



SOLINACIN

(Viên nén bao phim Solifenacin succinate 5 mg, 10 mg)

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 tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén bao phim Solifenacin succinate 5 mg: Solifenacin succinate 5 mg.

Viên nén bao phim Solifenacin succinate 10 mg: Solifenacin succinate 10 mg.

Tá dược: Cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat, tinh bột ngô tiền gelatin hóa, magnesi stearat, tá dược bao phim.

Viên nén bao phim Solifenacin succinate 5 mg: Tá dược bao phim Opadry II Yellow (thành phần: polyvinyl alcohol, titan dioxit, polyethylen glycol, talc, oxid sắt vàng không bức xạ).

Viên nén bao phim Solifenacin succinate 10 mg: Tá dược bao phim Opadry II Pink (thành phần: polyvinyl alcohol, titan dioxit, polyethylen glycol, talc, FD&C red #40).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim Solifenacin succinate 5 mg: Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính mặt, hình tròn, hai mặt khum, một mặt có vạch ngang, một mặt nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén bao phim Solifenacin succinate 10 mg: Viên nén bao phim màu hồng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ "HBP", một mặt nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng tiểu không tự chủ và/hoặc tiểu nhiều lần và tiểu gấp có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hội chứng bàng quang tăng hoạt động.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Người lớn, bao gồm người cao tuổi:

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

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của solifenacin ở trẻ em vẫn chưa được xác định. Vì vậy, không nên dùng solifenacin cho trẻ em.

Bệnh nhân suy thận:

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút). Nên điều trị thận trọng cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút) và dùng không quá 5 mg/lần/ngày.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Nên điều trị thận trọng cho bệnh nhân suy gan vừa (điểm Child Pugh từ 7 đến 9) và không dùng quá 5 mg/lần/ngày.

Thuốc ức chế mạnh cytochrome P450 3A4:

Nên giới hạn liều tối đa của solifenacin ở 5 mg khi sử dụng đồng thời với ketoconazole hoặc các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác ở liều điều trị, như ritonavir, nelfinavir, itraconazole.

Cách dùng:

Thuốc được dùng đường uống và nuốt nguyên viên với nước. Có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định solifenacin ở những bệnh nhân bị bí tiểu, bệnh đường tiêu hóa nghiêm trọng (gồm cả phình đại tràng nhiễm độc), bệnh nhược cơ hoặc bệnh tăng nhãn áp góc hẹp và ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc các bệnh này.

- Bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy gan vừa và đang điều trị bằng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, như ketoconazole.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nên đánh giá các nguyên nhân khác gây tiểu nhiều lần (suy tim hoặc bệnh thận) trước khi điều trị bằng solifenacin. Nếu bị nhiễm trùng đường tiết niệu, nên khởi đầu bằng một liệu pháp kháng khuẩn thích hợp. Nên sử dụng solifenacin thận trọng ở những bệnh nhân:

- Tắc nghẽn dòng ra từ bàng quang có ý nghĩa lâm sàng với nguy cơ gây bí tiểu.
- Rối loạn tắc nghẽn đường tiêu hóa.
- Nguy cơ giảm nhu động đường tiêu hóa.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút), và liều dùng cho những bệnh nhân này không nên vượt quá 5 mg.
- Suy gan vừa (điểm Child Pugh từ 7 đến 9), và liều dùng cho những bệnh nhân này không nên vượt quá 5 mg.
- Sử dụng đồng thời thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, như ketoconazole.
- Thoát vị khe hoành/trào ngược dạ dày thực quản và/hoặc những người đang dùng đồng thời các thuốc (như bisphosphonate) có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng viêm thực quản.
- Bệnh lý thần kinh tự chủ.

Kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh được ghi nhận ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ, như hội chứng kéo dài khoảng QT và hạ kali máu đã có từ trước.

Tính an toàn và hiệu quả vẫn chưa được xác định ở những bệnh nhân có nguyên nhân thần kinh đối với cơ bàng quang năng động quá mức.

Đã có báo cáo phù mạch với tắc nghẽn đường thở ở một số bệnh nhân sử dụng solifenacin succinate. Nếu xảy ra phù mạch, nên ngừng sử dụng solifenacin succinate và điều trị và/hoặc thực hiện các biện pháp thích hợp.

