

# HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

## Viên nén bao phim

# RUNOR 10

**Rx**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

***Thuốc chống đông máu***

Dùng kết hợp enoxaparin (40 mg liều duy nhất) và rivaroxaban (10 mg liều duy nhất) làm tăng cộng hợp tác dụng anti-Xa nhưng không có sự cộng hợp trên kết quả xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng các thông số được động học của rivaroxaban.

Thận trọng khi kết hợp rivaroxaban với thuốc chống đông máu khác do có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo – Thận trọng).

***NSAID/Thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu***

Không có sự kéo dài thời gian xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và naproxen 500 mg. Tuy nhiên, có thể có đáp ứng được lực học rõ ràng hơn tùy theo bệnh nhân.

Không có tương tác được động học và được lực học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời rivaroxaban và acid acetylsalicylic 500 mg, Clopidogrel (liều điều trị 300 mg, tiếp nối là liều duy trì 75 mg) không tương tác được động học với rivaroxaban (15 mg), nhưng có liên quan đến sự tăng thời gian xuất huyết trên một nhóm nhỏ bệnh nhân, mà không có tương quan đến sự ngưng tập tiểu cầu, P-selectin hoặc nồng độ GPIIb/IIIa receptor.

Thận trọng nếu bệnh nhân đang dùng thuốc NSAID (bao gồm acid acetylsalicylic) và thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu do những thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần Cảnh báo – Thận trọng).

***SSRI/SSRI***

Tương tự như các thông chống đông máu khác, dùng đồng thời SSRI hoặc SNRI với rivaroxaban có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết. Trong các chương trình lâm sàng, tỷ lệ xuất huyết có hoặc không có liên quan đến liều làm sáng được ghi nhận trên cả 4 nhóm điều trị.

***Warfarin***

Bệnh nhân khi chuyển từ thuốc kháng vitamin K warfarin (INR 2,0 – 3,0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2,0 – 3,0) được ghi nhận tăng thời gian prothrombin/INR (Neoplastin) (có tương hợp tăng INR đến 12) nhiều hơn mức cộng hợp, trong khi tác dụng đặc aPTT, sự ức chế yếu tố Xa và thrombin nội sinh có tính hợp hợp.

Nếu cần kiểm tra ảnh hưởng được lực học của rivaroxaban trong thời gian chuyển đổi, có thể xét nghiệm hoạt tính anti-Xa, PiCT và Heptest do các xét nghiệm này không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Từ ngày thứ tư sau liều warfarin cuối cùng, tất cả xét nghiệm (bao gồm PT, aPTT, ức chế Xa, ETP) đều không bị ảnh hưởng bởi warfarin.

Nếu cần kiểm tra ảnh hưởng được lực học của warfarin trong thời gian chuyển đổi, có thể xét nghiệm INR tại nồng độ đầy của rivaroxaban (24 giờ kể từ lần uống rivaroxaban trước) để hạn chế tối đa ảnh hưởng của rivaroxaban đến kết quả xét nghiệm.

Không có tương tác được động học nào giữa warfarin và rivaroxaban được ghi nhận.

***Thuốc cảm ứng CYP3A4***

Dùng đồng thời rivaroxaban và rifampicin, thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4, làm giảm xấp xỉ 50% AUC trung bình của rivaroxaban, song song đó là giảm được lực của rivaroxaban. Dùng đồng thời rivaroxaban với thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 khác (ví dụ: phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John’s Wort (Hypericum perforatum)) có thể làm giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do vậy, tránh dùng đồng thời các thuốc này từ trường hợp bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng huyết khối.

***Dùng đồng thời với thuốc khác***

Không có tương tác được lực học và được động học có ý nghĩa lâm sàng khi kết hợp rivaroxaban với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazol (chất ức chế bơm proton). Rivaroxaban không ức chế cũng như cảm ứng các isoform chính của CYP như CYP3A4.

Không có tương tác làm sáng với thức ăn (xem phần Cách dùng – Liều dùng).

***Các thông số xét nghiệm***

Các thông số đông máu (ví dụ: PT, aPTT, Heptest) được cho là bị ảnh hưởng do phương thức hoạt động của rivaroxaban (xem phần Đặc tính được lực học).

**10. Tác dụng không mong muốn**

Các tần suất sau được sử dụng để đánh giá tác dụng không mong muốn:

- Rất thường gặp (≥ 1/10)
- Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)
- Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100)
- Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)
- Rất hiếm gặp (< 1/10.000)
- Không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

*Máu và bạch huyết*

Thường gặp: thiếu máu (bao gồm các thông số xét nghiệm tương ứng).

Ít gặp: tăng tiểu cầu\*, giảm tiểu cầu.

*Hệ miễn dịch*

Ít gặp: dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch, phù dị ứng.

Rất hiếm gặp: phản ứng phản vệ, bao gồm sốc phản vệ.

*Thần kinh*

Thường gặp: chóng mặt, đau đầu.

Ít gặp: xuất huyết não và nội sọ, ngất.

*Mắt*

Thường gặp: xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc).

*Tim mạch*

Thường gặp: hạ huyết áp, có khối máu tụ.

Ít gặp: tim đập nhanh.

*Hô hấp, lồng ngực và trung thất*

Thường gặp: chảy máu cam, ho ra máu.

Thường gặp: chảy máu mũi rã, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng, đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, táo bón\*, tiêu chảy, nôn\*.

Ít gặp: khô miệng.

*Gan mật*

Thường gặp: tăng transaminase.

Ít gặp: suy giảm chức năng gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm trong máu\*, tăng GGT\*.

Hiếm gặp: vàng da, tăng bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng với tăng ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan).

*Da và mô dưới da*

Thường gặp: ngứa (bao gồm những trường hợp ngứa toàn thân ít gặp), phát ban, bầm tím, xuất huyết tại da và dưới da.

Ít gặp: mề đay.

Rất hiếm gặp: hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng DRESS.

