

MẪU ĐĂNG KÝ TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC REMENTIM 5

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

REMENTIM 5

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên chứa

- Thành phần được chất:

Solifenacin succinat 5mg

- Thành phần tá dược: Lactose, Tinh bột mì, Polyvinyl pyrrolidon K30, Natri starch glycolat, Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearat, HPMC 606, HPMC 615, PEG 6000, Talc, Titan dioxyd, Tartrazin yellow.

Dạng bào chế:

Viên nén bao phim.

Viên nén nhỏ hình tròn, hai mặt trơn lồi, bao phim màu vàng, bên trong màu trắng hoặc gần như trắng.

Chỉ định:

Điều trị triệu chứng tiểu không tự chủ do thôi thúc (tiểu són) và/hoặc tiểu nhiều lần và tiểu gấp, có thể xảy ra ở bệnh nhân bị hội chứng bàng quang tăng hoạt động.

Cách dùng, liều dùng:

* **Cách dùng:** Thuốc được dùng đường uống và nên nuốt cả viên với nước. Thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

* **Liều dùng:**

Người lớn, bao gồm người cao tuổi:

Liều khuyến cáo là 5mg solifenacin succinat, mỗi ngày một lần. Nếu cần, có thể tăng liều đến 10 mg solifenacin succinat, mỗi ngày một lần.

Trẻ em và thiếu niên:

Độ an toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được xác định. Do đó, không khuyến dùng thuốc này cho trẻ em.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút). Những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút) nên được điều trị thận trọng và không dùng quá 5mg mỗi ngày một lần (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy gan:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy gan nhẹ. Bệnh nhân bị suy gan trung bình (chỉ số Child-Pugh từ 7 đến 9) nên được điều trị thận

trọng và không dùng quá 5mg mỗi ngày một lần (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Chất ức chế mạnh cytochrom P450 3A4

Liều solifenacin succinat tối đa nên giới hạn đến 5mg khi điều trị đồng thời với ketoconazol hoặc với các liều điều trị của các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác như ritonavir, nelfinavir, itraconazol (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Chống chỉ định:

Chống chỉ định dùng solifenacin ở bệnh nhân bị bí tiểu, tình trạng dạ dày-ruột nặng (bao gồm chứng to đại tràng nhiễm độc), bệnh nhược cơ nặng hoặc glaucoma góc hẹp và những bệnh nhân có nguy cơ đối với những tình trạng này.

- Bệnh nhân quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược.

- Bệnh nhân đang thăm phân máu (xem phần *Đặc tính dược động học*).

- Bệnh nhân bị suy gan nặng (xem phần *Đặc tính dược động học*).

- Bệnh nhân bị suy thận nặng hoặc suy gan trung bình và đang điều trị bằng một chất ức chế CYP3A4 mạnh, như ketoconazol (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Cần đánh giá các nguyên nhân khác gây tiểu nhiều lần (suy tim hoặc bệnh thận) trước khi điều trị bằng solifenacin succinat. Nếu có nhiễm khuẩn đường tiết niệu, cần khởi đầu điều trị kháng khuẩn thích hợp.

- Nên thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân có:

+ Nghẽn thoát nước tiểu từ bàng quang có ý nghĩa lâm sàng có nguy cơ bí tiểu.

+ Rối loạn nghẽn dạ dày ruột.

+ Nguy cơ giảm nhu động ruột.

+ Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút, xem phần *Cách dùng, liều dùng* và *Đặc tính dược động học*), và liều dùng không được vượt quá 5 mg đối với những bệnh nhân này.

+ Suy gan trung bình (chỉ số Child-Pugh từ 7 đến 9, xem phần *Cách dùng, liều dùng* và *Đặc tính dược động học*), và liều dùng không được vượt quá 5 mg đối với những bệnh nhân này.

+ Dùng đồng thời với một chất ức chế CYP3A4 mạnh, như ketoconazol (xem phần *Cách dùng, liều dùng* và *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

+ Thoát vị khe thực quản/trào ngược dạ dày-thực quản và/hoặc những người đang dùng đồng thời các thuốc (như bisphosphonat) có thể gây ra hoặc làm tăng nặng viêm thực quản.

+ Bệnh thần kinh tự động.

- Độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định ở bệnh nhân có nguyên nhân do thần kinh đối với chứng tăng hoạt động cơ cổ bằng quang.

- Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

- Thành phần tá dược của thuốc có chứa tinh bột mì nhưng được xem là an toàn cho bệnh nhân có bệnh coeliac (không dung nạp gluten). Tuy nhiên, bệnh nhân dị ứng với lúa mì không nên dùng thuốc này.

- Tá dược màu Tartrazin yellow: Có thể gây phản ứng dị ứng.

- Phù mạch với tắc nghẽn đường thở đã được báo cáo ở một số bệnh nhân sử dụng Solifenacin succinat. Nếu phù mạch xảy ra, nên ngưng solifenacin succinat và điều trị thích hợp và/hoặc cần thực hiện các biện pháp.

- Tác dụng tối đa của thuốc có thể được xác định sớm nhất sau 4 tuần.

- Thuốc không được chỉ định trong điều trị bằng quang tăng hoạt ở bệnh nhân trẻ em.

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

- *Phụ nữ có thai:* Chưa có dữ liệu lâm sàng ở phụ nữ có thai trong khi đang dùng solifenacin. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp trên khả năng sinh sản, sự phát triển của phôi/thai hoặc sự sinh đẻ (xem phần *Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Chưa rõ nguy cơ có thể có đối với người. Cần thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ có thai.

- *Phụ nữ cho con bú:* Chưa có dữ liệu về sự bài tiết solifenacin vào sữa mẹ. Trên chuột nhắt, solifenacin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó được bài tiết vào sữa và gây không phát triển ở chuột nhắt mới sinh phụ thuộc liều (xem phần *Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Vì vậy nên tránh sử dụng solifenacin trong khi đang cho con bú.

- *Khả năng sinh sản:* Không có dữ liệu lâm sàng về tác dụng của solifenacin trên khả năng sinh sản ở động vật.

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

Vì solifenacin giống như các thuốc kháng cholinergic khác có thể gây nhìn mờ và trong trường hợp ít gặp là buồn ngủ và mệt mỏi (xem phần *Tác dụng không mong muốn*), khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng xấu.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác thuốc:

*** Tương tác dược lý học:**

Dùng đồng thời với các thuốc khác có đặc tính kháng cholinergic có thể dẫn đến tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn rõ rệt hơn. Nên có một

khoảng cách khoảng 1 tuần sau khi ngừng điều trị bằng solifenacin, trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng cholinergic khác. Tác dụng điều trị của solifenacin có thể bị giảm khi dùng đồng thời với chất chủ vận thụ thể cholinergic.

Solifenacin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc kích thích nhu động của đường dạ dày-ruột, như metoclopramid và cisaprid.

*** Tương tác dược động học:**

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy là ở các nồng độ điều trị, solifenacin không ức chế CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 hoặc 3A4 có nguồn gốc từ microsom gan người. Vì vậy, solifenacin không chắc làm thay đổi độ thanh thải của các thuốc được chuyển hóa bởi các enzym CYP này.

*** Tác dụng của các thuốc khác trên dược động học của solifenacin:**

Solifenacin được chuyển hóa bởi CYP3A4. Dùng đồng thời với ketoconazol (200mg/ngày), là một chất ức chế mạnh CYP3A4, dẫn đến tăng gấp 2 lần về diện tích dưới đường cong (AUC) của solifenacin, trong khi ketoconazol với liều 400 mg/ngày dẫn đến tăng gấp 3 lần AUC của solifenacin. Vì vậy, liều solifenacin succinat tối đa nên giới hạn đến 5 mg đối với người lớn, khi được dùng đồng thời với ketoconazol hoặc các liều điều trị của các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác (như ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Chống chỉ định điều trị đồng thời solifenacin và một chất ức chế mạnh CYP3A4 ở bệnh nhân bị suy thận nặng hoặc suy gan trung bình.

Tác dụng cảm ứng enzym trên dược động học của solifenacin và các chất chuyển hóa của nó chưa được nghiên cứu, cũng như chưa có nghiên cứu về tác dụng của các cơ chất CYP3A4 có ái lực cao hơn trên sự hấp thu solifenacin. Vì solifenacin được chuyển hóa bởi CYP3A4, các tương tác dược động học có thể có với các cơ chất CYP3A4 khác có ái lực cao hơn (như verapamil, diltiazem) và các chất gây cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, phenytoin, carbamazepin).

