suy gan nặng hoặc suy thận nặng và các trường hợp hoạt động phân hủy fibrin tăng theo các hoạt động của phổi, tiến liệt tuyến hoặc tử cung.

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

#### Dẫn số mức tiêu chuẩn

- Sự nhạy cảm với các chất kháng đông máu biến đổi từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác và cũng có thể thay đổi bất thường trong quá trình điều trị. Vì thế, cần thực hiện kiểm tra thời gian prothrombin (PT)/ Tỉ lệ bình thường của quốc tế (INR) và theo dõi điều chỉnh liều cho bệnh nhân. Nếu không thể thực hiện được, không dùng acenocoumarol.

- Acenocoumarol phải được dùng đường uống với liều đơn.

#### Liều ban đầu:

- Liều duy trì của acenocoumarol phải được cá nhân hóa. Nếu giá trị PT/INR nằm trong khoảng bình thường trước khi bắt đầu điều trị, thời biểu liều sau được khuyến cáo:

- Liều ban đầu có ích nằm trong khoảng 2 mg/ngày đến 4 mg/ngày, không dùng liều ban đầu cao hơn. Việc điều trị cũng có thể bắt đầu với chế độ liều ban đầu cao hơn, thường 6mg vào ngày đầu tiên và sang ngày thứ hai là 4mg.

- Nếu thời gian thromboplastin tức đầu là bình thường, việc điều trị phải được xây dựng với sự thận trọng.

- Các bệnh nhân cao tuổi (>65 tuổi), các bệnh nhân bị bệnh gan hoặc suy tim nặng có sung huyết gan hoặc các bệnh nhân bị suy dinh dưỡng có thể yêu cầu liều thấp hơn trong quá trình điều trị ban đầu và duy trì.

- Do thời gian thromboplastin phải được thực hiện hàng ngày ở bệnh nhân bắt đầu từ liều thứ hai hoặc thứ ba cho đến khi tình trạng đông máu được ổn định trong khoảng mục tiêu. Khoảng thời gian giữa các lần kiểm tra có thể được mở rộng ra trẻ hơn, tùy thuộc vào sự ổn định của kết quả. Mẫu máu để thực hiện các kiểm tra ở phòng thí nghiệm phải luôn luôn được thực hiện cùng thời gian trong ngày.

#### Điều trị duy trì và các kiểm tra đồng máu

- Liều duy trì của acenocoumarol thay đổi từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác và phải được kiểm tra riêng biệt trên cơ sở giá trị PT/INR. PT/INR phải được đánh giá ở khoảng thời gian đều đặn như ít nhất một lần một tháng.

- Liều duy trì nên chọn nằm trong khoảng 1 đến 8mg hàng ngày tùy thuộc vào bệnh nhân và bệnh nhân khác nhau trong cơ thể, chỉ định lâm sàng và tăng cường mong muốn kháng đông máu.

- Tùy thuộc vào chỉ định lâm sàng, tăng cường tối ưu kháng đông máu hoặc khoảng điều trị được nhắm tới nhìn chung nằm giữa các giá trị INR 2.0 và 3.5. Giá trị INR cao hơn tới 4.5 có thể được yêu cầu các trường hợp riêng.

**INR\*** được khuyến cáo cho điều trị kháng đông máu dùng đường uống

Chỉ định	INR được khuyến cáo
Phòng và điều trị nghẽn tĩnh mạch ( bao gồm tắc mạch phổi)	2.0 - 3.0
Rối loạn nhịp nhĩ	2.0 - 3.0
Sau nhồi máu cơ tim (có nguy cơ tăng biến chứng nghẽn mạch)	2.0 - 3.0
Các van tim sinh học giả	2.0 - 3.0
Dự phòng ở các bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid	2.0 - 3.0
Các bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid bị nghẽn tĩnh mạch đang điều trị bằng thuốc kháng vitamin K	2.0 - 3.5
Các giá trị cơ học của tim.	2.0 - 3.5

\* PT, chỉ số giám của Vitamin K là thuốc các yếu tố đông máu VII, X và II, tùy thuộc vào đáp ứng của thromboplastin được sử dụng để kiểm tra PT. Sự đáp ứng của thromboplastin của từng cá thể so với các chuẩn đối chiếu quốc tế của tổ chức y tế thế giới được phân ánh bởi chỉ số nhạy cảm quốc tế (ISI).

† Tỉ lệ bình thường quốc tế\* (INR) được đưa ra với mục đích chuẩn hóa PT. INR là tỉ lệ của PT huyết tương được kháng đông máu của bệnh nhân đối với PT huyết tương bình thường dùng cùng thromboplastin trong cùng hệ thống kiểm tra đạt tới nồng lực của giá trị được định nghĩa bởi chỉ số nhạy cảm quốc tế.

#### Việc điều trị không tiếp tục

- Nhìn chung, sau khi ngừng acenocoumarol, thường không có nguy hiểm về tăng đông máu phản ứng và vì vậy không cần thiết đưa ra liều dùng được giảm từ từ. Tuy nhiên, trong các trường hợp rất hiếm, ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao (ví dụ: sau nhồi máu cơ tim), việc ngưng thuốc phải từ từ.

