

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc
Rx Thuốc kê đơn

RIDOLIP S

Viên nén

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

RIDOLIPS 10/20

- Thành phần được chất: Ezetimib 10 mg, simvastatin 20 mg.
- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, HPMC 606, BHA, acid citric khan, natri croscarmellose, magnesi stearat.

RIDOLIPS 10/40

- Thành phần được chất: Ezetimib 10 mg, simvastatin 40 mg.
- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, HPMC 606, BHA, acid citric khan, natri croscarmellose, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén.
- Mô tả:
 - + RIDOLIP S 10/20: Viên nén hình caplet, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lạnh lặn.
 - + RIDOLIP S 10/40: Viên nén hình caplet, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

- Phòng ngừa các biến cố tim mạch**
RIDOLIP S được chỉ định để làm giảm nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành (CHD) và có tiền sử mắc hội chứng mạch vành cấp (ACS), kể cả đã được điều trị trước đó với statin hay chưa.
- Tăng cholesterol máu**
RIDOLIP S được chỉ định như một liệu pháp kết hợp với chế độ ăn, sử dụng cho bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (đi họp từ có hoặc không có tình trạng gia đình) hoặc tăng lipid máu hỗn hợp, mà bệnh nhân đó không thích hợp với đơn trị liệu bằng 1 statin, sẵn sàng điều trị bằng 1 statin kết hợp với ezetimib.
- Tăng cholesterol đồng hợp tử có tình trạng gia đình (HoFH)**
RIDOLIP S được chỉ định như là một liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn kiêng ở những bệnh nhân HoFH. Bệnh nhân cũng có thể sử dụng thêm các phương pháp hỗ trợ khác (như lọc LDL).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

- Liều dùng**
 - Tăng cholesterol máu:** 1 viên RIDOLIPS 10/20 hoặc 10/40 mỗi ngày vào buổi tối.
 - Bệnh nhân mắc CHD hoặc có tiền sử ACS:** Trong một nghiên cứu nhằm làm giảm nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch (IMPROVE - IT), liều khởi đầu là 10/40 mg một lần mỗi ngày vào buổi tối.
 - Tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tình trạng gia đình:** Liều khuyến dùng cho những bệnh nhân này là 10/40 mg một lần mỗi ngày vào buổi tối.
- Kết hợp với các thuốc khác:**
 - Nên uống RIDOLIP S trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ khi dùng thuốc hấp phụ acid mật.
 - Ở những bệnh nhân đang sử dụng thuốc amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem hoặc các sản phẩm có chứa elbasvir hay grazoprevir, liều của RIDOLIP S nên được giảm xuống còn 10/20 mg mỗi ngày.
 - Bệnh nhân cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi.
- Bệnh nhi:**
 - Thanh thiếu niên ≥ 10 tuổi: Kinh nghiệm lâm sàng ở nhóm thanh thiếu niên trong độ tuổi 10 - 17 còn hạn chế. Liều khuyến dùng nằm trong khoảng 10/10 tới 10/40 mg mỗi ngày.
 - Trẻ em < 10 tuổi: RIDOLIP S không được khuyến dùng cho trẻ dưới 10 tuổi do không đầy đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả.
- Suy gan:**
 - Bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child - Pugh 5 đến 6): Không cần điều chỉnh liều.
 - Bệnh nhân suy gan vừa (điểm Child - Pugh 7 đến 9) và nặng (điểm Child - Pugh > 9): Không nên dùng RIDOLIP S.
 - Suy thận:** Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ lọc cầu thận ước tính ≥ 60 ml/phút/1,73 m²). Ở bệnh nhân suy thận mãn tính và độ lọc cầu thận ước tính < 60 ml/phút/1,73 m², liều RIDOLIP S khuyến dùng là 10/20 mg mỗi ngày vào buổi tối, cần thận trọng khi dùng liều cao hơn.

Cách dùng

- Bệnh nhân nên có chế độ ăn kiêng giảm lipid hợp lý và nên tiếp tục chế độ ăn kiêng này trong khi điều trị với RIDOLIP S.
- Đường dùng thông thường là đường uống. Liều khuyến dùng là một viên RIDOLIP S mỗi ngày vào buổi tối trước khi đi ngủ.
- Nếu một lần quên dùng thuốc, không nên dùng liều gấp đôi để bù cho một viên đã quên. Dùng liều RIDOLIP S như thông thường trong lần uống kế tiếp.

CHÔNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Tăng transaminase huyết thanh không rõ nguyên nhân, bệnh gan tiến triển.
- Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men CYP3A4 (làm tăng AUC lên 5 lần) (chẳng hạn như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế HIV protease (nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon và thuốc chứa cobicistat).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đau cơ/Tiêu cơ vân

- Các trường hợp bị đau cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết các bệnh nhân bị tiêu cơ vân đều dùng ezetimib chung với statin. Tuy nhiên, rất hiếm báo cáo tiêu cơ vân khi đơn trị liệu với ezetimib hoặc khi bổ sung ezetimib với các thuốc khác đã biết làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân.
- RIDOLIP S chứa simvastatin. Simvastatin, chất ức chế HMG - CoA, thỉnh thoảng gây ra các biểu hiện như đau cơ, khó chịu hay yếu cơ với lượng creatin kinase (CK) gấp 10 lần ngưỡng giới hạn trên của trị số bình thường (ULN). Bệnh cơ đôi khi xảy ra ở dạng tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp sau myoglobin niệu, và rất hiếm khi dẫn tới tử vong.
- Giống như các chất ức chế HMG - CoA khác, nguy cơ đau cơ/tiêu cơ vân liên quan đến liều dùng của simvastatin.
- Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc các bệnh tim mạch được điều trị với simvastatin 40 mg/ngày (thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm), tỉ lệ đau cơ là khoảng 0,05% ở nhóm bệnh nhân không phải người Trung Quốc (n = 7367), so với 0,24% ở nhóm bệnh nhân Trung Quốc (n = 5468; Trung Quốc là nhóm người châu Á duy nhất của thử nghiệm này). Do đó cần thận trọng khi kê toa RIDOLIP S cho người châu Á, và nên dùng liều thấp nhất.

Giảm chức năng các protein vận chuyển

Giảm chức năng của protein vận chuyển OATP ở gan có thể làm tăng sự tiếp xúc toàn thân với simvastatin acid và làm tăng nguy cơ đau cơ/tiêu cơ vân. Suy giảm chức năng có thể xảy ra do ức chế bởi tương tác thuốc (như ciclosporin) hoặc do bệnh nhân mang gen SLCO1B1 c.521T>C.

Đo lường creatin kinase (CK)

- Không nên đo CK sau khi vận động mạnh hoặc có sự hiện diện của bất cứ nguyên nhân nào khác của sự gia tăng CK. Nếu mức CK tăng lên đáng kể (> 5 lần ULN), nên kiểm tra lại sau 5 - 7 ngày để xác nhận kết quả.
- Trước khi điều trị**
Tất cả bệnh nhân khi bắt đầu điều trị với RIDOLIP S, hoặc tăng liều RIDOLIP S, nên được thông báo về nguy cơ đau cơ và bệnh nhân cần báo ngay khi có các biểu hiện đau cơ, khó chịu hay yếu cơ không rõ nguyên nhân.
- Để thiết lập một giá trị cơ bản tham chiếu, nên đo mức CK trước khi bắt đầu điều trị trong các trường hợp sau: người già ≥ 65 tuổi; phụ nữ; người suy thận; người sử dụng thuốc kiểm soát; người có tiền sử rối loạn cơ hoặc tiền sử gia đình ối loạn cơ; người có tiền sử bị độc tính cơ do thuốc statin hoặc fibrat; người nghiện rượu.
- Trong những trường hợp trên, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi điều trị, bệnh nhân nên được theo dõi lâm sàng. Nếu bệnh nhân đã từng có các rối loạn cơ do fibrat hoặc statin, cần hết sức thận trọng khi bắt đầu điều trị với một thuốc có chứa statin (như RIDOLIP S). Nếu mức CK tăng cao > 5 lần ULN, không nên sử dụng RIDOLIP S.
- Trong khi điều trị**
Nếu đau cơ, yếu cơ hoặc chuột rút xảy ra khi bệnh nhân đang điều trị với RIDOLIP S, nên tiến hành đo CK cho bệnh nhân. Nên ngưng điều trị với RIDOLIP S khi lượng CK được tìm thấy tăng lên đáng kể (> 5 lần ULN); hoặc khi có triệu chứng đau cơ nặng và gây ra khó chịu hàng ngày, kể cả khi lượng CK < 5 lần ULN; hoặc khi đau cơ không tìm được bất cứ nguyên nhân nào khác.

- Rất hiếm báo cáo về đau cơ nghi ngờ do trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với statin. Đặc trưng lâm sàng của IMNM là yếu cơ biphasic dai dẳng và tăng CK huyết thanh, tồn tại kể cả khi ngưng điều trị bằng statin.
- Nếu như các triệu chứng được giải quyết và mức CK trở về bình thường, có thể sử dụng lại RIDOLIP S hoặc sử dụng một thuốc khác chứa statin ở liều thấp nhất và cần theo dõi cẩn thận.
- Nên ngưng tạm thời điều trị với RIDOLIP S một vài ngày trước khi trải qua một cuộc phẫu thuật lớn hoặc có bất cứ can thiệp y khoa quan trọng nào khác.
- Các biện pháp làm giảm nguy cơ đau cơ gây ra bởi tương tác thuốc:** Xem phần tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác.