*** Tác dụng của solifenacin trên dược động học của các thuốc khác:**

Thuốc ngừa thai dùng đường uống: Dùng solifenacin không thấy tương tác dược động học của solifenacin trên các thuốc ngừa thai dùng đường uống phối hợp (ethinylestradiol/levonogestrel, các chất nền CYP3A4).

Warfarin: Dùng solifenacin không làm thay đổi dược động học của R-warfarin (chất nền CYP3A4) hoặc S-warfarin (chất nền CYP2C9) hoặc tác dụng khác trên thời gian prothrombin.

Digoxin: Dùng solifenacin không thấy tác dụng trên dược động học của digoxin (0,125 mg/ngày) trên cả thể khỏe mạnh.

Tương kỵ:

Không áp dụng.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Do tác dụng dược lý của solifenacin, thuốc có thể gây ra các tác dụng kháng cholinergic không mong muốn (nói chung) mức độ nhẹ hoặc trung bình. Tần suất của các tác dụng kháng cholinergic không mong muốn phụ thuộc liều.

Phản ứng phụ đã được báo cáo hay gặp nhất với solifenacin là khô miệng. Phản ứng này xảy ra ở 11% bệnh nhân được điều trị bằng 5mg mỗi ngày một lần, ở 22% bệnh nhân được điều trị bằng 10mg mỗi ngày một lần và ở 4% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Mức độ khô miệng thường nhẹ và chỉ thỉnh thoảng mới dẫn đến ngừng điều trị. Nói chung sự hòa hợp với thuốc rất cao (khoảng 99%) và khoảng 90% bệnh nhân được điều trị bằng solifenacin đã hoàn tất giai đoạn nghiên cứu đầy đủ 12 tuần điều trị.

- Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$):

+ Rối loạn dạ dày-ruột: Khô miệng.

- Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$:

+ Rối loạn mắt: Nhìn mờ.

+ Rối loạn dạ dày-ruột: Táo bón, buồn nôn, khó tiêu, đau bụng.

- Ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$):

+ Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm bàng quang.

+ Rối loạn hệ thần kinh: Buồn ngủ, loạn vị giác.

+ Rối loạn mắt: Khô mắt.

+ Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Khô mũi.

+ Rối loạn dạ dày-ruột: Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, khô họng.

+ Rối loạn da và mô dưới da: Da khô.

+ Rối loạn thận và tiết niệu: Khó tiểu.

+ Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng: Mệt mỏi, phù ngoại biên.

- Hiếm gặp: $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$:

+ Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt*, nhức đầu*.

+ Rối loạn dạ dày-ruột: Tắc ruột, phân rắn, nôn*.

+ Rối loạn da và mô dưới da: Ngứa*, nổi ban*.

+ Rối loạn thận và tiết niệu: Bí tiểu.

- Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$):

+ Rối loạn tâm thần: Áo giác*, rối loạn tinh thần*.

+ Rối loạn da và mô dưới da: Ban đỏ đa dạng*, nổi mề đay, phù mạch*.

- Chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có):

+ Rối loạn hệ thống miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

+ Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng: Chán ăn*, tăng kali máu*.

+ Rối loạn tâm thần: Mê sảng*.

+ Rối loạn mắt: Glaucoma*.

+ Rối loạn tim: Rung tâm nhĩ*, đánh trống ngực*, nhịp tim nhanh*, xoắn đỉnh*, khoảng QT kéo dài*.

+ Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Chứng khó phát âm*.

+ Rối loạn dạ dày-ruột: Liệt ruột*, rối loạn vị giác.

+ Rối loạn gan mật: Rối loạn chức năng gan*, kiểm tra chức năng gan bất thường*.

+ Rối loạn da và mô dưới da: Viêm da bong vảy*.

+ Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Cơ bắp suy yếu*.

+ Rối loạn thận và tiết niệu: Suy thận*.

(*): Quan sát hậu mãi.

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:

- Triệu chứng:

Quá liều solifenacin succinat có khả năng dẫn đến các tác dụng kháng cholinergic nghiêm trọng và nên được điều trị tương ứng. Liều solifenacin succinat cao nhất vô ý uống nhầm ở một bệnh nhân là 280mg trong thời gian 5 giờ, dẫn đến các thay đổi về trạng thái tinh thần không cần nhập viện.

- Xử trí:

Trong trường hợp quá liều solifenacin succinat, bệnh nhân nên được điều trị bằng than hoạt. Rửa dạ dày hữu ích nếu được thực hiện trong vòng 1 giờ, nhưng không nên gây nôn.