#### Quản liều

- Tác dụng kháng đông máu của acenocoumarol kéo dài hơn 24 giờ. Nếu bệnh nhân quên dùng liều đã được kê đơn tại thời biểu đã định, liều phải được dùng càng sớm càng tốt trong cùng ngày. Bệnh nhân không nên dùng liều đã quên bằng dùng gấp đôi liều hàng ngày để bù cho các liều bị quên, nhưng phải tham khảo trở lại bác sĩ điều trị.

#### Sự chuyển đổi từ điều trị bằng heparin

- Trong các trạng thái lâm sàng yêu cầu kháng đông máu nhanh, điều trị ban đầu bằng heparin được thích hơn vì tác dụng kháng đông máu của acenocoumarol chậm. Việc chuyển đổi sang acenocoumarol có thể bắt đầu đồng thời với điều trị bằng heparin hoặc có thể chậm lại tùy thuộc vào trạng thái lâm sàng. Để đảm bảo kháng đông máu tiếp diễn, khuyến cáo nên tiếp tục kê đơn điều trị bằng heparin đến khi INR nằm trong khoảng 1 nhất 4 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng acenocoumarol và tiếp tục điều trị bằng heparin đến khi INR nằm trong khoảng mục tiêu ít nhất hai ngày liên tục. Trong giai đoạn chuyển đổi, giám sát chặt tác dụng kháng đông máu là cần thiết.

#### Điều trị trong nha khoa và phẫu thuật

- Các bệnh nhân dùng acenocoumarol, người trải qua quá trình phẫu thuật hoặc xâm lấn yêu cầu thậm đo chất chế tình trạng đông máu của họ. Ở các điều kiện xác định, như khi vị trí phẫu thuật bị giới hạn và có thể tiếp cận được cho phép sử dụng hiệu quả các quy trình tại chỗ cho việc cầm máu, các quá trình nha khoa và phẫu thuật rất nhỏ có thể được thực hiện trong quá trình kháng đông máu được tiếp diễn, không có nguy cơ xuất huyết quá mức. Riêng định nghĩa acenocoumarol, thậm chí trong một thời gian ngắn, phải cẩn thận xem xét các nguy cơ và các lợi ích riêng lẻ. Việc đưa vào kiểu bác cấu điều trị kháng đông máu, như dùng heparin phải dựa trên đánh giá cẩn thận các nguy cơ tắc mạch và chảy máu.

#### Dẫn số đặc biệt

**Suy thận**

+ Acenocoumarol không được khuyến dùng cho bệnh nhân suy thận nặng do tăng nguy cơ xuất huyết. Phải thận trọng ở các bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa.

**Suy gan**

+ Acenocoumarol không được khuyến dùng cho bệnh nhân suy gan nặng do tăng nguy cơ xuất huyết. Phải thận trọng ở các bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa.

**Dân số trẻ em**

- Kinh nghiệm về thuốc kháng đông máu dùng đường uống bao gồm acenocoumarol ở trẻ em còn hạn chế. Thận trọng và giám sát thường xuyên hơn thời gian prothrombin và INR được khuyến cáo.
- Người cao tuổi: liều thấp hơn được khuyến cáo, liều của người lớn có thể đủ cho các bệnh nhân lớn tuổi. Thận trọng và giám sát thường xuyên hơn thời gian prothrombin và INR được khuyến cáo.

**Cách dùng**

- Liều hàng ngày phải luôn luôn được dùng vào cùng một thời điểm trong ngày. Viên thuốc phải được nuốt nguyên với nước.

**THẬN TRỌNG:**

- Suy gan
- Phải thận trọng ở các bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa vì sự tổng hợp các yếu tố đông máu có thể bị suy giảm hoặc có thể có hoạt động bất thường của tiểu cầu.

**Suy thận**

- Do khả năng tích lũy các chất chuyển hóa khi bị suy giảm chức năng thận, phải thận trọng ở các bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa.

**Suy tim**

- Trong suy tim nặng, thời biểu về liều về cùng thận trọng phải được thực hiện, vì sung huyết có thể giảm hoạt tính của gamma-carboxyl hóa của các yếu tố đông máu. Tuy nhiên, với sự phục hồi của sung huyết gan, cần thiết có thể tăng liều.

**Huyết học**

- Phải thận trọng với các bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ (như: chảy máu bất thường sau bị thương) thiếu hụt protein C hoặc protein S.

**Dân số đặc biệt**

- Ở các bệnh nhân trẻ em và lớn tuổi (>65 tuổi), thận trọng và giám sát thường xuyên hơn thời gian prothrombin và INR được khuyến cáo.