*Cơ xương và mô liên kết*

Thường gặp: đau các chi\*.

Ít gặp: xuất huyết ở khớp.

Hiếm gặp: xuất huyết cơ.

Không rõ tần suất: hội chứng cơ khu trú do xuất huyết.

*Thận và tiết niệu*

Thường gặp: xuất huyết đường tiết niệu – sinh dục (bao gồm tiểu ra máu và rong kinh\*), suy giảm chức năng thận (bao gồm creatinin trong máu tăng, urea trong máu tăng)\*.

Không rõ tần suất: suy thận/suy thận cấp do xuất huyết đến ngưỡng gây ra thiếu tưới máu.

*Rối loạn chung*

Thường gặp: sốt\*, phù ngoại vi, giảm sức lực và năng lượng chung (bao gồm mệt mỏi, suy nhược).

Ít gặp: khó chịu trong người.

Hiếm gặp: phù tại chỗ\*.

*Khảo sát y học*

Ít gặp: tăng LDH\*, tăng lipase\*, tăng amylase\*.

*Chẩn thương, ngộ độc và biến chứng phẫu thuật*

Thường gặp: xuất huyết sau phẫu thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật, vết thương chảy máu), vết thương bị giập, vết thương chảy dịch\*.

Hiếm gặp: phình mạch già\*.

*Chỉ thích*

A: ghi nhận ở bệnh nhân thay khớp háng hoặc khớp gối được điều trị dự phòng VTE.

B: rất thường gặp ở bệnh nhân nữ < 55 tuổi được điều trị DVT, PE và phòng ngừa DVT, PE tái phát.

C: ít gặp với bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (sau khi can thiệp mạch vành qua da) được điều trị dự phòng huyết khối xo vữa.

*Mã là mã số tác dụng không mong muốn*

Do phương thức hoạt động được lý học, RUNOR có thể đi kèm với xuất huyết bị che lấp và xuất huyết rõ ràng ở các mô và cơ quan bị thiếu máu sau xuất huyết. Dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng (bất hợp từ vòng) thay đổi tùy theo vị trí và mức độ xuất huyết và/hoặc thiếu máu (xem phần Quá liều và cách xử trí). Trong các nghiên cứu lâm sàng, xuất huyết niêm mạc (chảy máu cam, nướu răng, đường tiêu hóa, đường tiết niệu – sinh dục bao gồm chảy máu đờ bọt bất thường và rong kinh) và thiếu máu tương gặp nhiều hơn ở bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban thời gian dài so với điều trị bằng VKA. Vì vậy, ngoài giám sát lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm haemoglobin/haematocrit có thể hữu ích để phát hiện xuất huyết bị che lấp và đánh giá tình trạng xuất huyết lâm sàng rõ ràng. Nguy cơ xuất huyết có thể gia tăng đối với nhóm bệnh nhân đặc biệt, ví dụ: tăng huyết áp động mạch không kiểm soát được và/hoặc dùng đồng thời thuốc khác ảnh hưởng đến sự cầm máu (xem phần Cảnh báo – Thận trọng). Số ngày hành kinh có thể kéo dài hoặc máu kinh nguyệt nhiều. Biến chứng xuất huyết có thể gồm những biểu hiện như suy yếu, xanh xao, chóng mặt, đau đầu, sưng không rõ nguyên nhân, khó thở, sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp, thiếu máu dẫn đến triệu chứng thiếu máu cơ tim như đau ngực, đau thắt ngực. Biến chứng thứ phát do xuất huyết như hội chứng cơ khu trú, suy thận do tưới máu kém đã được ghi nhận ở người cơ xuất huyết với từng bệnh nhân khi điều trị chống đông máu.

***Hướng dẫn xử trí tác dụng không mong muốn: Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.***

**11. Quá liều và cách xử trí**

Đã có báo cáo về trường hợp hiếm dùng thuốc quá liều lên đến 600 mg mà không gặp biến chứng xuất huyết hay tác dụng không mong muốn nào. Do sự hấp thu hạn chế, liều rivaroxaban 50 mg hoặc hơn được dự đoán là không làm tăng phơi nhiễm thuốc trong huyết tương. Hiện có một thuốc giải độc đặc hiệu đối kháng tác dụng được lực học của rivaroxaban là andexanet alfa.

Có thể xem xét dùng than hoạt tính để giảm hấp thu rivaroxaban trong trường hợp quá liều.

***Xử trí khi bị xuất huyết***

Nếu có biểu chứng xuất huyết khi dùng rivaroxaban, nên trì hoãn hoặc ngưng điều trị thích hợp. Nếu đời của rivaroxaban khoảng 5 đến 13 giờ (xem phần Đặc tính được động học). Cách xử trí nên dựa vào mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Có thể áp dụng biện pháp chứa triệu chứng thích hợp, như chèn ép cơ học (chảy máu cam nặng), phẫu thuật cầm máu với các thủ thuật kiểm soát xuất huyết, truyền dịch và hỗ trợ huyết động học, dùng các chế phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương tươi đông lạnh, tiểu thụ tinh trạng thiếu máu hoặc rối loạn đông máu) và tiểu cầu.

Nếu không kiểm soát được tình trạng xuất huyết bằng những biện pháp kể trên, nên xem xét dùng chất đảo ngược ức chế yếu tố Xa đặc hiệu (andexanet alfa), chất đảo ngược tiến đông máu đặc hiệu, như phức hợp prothrombin có đặc (PCC), phức hợp prothrombin có đặc được hoạt hóa (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế đối với việc sử dụng những chế phẩm này trên bệnh nhân dùng rivaroxaban. Khuyến cáo này dựa theo dữ liệu không phải lâm sàng còn hạn chế. Điều chỉnh liều dùng yếu tố VIIa tái tổ hợp nên dựa theo mức độ cải thiện tình trạng xuất huyết. Nên tham khảo ý kiến của chuyên gia về đông máu trong trường hợp xuất huyết nặng (xem phần Đặc tính được lực học).