Men gan

- Trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những bệnh nhân dùng ezetimib kết hợp với statin, đã thấy tăng liên tục transaminase (ALT) (≥ 3 lần ULN).
- Trước khi bắt đầu điều trị với RIDOLIP S, cần làm xét nghiệm chức năng gan và theo dõi định kỳ sau đó. Đặc biệt những bệnh nhân có mức ALT tăng cao, cần tiến hành kiểm tra lại nhanh chóng và thường xuyên hơn. Nếu mức ALT tăng nhanh liên tục trên 3 lần ULN, nên ngưng sử dụng RIDOLIP S. Lưu ý là ALT có thể tạo ra từ cơ, vì vậy nếu ALT tăng kèm theo tăng CK cho thấy bệnh nhân bị đau cơ.

Suy gan

Do chưa biết ảnh hưởng khi tăng nồng độ ezetimib ở bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng nên không sử dụng RIDOLIP S ở những bệnh nhân này.

Đái tháo đường

Một số chứng cứ cho thấy các statin làm tăng đường huyết ở một số bệnh nhân có nguy cơ mắc đái tháo đường (đường huyết đói 5,6 - 5,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp), do đó cần theo dõi các chỉ số lâm sàng và sinh hóa ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhi

- Trong một thử nghiệm lâm sàng, nhìn chung không thấy có ảnh hưởng nào lên sự phát triển và trưởng thành về mặt giới tính ở các bé trai và bé gái tuổi vị thành niên, cũng như không có ảnh hưởng nào lên chu kỳ kinh nguyệt của bé gái. Tuy nhiên, ảnh hưởng của ezetimib trong khoảng thời gian dài trị trên 33 tuần đối với sự phát triển và trưởng thành về mặt giới tính chưa được nghiên cứu.
- Hiệu quả và tính an toàn của ezetimib dùng phối hợp với simvastatin liều trên 40 mg mỗi ngày chưa được nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân 10 đến 17 tuổi.
- Hiệu quả và tính an toàn của ezetimib chưa được nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân dưới 10 tuổi hoặc những bé gái chưa xuất hiện kinh nguyệt.
- Hiệu quả lâu dài của việc điều trị với ezetimib ở bệnh nhân dưới 17 tuổi nhằm làm giảm tỉ lệ bệnh tật và tử vong trong tuổi trưởng thành chưa được nghiên cứu.

Fibrat

Hiệu quả và tính an toàn của ezetimib dùng phối hợp với các fibrat chưa được nghiên cứu.

Thuốc chống đông máu

Nếu RIDOLIP S được thêm vào quá trình điều trị với warfarin, thuốc chống đông máu coumarin khác hoặc fluidion, nên theo dõi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) một cách hợp lý.

Bệnh phổi

Một số trường hợp viêm phổi đã được báo cáo khi sử dụng statin, bao gồm simvastatin, đặc biệt ở liều điều trị dài ngày. Các biểu hiện bao gồm khó thở, ho khan, suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, sụt cân, sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị viêm phổi kê tiền trị, nên ngưng sử dụng RIDOLIP S.

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

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**
 - Xo vữa động mạch là một quá trình mãn tính và việc ngưng dùng thuốc hạ lipid máu trong thời gian mang thai sẽ không gây ảnh hưởng nhiều đến nguy cơ lâu dài của tăng cholesterol máu nguyên phát.
 - Chống chỉ định dùng RIDOLIP S trong thời gian mang thai. Không có cơ sở dữ liệu về sử dụng ezetimib/simvastatin trong thời gian mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có gây độc tính sinh sản.
- Simvastatin**
 - Độ an toàn của simvastatin ở phụ nữ mang thai chưa được chứng minh. Không có một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng nào được tiến hành trên phụ nữ mang thai. Các báo cáo về tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với chất ức chế HMG - CoA đã được ghi nhận. Tuy nhiên trong một phân tích khác trên 200 phụ nữ đang mang thai giai đoạn 3 tháng đầu có tiếp xúc với simvastatin hoặc chất liên quan đến ức chế HMG - CoA, tỉ lệ dị tật bẩm sinh là tương đương so với tỉ lệ trong dân số nói chung. Mặc dù vậy, việc sử dụng simvastatin ở người mẹ có thể làm giảm mevalonat của thai nhi, tiền thân của cholesterol. Do đó không nên sử dụng RIDOLIP S cho phụ nữ mang thai, có ý định mang thai hoặc nghi ngờ mang thai.
- Ezetimib**
 - Không có cơ sở dữ liệu lâm sàng về việc dùng ezetimib cho phụ nữ mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định dùng RIDOLIP S cho phụ nữ đang cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimib được tiết vào sữa. Chưa biết liều ezetimib/simvastatin có tiết vào sữa người mẹ hay không.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên đã có báo cáo về một số ảnh hưởng bất lợi như chóng mặt.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác được lực học

