

R<sub>x</sub>

## JUBSOLIFEN

(Solifenacin Succinate Tablets)

### Các dấu hiệu lưu ý & khuyến cáo:

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Để xa tầm tay trẻ em.*

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

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

### 1. Thành phần công thức thuốc:

**Jubsolifen 5mg:** Mỗi viên nén chứa

**Thành phần được chất:** Solifenacin succinat..... 5 mg

**Thành phần tá dược:** Lactose monohydrat (Pharmatose 200 M), maize starch (Unipure FL), hypromellose (Pharmacoat 603), magnesi stearat, Opadry yellow 03F520056.

**Jubsolifen 10mg:** Mỗi viên nén chứa

**Hoạt chất chính:** Solifenacin succinat.....10 mg

**Thành phần tá dược:** Lactose monohydrat (Pharmatose 200 M), maize starch (Unipure FL), hypromellose (Pharmacoat 603), magnesi stearat, Opadry pink 03F540032.

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

#### - Jubsolifen 5mg

Viên nén màu vàng nhạt, tròn, hai mặt lõm, bao phim, được dập chữ 'D5' ở một mặt và trơn nhẵn ở mặt còn lại.

#### - Jubsolifen 10mg

Viên nén màu hồng nhạt, tròn, hai mặt lõm, bao phim, được dập chữ 'D6' ở một mặt và trơn nhẵn ở mặt còn lại.

### 3. Chỉ định điều trị

Điều trị triệu chứng không nhịn tiểu được và/hoặc tăng tần suất và muốn đi tiểu ở những bệnh nhân có hội chứng bàng quang hoạt động quá mức.

### 4. Liều lượng và cách dùng

Jubsolifen dùng đường uống và nuốt nguyên viên với nước. Có thể dùng thuốc với hoặc không có thức ăn.

Người trưởng thành, kể cả người cao tuổi: liều khuyến cáo là 5 mg/một lần/ngày. Nếu cần có thể tăng lên 10 mg/một lần/ngày.

Bệnh nhân suy thận và gan: Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình hoặc suy gan nhẹ.

Những bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy gan trung bình, phải được điều trị với sự thận trọng, và không dùng liều >5 mg/một lần/ngày.

Trẻ em: Chưa biết độ an toàn và hiệu quả của solifenacin succinat ở trẻ em, vì thế, không nên sử dụng ở trẻ em.

Dùng với chất ức chế mạnh CYP3A4: Liều tối đa là 5 mg khi dùng solifenacin đồng thời với ketoconazol hoặc dùng đồng thời với liều điều trị của các ức chế mạnh CYP3A4 như ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

### 5. Chống chỉ định

Không dùng cho những bệnh nhân có hoặc có những nguy cơ sau:

- Bí tiểu
- Bệnh đường tiêu hóa nặng (bao gồm phình đại tràng nhiễm độc)





- Nhược cơ nặng hoặc glô cô mê góc hẹp.
- Mẫn cảm với thuốc và các thành phần khác của thuốc.
- Bệnh nhân đang thăm phân máu, suy thận nặng hoặc suy gan trung bình ở bệnh nhân có dùng chất ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol.

#### **6. Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc:**

Phải giải quyết những nguyên nhân khác của chứng tiểu dắt (suy tim hoặc bệnh thận) trước khi điều trị bằng solifenacin. Nếu nhiễm khuẩn đường tiết niệu, phải bắt đầu điều trị bằng kháng sinh. Jubsolifen phải được dùng thận trọng ở những bệnh nhân:

- Tắc dòng ra bàng quang có ý nghĩa lâm sàng có nguy cơ bí tiểu.
- Tắc đường tiêu hóa.
- Nguy cơ giảm nhu động ruột.
- Dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 mạnh, như ketoconazol.
- Thoát vị khe thực quản/trào ngược dạ dày - thực quản, và/hoặc người đang dùng các thuốc (như biphosphonat) có thể làm trở nặng chứng viêm thực quản.
- Bệnh thần kinh tự chủ.

Đã gặp kéo dài quãng QT và xoắn đỉnh ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ, như hội chứng QT dài và chứng giảm kali máu đã mắc từ trước.

