



154/163

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 08/10/2018

1. Nhãn hộp :



<p>Rx Thuốc bán theo đơn 3 vỉ x 10 viên nén bao phim (30 viên nén bao phim)</p> <p style="text-align: center;">ATOBE</p> <p style="text-align: center;">Ezetimibe10 mg Atorvastatin.....10 mg (dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)</p> <hr/> <p style="text-align: center;"> Nhà sản xuất: Công ty cổ phần Dược Hà Tĩnh 167 Hà Huy Tập, TP. Hà Tĩnh</p>	<p>Rx Thuốc bán theo đơn</p> <p style="font-size: 2em; font-weight: bold; color: white;">ATOBE</p> <p style="font-size: 0.8em; color: white;">Ezetimibe10 mg Atorvastatin.....10 mg</p>
<p>[Thành phần] Mỗi viên nén bao phim chứa: Ezetimibe10 mg Atorvastatin.....10 mg (dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)</p> <p>[Chỉ định, Liều dùng & Cách dùng, Chống chỉ định và các thông tin khác] Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.</p>	<p>[Bảo quản] Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; font-size: 0.8em;"> <p>ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG READ INSERT PAPER CAREFULLY BEFORE USE</p> </div>
<p>Rx Prescription Drug</p> <p style="font-size: 2em; font-weight: bold; color: white;">ATOBE</p> <p style="font-size: 0.8em; color: white;">Ezetimibe10 mg Atorvastatin.....10 mg</p>	<p>Rx Prescription Drug 3 blisters. x 10 film coated tablets (30 film coated tablets)</p> <p style="text-align: center;">ATOBE</p> <p style="text-align: center;">Ezetimibe10 mg Atorvastatin.....10 mg (as atorvastatin calcium trihydrate)</p> <hr/> <p style="text-align: center;"> Nhà sản xuất: Công ty cổ phần Dược Hà Tĩnh 167 Hà Huy Tập, TP. Hà Tĩnh</p>
	<p>[Hạn dùng] 36 tháng kể từ ngày sản xuất</p> <p>[Dạng bào chế] Viên nén bao phim</p> <p>[Quy cách đóng gói] Hộp 3 vỉ x 10 viên</p> <p>[Tiêu chuẩn chất lượng] Nhà sản xuất</p> <p> Visa No.(SDK) : Lot No.(Số lô SX) : Mfg. Date(NSX) : Exp. Date(HD) : </p>

CỤC



2. Nhãn vi :

ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



ATOBE

Ezetimibe10 mg
Atorvastatin.....10 mg
(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate)



Số lô SX: HD:

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



ATOBE

Atorvastatin 10 mg và ezetimib 10 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần

Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ezetimib.....10 mg

Atorvastatin.....10 mg (dưới dạng atorvastatin calci trihydrat)

Thành phần tá dược: Calci carbonat, cellulose vi tinh thể, lactose, natri croscarmellose, hydroxypropyl cellulose, polysorbat 80, magnesi stearat, polyethylen glycol 6000, hypromellose 2910, talc, titan oxid.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng

Chỉ định

Việc điều trị sử dụng các tác nhân làm thay đổi lipid chỉ nên là một trong các biện pháp can thiệp ở những người có nguy cơ bị bệnh xơ vữa động mạch do tăng cholesterol máu.

Điều trị bằng thuốc được chỉ định như 1 biện pháp hỗ trợ khi đáp ứng với một chế độ ăn uống hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol hoặc việc áp dụng các biện pháp không dược lý khác một mình là không đầy đủ.

- ATOBE được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG), cholesterol lipoprotein tỷ trọng không cao, và tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở bệnh nhân tăng lipid máu dị hợp tử có tính gia đình và không gia đình hoặc tăng lipid máu hỗn hợp.

- ATOBE được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) ở bệnh nhân tăng cholesterol đồng hợp tử có tính gia đình, như là một thuốc hỗ trợ cho phương pháp điều trị giảm lipid khác, hoặc nếu không có phương pháp điều trị giảm lipid máu được áp dụng.

Liều dùng và cách dùng

Uống 1 viên/ ngày, có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng với bữa ăn.

Không nên nhai hoặc hòa tan thuốc khi uống.

Chống chỉ định

- Bệnh gan đang tiến triển hoặc tăng men gan dai dẳng không rõ nguyên nhân.

- Phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Bệnh cơ / tiêu cơ vân

Trường hợp hiếm hoi của tiêu cơ vân với suy thận cấp thứ phát myoglobin niệu đã được báo cáo với atorvastatin và với các thuốc khác trong nhóm này. Tiền sử suy thận có thể là một

yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của tiêu cơ vân. Những bệnh nhân này cần được giám sát chặt chẽ các tác động lên cơ xương.

Men gan

Kiểm tra men gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị với ATOBE và trong quá trình sử dụng thuốc. Đã có báo cáo về trường hợp suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở bệnh nhân dùng statin, bao gồm atorvastatin. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và / hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra khi điều trị với ATOBE, cần tạm ngưng sử dụng thuốc. Trong trường hợp không tìm được nguyên nhân gây các triệu chứng trên, cần dừng hẳn việc sử dụng ATOBE.