- Tương tác với thuốc hạ lipid cũng có khả năng gây đau cơ khi dùng đơn trị liệu**
 - Nguy cơ đau cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, tăng lên khi dùng đồng thời simvastatin với fibrat. Ngoài ra, tương tác dược động học của simvastatin với gemfibrozil làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương. Các trường hợp hiếm gặp của đau cơ/tiêu cơ vân có liên quan tới dùng chung simvastatin với niacin liều ≥ 1 g/ngày đã được báo cáo.
 - Các fibrat có thể làm tăng đào thải cholesterol qua mật, dẫn tới sỏi mật. Trong một nghiên cứu trên lâm sàng ở chó, ezetimib đã làm tăng cholesterol trong túi mật. Mặc dù sự liên quan của nghiên cứu này với người là chưa biết nhưng không khuyến cáo dùng chung RIDOLIP S với các fibrat.

Tương tác dược động học

Các khuyến cáo trong kê đơn được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Tác nhân gây tương tác	Khuyến cáo trong kê đơn
Chất ức chế CYP3A4 nạnh: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế HIV protease (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, danazol, gemfibrozil.	Chống chỉ định kết hợp với RIDOLIP S.
Các fibrat, acid fusidic.	Không được khuyến cáo kết hợp với RIDOLIP S.
Niacin (nicotinic acid) (≥ 1 g/ngày).	Không được khuyến cáo kết hợp với RIDOLIP S ở bệnh nhân châu Á.
Amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem, nacin (≥ 1 g/ngày), elbasvir, grazoprevir.	Không dùng RIDOLIP S liều trên 10/20 mg mỗi ngày.
Lomitapid.	Đãi với bệnh nhân HoFH, không dùng RIDOLIP S liều trên 10/40 mg mỗi ngày.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên RIDOLIP S

- Niacin:** Trong một nghiên cứu ở 15 người lớn khỏe mạnh, dùng chung ezetimib/simvastatin 10/20 mg/ngày trong 7 ngày với viên nén phóng thích biến đổi NIASPAN (1 g trong 2 ngày và 2g trong 5 ngày sau bữa sáng ít chất béo), AUC trung bình của niacin và acid nicotinic đã tăng nhẹ (lần lượt là 2% và 19%). Ngoài ra còn làm tăng nhẹ AUC trung bình của ezetimib (9%), ezetimib toin phân (26%), simvastatin (20%) và acid simvastatin (35%).
- Ezetimib**
 - Thuốc kháng acid:** Sử dụng đồng thời với thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ezetimib nhưng không gây ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib. Sự giảm hấp thu này không có ý nghĩa lâm sàng.
 - Cholestyramin:** Sử dụng đồng thời với cholestyramin làm giảm AUC trung bình của ezetimib toàn phần khoảng 55%. Tác động làm giảm LDL - C do phối hợp ezetimib với cholestyramin có thể kìm hiệu quả do tương tác này.
 - Fibrat:** Sử dụng đồng thời với fenofibrat hoặc gemfibrozil làm tăng nhẹ nồng độ của ezetimib (lần lượt khoảng 1,5 lần và 1,7 lần), mặc dù kết quả này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng nhưng RIDOLIP S không được khuyến cáo dùng chung với các thuốc fibrat.
 - Ciclosporin:** Trong một nghiên cứu trên 8 bệnh nhân có ghép thận trước đó với mức thanh creatinin > 50 ml/phút và đang dùng liều ciclosporin ổn định, một liều duy nhất ezetimib 10 mg làm tăng AUC trung bình của ezetimib toàn phần lên 3,4 lần (từ 2,3 đến 7,9 lần), so với người khỏe mạnh chỉ dùng ezetimib từ một nghiên cứu khác (n = 17). Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân đã ghép thận bị suy thận nặng đang sử dụng ciclosporin và nhiều thuốc

khác, nồng độ ezetimib toàn phần tăng 12 lần so với khi dùng đơn trị liệu ezetimib. Nghiên cứu có đối chứng về hiệu quả khi dùng phối hợp ezetimib với ciclesporin trên bệnh nhân cấy ghép thận chưa được tiến hành. Chống chỉ định dùng đồng thời RIDOLIP S với ciclesporin.