Chưa biết độ an toàn và hiệu quả của solifenacin succinat ở những bệnh nhân có nguyên nhân thần kinh cho sự tăng hoạt động quá mức.

Những bệnh nhân mắc những rối loạn di truyền hiếm không dung nạp galactose, suy giảm Lapp lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng solifenacin.

Đã gặp phù mạch kèm tắc đường hô hấp ở vài bệnh nhân dùng solifenacin. Nếu gặp phù mạch, ngừng dùng solifenacin ngay và áp dụng những liệu pháp thích hợp.

Đã gặp sốc phản vệ ở vài bệnh nhân dùng solifenacin. Nếu gặp sốc phản vệ, ngừng dùng solifenacin ngay và áp dụng những liệu pháp thích hợp.

Chỉ có thể xác định tác dụng tối đa của solifenacin ít nhất là sau 4 tuần.

Sau khi ngừng điều trị với Jubsolifen, phải có khoảng nghỉ 1 tuần trước khi bắt đầu dùng các thuốc kháng cholinergic khác. Tác dụng điều trị của solifenacin có thể giảm khi dùng đồng thời với các chất chủ vận cholinergic.

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

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và thích hợp trên phụ nữ có thai trong khi dùng solifenacin. Chưa biết nguy cơ tiềm ẩn cho con người. Nên thận trọng khi kê đơn cho người mang thai.

Không có dữ liệu về sự tiết solifenacin vào sữa mẹ. Ở chuột nhắt, solifenacin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó qua được sữa mẹ. Vì thế nên tránh dùng solifenacin khi nuôi con bú.

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

Thuốc có thể gây buồn ngủ, không nên lái xe và vận hành máy móc khi dùng solifenacin.

#### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

Solifenacin được chuyển hóa bởi CYP3A4. Dùng đồng thời với ketoconazol (200 mg/ngày), một chất ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng gấp đôi AUC của solifenacin, trong khi ketoconazol với liều 400 mg/ngày làm tăng gấp ba AUC của solifenacin. Vì thế liều tối đa của solifenacin phải hạn chế đến 5 mg/ngày, khi sử dụng đồng thời với ketoconazol hoặc những liều điều trị của các chất ức chế CYP3A4 mạnh như ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

Ảnh hưởng của các chất gây cảm ứng enzyme và các chất nền CYP3A4 ái lực mạnh hơn lên được động học của solifenacin và các chất chuyển hóa của nó chưa được nghiên cứu. Vì solifenacin được chuyển hóa bởi CYP3A4, nên có thể có tương tác được động học với các chất nền CYP3A4 có ái lực mạnh hơn (như verapamil, diltiazem) và các chất gây cảm ứng CYP3A4 như rifampicin, phenytoin, carbamazepin.

TRUYỀN  
VĂN  
ĐẠI  
HỌA  
HỒ  
8.7



Với liều điều trị, solifenacin không ức chế CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 hoặc 3A4 từ các microsome gan người.

*Các thuốc ngừa thai uống*

Không thấy tương tác dược động học với solifenacin khi dùng đồng thời với các thuốc ngừa thai uống như ethinylestradiol/levonorgestrel).

*Warfarin*

Solifenacin không làm thay đổi dược động học của R-warfarin hoặc tác dụng của chúng lên thời gian prothrombin.

*Digoxin*

Dùng đồng thời solifenacin succinat với digoxin không có tác động lên dược động học của digoxin.

*Thuốc tác động lên hệ cholinergic*

Sử dụng thuốc đồng thời với các thuốc khác có đặc tính kháng cholinergic có thể dẫn đến tăng cường hiệu quả điều trị lẫn các tác dụng không mong muốn. Nên cần một khoảng thời gian trống khoảng một tuần sau khi ngừng điều trị bằng solifenacin trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng cholinergic khác. Hiệu quả điều trị của solifenacin có thể bị giảm khi dùng đồng thời các chất chủ vận thụ thể cholinergic. Solifenacin có thể làm giảm tác dụng của các sản phẩm thuốc kích thích sự vận động của đường tiêu hóa, chẳng hạn như metoclopramide và cisapride.