Đã có báo cáo phản ứng phản vệ ở một số bệnh nhân điều trị bằng solifenacin succinate. Ở những bệnh nhân xuất hiện phản ứng phản vệ, nên ngừng sử dụng solifenacin succinate và điều trị và/hoặc thực hiện các biện pháp thích hợp.

Hiệu quả tối đa của solifenacin có thể được xác định sớm nhất sau 4 tuần.

Tá dược:

Sản phẩm chứa lactose, do đó không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Thời kỳ có thai:

Không có dữ liệu lâm sàng nào về phụ nữ mang thai khi đang dùng solifenacin. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra những ảnh hưởng có hại trực tiếp đến khả năng sinh sản, sự phát triển phôi thai/bào thai hoặc quá trình sinh sản. Không xác định được những nguy cơ tiềm ẩn cho con người. Cần thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu về sự bài tiết của solifenacin trong sữa mẹ. Ở chuột, solifenacin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua sữa, gây ra tình trạng không phát triển phụ thuộc vào liều lượng ở chuột sơ sinh. Do đó, nên tránh sử dụng solifenacin trong thời kỳ cho con bú.

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 mờ mắt, và ít gặp hơn là buồn ngủ và mệt mỏi, khả năng lái xe và sử dụng máy móc có thể bị ảnh hưởng xấu.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác dược lý:

Dùng đồng thời với các thuốc khác có đặc tính kháng cholinergic có thể dẫn đến hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn rõ rệt hơn. Nên nghỉ khoảng một tuần sau khi ngừng điều trị bằng solifenacin, trước khi bắt đầu liệu pháp kháng cholinergic khác. Tác dụng điều trị của solifenacin có thể bị giảm khi dùng đồng thời với thuốc chủ vận thụ thể cholinergic. Solifenacin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc kích thích nhu động đường tiêu hóa, chẳng hạn như metoclopramide và cisapride.

Tương tác dược động học:

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh được rằng ở nồng độ điều trị, solifenacin không ức chế CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, hoặc 3A4 có nguồn gốc từ microsome gan người. Do đó, solifenacin không có khả năng làm thay đổi độ thanh thải của các thuốc được chuyển hóa bởi các enzym CYP này.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến dược động học của solifenacin:

Solifenacin được chuyển hóa bởi CYP3A4. Sử dụng đồng thời ketoconazole (200 mg/ngày), một thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng gấp hai lần AUC của solifenacin, trong khi ketoconazole với liều 400 mg/ngày làm tăng gấp ba lần AUC của solifenacin. Do đó, nên hạn chế liều tối đa của solifenacin ở mức 5 mg, khi sử dụng đồng thời với ketoconazole hoặc liều điều trị của các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác (ritonavir, nelfinavir, itraconazole).

Chống chỉ định điều trị đồng thời solifenacin và một thuốc ức chế CYP3A4 mạnh ở bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy gan vừa.

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của cảm ứng enzym trên dược động học của solifenacin và các chất chuyển hóa của nó cũng như ảnh hưởng của cơ chất CYP3A4 có ái lực cao hơn trên nồng độ solifenacin. Vì solifenacin được chuyển hóa bởi CYP3A4, các tương tác dược động học có thể xảy ra với các cơ chất CYP3A4 khác có ái lực cao hơn (verapamil, diltiazem) và các chất cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, phenytoin, carbamazepin).

Ảnh hưởng của solifenacin trên dược động học của các thuốc khác:

Thuốc tránh thai đường uống: Không có tương tác dược động học của solifenacin với thuốc tránh thai đường uống phối hợp (ethinylestradiol/levonorgestrel).

Wafarin: Solifenacin không làm thay đổi dược động học của R-warfarin hoặc S-warfarin hay ảnh hưởng của chúng trên thời gian prothrombin.

Digoxin: Solifenacin không làm ảnh hưởng đến dược động học của digoxin.