ATOBE nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và / hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định ATOBE ở bệnh nhân mắc bệnh gan cấp hoặc tăng transaminase dai dẳng không rõ nguyên nhân.

Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

+ Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

+ Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Chức năng nội tiết

Sự tăng HbA1c và lượng đường trong huyết tương đã được báo cáo với các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm atorvastatin.

Statin can thiệp vào sự tổng hợp cholesterol và về mặt lý thuyết có thể đẩy lùi sản xuất steroid ở thượng thận và / hoặc tuyến sinh dục. Những ảnh hưởng của statin trên khả năng sinh sản nam chưa được nghiên cứu với số lượng đầy đủ của bệnh nhân. Ảnh hưởng, nếu có, trên trục tuyến yên-sinh dục ở phụ nữ tiền mãn kinh chưa được biết. Nên thận trọng nếu ATOBE được dùng đồng thời với các thuốc có thể làm giảm mức độ hoặc hoạt động của các hormon steroid nội sinh, chẳng hạn như ketoconazol, spironolacton và cimetidin.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Không sử dụng ATOBE cho phụ nữ có thai hoặc phụ nữ đang cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có thể gây đau đầu, nhìn mờ, chóng mặt..

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Các chất ức chế mạnh enzym cytochrom P450 3A4

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4. Dừng đồng thời atorvastatin với các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ trong huyết tương của

atorvastatin. Vì ATOBE chứa atorvastatin, nguy cơ bệnh cơ khi điều trị với ATOBE tăng lên khi dùng đồng thời với erythromycin, itraconazol, ketoconazol, một số chất ức chế protease.

Các chất ức chế protease có tương tác với atorvastatin	Khuyến cáo kê đơn
Tipranavir + Ritonavir Telaprevir	Tránh sử dụng atorvastatin
Lopinavir + Ritonavir	Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất
Darunavir + Ritonavir Fosamprenavir Fosamprenavir + Ritonavir Saquinavir + Ritonavir	Không quá 20 mg atorvastatin/ ngày
Nelfinavir	Không quá 40 mg atorvastatin/ ngày

Cyclosporin

Atorvastatin và chất chuyển hóa của nó là cơ chất của chất vận chuyển OATP1B1. Các chất ức chế OATP1B1 (ví dụ, cyclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin.

Nên tránh sử dụng ATOBE với các chất này.

Gemfibrozil, fenofibrat, colchicin

Tránh sử dụng ATOBE với gemfibrozil, fenofibrat, colchicin do tăng nguy cơ bệnh cơ / tiêu cơ vân.

Niacin

Nguy cơ gây tác dụng không mong muốn lên cơ xương có thể được tăng lên khi ATOBE được sử dụng kết hợp với niacin. Khi dùng cùng niacin, giảm liều ATOBE cần được xem xét.

Digoxin

Khi dùng đồng thời atorvastatin và digoxin đa liều, nồng độ digoxin trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng khoảng 20%. Bệnh nhân đang dùng digoxin cần được theo dõi một cách thích hợp.

Thuốc tránh thai đường uống

Dùng đồng thời atorvastatin và thuốc ngừa thai đường uống làm tăng giá trị AUC của norethindron và ethinyl estradiol. Sự gia tăng này cần được xem xét khi lựa chọn thuốc tránh thai cho một phụ nữ đang dùng ATOBE.

Rifampin hoặc chất gây cảm ứng enzym cytochrom P450 3A4 khác

Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc gây cảm ứng enzym cytochrom P450 3A4 (ví dụ, efavirenz, rifampin) có thể làm giảm nồng độ của atorvastatin.

Các nhựa gắn acid mật

Các nhựa gắn acid mật có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của atorvastatin khi uống cùng. Vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Warfarin

3117
CÔNG
CỐ P
ƯỚC
JNG
Y-TP

Atorvastatin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng atorvastatin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu, tăng HbA1c

Rối loạn hệ thống thần kinh: đau đầu; dị cảm; bệnh lý thần kinh ngoại biên

Suy giảm nhận thức (ví dụ, mất trí nhớ, hay quên, suy giảm trí nhớ) liên quan đến việc sử dụng statin. Rối loạn tiêu hóa: viêm tụy

Tăng đường huyết.

Da và mô dưới da rối loạn: phù mạch; phát ban bóng nước (bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì độc hại); phát ban; nổi mề đay

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: bệnh cơ / tiêu cơ vân

Rối loạn hệ thống miễn dịch: sốc phản vệ; phản ứng quá mẫn

Rối loạn gan mật: viêm gan; sỏi mật; viêm túi mật; suy gan gây tử vong và không tử vong

Rối loạn tâm thần: trầm cảm

Xét nghiệm bất thường: tăng creatin phosphokinase

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

Quá liều và cách xử trí

Không có biện pháp điều trị đặc hiệu khi quá liều ATOBE được khuyến cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ tùy tình trạng.