**10. Tác dụng không mong muốn**

Vì tác dụng dược lý của solifenacin, solifenacin succinat có thể gây những tác dụng kháng cholinergic ở các mức độ nhẹ hoặc trung bình. Tần suất các tác dụng kháng cholinergic không mong muốn liên quan đến liều.

Trong một nghiên cứu đã hoàn tất 12 tuần với solifenacin succinat, tác dụng bất lợi thường gặp nhất là khô miệng, thường nhẹ, ít khi phải ngừng thuốc. Các tác dụng bất lợi khác như bảng sau:

| Phân loại cơ quan theo Medra     | Rất thường gặp<br>>1/10 | Thường gặp<br>>1/100<br><1/10 | Ít gặp<br>>1/1000<br><1/100       | Hiếm gặp<br>>1/10000<br><1/1000 | Rất hiếm gặp<br>>1/10000 | Không rõ                                                      |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Nhiễm khuẩn và nhiễm nấm         |                         |                               | Viêm bàng quang, nhiễm khuẩn niệu |                                 |                          |                                                               |
| Hệ miễn dịch                     |                         |                               |                                   |                                 |                          | Sốc phản vệ                                                   |
| Chuyển hóa và dinh dưỡng         |                         |                               |                                   |                                 |                          | Giảm thèm ăn*, tăng kali máu*                                 |
| Tâm thần                         |                         |                               |                                   |                                 | ảo giác, lú lẫn*         | Mê sảng*                                                      |
| Thần kinh                        |                         |                               | Buồn ngủ                          | Chóng mặt*, Nhức đầu*           |                          |                                                               |
| Mắt                              |                         | Mờ mắt                        | Khô mắt                           |                                 |                          | Glocoma*                                                      |
| Tim                              |                         |                               |                                   |                                 |                          | Xoắn đỉnh*, Kéo dài QT*, rung nhĩ*, hội hộp*, nhịp tim nhanh* |
| Hệ hô hấp, lồng ngực, trung thất |                         |                               | Khô mũi                           |                                 |                          | Khó phát âm                                                   |

CO  
PHÒNG  
Y DIỆN  
TÀNH  
CHÍ MI



| Hệ tiêu hóa                 | Khô miệng | Táo bón | Trào ngược dạ dày – thực quản<br>Khô miệng | Tắc ruột, phân đặc, buồn nôn* |                                      | Tắc ruột*, đau bụng                                 |
|-----------------------------|-----------|---------|--------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Gan mật                     |           |         |                                            |                               |                                      | Rối loạn gan*, xét nghiệm chức năng gan bất thường* |
| Da và mô dưới da            |           |         | Khô da                                     | Ngứa, nổi mẩn                 | Hồng ban đa dạng*, mề đay*, phù mạch | Viêm da tiết bã*                                    |
| Hệ cơ xương và mô liên kết  |           |         |                                            |                               |                                      | Nhược cơ*                                           |
| Thận, niệu                  |           |         | Khó tiểu                                   | Bí tiểu                       |                                      | Suy thận*                                           |
| Toàn thân và nơi dùng thuốc |           |         | Mệt mỏi<br>Phù ngoại biên                  |                               |                                      |                                                     |

\*gặp sau khi lưu hành trên thị trường

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

### 11. Quá liều và cách xử trí

Quá liều solifenacin succinat có thể dẫn đến tác dụng kháng cholinergic nặng. Liều cao nhất dùng vô ý cho bệnh nhân là 280 mg trong 5 giờ, làm thay đổi tình trạng tâm thần không cần nhập viện. Bệnh nhân phải được điều trị bằng than hoạt. Sục rửa dạ dày có ích nếu thực hiện trong vòng 1 giờ quá liều, nhưng không nên gây nôn.