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

- Các tác dụng kháng cholinergic trung ương nặng như ảo giác hoặc kích động rõ rệt: Điều trị bằng physostigmin hoặc carbachol.

- Co giật hoặc kích động rõ rệt: Điều trị bằng benzodiazepin.

- Suy hô hấp: Điều trị bằng hô hấp nhân tạo.

- Nhịp tim nhanh: Điều trị bằng thuốc chẹn beta.

- Bí tiểu: Điều trị bằng đặt ống thông tiểu.

- Giãn đồng tử: Điều trị bằng thuốc nhỏ mắt pilocarpin và/hoặc cho bệnh nhân nằm trong phòng tối.

Cũng như các thuốc kháng muscarin khác, trong trường hợp quá liều, cần phải lưu ý đặc biệt đến những bệnh nhân đã biết có nguy cơ kéo dài khoảng QT (như hạ kali máu, nhịp tim chậm và dùng đồng thời với các thuốc đã biết kéo dài khoảng QT) và các bệnh tim đã có từ trước liên quan (như thiếu máu cục bộ cơ tim, loạn nhịp, suy tim sung huyết).

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống co thắt đường tiết niệu.

Mã ATC: G04B D08.

Cơ chế tác dụng:

Solifenacin là một chất đối kháng thụ thể cholinergic đặc hiệu, cạnh tranh.

Bảng quang hoạt động được nhờ thần kinh phó giao cảm thuộc hệ cholinergic. Acetylcholin làm co cơ bàng quang thông qua các thụ thể muscarin trong đó phân nhóm M₃ có liên quan chủ yếu. Các nghiên cứu về dược lý in vitro và in vivo cho thấy solifenacin là một chất ức chế cạnh tranh thụ thể muscarin, biểu thị ở ái lực thấp hoặc không có ái lực đối với các thụ thể khác nhau và kênh ion qua thử nghiệm.

Các tác dụng dược lực học:

Điều trị bằng solifenacin succinat với các liều 5 mg và 10 mg mỗi ngày đã được nghiên cứu trong một vài thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm chứng bằng giả dược ở nam giới và phụ nữ bị chứng bàng quang tăng hoạt động.

Như cho thấy trong bảng dưới đây, cả hai liều 5mg và 10mg solifenacin succinat đã tạo ra sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về các tiêu chí chính và tiêu chí phụ so với nhóm dùng giả dược. Đã quan sát thấy hiệu quả trong vòng 1 tuần khởi đầu điều trị và ổn định trong thời gian 12 tuần. Một nghiên cứu dài hạn biết rõ tên thuốc đã chứng minh là hiệu quả được duy trì ít nhất trong 12 tháng. Sau 12 tuần điều trị, khoảng 50% bệnh nhân bị tiểu không tự chủ trước khi điều trị đã qua giai đoạn tiểu không tự chủ, và thêm vào đó, 35% bệnh nhân đạt được số lần đi tiểu dưới 8 lần mỗi ngày. Điều trị triệu chứng bàng quang tăng hoạt động còn dẫn đến lợi ích trong một số tiêu chí đo lường Chất lượng cuộc sống, như nhận thức chung về sức khỏe, tác động của chứng tiểu không tự chủ, các hạn chế về vai trò, các hạn chế về thể chất, các hạn chế về xã hội, cảm xúc, mức độ nặng của triệu chứng, các biện pháp đo mức độ nặng và giấc ngủ/sinh lực.

Kết quả (dữ liệu gộp) của 4 nghiên cứu Pha 3 có kiểm chứng với thời gian điều trị 12 tuần

	Giả dược	Solifenacin succinat 5mg, 1 lần/ngày	Solifenacin succinat 10mg, 1 lần/ngày	Tolterodin 2mg, 2 lần/ngày
Số lần đi tiểu/24 giờ				
Mức cơ bản trung bình	11,9	12,1	11,9	12,1
Giảm trung bình so với mức ban đầu	1,4	2,3	2,7	1,9
% thay đổi so với mức ban đầu	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
trị số p*		<0,001	<0,001	0,004
Số lần tiểu gấp/24 giờ				
Mức ban đầu trung bình	6,3	5,9	6,2	5,4
Giảm trung bình so với mức ban đầu	2,0	2,9	3,4	2,1
% thay đổi so với mức ban đầu	(32%)	(49%)	(55%)	(3,9%)
n	1124	548	1151	250
trị số p*		<0,001	0,001	0,031
Số lần tiểu không tự chủ/24 giờ				
Mức ban đầu trung bình	2,9	2,6	2,9	2,3
Giảm trung bình so với mức ban đầu	1,1	1,5	1,8	1,1
% thay đổi so với mức ban đầu	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157