Protamin sulfat và vitamin K được cho là không ảnh hưởng hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban. Kinh nghiệm còn hạn chế đối với acid tranexamic và chưa có kinh nghiệm nào đối với acid aminocaproic và aprotinin ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban. Không có lý luận khoa học hay kinh nghiệm nào chứng minh lợi ích của thuốc cầm máu toàn thân desmopressin trên bệnh nhân đang dùng rivaroxaban. Rivaroxaban liên kết có với protein huyết tương nên được dự đoán là không thể loại bỏ bằng phương pháp lọc máu.

**12. Đặc tính được lực học**

Nhóm được lý: chất chống huyết khối, ức chế trực tiếp yếu tố Xa, mã ATC: B01AF01.

***Cơ chế hoạt động***

Rivaroxaban là chất ức chế chọn lọc cao và trực tiếp yếu tố Xa có sinh khả dụng đường uống. Sự ức chế yếu tố Xa làm giảm đoạn cơn đường nội sinh và ngoại sinh của dòng thác đông máu, ức chế sự hình thành thrombin và sự phát triển huyết khối. Rivaroxaban không ức chế thrombin (yếu tố hoạt hóa II) và không ảnh hưởng đến tiểu cầu.

***Tác dụng được lực học***

Hoạt tính ức chế yếu tố Xa phụ thuộc vào liều dùng. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo liều và có tương quan chặt chẽ với nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu dùng Neoplastin để thử. Thuốc thử khác có thể cho kết quả khác. Kết quả PT được tinh thể thủy, bởi vì chỉ số INR chỉ được hiệu chuẩn và có giá trị với coumarin và không thể sử dụng cho thuốc chống đông máu nào khác.

Ở bệnh nhân trai qua đại phẫu chỉnh hình, tỷ lệ 5/95 đối với PT (Neoplastin) 2 – 4 giờ sau khi uống thuốc (tức thời gian đạt tác dụng tối đa) trong khoảng 13 – 25 giây (giá trị cơ sở trước khi phẫu thuật là 12 đến 15 giây).

Trong một nghiên cứu lâm sàng về sự đảo ngược được lực học trên người trưởng thành khỏe mạnh (n = 22), ảnh hưởng của liều duy nhất (50 IU/kg) của hai loại PCC, 3-factor PCC (yếu tố II, IX và X) và 4-factor PCC (yếu tố II, VII, IX và X) được đánh giá. 3-factor PCC làm giảm Neoplastin PT trung bình xấp xỉ 1,0 giây trong 30 phút, trong khi 4-factor PCC làm giảm xấp xỉ 3,5 giây. Ngược lại, 3-factor PCC ảnh hưởng đến sự tạo thành thrombin nội sinh nhanh và mạnh hơn so với 4-factor PCC (xem phần Quá liều và cách xử trí).

Thời gian hoạt hóa một phần thromboplastin (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc vào liều dùng. Tuy nhiên, không khuyến cáo dùng những chỉ số này để đánh giá tác dụng được lực học của rivaroxaban. Không cần thiết theo dõi các thông số đông máu trong quá trình điều trị với rivaroxaban. Tuy nhiên, nếu chỉ định, có thể dùng phương pháp định lượng hiệu chỉnh hoạt tính anti-Xa để xác định nồng độ rivaroxaban (xem phần Đặc tính được động học).

**13. Đặc tính được động học**

***Hấp thu***

Rivaroxaban được hấp thu nhanh và đạt nồng độ tối đa (C<sub>max</sub>) sau 2 – 4 giờ uống thuốc. Hấp thu qua đường uống gần như hoàn toàn và đạt sinh khả dụng cao (80 – 100%) với liều 2,5 mg và 10 mg, bất kể tình trạng nhịn đói hay đã ăn. Thức ăn không ảnh hưởng đến AUC và C<sub>max</sub> của rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg và 10 mg được cho là tương đương cũng hoặc không cũng với thức ăn.

Các thông số được động học của rivaroxaban gần như tuyến tính đến liều 15 mg × 1 lần/ngày. Ở liều cao hơn, sự hấp thu và sinh khả dụng giảm do độ hòa tan kém, tốc độ hấp thu giảm khi liều dùng tăng. Điều này rõ ràng hơn trong điều kiện nhịn đói so với khi đã ăn. Các thông số được động học của rivaroxaban biến động ở mức độ trung bình theo sự biến động giữa các cá thể (CV%), dao động trong khoảng 30 – 40%, trừ ngày phẫu thuật và ngày hôm sau có mức độ dao động cao (70%).

Sự hấp thu rivaroxaban tùy thuộc vào nơi giải phóng thuốc trong đường tiêu hóa. AUC giảm 29% và C<sub>max</sub> giảm 56% khi cốm rivaroxaban được giải phóng ở tá tràng so với giải phóng viên. Mức độ phơi nhiễm rivaroxaban còn giảm nhiều hơn được giải phóng ở hồi tràng, hoặc đại tràng lên. Vì vậy, cần tránh giải phóng rivaroxaban xa dạ dày do làm giảm hấp thu và phơi nhiễm thuốc. Với liều 20 mg, sinh khả dụng đường uống (AUC và C<sub>max</sub>) khi nghiên viên thuốc trộn với nước táo, hay phân tán trong nước và cho uống qua ống thông dạ dày, sau đó cho ăn thức ăn lỏng trong tự như khi uống ca viên thuốc. Kết quả này được dự đoán là vẫn đúng với liều thấp hơn.

***Phân phối***

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 92% đến 95%, phần lớn liên kết với albumin huyết thanh. Thể tích phân bố ở mức trung bình với V<sub>d</sub> xấp xỉ 50 lít.