Cũng như các thuốc kháng cholinergic khác, các triệu chứng có thể được điều trị như sau:

- Các tác dụng kháng cholinergic trung ương nặng như ảo giác hoặc kích động mạnh: điều trị bằng physostigmin hoặc carbachol.
- Co giật hoặc kích động mạnh: điều trị bằng hô hấp nhân tạo.
- Nhịp tim nhanh: điều trị bằng thuốc chẹn bê-ta.
- Bí tiểu: điều trị bằng đặt ống thông.
- Giãn đồng tử: điều trị bằng thuốc nhỏ mắt pilocarpin và/hoặc đưa bệnh nhân vào phòng tối

Cũng như các thuốc kháng muscarinic khác, trong trường hợp quá liều nên lưu ý đặc biệt đến những bệnh nhân đã biết có nguy cơ kéo dài quãng QT (tức chứng tăng kali máu, nhịp tim chậm và dùng đồng thời các thuốc khác kéo dài quãng QT) và mắc các bệnh tim (tức thiếu máu cơ tim, loạn nhịp tim, suy tim sung huyết).

### 12. Đặc tính dược lực học

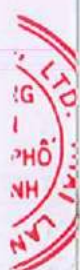
Nhóm dược lý: chống co thắt đường tiết niệu.

Mã ATC: G04B D08.

Solifenacin là một chất đối vận thụ thể cholinergic cạnh tranh, đặc hiệu. Ngoài ra, nó cũng là một chất đối vận đặc hiệu cho các thụ thể muscarinic qua sự thể hiện ái lực thấp hoặc không có ái lực với nhiều thụ thể khác và các kênh ion đã thử.

#### Tác động dược lực

Điều trị bằng solifenacin succinat với các liều 5 mg hoặc 10 mg mỗi ngày đã được nghiên cứu trong vài nghiên cứu lâm sàng mù đôi, lựa chọn ngẫu nhiên, đối chứng ở nam và nữ bị co thắt bàng quang mạnh.





Cả hai liều 5 mg và 10 mg đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ở những điểm đánh giá tác dụng chính và phụ so với giả dược. Đã thấy hiệu quả trong vòng 1 tuần bắt đầu điều trị và ổn định trong 12 tuần. Sau 12 tuần điều trị khoảng 50% bệnh nhân bị chứng không nhịn được tiểu tiện trước điều trị không còn bị các cơn xón tiểu, và thêm 35% bệnh nhân chỉ còn đi tiểu ít hơn 8 lần một ngày.

### **13. Đặc tính dược động học**

#### **Hấp thu**

Sau khi uống solifenacin succinat, nồng độ huyết tương đỉnh ( $C_{max}$ ) của solifenacin đạt được sau 3-8 giờ.  $C_{max}$  và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng theo tỷ lệ với liều từ 5-40 mg. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 90%. Thức ăn không ảnh hưởng đến  $C_{max}$  và AUC của solifenacin.

#### **Phân bố**

Solifenacin gắn mạnh vào các protein huyết tương (98%), chủ yếu là với  $\alpha_1$ -acid glycoprotein.

#### **Chuyển hóa**

Solifenacin được chuyển hóa mạnh bởi gan, chủ yếu là bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Tuy nhiên, vẫn còn những chu trình chuyển hóa khác, góp phần chuyển hóa solifenacin. Độ thanh thải hệ thống của solifenacin khoảng 9,5 L/giờ và thời gian bán thải từ 45-68 giờ. Sau khi uống, một chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý (4R-hydroxy solifenacin) và ba chất bất hoạt (N-glucoronide, N-oxid và 4R-hydroxy-N-oxid solifenacin) đã được định tính trong huyết tương ngoài solifenacin.

#### **Thải trừ**

Sau một liều đơn 10 mg [ $^{14}$ C-phóng xạ]- solifenacin, khoảng 70% hoạt tính phóng xạ được phát hiện trong nước tiểu và 23% trong phân trong 26 ngày. Trong nước tiểu, khoảng 11% hoạt tính phóng xạ được phát hiện dưới dạng hoạt chất chưa chuyển hóa, khoảng 18% chất chuyển hóa N-oxid, 9% chất chuyển hóa 4R-hydroxy-N-oxid và 8% dạng chất chuyển hóa 4R-hydroxy (chất chuyển hóa).

**14. Quy cách đóng gói:** Hộp chứa 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

### **15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

### **16. Nhà sản xuất:**

**JUBILANT GENERICS LTD.**

Village Sikandarpur Bhainswal,

Roorkee-Dehradun Highway, Bhagwanpur

Roorkee, Distt.- Haridwar, Uttarakhand-247661, Ấn Độ.