	Giả dược	Solifenacin succinat 5mg, 1 lần/ngày	Solifenacin succinat 10mg, 1 lần/ngày	Tolterodin 2mg, 2 lần/ngày
trị số p*		<0,001	<0,001	0,009
Số lần tiểu đêm/24 giờ				
Mức ban đầu trung bình	1,8	2,0	1,8	1,9
Giảm trung bình so với mức ban đầu	0,4	0,6	0,6	0,5
% thay đổi so với mức ban đầu	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
trị số p*		0,025	<0,001	0,199
Thể tích mất/đi tiểu				
Mức ban đầu trung bình	166ml	146ml	163ml	147ml
Giảm trung bình so với mức ban đầu	9ml	32ml	43ml	24ml
% thay đổi so với mức ban đầu	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
trị số p*		<0,001	<0,001	<0,001
Số băng lót/24 giờ				
Mức ban đầu trung bình	3,0	2,8	2,7	2,7
Giảm trung bình so với mức ban đầu	0,8	1,3	1,3	1,0
% thay đổi so với mức ban đầu	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
trị số p*		<0,001	<0,001	0,010

Lưu ý: Trong 4 nghiên cứu then chốt, solifenacin succinat 10mg và giả dược đã được dùng. Solifenacin succinat 5mg cũng đã được dùng ở 2 trong 4 nghiên cứu và một trong các nghiên cứu bao gồm tolterodin 2mg, 2 lần/ngày.

Không phải tất cả thông số và các nhóm điều trị đều được đánh giá ở từng nghiên cứu riêng lẻ. Vì vậy, số bệnh nhân được liệt kê có thể thay đổi theo thông số và nhóm điều trị.

* Trị số p để so sánh từng đôi với giả dược.

Ảnh hưởng trên khoảng QT:

Một nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược được thực hiện trên 86 nữ trưởng thành khỏe mạnh để đánh giá ảnh hưởng trên khoảng QT sau khi dùng lặp lại solifenacin succinat. Trong trạng thái ổn định, nhóm dùng solifenacin succinat liều 10mg, có thay đổi khoảng QT tương tự đối với nhóm dùng giả dược. Tại liều 30mg, thay đổi khoảng QT so với nhóm dùng giả dược là 6 msec.

Thay đổi khoảng QT từ đường nền trong trạng thái ổn định (khác so với nhóm giả dược)

Thành phần	QTc (msec)	90% khoảng tin cậy	
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên
Solifenacin succinat 10mg/ngày	0	-5	5
Solifenacin succinat 30mg/ngày ¹	6	1	11
Moxifloxacin ² 400mg/ngày	10	6	13

¹ Ba lần liều điều trị khuyến cáo tối đa tương đương với nồng độ huyết tương sau khi dùng liều

solifenacin succinat liều 10mg với chất ức chế mạnh CYP3A4.

2 Nhóm chứng mạnh để xác định độ nhạy của nghiên cứu.

Dữ liệu cảnh giác được sau khi lưu hành được xác nhận kéo dài khoảng QT có liên quan tới các liều điều trị của solifenacin trong các trường hợp có các yếu tố nguy cơ đã biết. (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Đặc tính dược động học:

*** Các đặc tính chung:**

Hấp thu:

Sau khi uống, nồng độ solifenacin tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được sau 3 giờ đến 8 giờ. Thời gian đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương (t_{max}) không phụ thuộc liều. C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng tỷ lệ với liều dùng từ 5mg đến 40mg. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 90%.

Dùng thức ăn không ảnh hưởng đến C_{max} và AUC của solifenacin.

Phân bố:

Thể tích phân bố biểu kiến của solifenacin sau khi dùng đường tĩnh mạch khoảng 600L. Solifenacin gắn kết với protein huyết tương ở mức độ cao (khoảng 98%), chủ yếu với α_1 -acid glycoprotein.