Simvastatin

- Simvastatin là chất nền của CYP P450 3A4. Các chất có khả năng ức chế CYP P450 3A4 làm tăng nguy cơ đau cơ và tiêu cơ vân do gây tăng nồng độ của các chất có hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương.
- Chống chỉ định dùng đồng thời với các chất này, cũng như gemfibrozil, ciclesporin và danazol. Nếu điều trị với các thuốc ức chế CYP3A4 là không tránh khỏi, điều trị với RIDOLIP S phải tạm ngưng (và sử dụng một statin thay thế). Thận trọng khi phối hợp RIDOLIP S với các thuốc ức chế CYP3A4 yếu hơn như: fluconazol, verapamil hay diltiazem.
- Fluconazol: đã có báo cáo về các trường hợp hiếm gặp của tiêu cơ vân liên quan tới dùng chung simvastatin và fluconazol.
- Ciclesporin: nguy cơ đau cơ/ tiêu cơ vân tăng khi dùng chung ciclesporin với RIDOLIP S; vì vậy, chống chỉ định dùng chung với ciclesporin. Mặc dù cơ chế chưa được hiểu rõ nhưng ciclesporin cho thấy làm tăng AUC của các chất ức chế HMG-CoA. Sự gia tăng AUC của simvastatin có thể do ức chế CYP3A4 và/hoặc OATP1B1.
- Danazol: nguy cơ đau cơ và tiêu cơ vân tăng khi dùng đồng thời danazol với RIDOLIP S; vì vậy, chống chỉ định dùng chung với danazol.
- Gemfibrozil: gemfibrozil làm tăng AUC của acid simvastatin lên 1,9 lần, có thể do ức chế con đường chuyển hóa glucuronic và/hoặc OATP1B1. Chống chỉ định dùng chung với gemfibrozil.
- Acid fusidic: nguy cơ đau cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng khi dùng chung acid fusidic để dùng toàn thân với statin. Cơ chế của tương tác này chưa được biết. Đã có những báo cáo về tiêu cơ vân ở những bệnh nhân sử dụng phối hợp này. Nếu điều trị với acid fusidic là cần thiết, nên tạm ngưng RIDOLIP S trong suốt quá trình điều trị với acid fusidic.
- Amiodaron: nguy cơ đau cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời amiodaron với simvastatin. Trong một thử nghiệm lâm sàng, đau cơ được báo cáo ở 6% bệnh nhân được cho dùng simvastatin 80 mg và amiodaron. Vì vậy, liều RIDOLIP S không nên vượt quá 10/20 mg/ngày cho những bệnh nhân dùng phối hợp với amiodaron.
- Thuốc chẹn kênh calci (verapamil, diltiazem, amlodipin): trong một nghiên cứu được đồng học, dùng đồng thời simvastatin với các thuốc này làm vượt làm tăng phơi nhiễm acid simvastatin lên 2,7 lần, 2,7 lần và 1,6 lần, có thể là do ức chế CYP3A4. Vì vậy, liều RIDOLIP S không nên vượt quá 10/20 mg/ngày cho những bệnh nhân dùng phối hợp với các thuốc chẹn kênh calci.
- Lomitapid: nguy cơ đau cơ và tiêu cơ vân có thể tăng khi dùng đồng thời lomitapid với simvastatin. Vì vậy, liều RIDOLIP S không được vượt quá 10/40 mg/ngày ở những bệnh nhân HoFH dùng đồng thời với lomitapid.
- Các chất ức chế CYP3A4 trung bình: bệnh nhân dùng chung các thuốc ức chế CYP3A4 ở mức độ trung bình với RIDOLIP S, đặc biệt là RIDOLIP S liều cao, có thể tăng nguy cơ đau cơ.
- Chất ức chế protein vận chuyển OATP1B1: acid simvastatin là chất nền của protein vận chuyển OATP1B1. Dùng chung với thuốc ức chế OATP1B1 có thể dẫn tới tăng nồng độ acid simvastatin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ đau cơ.
- Chất ức chế protein kháng ung thư (BCRP): dùng chung chất ức chế BCRP, bao gồm các sản phẩm chứa elbasvir hay grazoprevir, có thể dẫn tới tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ đau cơ.
- Colchicin: đã có báo cáo về đau cơ và tiêu cơ vân khi dùng đồng thời colchicin với simvastatin ở những bệnh nhân bị suy thận. Nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ ở những bệnh nhân sử dụng phối hợp này.
- Rifampicin: vì rifampicin là chất cảm ứng CYP3A4 mạnh nên những bệnh nhân đang điều trị dài ngày với rifampicin có thể không đáp ứng với simvastatin. Trong một nghiên cứu được đồng học ở những tình nguyện viên bình thường, AUC của acid simvastatin giảm 93% khi dùng chung với rifampicin.
- Niacin: các trường hợp đau cơ/ tiêu cơ vân đã được quan sát thấy khi dùng đồng thời simvastatin với niacin liều ≥ 1 g/ngày.