***Chuyển hóa và thải trí***

Xấp xỉ 2/3 liều rivaroxaban bị phân hủy theo quá trình trao đổi chất, một nửa trong số đó bị đào thải qua thận và nửa còn lại bị đào thải trong phân. 1/3 phần được chất cuối cùng bị đào thải trực tiếp qua thận vào nước tiểu dưới dạng không đổi, chủ yếu bằng cơn đường bài tiết chủ động.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua CYP3A4, CYP2J2 và chuyển hóa không phụ thuộc vào CYP. Phần ức chuyển hóa chính gồm sự phân hủy oxy hóa phân morpholinon và thủy phân liên kết amid. Nghiên cứu in vitro cho thấy rivaroxaban bị cắt chất của protein với liên P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein kháng ung thư vú).

Trong huyết tương, rivaroxaban không bị chuyển hóa đáng va trị quan trọng, chất chuyển hóa chính hoặc chất hoạt động khác không tồn tại. Với độ thanh thải hệ thống khoảng 10 lít/giờ, rivaroxaban được phân loại vào nhóm bị thanh thải thấp. Liều tiêm 1 mg có thời gian bán thải khoảng 4,5 giờ. Sự thải trừ của liều uống bị giới hạn bởi tốc độ hấp thu. Sự thải trừ rivaroxavan từ huyết tương điển ra với nửa đời cuối là 5 – 9 giờ ở người trẻ tuổi, 11 – 13 giờ ở người cao tuổi.

***Bệnh nhân đặc biệt***

*Giới tính*

Không có khác biệt lâm sàng về được động học và được lực học giữa bệnh nhân nam và nữ.

*Người cao tuổi*

Nồng độ thuốc trong huyết tương ở người cao tuổi lớn hơn người trẻ tuổi, AUC trung bình gấp khoảng 1,5 lần, chủ yếu do tốc độ thanh thải tổng cộng và qua thận thấp. Không cần điều chỉnh liều trên đối tượng này.

*Cân nặng*

Nồng độ rivaroxaban trong huyết tương chỉ thay đổi nhỏ (ít hơn 25%) ở người quá cân gây hoặc quá nặng (< 50 kg hoặc > 120 kg), do vậy không cần điều chỉnh liều.

*Khác biệt giữa các dân tộc*

Không có khác biệt lâm sàng về được động học và được lực học giữa bệnh nhân da trắng, Mỹ gốc Phi, Tây Ban Nha, Nhật Bản hoặc Trung Quốc.

*Suy giảm chức năng gan*

Bệnh nhân xo gan với suy giảm chức năng gan nhẹ (Child Pugh phân loại A) chỉ có thay đổi nhỏ về các thông số được động học (AUC trung bình cao gấp 1,2 lần), gần như tương đương với người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân xo gan với suy giảm chức năng gan trung bình (Child Pugh phân loại B), AUC trung bình của rivaroxaban cao gấp 2,3 lần so với tình nguyện viên khỏe mạnh, AUC của phần thuốc từ da cao gấp 2,6 lần, kèm theo độ thải trừ qua thận giảm, tương tự như ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận trung bình. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng.

Hoạt tính ức chế yếu tố Xa tăng 2,6 lần ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan trung bình so với tình nguyện viên khỏe mạnh, tương tự PT tăng 2,1 lần. Bệnh nhân suy giảm chức năng gan trung bình nhay cam rivaroxaban hơn, dẫn đến mối tương quan PK/PD giữa nồng độ thuốc và PT dốc hơn.

RUNOR chống chỉ định cho người bị bệnh gan có rối loạn đông máu và chảy máu lâm sàng, bao gồm xo gan phân loại Child Pugh B và C (xem phần Chống chỉ định).

*Suy giảm chức năng thận*

Sự phơi nhiễm rivaroxaban tăng lên khi chức năng thận suy giảm, được đánh giá thông qua độ thanh thải creatinin. Ở người suy giảm chức năng thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (AUC cao gấp 1,4; 1,5 và 1,6 lần tương ứng. Sự tăng tương ứng của hiệu quả được lực học rõ ràng hơn. Ở người suy giảm chức năng thận nhẹ, trung bình và nặng, hoạt tính ức chế yếu tố Xa nhìn chung tăng với hệ số 1,5; 1,9 và 2,0 lần tương ứng; PT tăng 1,3; 2,2 và 2,4 lần tương ứng. Không có dữ liệu trên bệnh nhân với độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút. Do có liên kết cao với protein huyết tương, rivaroxaban được dự đoán là không thể loại bỏ bằng phương pháp lọc máu. Không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút. Dùng tăng trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút (xem phần Cảnh báo – Thận trọng).

*Dữ liệu được động học trên bệnh nhân*

Ở bệnh nhân dùng rivaroxaban để phòng ngừa VTE 10 mg × 1 lần/ngày, nồng độ trung bình bình học (khoảng dự đoán 90%) 2 – 4 giờ và khoảng 24 giờ sau khi uống thuốc (đại diện gần đúng cho nồng độ tối đa và tối thiểu giữa các liều) lần lượt là 101 (7 – 273) và 14 (4 – 51) mcg/l.

*Tương quan được động học/được lực học (PK/PD) giữa nồng độ rivaroxaban trong huyết tương và nhiều kết quả PD (tức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi sử dụng khoảng liều rộng (5 – 30 mg × 2 lần/ngày). Tương quan giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt tính yếu tố Xa được mô tả chính xác nhất bởi mô hình E<sub>max</sub>. Đối với PT, mô hình chuyển tuyến tính nhìn chung mô tả dữ liệu tốt hơn. Tuy nhiên, vào thuốc thử PT được sử dụng, độ dốc khác biệt nhau đáng kể. Khi dùng Neoplastin PT, PT cơ sở khoảng 13 giây và độ dốc trong khoảng 3 – 4 giây/(100 mcg/l). Kết quả phân tích PK/PD trong phase II và III nhất quán với dữ liệu ở người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân, yếu tố Xo cơ sở và PT bị ảnh hưởng bởi phẫu thuật, dẫn đến khác biệt về độ dốc của nồng độ - PT giữa ngày sau phẫu thuật và trạng thái ổn định.*

*Đề em*

Ở an toàn và hiệu quả trên người từ 0 đến 18 tuổi chưa được thiết lập.