Đặc tính dược lực học

Mã ATC: C10BA05

Nhóm dược lý: Chất ức chế HMG CoA reductase kết hợp với các chất biến đổi lipid khác

Nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng cholesterol toàn phần, cholesterol-lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) và apolipoprotein B, các thành phần protein chính của lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), là nguyên nhân thúc đẩy xơ vữa động mạch. Ngoài ra, việc giảm nồng độ cholesterol-lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) gắn liền với sự phát triển của xơ vữa động mạch. Nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh rằng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong tăng tỷ lệ thuận với sự tăng cholesterol toàn phần và cholesterol-lipoprotein tỷ trọng thấp và tỷ lệ nghịch với sự tăng nồng độ cholesterol-lipoprotein tỷ trọng cao. Giống như lipoprotein tỷ trọng thấp, các lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), và lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL) cũng có thể thúc đẩy xơ vữa động mạch.

Atorvastatin:

Enzym HMG- CoA reductase xúc tác cho việc tổng hợp cholesterol từ acetyl CoA. Atorvastatin ức chế cạnh tranh với enzym này nên làm giảm lượng cholesterol.

Atorvastatin cũng làm tăng sinh LDL-receptor ở màng tế bào, giúp nhập LDL vào trong tế bào và thải trừ lipid qua enzym ở lysosom.

Atorvastatin đã được chứng minh làm giảm lượng cholesterol (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%), và triglycerid (14% - 33%) trong khi làm tăng lượng HDL-C và apolipoprotein A1 trong một nghiên cứu liều đáp ứng. Những kết quả này phù hợp

17983
TY
IÁN
HẮM
VÂN
HỒ CHÍ

ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và tăng lipid máu hỗn hợp, bao gồm cả bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc vào insulin.

Giảm cholesterol, cholesterol-lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) và apolipoprotein B đã được chứng minh làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch và tử vong tim mạch.

Ezetimib

Ezetimib làm giảm cholesterol trong máu bằng cách ức chế sự hấp thu cholesterol của ruột non.

Ezetimib không ức chế tổng hợp cholesterol ở gan, hoặc tăng bài tiết axit mật. Thay vào đó, ezetimib tác dụng ở niêm mạc ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, dẫn đến làm giảm lượng cholesterol hấp thu từ ruột non và vận chuyển tới gan. Điều này làm giảm cholesterol dự trữ ở gan và tăng thải cholesterol từ máu. Cơ chế khác biệt này là bổ sung cho các statin và fenofibrat.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh. Hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng của atorvastatin thấp vì được chuyển hóa mạnh qua gan lần đầu (trên 60%). Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của những chất có hoạt tính đạt được sau 1 – 4 giờ.

Sau khi uống, ezetimib được hấp thu và liên hợp để tạo dạng liên hợp ezetimib-glucuronid có hoạt tính. Hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố

- Atorvastatin: Thể tích phân bố của thuốc khoảng 381 lit, tỷ lệ liên kết với protein huyết tương $\geq 98\%$.

- Ezetimib: Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của ezetimib và dạng liên hợp ezetimib-glucuronid là $> 90\%$

Chuyển hóa và thải trừ

- Atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa rộng rãi tạo dẫn xuất ortho, các dẫn xuất parahydroxylated và các sản phẩm beta-oxy hóa khác nhau. Trong nghiên cứu *in vitro*, sự ức chế HMG-CoA reductase bởi ortho và các chất chuyển hóa parahydroxylated tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế men khử HMG-CoA reductase là do các chất chuyển hóa hoạt động.

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua mật sau gan và / hoặc chuyển hóa ngoài gan. Thuốc không trải qua chu trình gan ruột. Thời gian bán thải của atorvastatin ở người khoảng 14 giờ, nhưng thời gian bán hủy của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA là 20-30 giờ do sự đóng góp của các chất chuyển hóa hoạt động. Ít hơn 2% liều atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu sau khi uống.

- Ezetimib

Ezetimib chủ yếu chuyển hóa ở ruột non và gan nhờ liên hợp glucuronid với mật và bài tiết qua thận.

Ở người, ezetimib nhanh chóng chuyển hóa thành ezetimib-glucuronid. Ezetimib và ezetimibe-glucuronid là những hoạt chất chính phát hiện trong huyết tương, chiếm khoảng

C.T.C.P
MINH

U.S.P.

10-20% và 80-90% tổng số thuốc trong huyết tương, tương ứng. Cả ezetimib và ezetimib-glucuronid được loại bỏ từ huyết tương với chu kỳ bán thải khoảng 22 giờ. Có nhiều thời điểm thuốc đạt nồng độ đỉnh trong máu, cho thấy có thể có quá trình tái hấp thu ở ruột.

Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

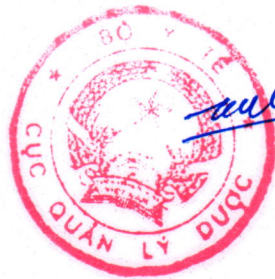
Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

Nhà sản xuất

Công ty cổ phần Dược Hà Tĩnh

167 Hà Huy Tập, TP. Hà Tĩnh



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh

Handwritten mark