Ảnh hưởng của RIDOLIP S lên được đồng học của các thuốc khác

Ezetimib

- Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy ezetimib không gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc CYP P450. Không quan sát thấy tương tác được đồng học có ý nghĩa lâm sàng giữa ezetimib và các thuốc chuyển hóa bởi CYP P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 và 3A4 hoặc N-acetyltransferase.
- Thuốc chống đông máu: Sử dụng đồng thời với ezetimib (10 mg x 1 lần/ngày) không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 người đàn ông khỏe mạnh. Tuy nhiên đã có báo cáo về việc tăng INR ở những bệnh nhân sử dụng thêm ezetimib khi đang điều trị với warfarin hoặc fluindion. Nếu ezetimib được thêm vào quá trình điều trị với warfarin, thuốc chống đông máu coumarin khác hoặc fluindion, nên theo dõi INR định kỳ.

Simvastatin

- Simvastatin không gây ức chế CYP P450 3A4. Vì vậy, simvastatin không được dự đoán sẽ ảnh hưởng tới nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa của CYP P450 3A4.
- Thuốc chống đông dùng đường uống: trong hai nghiên cứu lâm sàng, một trên người tình nguyện khỏe mạnh và một trên bệnh nhân tăng cholesterol máu, simvastatin 20-40 mg/ngày có rất ít tiềm năng gây tác động tới chất chống đông coumarin: thời gian prothrombin, được báo cáo bằng chỉ số INR, tăng từ 1,7 lên 1,8 và từ 2,6 lên 3,4 tương ứng ở nghiên cứu trên tình nguyện viên và trên bệnh nhân. Các tương tác rất hiếm về tăng cao INR đã được báo cáo. Ở những bệnh nhân đang sử dụng chất chống đông coumarin, thời gian prothrombin nên được xác định trước khi bắt đầu dùng RIDOLIP S và theo dõi thường xuyên trong suốt quá trình điều trị để đảm bảo không xảy ra sự thay đổi có ý nghĩa của thời gian prothrombin. Nếu thay đổi liều hoặc ngưng dùng RIDOLIP S, quá trình theo dõi thời gian prothrombin nên được làm lại. Điều trị với simvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không sử dụng thuốc chống đông.

Bệnh nhi

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

- Các tác dụng không mong muốn sau được trình bày chi tiết trong phần khác (xem mục Thận trọng và cảnh báo):
 - + Đau cơ và tiêu cơ vân
 - + Bất thường enzym gan
- Điều trị kết hợp ezetimib/simvastatin được đánh giá về tính an toàn trên khoảng 12.000 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng.
- Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp (1/100 \leq ADR $< 1/10$), ít gặp (1/1000 \leq ADR $< 1/100$), hiếm gặp (1/10000 \leq ADR $< 1/1000$) và rất hiếm gặp (ADR $< 1/10000$).
- Dưới đây là bảng trình bày về các tác dụng không mong muốn quan sát được trên bệnh nhân sử dụng ezetimib/simvastatin (n = 2404) có tỉ lệ cao hơn hẳn nhóm sử dụng giả dược (n = 1340):

Nhóm cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần số
Các chỉ số xét nghiệm	Tăng ALT và/hoặc AST, tăng CK máu	Thường gặp
	Tăng bilirubin máu; tăng acid uric máu tăng γ -glutamyltransferase; tăng INR; protein niệu; ạt cặn.	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt	Ít gặp
Rối loạn tiêu hóa	Đau, khó chịu ở bụng, đau bụng trên; khó tiêu, ợ hơi, nôn, buồn nôn.	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa, phát ban, nổi mề đay.	Ít gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ	Thường gặp
	Đau khớp, yếu cơ, cơ thất cơ, đau cổ, đau lưng.	Ít gặp
Rối loạn thông thường khác	Suy nhược, mệt mỏi, khó chịu, tức ngực, phù nề ngoại vi.	Ít gặp
Rối loạn tâm thần	Rối loạn giấc ngủ, mất ngủ.	Ít gặp

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Liều kết hợp ezetimib (1000 mg/kg) và simvastatin (1000 mg/kg) được dùng nạp tới ở chuột, không quan sát thấy dấu hiệu lâm sàng về độc tính.

Ezetimib

- Trong những thử nghiệm lâm sàng, nhìn chung ezetimib dùng tập thể khi sử dụng liều 50 mg/ngày cho 15 người khỏe mạnh trong 14 ngày, hoặc 40 mg/ ngày cho 18 bệnh nhân tăng cholesterol nguyên phát trong 56 ngày. Ở động vật, không quan sát thấy độc tính khi dùng một liều duy nhất ezetimib 5.000 mg/kg cho chuột nhắt và chuột cống, và 3.000 mg/kg đối với chó.
- Một vài trường hợp quá liều ezetimib đã được báo cáo, đa phần không liên quan tới tác dụng không mong muốn, các báo cáo này nhìn chung không nghiêm trọng.