**14. Quy cách đóng gói:** Vi Al-Al. Hộp 3 vi × 10 viên.

**15. Điều kiện bảo quản:** Nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng

**16. Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất

**17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** Tiêu chuẩn cơ sở

**18. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

**Công ty cổ phần Thương Mại Dược phẩm QUANG MINH**

Địa chỉ: Số 4A, đường Lò Lu, phường Trường Thạnh, Quận 9, TP.Hồ Chí Minh.

Điện thoại: 028.373.00.167

Fax: 028.373.011.03

# HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

# RUNOR 10

**Rx**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

**1. Thành phần:**

Rivaroxaban 10 mg
Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose 101, natri croscarmellose, HPMC E5, lactose monohydrat, magnesi stearat, natri lauryl sulfat, HPMC E15, PEG 6000, titan dioxyd.

**2. Dạng bào chế:** Viên nén bao phim

**3. Chỉ định:**

Phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân trưởng thành trả qua phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối tự chọn. Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), phòng ngừa DVT và DE tái phát ở người lớn (bệnh nhân PE không ổn định huyết động học; xem phần Cảnh báo – Thận trọng).

**4. Cách dùng – Liều dùng:**

*Liều dùng*

*Phòng VTE ở bệnh nhân trưởng thành phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối tự chọn*

Liều khuyến cáo là 10 mg × 1 lần/ngày.

Liều đầu tiên nên được uống 6 đến 10 giờ sau phẫu thuật, với điều kiện tình trạng cầm máu đã được thiết lập.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở mỗi bệnh nhân, được xác định bởi loại phẫu thuật chính hành.

Thời gian điều trị đề nghị:

- Phẫu thuật thay khớp háng: 5 tuần
- Phẫu thuật thay khớp gối: 2 tuần

Nếu quên một liều, bệnh nhân nên uống RUNOR ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống theo liều được kê từ ngày tiếp theo.

*Điều trị DVT, PE và phòng ngừa DVT, PE tái phát*

Liều khuyến cáo để bắt đầu điều trị DVT hoặc PE cấp tính là 15 mg × 2 lần/ngày trong 3 tuần đầu, sau đó điều trị tiếp tục và phòng ngừa DVT, PE tái phát ở liều 20 mg × 1 lần/ngày.

Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên dựa vào các yếu tố nguy cơ nhất thời (ví dụ: phẫu thuật, chấn thương). Thời gian điều trị dài hơn nên dựa vào các yếu tố nguy cơ thường trực, bệnh nhân bị DVT hoặc PE không có yếu tố khởi phát, tiền sử tái phát DVT hoặc PE.

Nếu có chỉ định phòng ngừa DVT và PE tái phát thời gian dài (sau ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE), liều khuyến cáo là 10 mg × 1 lần/ngày. Với bệnh nhân có nguy cơ tái phát DVT, PE cao như: có bệnh khác đi kèm, đã tái phát DVT, PE trong thời gian điều trị dự phòng với liều rivaroxaban 10 mg × 1 lần/ngày, nên xem xét sử dụng liều 20 mg × 1 lần/ngày. Thời gian điều trị và liều dùng nên được quyết định dựa trên tình trạng của từng bệnh nhân và cần nhắc giữa lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết (xem phần Cảnh báo – Thận trọng)

Chỉ định	Lịch trình	Liều dùng	Liều hằng ngày
Điều trị và phòng ngừa DVT, PE tái phát	Ngày 1 – 21	15 mg × 2 lần/ngày	30 mg
	Từ ngày 22 trở đi	20 mg × 1 lần/ngày	20 mg
Phòng ngừa DVT và PE tái phát	Sau ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	10 mg × 1 lần/ngày hoặc 20 mg × 1 lần/ngày	10 mg hoặc 20 mg

Nếu bệnh nhân quên uống một liều 15 mg trong chế độ 2 lần/ngày (15 × 2), nên uống RUNOR ngay khi nhớ ra để đảm bảo đủ liều hằng ngày là 30 mg. Trong trường hợp đó, có thể uống 2 viên × 15 mg một lần. Từ ngày tiếp theo, bệnh nhân dùng lại liều 15 mg × 2 lần/ngày như đã kê đơn.

Nếu bệnh nhân quên uống một liều trong chế độ 1 lần/ngày, nên uống RUNOR ngay khi nhớ ra. Từ ngày tiếp theo, bệnh nhân dùng lại liều như đã kê đơn. Không dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho liều đã lờ.

*Chuyển từ thuốc kháng vitamin K (VKA) sang RUNOR*

Với bệnh nhân đang điều trị DVT, PE và phòng ngừa DVT, PE tái phát, ngừng dùng VKA và bắt đầu dùng RUNOR khi chỉ số INR ≤ 2,5.

Khi chuyển đổi từ VKA sang RUNOR, chỉ số INR tăng giả tạo sau khi uống RUNOR. Kết quả INR không có giá trị để đo hoạt tính chống đông của RUNOR, vì vậy không nên sử dụng (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

*Chuyển từ RUNOR sang thuốc kháng vitamin K (VKA)*

Trong quá trình chuyển đổi từ RUNOR sang VKA, có thể xảy ra tình trạng chống đông không đầy đủ. Cần đảm bảo chống đông đầy đủ, liên tục trong suốt quá trình chuyển đổi sang thuốc chống đông thay thế. Cần lưu ý rằng RUNOR có thể làm tăng chỉ số INR.