**Các tác khác**

- Giám sát y tế nghiêm ngặt phải được thực hiện trong các trường hợp bệnh hoặc điều kiện có thể giảm liên kết protein của acenocoumarol (như: cường giáp, u, bệnh thận, viêm và nhiễm trùng).
- Các rối loạn ảnh hưởng đến sự hấp thu của dạ dày-ruột có thể thay đổi tác dụng kháng đông máu của acenocoumarol.
- Trong quá trình điều trị bằng các thuốc kháng đông máu, thêm trong cơ có thể gây buồn nôn và phải được tránh. Tiêm dưới da và tiêm tĩnh mạch có thể thực hiện mà không gây biến chứng này.
- Chăm sóc thật kỹ phải được thực hiện là cần thiết để rút ngắn PT/INR (thời gian thromboplastin) cho quá trình chẩn đoán hoặc điều trị (như: chụp X quang, chọc dò tủy sống, phẫu thuật rất nhỏ, nhổ răng ...).
- Các bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm về dung nạp galactose, sự thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không được dùng thuốc này.

**THỜI KỲ MANG THAI**

- Đã có thông kê khoảng 4% di dạng thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này trong quý đầu thai kỳ. Vào các quý sau, vẫn thấy có nguy cơ (cả sảy thai). Vì vậy chỉ dùng thuốc khi không thể hay hơn.

**THỜI KỲ CHO CON BÚ**

- Tránh cho con bú. Nếu phải cho bú thì nên bổ 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 6 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:**

- Allopurinol; aminoglutethimid, amiodaron, androgen, thuốc chống trầm cảm cường serotonin, benzbromaron, bosentan, carbamazepin, cephalosporin, cimetidin (trên 800 mg/ngày), cisaprid, cholestyramin, coricoid (trừ hydrocortison dùng điều trị thay thế trong bệnh Addison), cycilin, thuốc gây độc tế bào, fibrat, cacao azol tại nam; 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), sucralfat, thuốc trị ung thư (tamoxifen, raloxifen); tibolon, vitamin E trên 500 mg/ngày, rượu, thuốc chống tập 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 ở:**

- Allopurinol; Anabolic steroids; Androgen.
- Thuốc kháng sinh, kháng sinh phổ rộng (như amoxicillin, coamoxiclav) macrolid (như erythromycin, clarithromycin).
- Cephalosporin thế hệ thứ hai và thứ ba.
- Metronidazole; Quinolone (như ciprofloxacin, norfloxacin; ofloxacin); Tetracyclines; Neomycin; Chloramphenicol; Fibrates (như acid clofibric).
- 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 tố tuyến giáp (dextrothyroxine).
- Sulfipyrazone; 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), acid salicylic và các dẫn xuất như acetylsalicylic acid, para-aminosalicylic acid; diflunisal, phenylbutazone và các dẫn xuất pyrazolone (sulfipyrazone); 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;

**Cholestyramine, 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, glibemipride).
- 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 nhân pyrazol, miconazol dùng đường toàn thân, am dao; phenylbutazone, cloramphenicol, 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 tiểu chảy (có thể kèm theo phần nhiễm mỡ), đau khớp nặng nề.
- 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; mất 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 nền (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 da dạ dày-ruột (mất cảm giác ngon miệng, buồn nôn, nôn), dị ứng (nổi mề đay và phát ban, viêm da và vẩy), 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 máu, 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.

**QUẢ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:**

- Xử trí qua liều thường cần xử vào INR và các dấu hiệu chảy máu, các biện pháp điều chỉnh phải tuân thủ 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 bằng đồng 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, do 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 (trên 20), dùng một liều 10mg vitamin K thêm tiếp mạch chậm và tùy theo yêu cầu cần cấp cứu, phối hợp với huyết tương tươi đông lạnh. Có thể vitamin K nhắc lại liều 12 giờ một lần. Sau khi điều trị vitamin K liều cao, có thể có một khoảng thời gian trước khi có sự lại liều lúc 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 bệnh chứng chảy máu. Phải do INR nhiều ngày sau đó (2-5 ngày), có tình đến nửa đời kéo dài của thuốc chống đông máu.
- Trong trường hợp ngộ độc 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 da dầy – ruột, chảy máu âm đạo, đái ra máu, xuất huyết dưới da, nước, 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 yếu cấu trúc thuốc chống đông liên tục như bệnh nhân dùng van tim nhân tạo.
- Bảo quản: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C, nơi bảo quản phải tránh ẩm ướt.
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất (nếu chưa mở nắp).
- ĐỒNG GÚI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.
- TIÊU CHUẨN: TCCS.

**ĐỀ XA THAY CỬA TRẺ EM.**

**KHÔNG ĐƯỢC QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH**  
**ĐƯỢC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**  
**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ CỦA BÁC SĨ**  
**NEU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Y KIẾN BÁC SĨ**

Viên nén	Viên nén (0,5mg)	0,5	Viên nén (1mg)	1	Viên nén
100	100	100	100	100	CYP2C9
100	100	100	100	100	CYP2C19
100	100	100	100	100	CYP3A4

**CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M**  
 www.spm.com.vn  
 Lô 51, Đường số 2, KCN Tân Tạo,  
 P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân, Tp. HCM, Việt Nam.  
 ĐT: (028) 37507496 - Fax: (028) 38771100