Tương kỵ

Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Do tác dụng dược lý, solifenacin có thể gây ra các tác dụng không mong muốn kháng cholinergic (nói chung) ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Tần suất của các tác dụng không mong muốn kháng cholinergic liên quan đến liều lượng. Tác dụng có hại được báo cáo thường gặp nhất với solifenacin là khô miệng. Tình trạng này xảy ra ở 11% bệnh nhân điều trị với 5 mg x 1 lần/ngày, ở 22% bệnh nhân điều trị với 10 mg x 1 lần/ngày và ở 4% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Mức độ nghiêm trọng của chứng khô miệng thông thường là nhẹ và chỉ thỉnh thoảng mới dẫn đến ngừng điều trị. Nhìn chung, sự tuân thủ điều trị rất cao (khoảng 99%) và khoảng 90% bệnh nhân điều trị bằng solifenacin đã hoàn thành toàn bộ thời gian nghiên cứu là 12 tuần điều trị.

Rất thường gặp (ADR $\geq$ 1/10):

Tiêu hóa: Khô miệng.

Thường gặp (1/100 $\leq$ ADR < 1/10):

Mắt: Nhìn mờ.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, khó tiêu, đau bụng.

Ít gặp (1/1000 $\leq$ ADR < 1/100):

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

Thần kinh: Buồn ngủ, rối loạn vị giác.

Mắt: Khô mắt.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khô mũi.

Tiêu hóa: Bệnh trào ngược dạ dày thực quản, khô họng.

Da và mô dưới da: Khô da.

Thận và tiết niệu: Tiểu khó.

Toàn thân và tại chỗ: Mệt mỏi, phù ngoại vi.

Hiếm gặp (1/10000 $\leq$ ADR < 1/1000):

Thần kinh: Hoa mắt*, đau đầu*.

Tiêu hóa: Tắc nghẽn đại tràng, phân rắn, nôn.

Da và mô dưới da: Ngứa*, phát ban*.

Thận và tiết niệu: Bí tiểu.

Rất hiếm gặp (ADR < 1/10000):

Tâm thần: Ảo giác*, lú lẫn*.

Da và mô dưới da: Hồng ban đa dạng*, mày đay*, phù mạch*.

Chưa rõ tần suất (không thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có):

Hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ*.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm sự thèm ăn*, tăng kali máu*.

Tâm thần: Mê sảng*.

Mắt: Tăng nhãn áp*.

Tim: Xoắn đỉnh*, khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ*, rung nhĩ*, đánh trống ngực*, nhịp tim nhanh*.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó phát âm*.

Tiêu hóa: Tắc ruột*, khó chịu ở bụng*.

Gan mật: Rối loạn gan*, xét nghiệm chức năng gan bất thường*.

Da và mô dưới da: Viêm da tróc vảy*.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Yếu cơ*.

Thận và tiết niệu: Suy thận*.

* Ghi nhận khi thuốc lưu hành.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Triệu chứng:

Quá liều solifenacin succinate có thể dẫn đến tác dụng kháng cholinergic nghiêm trọng. Liều cao nhất của solifenacin succinate vô tình dùng cho một bệnh nhân là 280 mg trong khoảng thời gian 5 giờ, dẫn đến thay đổi trạng thái tinh thần mà không cần nhập viện.

Điều trị:

Trong trường hợp quá liều solifenacin succinate, bệnh nhân nên được điều trị bằng than hoạt tính. Rất hữu ích nếu tiến hành rửa dạ dày trong vòng 1 giờ, nhưng không nên gây nôn.

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

- Tác dụng kháng cholinergic trung ương nghiêm trọng như ảo giác hoặc kích thích rõ rệt: điều trị bằng physostigmine hoặc carbachol.
- Co giật hoặc kích thích rõ rệt: điều trị bằng benzodiazepine.
- Suy hô hấp: điều trị bằng hô hấp nhân tạo.
- Nhịp tim nhanh: điều trị bằng thuốc chẹn beta.
- Bí tiểu: điều trị bằng cách thông tiểu.
- Giãn đồng tử: điều trị bằng thuốc nhỏ mắt pilocarpine và/hoặc đặt bệnh nhân trong phòng tối.

Cũng như các thuốc đối kháng thụ thể muscarinic khác, trong trường hợp dùng quá liều, cần đặc biệt chú ý đến những bệnh nhân có nguy cơ kéo dài khoảng QT (như hạ kali máu, nhịp tim chậm và dùng đồng thời các thuốc được biết làm kéo dài khoảng QT) và các bệnh tim có liên quan (như thiếu máu cục bộ cơ tim, rối loạn nhịp tim, suy tim sung huyết).

DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: G04BD08.

Cơ chế tác dụng:

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

Bàng quang được bao bọc bởi các dây thần kinh phó giao cảm của hệ cholinergic. Acetylcholine làm co cơ trơn bàng quang thông qua các thụ thể muscarinic trong đó chủ yếu liên quan đến phân nhóm M3. Các nghiên cứu được lý *in vitro* và *in vivo* chỉ ra rằng solifenacin là một chất ức chế cạnh tranh của thụ thể muscarinic phân nhóm M3. Ngoài ra, solifenacin cho thấy là một chất đối kháng đặc hiệu với các thụ thể muscarinic bằng cách biểu hiện với ái lực thấp hoặc không có ái lực với các thụ thể và kênh ion khác được thử nghiệm.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Sau khi uống solifenacin, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được sau 3 đến 8 giờ. t_{max} không phụ thuộc vào liều dùng. C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng tương ứng với liều trong khoảng từ 5 đến 40 mg. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 90%. Uống cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến C_{max} và AUC của solifenacin.

Phân bố:

Thể tích phân bố biểu kiến của solifenacin sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 600 L. Solifenacin liên kết với protein huyết tương ở mức độ cao (khoảng 98%), chủ yếu là α 1 acid glycoprotein.

Chuyển hóa:

Solifenacin được chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Tuy nhiên, có nhiều con đường chuyển hóa khác có thể góp phần vào quá trình chuyển hóa của solifenacin. Độ thanh thải toàn thân của solifenacin khoảng 9,5 L/giờ và thời gian bán thải cuối cùng của solifenacin là 45-68 giờ. Sau khi uống thuốc, một chất có hoạt tính được lý (4R-hydroxy solifenacin) và ba chất chuyển hóa không có hoạt tính (N-glucuronid, N-oxid và 4R-hydroxyl-N-oxid của solifenacin) đã được xác định trong huyết tương ngoài solifenacin.

Thải trừ:

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

Tuyến tính/phi tuyến tính:

Dược động học tuyến tính trong phạm vi liều điều trị.

Các đối tượng đặc biệt khác:

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều dựa trên tuổi của bệnh nhân. Các nghiên cứu ở người cao tuổi đã chỉ ra rằng nồng độ solifenacin, được biểu thị bằng AUC, sau khi dùng solifenacin succinate (5 mg và 10 mg một lần mỗi ngày) tương tự nhau giữa những người cao tuổi khỏe mạnh (từ 65 đến 80 tuổi) và những người trẻ khỏe mạnh (nhỏ hơn 55 tuổi). Tốc độ hấp thu trung bình được biểu thị bằng t_{max} hơi chậm hơn và thời gian bán thải cuối cùng dài hơn khoảng 20% ở người cao tuổi. Những khác biệt nhỏ này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.

Dược động học của solifenacin chưa được thiết lập ở trẻ em và thanh thiếu niên.

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

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

Bệnh nhân suy thận:

AUC và C_{max} của solifenacin ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa không khác biệt đáng kể so với người tình nguyện khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút), nồng độ solifenacin cao hơn đáng kể so với nhóm chứng với mức tăng C_{max} khoảng 30%, AUC hơn 100% và $t_{1/2}$ hơn 60%. Quan sát thấy có một mối quan hệ có ý nghĩa thống kê giữa độ thanh thải creatinin và độ thanh thải solifenacin. Dược động học ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân suy gan:

Ở bệnh nhân suy gan vừa (điểm Child Pugh 7 đến 9), C_{max} không bị ảnh hưởng, AUC tăng 60% và $t_{1/2}$ tăng gấp đôi. Dược động học của solifenacin ở bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ $\times$ 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm Hera

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