Với bệnh nhân chuyển từ RUNOR sang VKA, nên dùng đồng thời VKA cho đến khi INR ≥ 2,0. Trong 2 ngày đầu của thời gian chuyển đổi, nên sử dụng liều VKA tiêu chuẩn, tiếp đến là liều VKA dựa trên kết quả xét nghiệm INR. Trong trường hợp bệnh nhân dùng đồng thời RUNOR và VKA, nên xét nghiệm INR sau 24 giờ kể từ liều RUNOR trước đó nhưng trước liều RUNOR tiếp theo. Khi ngừng thuốc RUNOR, kết quả INR đáng tin cậy sau ít nhất 24 giờ kể từ liều cuối cùng (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược động học).

*Chuyển từ thuốc chống đông máu đường tiêm sang RUNOR*

Đối với bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu đường tiêm, ngừng dùng thuốc chống đông máu đường tiêm và bắt đầu dùng RUNOR 10 đến 2 giờ trước thời điểm tiếp theo (ví dụ: heparin trong lượng phân tử thấp) hoặc tại thời điểm ngừng thuốc truyền tĩnh mạch liên tục (ví dụ: heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch).

*Chuyển từ RUNOR sang thuốc chống đông máu đường tiêm*

Ngừng dùng RUNOR và bắt đầu liều đầu tiên của thuốc chống đông máu đường tiêm tại thời điểm mà đáng lẽ dùng liều RUNOR tiếp theo.

*Bệnh nhân đặc biệt*

*Suy giảm chức năng thận*

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng đáng kể. Vì vậy, dùng thuốc RUNOR trên đối tượng này. Khuyến cáo không sử dụng rivaroxaban đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút (xem phần Cảnh báo – Thận trọng và Đặc tính dược động học).

• Phòng VTE ở bệnh nhân trưởng thành phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối tự chọn: Khuyến cáo điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút) hoặc trung bình (độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút) (xem phần Đặc tính dược động học).

• Điều trị DVT, PE và phòng ngừa DVT, PE tái phát: Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút) (xem phần Đặc tính dược động học).

Liều khuyến cáo đối với bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút): 15 mg × 2 lần/ngày trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, khi bệnh nhân dùng liều 20 mg × 1 lần/ngày, nên xem xét giảm liều từ 20 mg × 1 lần/ngày xuống còn 15 mg × 1 lần/ngày nếu nguy cơ xuất huyết vượt trội hơn nguy cơ DVT, PE tái phát. Liều khuyến cáo 15 mg dựa trên mô hình dược động học và chưa có nghiên cứu lâm sàng (xem phần Cảnh báo – Thận trọng. Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học). Không cần điều chỉnh liều nếu dùng liều 10 mg × 1 lần/ngày.

*Suy giảm chức năng gan*

RUNOR chống chỉ định đối với bệnh nhân có bệnh gan đi kèm rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết làm sàng, bao gồm cả bệnh nhân xo gan phân loại Child Pugh B và C (xem phần Chống chỉ định và Đặc tính dược động học).

*Người cao tuổi*

Không cần điều chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

*Cân nặng*

Không cần điều chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

*Giới tính*

Không cần điều chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

*Trẻ em*

Không có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của RUNOR đối với người từ 0 đến 18 tuổi. Vì vậy, khuyến cáo không dùng thuốc cho người dưới 18 tuổi.

*Cách dùng*

Dùng đường uống.

Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược động học)

Nếu bệnh nhân không nuốt được cả viên thuốc, có thể nghiền viên thuốc rồi phân tán trong nước hoặc nước ép táo ngay trước khi uống.

Thuốc RUNOR nghiên nhuyễn cũng có thể cho uống qua ống thông dạ dày sau khi đã đặt ống đúng vị trí. Cho bệnh nhân uống thuốc với một lượng nước nhỏ, sau đó rửa sạch ống bằng nước (xem phần Đặc tính dược động học).

**5. Chống chỉ định**

- Quá mẫn với rivaroxaban hoặc bất kỳ tá dược nào.
- Xuất huyết làm sàng nghiêm trọng.
- Tổn thương dẫn đến nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng, có thể gồm:
  - Đang loét đường tiêu hóa hoặc trong thời gian gần
  - U ác tính có nguy cơ xuất huyết cao
- Chấn thương não hoặc cột sống trong thời gian gần
- Phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt trong thời gian gần
- Xuất huyết nội sọ trong thời gian gần
- Giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ
- Di tật động mạch, phình động mạch
- Mạch máu trong xương sống hoặc trong não có bất thường nghiêm trọng.

• Điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin trong lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v), dẫn xuất của heparin (fondaparinux, v.v), thuốc chống đông máu đường uống (warfarin, dabigatran etexilat, apixaban, v.v), từ trường hyper chuyển đổi liều phẫu chống đông máu (xem phần Cách dùng – liều dùng) hoặc khi UFH được kê ở liều cao thiết để đảm bảo catheter tĩnh mạch trung tâm hoặc động mạch luôn mở.

• Bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết làm sàng, bao gồm cả xo gan phân loại Child Pugh B và C (xem phần Đặc tính dược động học).

• Phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú (xem phần Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú).

**6. Cảnh báo – Thận trọng**

Khuyến cáo giám sát lâm sàng kèm theo thực hành chống đông máu trong suốt thời gian điều trị.

*Nguy cơ xuất huyết*

Tương tự các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng RUNOR cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu xuất huyết. Sử dụng thuốc thận trọng trong những trường hợp có nguy cơ xuất huyết cao. Ngừng sử dụng RUNOR nếu xuất huyết nghiêm trọng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, xuất huyết niêm mạc (chảy máu cam, nước rã, đường tiêu hóa, đường sinh dục – tiết niệu bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc rong kinh) và thiếu máu thường gặp nhiều hơn sau thời gian dài điều trị bằng rivaroxaban so với điều trị bằng VKA. Do vậy, ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm haemoglobin/haematocrit có thể hữu ích để phát hiện xuất huyết bị che lấp và đánh giá tình trạng xuất huyết làm sàng rõ ràng.