Chuyển hóa:

Solifenacin được chuyển hóa mạnh bởi gan, chủ yếu bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Tuy nhiên, có nhiều đường chuyển hóa có thể tham gia vào sự chuyển hóa của solifenacin. Độ thanh thải toàn thân của solifenacin khoảng 9,5 l/giờ và thời gian bán thải cuối của solifenacin là 45-68 giờ. Sau khi dùng đường uống, 1 chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý (4R-hydroxy solifenacin) và 3 chất chuyển hóa không có hoạt tính (N-glucuronid, N-oxid và 4R-hydroxy-N-oxid của solifenacin) đã được thấy trong huyết tương ngoài solifenacin.

Thải trừ:

Sau khi dùng một liều đơn solifenacin 10mg có gắn phóng xạ ^{14}C , khoảng 70% phóng xạ được phát hiện trong nước tiểu và 23% trong phân sau 26 ngày. Trong nước tiểu, khoảng 11% phóng xạ được thấy dưới dạng hoạt chất không đổi; khoảng 18% dưới dạng chất chuyển hóa N-oxid, 9% dưới dạng chất chuyển hóa 4R-hydroxy-N-oxid và 8% dưới dạng chất chuyển hóa 4R-hydroxy (chất chuyển hóa có hoạt tính).

Tỷ lệ với liều dùng

Dược động học là tuyến tính ở mức liều điều trị.

*** Các đặc tính ở bệnh nhân:**

Tuổi:

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi của bệnh nhân. Các nghiên cứu trên người cao tuổi cho thấy là sự hấp thu solifenacin, được biểu thị dưới dạng diện

tích dưới đường cong (AUC) sau khi dùng solifenacin succinat (5mg và 10mg, mỗi ngày một lần) tương tự nhau giữa người cao tuổi khỏe mạnh (65-80 tuổi) và người trẻ khỏe mạnh (dưới 55 tuổi). Tốc độ hấp thu trung bình được biểu thị dưới dạng t_{max} hơi chậm hơn ở người cao tuổi và thời gian bán thải cuối dài hơn khoảng 20% ở người cao tuổi. Sự khác nhau vừa phải này được cho là không có ý nghĩa về lâm sàng.

Dược động học của solifenacin chưa được xác định ở trẻ em và thiếu niên.

Giới:

Dược động học của solifenacin không bị ảnh hưởng bởi giới.

Chủng tộc:

Dược động học của solifenacin không bị ảnh hưởng bởi chủng tộc.

Suy thận:

Diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) của solifenacin ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ và trung bình không khác biệt đáng kể so với các dữ liệu tìm thấy ở những tình nguyện khỏe mạnh. Ở bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút), sự hấp thu solifenacin cao hơn đáng kể ở nhóm chứng với C_{max} tăng khoảng 30%, AUC cao hơn 100% và $t_{1/2}$ cao hơn 60%. Đã quan sát thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa độ thanh thải creatinin và thanh thải solifenacin.

Chưa có nghiên cứu về dược động học ở bệnh nhân đang tham phân máu.

Suy gan:

Ở bệnh nhân suy gan trung bình (chỉ số Child-Pugh từ 7 đến 9), C_{max} không bị ảnh hưởng, AUC tăng 60% và $t_{1/2}$ tăng gấp đôi. Chưa có nghiên cứu về dược động học của solifenacin ở bệnh nhân suy gan nặng.

Ảnh hưởng của thức ăn:

Không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng của thức ăn lên dược động học của thuốc.

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng không phát hiện nguy hiểm đặc biệt đối với người dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, khả năng sinh sản, sự phát triển phôi-thai, độc tính gen và khả năng gây ung thư. Trong nghiên cứu về sự phát triển trước khi sinh và sau sinh trên chuột nhắt, điều trị solifenacin cho chuột mẹ đang cho con bú đã làm giảm tỷ lệ sống sót sau sinh phụ thuộc liều, làm giảm cân nặng chuột con và làm chậm sự phát triển thể chất ở các nồng độ có liên quan về lâm sàng.

Qui cách đóng gói:

- Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim.
- Hộp 06 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản của thuốc: Bảo quản thuốc nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY LIÊN DOANH MEYER-BPC
Số 6A3 quốc lộ 60, P. Phú Tân, TP. Bến Tre, tỉnh Bến Tre, Việt Nam

TỔNG GIÁM ĐỐC



ĐS. Huỳnh Thiện Nghĩa