Simvastatin

Một vài trường hợp quá liều đã được báo cáo, liều tối đa dùng được là 3,6 g. Tất cả bệnh nhân đều vượt qua không để lại di chứng.

Xử trí

Nên điều trị triệu chứng và nâng đỡ khi quá liều

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Phân loại dược lý: Thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase kết hợp với thuốc thuộc nhóm

hạ lipid khác.

MAATC: C10BA02

Cơ chế tác dụng

Cholesterol huyết tương bao gồm cholesterol hấp thu tại ruột và nguồn tổng hợp nội sinh. RIDOLIP S chứa ezetimib và simvastatin, hai được chất có tác dụng hạ lipid máu với hai cơ chế hỗ trợ cho nhau.

Ezetimib

- Ezetimib là thuốc thuộc nhóm mới của nhóm các thuốc hạ lipid máu, ức chế có chọn lọc sự hấp thu cholesterol và các sterol thực vật tại ruột. Ezetimib tác động lên phân tử Niemann-Pick C1 - Like 1 (NPC1L1), là chất vận chuyển sterol, giữ vai trò chính trong sự hấp thu cholesterol và phytosterols tại ruột.
- Ezetimib tập trung tại bờ bàn chải của ruột non và ức chế hấp thu cholesterol, dẫn tới giảm cholesterol từ ruột vào gan. Khi kết hợp với một statin, là nhóm thuốc ức chế tổng hợp cholesterol tại gan, nhờ sự khác nhau về cơ chế tác động của hai nhóm thuốc dẫn tới giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo-B, non-HDL-C và TG, gây tăng HDL-C ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu, vượt trội so với dùng riêng từng thuốc. Trong một nghiên cứu lâm sàng trong 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimib ức chế sự hấp thu cholesterol tại ruột 54%, so với máu giả dược.

Simvastatin

- Simvastatin là chất không có hoạt tính, sau khi uống, simvastatin được thủy phân tại gan trở thành dạng b-hydroxy acid có hoạt tính ức chế mạnh enzym HMG-CoA reductase (3 hydroxy-3-methylglutaryl CoA). Enzym này là chất xúc tác cho quá trình biến đổi HMG-CoA thành mevalonol, tiền chất của cholesterol.
- Simvastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ LDL-C bình thường và cao. LDL được hình thành từ protein có tỉ trọng rất thấp (VLDL) và đi hóa chủ yếu bởi receptor LDL ái lực cao. Cơ chế làm giảm LDL của simvastatin có thể liên quan đến việc làm giảm nồng độ VLDL-C và cảm ứng receptor LDL, dẫn tới giảm tổng hợp và tăng đi hóa LDL-C. Apolipoprotein B cũng giảm đáng kể trong quá trình điều trị với simvastatin. Ngoài ra, simvastatin còn làm tăng HDL-C và làm giảm TG huyết tương. Do đó, tỷ lệ giữa tổng HDL-C và LDL-C trên HDL-C sẽ giảm.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỒNG HỌC

Hấp thu

Ezetimib: Sau khi uống, ezetimib hấp thu nhanh chóng và liên hợp rộng rãi thành phenolic glucuronid có tác động dược lý. Nồng độ huyết tương tối đa trung bình đạt được sau 1 đến 2 giờ đối với ezetimib-glycucuronid và 4 đến 12 giờ đối với ezetimib. Không thể xác định sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimib do chất này hầu như không tan trong dung môi nước phù hợp cho đường tiêm. Đồng thời cũng với thức ăn (giàu hoặc không giàu chất béo) không làm ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của ezetimib. Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Simvastatin: Sau khi uống, simvastatin được hấp thu và chuyển hóa thành dạng có hoạt tính b-hydroxy acid tại gan, lượng b-hydroxy acid tìm thấy trong hệ thống tuần hoàn là ít hơn 5% so với liều dùng. Các chất chuyển hóa của simvastatin có trong huyết tương người là b-hydroxy acid và 4 chất chuyển hóa có hoạt tính khác.

Phân bố

Ezetimib: Liên kết với protein huyết tương người khoảng 99,7% đối với ezetimib và khoảng 88 đến 92% đối với ezetimib-glycucuronid.

Simvastatin: Cả simvastatin và b-hydroxy acid đều liên kết với protein huyết tương người (95%). Được đồng học của simvastatin đơn liều và đa liều cho thấy không có sự tích lũy thuốc sau khi dùng nhiều lần. Trong tất cả các nghiên cứu được đồng học trên, nồng độ tối đa trong huyết tương của chất ức chế đạt được 1,3 đến 2,4 giờ sau khi uống thuốc.