Những nhóm bệnh nhân theo mô tả bên dưới có nguy cơ xuất huyết cao, cần được theo dõi chặt chẽ để phòng biến chứng xuất huyết và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị (xem phần Tác dụng không mong muốn). Đối với bệnh nhân dùng RUNOR để phòng VTE sau phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối tự chọn, có thể phòng biến chứng bằng cách kiểm tra chất thường xuyên, theo dõi sự dãn lư vết thương và xét nghiệm haemoglobin định kỳ.

Bất kỳ trường hợp tửt giảm haemoglobin hoặc hạ huyết áp nào không giải thích được đều cần phải tìm ra vị trí chảy máu.

Mặc dù không cần kiểm tra định kỳ trong thời gian điều trị bằng rivaroxaban, nồng độ rivaroxaban được xác định bằng xét nghiệm định lượng hoạt tính anti-Xa có thể hữu ích trong một số trường hợp ngoại lệ, khi hiệu lực về phoi nhiệt rivaroxaban có thể giúp ích cho các quyết định lâm sàng, ví dụ như dùng thuốc quá liều, cấp cứu (xem phần Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).

*Suy giảm chức năng thận*

Đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng đáng kể (trung bình cao gấp 1,6 lần), dẫn đến nguy cơ xuất huyết tăng. Sự dụng thận RUNOR trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút. Khuyến cáo không sử dụng thuốc trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút (xem phần Chỉ định và Đặc tính dược động học).

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút), dùng thận trong RUNOR khi bệnh nhân có dùng thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

*Tương tác với thuốc khác*

Khuyến cáo không dùng đồng thời RUNOR với thuốc kháng nấm nhóm azol tác dụng toàn thân (như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) hoặc thuốc ức chế protease HIV (ví dụ: ritonavir). Những hoạt chất này ức chế mạnh cả CYP3A4 lẫn P-gp, do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình gấp 2,6 lần) đến ngưỡng có thể tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Thận trọng khi dùng đồng thời với thuốc khác ảnh hưởng đến sự cầm máu như thuốc chống viêm non-steroid (NSAID), acid acetylsalicylic, thuốc ức chế ngưng tụ tiểu cầu, thuốc ức chế tái hấp thu chẹn lọc serotonin (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrin (SNRI). Với bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa, có thể xem xét điều trị dự phòng thích hợp (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

*Nguy cơ xuất huyết khác*

Tương tự như các thuốc chống huyết khối khác, khuyến cáo không dùng rivaroxaban trên bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao như:

• Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải

• Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được

• Bệnh đường tiêu hóa khác không có vết loét dẫn đến biến chứng xuất huyết (ví dụ: viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày, trào ngược dạ dày – thực quản)

• Bệnh lý võng mạc do mạch máu

• Giảm phờ quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi

*Bệnh nhân có van tim nhân tạo*

Không nên dùng thuốc chống đông dự phòng huyết khối ở bệnh nhân thay van động mạch chủ bằng can thiệp qua ống thông. Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân có van tim nhân tạo. Do đó, không có dữ liệu chứng minh RUNOR có tác dụng chống đông máu đầy đủ trên đối tượng này. Điều trị bằng RUNOR không được đề nghị cho nhóm đối tượng này.

*Hội chứng anti-phospholipid*

Không khuyến cáo dùng thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp, bao gồm rivaroxaban ở bệnh nhân có tiền sử huyết khối bị hội chứng anti phospholipid. Đặc biệt ở bệnh nhân đang tình ch và ba (gồm giảm đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin, và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp có thể làm biến có huyết khối tái phát so với thuốc kháng vitamin K.

*Phẫu thuật gây khớp háng*

Cao có nghiên cứu lâm sàng có thể trên bệnh nhân phẫu thuật gây khớp háng để đánh giá hiệu quả và độ an toàn.

*Bệnh nhân PE không ổn định huyết động học, bệnh nhân cần làm van huyết khối hay catheter ngoài màng cứng hoặc chẹn phôi*

Không khuyến cáo dùng RUNOR để thay thế heparin không phân đoạn ở độ an toàn và hiệu quả của chưa được chứng minh.

*Cây tế hoặc chọc do tổn thương/ngoại màng cứng*

Khi tiến hành gây tế hoặc chọc do trục thần kinh nào tủy (tủy sống/ngoại màng cứng), bệnh nhân có sử dụng thuốc chống huyết khối để phòng biến chứng nhiễm mạch do huyết khối có nguy cơ bị khối máu tụ ở ngoài màng cứng hoặc tủy sống, có thể dẫn đến liệt thời gian dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ của các biến chứng này tăng chi còn tăng lên khi đặt catheter ngoài màng cứng, dùng đồng thời với thuốc khác ảnh hưởng tới sự cầm máu, chấn thương hoặc chọc do lặp lại tủy sống/ngoại màng cứng. Cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên những dấu hiệu và triệu chứng suy giảm chức năng hệ thần kinh (ví dụ: tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột và bàng quang). Nếu phát hiện có suy giảm chức năng thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị kịp thời cho bệnh nhân. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ trước khi can thiệp trực thần kinh nào tủy ở bệnh nhân có dùng thuốc chống đông máu hoặc phải dùng thuốc chống đông máu để ngăn ngừa huyết khối.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất huyết khi dùng rivaroxaban trong thời gian gây tế trực thần kinh nào tủy (tủy sống/ngoại màng cứng) hoặc chọc do tủy sống, cần đánh giá hồ sơ được động học của rivaroxaban. Đặt/rút catheter ngoài màng cứng cũng hoặc chọc do tủy sống tốt nhất nên thực hiện khi hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban ở mức thấp (Xem phần Đặc tính dược động học).

Không nên rút catheter ngoài màng cứng sớm hơn 18 giờ kể từ lần uống rivaroxaban cuối cùng. Nên uống liều rivaroxaban tiếp theo sau ít nhất 6 giờ kể từ khi rút catheter.

Nếu có sang thương do chọc do, hoặc dùng rivaroxaban trong 24 giờ.

*Liều để nghi thức và sau khi thực hiện thí thuật xâm lấn và phẫu thuật khác ngoài phẫu thuật thay khớp háng/khớp gối*

Nếu phải thực hiện thí thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật, ngừng dùng thuốc chống đông máu RUNOR 10 ít nhất 24 giờ trước khi tiến hành, nếu có thể và tùy vào đánh giá lâm sàng trên từng bệnh nhân.

Nếu không thể trì hoãn phẫu thuật, cần cân nhắc giữa nguy cơ xuất huyết và tính cấp thiết của cuộc phẫu thuật.

Nên dùng liều RUNOR sớm nhất có thể sau khi thực hiện thí thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật, miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và tình trạng lượng máu đầy đủ đã được thiết lập (xem phần Đặc tính dược động học).

*Người cao tuổi*

Tuổi cao làm tăng nguy cơ chảy máu (xem phần Đặc tính dược động học).

*Phản ứng da liễu*

Phản ứng trên da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/hội t thương bị nhiễm độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo đối với bệnh nhân dùng rivaroxaban (xem phần Tác dụng không mong muốn). Nguy cơ cao nhất khi bắt đầu điều trị; đa số trường hợp gặp phản ứng da liễu trong vài tuần đầu dùng thuốc. Nên ngừng dùng thuốc ngay khi phát hiện phát ban nghiêm trọng (ví dụ: phát ban lan rộng, phỏng rộp), hoặc phản ứng quá mẫn khác kèm theo tổn thương niêm mạc.

*RUNOR tin về tá dược*

RUNOR có chứa lactose. Bệnh nhân không dung nạp galactose di truyền, thiếu hụt lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không dung chế phẩm này.

**7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú**

• *Phụ nữ có thai*

Độ an toàn và hiệu quả của RUNOR đối với phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Nghiên cứu trên động vật cho thấy rivaroxaban gây độc đến sự sinh sản. Do có thể gây độc đến sự sinh sản, nguy cơ xuất huyết và có bằng chứng cho thấy rivaroxaban truyền qua nhau thai, chống chỉ định RUNOR đối với phụ nữ có thai (xem phần Chống chỉ định). Phụ nữ có dự định sinh con nên tránh mang thai trong thời gian dùng rivaroxaban.

• *Phụ nữ cho con bú*

Độ an toàn và hiệu quả của RUNOR đối với phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Dữ liệu trên động vật cho thấy rivaroxaban được bài tiết qua sữa mẹ. Do vậy, RUNOR chống chỉ định cho phụ nữ đang cho con bú (xem phần Chống chỉ định). Phụ nữ đang cho con bú phải lựa chọn ngừng cho con bú hoặc ngưng/hoãn điều trị với rivaroxaban.

• *Khả năng sinh sản*

Chưa có nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của rivaroxaban đến khả năng sinh sản trên người. Nghiên cứu trên chuột cái và chuột đực cho thấy rivaroxaban không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

**8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

RUNOR ảnh hưởng nhẹ lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Đã có báo cáo về tác dụng phụ như ngất (ít gặp) và chóng mặt (thường gặp) (xem phần Tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân gặp trường hợp này không nên lái xe hay vận hành máy móc.

**9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

*Thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp*

Dùng đồng thời rivaroxaban và ketoconazol (400 mg × 1 lần/ngày) hoặc ritonavir (600 mg × 2 lần/ngày) làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 2,6/2,5 lần và C<sub>max</sub> trung bình của rivaroxaban gấp 1,7/1,6 lần, dẫn đến nguy cơ xuất huyết tăng cao. Vì vậy, khuyến cáo không dùng RUNOR trên bệnh nhân đang dùng thuốc kháng nấm nhóm azol tác dụng toàn thân như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc thuốc ức chế protease HIV. Các hoạt chất này đã được ức chế mạnh cả CYP3A4 lẫn P-gp (xem phần Cảnh báo – Thận trọng).

Hoạt chất ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ của rivaroxaban, hoặc CYP3A4 hoặc P-gp, được dự đoán là làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Ví dụ, clarithromycin (500 mg × 2 lần/ngày), ức chế mạnh CYP3A4 và ức chế trong bình P-gp, làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 1,5 lần và C<sub>max</sub> gấp 1,4 lần. Tương tác của clarithromycin có thể không liên quan đến làm sáng với hầu hết bệnh nhân, nhưng rất quan trọng đối với bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh nhân suy giảm chức năng thận: xem phần Cảnh báo – Thận trọng).

Erythromycin (500 mg × 3 lần/ngày), ức chế CYP3A4 và P-gp mức độ trung bình, làm tăng AUC trung bình và C<sub>max</sub> trung bình của rivaroxaban gấp 1,3 lần. Tương tác của erythromycin có thể không liên quan đến làm sáng với hầu hết bệnh nhân, nhưng rất quan trọng đối với bệnh nhân có nguy cơ cao.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ, erythromycin (500 mg × 3 lần/ngày) làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 1,8 lần và C<sub>max</sub> trung bình gấp 1,6 lần so với người bình thường. Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận trung bình, erythromycin làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 2,0 lần và C<sub>max</sub> trung bình gấp 1,6 lần so với người bình thường. Ảnh hưởng của erythromycin có tính cộng hợp đối với người bị suy giảm chức năng thận (xem phần Cảnh báo – Thận trọng).

Fluconazol (400 mg × 1 lần/ngày), ức chế CYP3A4 mức độ trung bình, làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 1,4 lần và C<sub>max</sub> trung bình gấp 1,3 lần. Tương tác của fluconazol có thể không liên quan đến làm sáng với hầu hết bệnh nhân, nhưng rất quan trọng đối với bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh nhân suy giảm chức năng thận: xem phần Cảnh báo – Thận trọng). Không nên dùng đồng thời dromedaron và rivaroxaban do dữ liệu lâm sàng còn hạn chế.