Chuyển hóa

- **Ezetimib:** Ezetimib chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua sự liên hợp với glucuronid (phản ứng pha II) và sau đó bài tiết qua mật. Lượng oxy hóa được oxy hóa (phản ứng pha I) đã được quan sát thấy ở tất cả các loài được đánh giá. Ezetimib và ezetimib-glycucuronid là hai dẫn xuất chủ yếu của thuốc trong huyết tương. Cả ezetimib và ezetimib-glycucuronid đều được đào thải chậm ra khỏi huyết tương với vai trò đáng kể của chu kỳ gan-ruột. Thời gian bán thải của ezetimib và glucuronid là khoảng 22 giờ.
- **Simvastatin**

Simvastatin là một lacton không có hoạt tính, dễ bị thủy phân *in vivo* trở thành b-hydroxy acid tương ứng, đây là chất ức chế mạnh HMG-CoA reductase. Sự thủy phân xảy ra chủ yếu ở gan, trong huyết tương người xảy ra rất chậm.

Sau khi tiêm tĩnh mạch chất chuyển hóa b-hydroxy acid, thời gian bán hủy trung bình là 1,9 giờ.

Thời trừ

Ezetimib: Sau khi cho người uống 20 mg ezetimib có gắn ¹⁴C, ezetimib toàn phần chiếm khoảng 93% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương. Đã tìm thấy khoảng 78% hoạt tính phóng xạ trong phân và 11% trong nước tiểu trong vòng 10 ngày. Sau 48 giờ, không phát hiện được hoạt tính phóng xạ trong huyết tương.

Simvastatin

- Simvastatin acid được vận chuyển tích cực vào tế bào gan bởi chất vận chuyển OATP1B1.
- Simvastatin là cơ chất của chất vận chuyển gan BCRP.
- Sau khi uống simvastatin có hoạt tính phóng xạ, 13% lượng hoạt tính phóng xạ được đào thải qua nước tiểu và 60% qua phân trong 96 giờ. Lượng thuốc được tìm thấy trong phân đại cho lượng thuốc hấp thu được bài tiết qua mật và trong thuốc không hấp thu. Sau khi tiêm tĩnh mạch chất chuyển hóa b-hydroxy acid, trung bình chỉ có 0,3% của liều tiêm được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính.

Được đồng học trên nhóm bệnh nhân đặc biệt:

- **Bệnh nhi:** Sự hấp thu và chuyển hóa của ezetimib là tương đương giữa thanh thiếu niên (10-18 tuổi) và người lớn. Chưa có dữ liệu được đồng học ở trẻ < 10 tuổi. Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhi và thanh thiếu niên bao gồm những bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử và dị hợp tử có yếu tố gia đình và bệnh nhân hạ huyết áp.
- **Bệnh nhân cao tuổi:** Nồng độ của ezetimib toàn phần trong huyết tương ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao gấp 2 lần so với người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi). Tuy nhiên, tác dụng giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở bệnh nhân cao tuổi là tương tự với người trẻ tuổi, do đó, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Do chưa biết tác động của việc tăng nồng độ ezetimib toàn phần ở những bệnh nhân suy gan vừa và nặng nên ezetimib không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Suy thận

Ezetimib

- Sau khi uống ezetimib liều duy nhất 10 mg ở bệnh nhân suy thận nặng (n=8; CrCl trung bình ≤ 30 ml/phút /1,73 m²), AUC trung bình của ezetimib toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh (n=9).
- Ở một bệnh nhân bổ sung vào nghiên cứu này (trái qua cấy ghép thận và sử dụng nhiều thuốc, bao gồm cả ciclesporin), nồng độ ezetimib toàn phần tăng lên tới 12 lần.

Simvastatin

Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận nặng (CrCl < 30 ml/phút), nồng độ của tổng các chất ức chế trong huyết tương sau khi dùng 1 liều duy nhất tăng gấp 2 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Giới tính: Nồng độ huyết tương của ezetimib toàn phần tăng nhẹ (khoảng 20%) ở nữ so với nam. Tác động giảm LDL-C và dữ liệu an toàn là tương tự giữa bệnh nhân nam và nữ, do đó không cần thiết phải điều chỉnh liều.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 03 vi x 10 viên nén. Vi bản A1 - PVC/PVDC trắng đục.
- Hộp 05 vi x 10 viên nén. Vi bản A1 - PVC/PVDC trắng đục.
- Hộp 10 vi x 10 viên nén. Vi bản A1 - PVC/PVDC trắng đục.

BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn cơ sở.



Cơ sở sản xuất:
CÔNG TY TNHH LIÊN DANH HASAN - DERMAPHARM
Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam