



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 28/10/2018

SUNVESIZEN 10
Solifenacin Succinate Tablets

Phân bố
SEZ UNIT-4, Plot no A-41, Industrial Area,
Phase VIII-A, S.A.S Nagar (Mohali)-160071
Punjab
Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Manufactured in India by:
Mfg. Lic. No.: 1809-OSP
Via No. VN-XXXX-XX

Each film coated tablet contains:
Solifenacin Succinate 10 mg
Dosage: As directed by the physician.
Store below 30°C,
protected from light and moisture.
Direction for Use: Please read the
enclosed leaflet carefully before use.
Route of administration: Oral
KEEP ALL MEDICINES OUT OF THE
REACH OF CHILDREN

XXXXXX

Online coding shall be done
during packing with GTIN,
batch details and serial no.
in 2 D data matrix Barcode



GTIN:
B.No.: XXXXXX
Mfd.: DD/MM/YYYY
Exp.: DD/MM/YYYY
S.N.:

This Serial number will be
unique for each pack

SUNVESIZEN 10
Solifenacin Succinate Tablets

3 x 10 Tablets
PRESCRIPTION ONLY

SUNVESIZEN 10
Solifenacin Succinate Tablets

SUN PHARMA

Rx. Thuốc bán theo đơn
Mỗi viên nén bao phim chứa: Solifenacin
succinat 10 mg. Chỉ định, Cách dùng, Chống
chỉ định, Các thông tin khác: xem tờ hướng
dẫn sử dụng kèm theo. SDK: XXXXXX. Bảo
quản dưới 30°C, tránh ánh sáng và tránh ẩm.
Số lô SX, NSX, HD: xem "B.No., Mfd., Exp."
trên bao bì.

Sản xuất tại Ấn Độ, bởi: Sun
Pharmaceutical Industries Ltd., SEZ UNIT-4,
Plot no. A-41, Industrial Area, Phase VIII-A,
S.A.S Nagar (Mohali) - 160071, Punjab.
Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng. Để
thuốc xa tầm tay trẻ em.
Tên và địa chỉ DNKK:

SAP CODE :
PHARMA CODE :

- 234 C SUNVESIZEN 10 mg 30's
- 376 C Market: VTNM
- 151 C RLL/PKGDEV - AK27/Jul/2015-V01
- Black J28/Jul/2015-V02, J29/Jul/2015-V03
- J06/AUG/2015-V04, J07/AUG/2015-V05
- J12/AUG/2015-V06



sub-label

Unwinding Direction

SUNVESIZEN 10
Solifenacin Succinate Tablets

SUNVESIZEN 10
Solifenacin Succinate Tablets

SUNVESIZEN 10
Solifenacin Succinate Tablets

Manufactured in India by:
Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
SEZ UNIT-4, Plot no A-41, Industrial Area,
Phase VIII-A, S.A.S Nagar (Mohali)-160071
Punjab
Mfg. Lic. No.: 1809-OSP
Manufactured in India by:
Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
SEZ UNIT-4, Plot no A-41, Industrial Area,
Phase VIII-A, S.A.S Nagar (Mohali)-160071
Punjab
Mfg. Lic. No.: 1809-OSP
Manufactured in India by:
Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
SEZ UNIT-4, Plot no A-41, Industrial Area,
Phase VIII-A, S.A.S Nagar (Mohali)-160071
Punjab
B. No.: XXXXXX
Mfd.: DD/MM/YYYY
Exp.: DD/MM/YYYY

CODE No.: 5120619
SUNVESIZEN Tabs. 10 mg
Market: VTNM
RLL/PKGDEV-AK27/Jul/2015-V01
J28/Jul/2015-V02, J29/Jul/2015-V03
J07/Aug/2015-V04, J05/mar/2016-V05

PANTONE
Green C

*Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng. Nếu cần thêm thông tin, hãy hỏi ý kiến của bác sĩ.
Thuốc này chỉ được sử dụng theo sự kê đơn của bác sĩ.*

THÔNG TIN KÊ ĐƠN

VIÊN NÉN SUNVESIZEN 5 mg/10 mg (Viên nén Solifenacin succinate)

THÀNH PHẦN

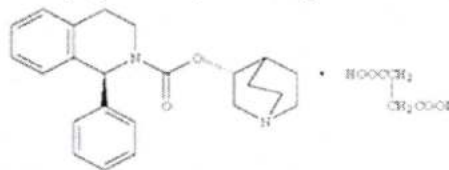
Viên nén Sunvesizen 5 mg/10 mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa: Solifenacin succinate5 / 10 mg

Tá dược: Lactose khan, Hypromellose, Tinh bột ngô, Magnesium stearate, oxide Sắt (Màu vàng), oxide Sắt (Màu đỏ), Opadry trắng

MÔ TẢ ¹

Solifenacin succinate là một thuốc đối kháng thụ thể muscarinic. Về tính chất hóa học, solifenacin succinate là một acid butanedioic kết hợp với (1S)-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl 3,4-dihydro-1-phenyl-2 (1H) iso-quinolinecarboxylate (1:1) có công thức phân tử là $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$, và phân tử lượng là 480,55. Công thức cấu tạo của solifenacin succinate là:



Solifenacin succinate

CHỈ ĐỊNH ^{1,2}

Solifenacin succinate là một chất đối kháng với muscarinic được chỉ định trong điều trị bệnh bàng quang kích thích với các triệu chứng của tiểu không kiểm soát cấp kỳ, tiểu gấp, tiểu lắt nhắt.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG ¹

Thông tin về liều lượng

Liều khuyến cáo của solifenacin succinate là 5 mg × 1 lần mỗi ngày. Nếu liều 5mg bị dung nạp nhiều, có thể tăng lên đến liều 10mg × 1 lần mỗi ngày.

Solifenacin succinate có thể uống với nước và nuốt nguyên viên. Solifenacin succinate có thể uống kèm hoặc không kèm với thức ăn.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận

Trên bệnh nhân suy thận nặng, ($CL_{cr} < 30$ mL/phút), không khuyến cáo liều hằng ngày của solifenacin succinate cao hơn 5mg (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, SỬ DỤNG TRÊN ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT**).

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan

Trên bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh B), không khuyến cáo liều hằng ngày của solifenacin succinate cao hơn 5mg. Không khuyến cáo sử dụng solifenacin succinate trên bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, SỬ DỤNG TRÊN ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT**).

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế CYP3A4

Khi sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 như ketoconazole, không khuyến cáo liều hằng ngày của solifenacin succinate cao hơn 5 mg (xem **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

SỬ DỤNG THUỐC TRÊN ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT ¹

Phụ nữ có thai: Phân loại trên phụ nữ có thai là loại C

Không có nghiên cứu đầy đủ và không được kiểm soát tốt trên phụ nữ có thai.

Sau khi cho chuột nhắt mang thai uống solifenacin succinate có đồng vị phóng xạ C^{14} , chất có liên quan đến thuốc đã được báo cáo vượt qua hàng rào nhau thai. Không có độc tính trên phôi hay sinh quái thai đã được báo cáo trên chuột nhắt được điều trị với mức phơi nhiễm cao gấp 1,2 lần (30 mg/kg/ngày) so với liều khuyến cáo cao nhất trên người [Maximum Recommended Human Dose - MRHD] là 10 mg.

Sử dụng solifenacin succinate trên chuột nhắt mang thai ở liều 100mg/kg/ngày và cao hơn, phơi nhiễm cao gấp 3,6 lần so với MRHD, trong suốt thời kỳ chủ yếu của quá trình phát triển cơ quan, dẫn đến làm giảm khối lượng cơ thể thai nhi. Khi cho chuột nhắt mang thai sử dụng liều cao gấp 7,9 lần (250 mg/kg/ngày) so với MRHD dẫn đến tăng tỉ lệ hồ hàm ếch. Liều phơi nhiễm solifenacin succinate trong tử cung và khi cho bú gấp 3,6 lần so với MRHD (100mg/kg/ngày) dẫn đến làm giảm sự sống sót quanh thời điểm sinh và giai đoạn sau sinh, giảm sự tăng trọng lượng cơ thể và làm chậm phát triển thể chất (mở mắt và mở ống âm đạo).

Sự gia tăng tỉ lệ sinh con đực trong những lứa chuột từ chuột con phơi nhiễm khi chuột mẹ sử dụng liều 250 mg/kg/ngày. Không có tác dụng độc trên phôi đã được báo cáo ở chuột cống khi cho sử dụng liều lên đến 50 mg/kg/ngày (phơi nhiễm <1 lần so với MRHD) hoặc trên thỏ khi cho sử dụng liều 50 mg/kg/ngày, phơi nhiễm gấp 1,8 lần so với MRHD. Vì các nghiên cứu trên động vật không phải luôn luôn có giá trị tiên đoán đáp ứng của con người, chỉ nên sử dụng solifenacin succinate trong quá trình mang thai khi lợi ích cao hơn nguy cơ tiềm ẩn trên thai nhi.

Quá trình chuyển dạ và sinh nở

Ảnh hưởng của solifenacin succinate lên quá trình chuyển dạ và sinh nở ở người chưa được nghiên cứu.

Không có sự ảnh hưởng lên quá trình sinh nở tự nhiên ở chuột nhắt khi điều trị ở liều 30mg/kg/ngày, phơi nhiễm gấp 1,2 lần so với liều khuyến cáo cao nhất trên người [MRHD]. Sử dụng liều solifenacin succinate (100 mg/kg/ngày), phơi nhiễm gấp 3,6 lần so với [MRHD] hoặc hơn nữa sẽ làm tăng tỉ lệ tử vong quanh thời điểm sinh.

Người mẹ cho con bú

Sau khi cho chuột nhắt đang cho con bú uống solifenacin succinate có carbon đánh dấu phóng xạ C^{14} , hoạt tính phóng xạ đã được phát hiện trong sữa. Không quan sát thấy có sự bất lợi ở những con chuột nhắt được điều trị với liều 30 mg/kg/ngày, phơi nhiễm gấp 1,2 lần so với liều khuyến cáo cao nhất trên người [MRHD]. Chuột con của những chuột nhắt cái được điều trị với liều gấp 3,6 lần (100 mg/kg/ngày) so với [MRHD] hoặc hơn, cho thấy có sự giảm trọng lượng cơ thể, tử vong sau khi sinh hoặc làm chậm trễ việc khởi phát các phản xạ và phát triển thể chất trong suốt thời kỳ bú sữa.

Không biết solifenacin có được bài tiết trong sữa người mẹ hay không. Bởi vì có nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, cho nên solifenacin succinate không nên dùng trong suốt thời kỳ cho con bú. Một quyết định cần phải được thực hiện là hoặc cho trẻ ngừng bú, hoặc ngừng sử dụng solifenacin succinate ở các bà mẹ đang cho con bú.

Sử dụng thuốc ở trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Solifenacin succinate trên bệnh nhi chưa được xác lập.

Sử dụng thuốc ở người cao tuổi

Tính an toàn và hiệu quả tương tự đã được báo cáo giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi hơn (<65 tuổi) khi được điều trị bằng solifenacin succinate.

Các nghiên cứu đa liều đã báo cáo trên solifenacin succinate chỉ ra rằng ở những tình nguyện viên cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có C_{max} , AUC và $T_{1/2}$ cao hơn 20 đến 25% so với các tình nguyện viên trẻ tuổi (18 đến 55 tuổi)

Suy thận

Thận trọng khi sử dụng solifenacin succinate ở bệnh nhân suy thận. Có sự tăng 2,1 lần trên AUC và 1,6 lần trên $T_{1/2}$ của solifenacin trên những bệnh nhân suy thận nặng. Không khuyến cáo dùng

liều solifenacin succinate cao hơn 5mg trên những bệnh nhân suy thận nặng ($CL_{cr} < 30$ mL/phút) [xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG; LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**].

Suy gan

Thận trọng khi sử dụng solifenacin succinate ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Có sự tăng gấp 2 lần trên thời gian bán thải $T_{1/2}$ và tăng gấp 35% trên AUC của solifenacin trên những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình. Không khuyến cáo dùng liều solifenacin succinate cao hơn 5 mg trên những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh B). Không khuyến cáo sử dụng solifenacin succinate trên những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) [xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG; LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**]

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH^{1,2}

Solifenacin bị chống chỉ định trên những bệnh nhân:

- Bí tiểu (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**),
- Ứ dịch dạ dày (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**),
- Bệnh tăng nhãn áp góc hẹp không được kiểm soát (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**), và
- Bệnh nhân được biết quá mẫn với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**)
- Nhược cơ
- Suy gan nặng
- Suy thận nặng hoặc suy gan trung bình và những người đang được điều trị bằng chất ức chế mạnh CYP3A4, ví dụ như ketoconazole (xem **TƯƠNG TÁC THUỐC**).
- Chống chỉ định sử dụng solifenacin ở những bệnh nhân đang thăm phân máu.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG^{1,2}

Phù mạch và phản ứng phản vệ

Phù mạch ở mặt, môi, lưỡi và/hoặc thanh quản đã được báo cáo với solifenacin. Trong một số trường hợp, phù mạch đã được báo cáo xảy ra ngay sau liều đầu tiên. Các trường hợp phù mạch đã được báo cáo xảy ra lúc vài giờ sau liều đầu tiên hoặc sau nhiều liều. Phù mạch liên quan đến đường hô hấp trên do triệu chứng sưng phù có thể đe dọa đến tính mạng. Nếu xảy ra sưng phù ở lưỡi, hầu dưới hoặc thanh quản, nên ngưng ngay solifenacin và phải điều trị bằng liệu pháp thích hợp và/hoặc dùng các biện pháp cần thiết kịp thời để bảo đảm thông thoáng đường thở. Phản ứng phản vệ đã được báo cáo là hiếm gặp ở những bệnh nhân điều trị bằng solifenacin succinate. Solifenacin succinate không nên sử dụng ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn hoặc nghi ngờ quá mẫn với solifenacin succinate. Đối với những bệnh nhân bị phản ứng phản vệ, nên ngưng ngay solifenacin succinate và các biện pháp trị liệu thích hợp cần được thực hiện.

Bí tiểu: Solifenacin, cũng như các thuốc kháng cholinergic khác nên được dùng với sự thận trọng đối với những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng tắc nghẽn bàng quang rõ rệt vì nguy cơ bí tiểu (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Rối loạn về dạ dày ruột

Solifenacin, cũng như các thuốc kháng cholinergic khác nên được dùng với sự thận trọng đối với những bệnh nhân suy giảm nhu động ruột (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Solifenacin nên sử dụng với thận trọng trên những bệnh nhân rối loạn tắc nghẽn đường tiêu hóa. Sử dụng solifenacin succinate thận trọng ở những bệnh nhân dị tật thoát vị/trào ngược dạ dày thực quản và/hoặc những người đang dùng các thuốc (ví dụ như bisphosphonates) có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm viêm thực quản.

Các ảnh hưởng trên thần kinh trung ương

Solifenacin có liên quan đến các tác dụng kháng cholinergic trên hệ thần kinh trung ương (TKTW) (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**). Một loạt các tác động kháng cholinergic trên TKTW đã được báo cáo, bao gồm nhức đầu, lú lẫn, ảo giác và buồn ngủ. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của tác dụng kháng cholinergic trên TKTW, đặc biệt là sau khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Khuyến bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc hạng nặng cho đến khi họ biết solifenacin ảnh hưởng đến họ như thế nào. Nếu một bệnh nhân trải qua các tác dụng kháng cholinergic trên TKTW, việc giảm liều hoặc ngưng thuốc cần được xem xét đến.

Solifenacin nên được sử dụng với sự thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh lý trên hệ thần kinh thực vật.

Bệnh tăng nhãn áp góc hẹp có kiểm soát

Sử dụng solifenacin thận trọng ở những bệnh nhân đang được điều trị bệnh tăng nhãn áp góc hẹp (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Suy gan

Solifenacin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy gan. Không khuyến cáo dùng liều solifenacin cao hơn 5mg trên những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh B). Không khuyến cáo dùng solifenacin trên những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, SỬ DỤNG TRÊN ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT** và **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Suy thận

Solifenacin nên được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân suy thận. Không khuyến cáo dùng liều solifenacin cao hơn 5mg trên bệnh nhân suy thận nặng ($CL_{cr} < 30$ mL/phút) (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **SỬ DỤNG TRÊN ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT**).

Bệnh nhân kéo dài khoảng QT mắc phải hay bẩm sinh

Trong một báo cáo về nghiên cứu ảnh hưởng của solifenacin đến khoảng QT ở phụ nữ mạnh khỏe, tác dụng kéo dài khoảng QT xuất hiện ít hơn ở mức liều solifenacin 10 mg so với ở mức liều 30mg (gấp 3 lần liều khuyến cáo tối đa), và ảnh hưởng của solifenacin 30 mg không nhiều như sử dụng moxifloxacin đối chứng dương tính ở khoảng liều điều trị của nó.

Phát hiện này nên được xem xét trong các quyết định trên lâm sàng để kê đơn solifenacin cho các bệnh nhân đã được biết có tiền sử kéo dài khoảng QT hoặc trên những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm kéo dài khoảng QT.

Sự kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh đã được báo cáo trên những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ, như hội chứng QT kéo dài đã tồn tại từ trước và hạ kali huyết.

Các trường hợp khác

Những nguyên nhân khác gây ra đi tiểu thường xuyên (suy tim hoặc bệnh thận) cần được đánh giá trước khi điều trị bằng solifenacin. Nếu hiện đang có bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu, một liệu pháp kháng khuẩn thích hợp nên được bắt đầu.

Tính an toàn và hiệu quả chưa được xác lập trên những bệnh nhân bị bàng quang co thắt do nguyên nhân từ hệ thống thần kinh.

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

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy

Vì solifenacin, cũng như các thuốc kháng cholinergic khác có thể gây ra mờ mắt, và, xảy ra không thường xuyên, buồn ngủ và mệt mỏi (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**), khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng xấu.

Sản phẩm này có chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, sự thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng sản phẩm thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC^{1,2}

Tương tác dược động học

Các chất ức chế mạnh CYP3A4

Sau khi dùng 10mg solifenacin cùng với 400 mg ketoconazole, một chất ức chế mạnh CYP3A4, C_{max} và AUC trung bình của solifenacin tăng tương ứng 1,5 và 2,7 lần. Do đó khuyến cáo sử dụng liều solifenacin không quá 5mg mỗi ngày khi dùng liều điều trị của ketoconazole, hoặc thuốc ức chế mạnh CYP3A4 khác (ví dụ ritonavir, nelfinavir, itraconazole) (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**). Những ảnh hưởng của các chất ức chế CYP3A4 yếu hoặc trung bình đã không được nghiên cứu.

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

Thuốc gây cảm ứng CYP3A4

Không có nghiên cứu in vivo báo cáo về việc đánh giá ảnh hưởng của thuốc gây cảm ứng CYP3A4 đến solifenacin. Nghiên cứu chuyển hóa thuốc *in vitro* đã được báo cáo đã chỉ ra rằng solifenacin là chất nền của CYP3A4. Do đó, thuốc gây cảm ứng CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ của solifenacin. Vì solifenacin được chuyển hóa bởi CYP3A4, tương tác về dược động học là có thể xảy ra với các chất nền khác của CYP3A4 với ái lực cao hơn (ví dụ verapamil, diltiazem) và các chất cảm ứng CYP3A4 (ví dụ rifampicin, phenytoin, carbamazepine).

Thuốc được chuyển hóa bởi Cytochrome P450

Ở nồng độ điều trị, solifenacin không ức chế CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, hoặc 3A4 có nguồn gốc từ vi nhân gan người. Vì vậy, solifenacin không làm thay đổi độ thanh thải của các thuốc được chuyển hóa bởi các enzyme CYP này.

Warfarin

Solifenacin không có ảnh hưởng đáng kể trên dược động học của R-warfarin hoặc S-warfarin.

Thuốc tránh thai đường uống

Với sự hiện diện của solifenacin, không có sự thay đổi đáng kể về nồng độ trong huyết tương của các thuốc tránh thai đường uống dạng phối hợp (ethinyl estradiol/levonorgestrel).

Digoxin: Solifenacin không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của digoxin (0,125mg/ngày).

Tương tác dược lực học

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác cũng có đặc tính kháng cholinergic có thể dẫn đến hiệu quả điều trị rõ rệt hơn và tăng cao tác dụng không mong muốn. Sau khi ngưng điều trị bằng solifenacin 1 tuần là khoảng thời gian cho phép trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng cholinergic khác.

Tác dụng điều trị của solifenacin có thể bị giảm bởi việc sử dụng đồng thời với thuốc chủ vận thụ thể cholinergic.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN ^{1,2}

Các tác dụng bất lợi dự kiến của các tác nhân kháng cholinergic là khô miệng, táo bón, mờ mắt (bất thường về điều tiết mắt), bí tiểu, khô mắt.

Tần suất của các tác dụng không mong muốn của thuốc kháng cholinergic liên quan đến liều dùng. Khô miệng và táo bón đã được báo cáo với tần suất cao hơn trên những bệnh nhân điều trị bằng solifenacin 10mg so với 5mg. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất dẫn đến ngưng tiếp tục điều trị là khô miệng (1,5%)

Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo với solifenacin ở $\geq 1\%$ các bệnh nhân:

Rối loạn dạ dày ruột: Khô miệng, Táo bón, Buồn nôn, Khó tiêu, Đau bụng trên, Nôn mửa NOS*

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu NOS, cúm, viêm họng NOS*

Rối loạn hệ thần kinh trung ương: Choáng váng

Rối loạn về mắt: Nhìn mờ, khô mắt NOS*

Rối loạn trên thận và tiết niệu: Bí tiểu

Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng thuốc: Phù chi dưới, Mệt mỏi

Rối loạn về tâm thần: Trầm cảm NOS

Rối loạn hô hấp, Lồng ngực và Trung thất: Ho

Rối loạn về mạch máu: Tăng huyết áp NOS*

*NOS: Not otherwise specified: Không được xác định rõ

Kinh nghiệm hậu tiếp thị

Vì các biến cố này được báo cáo một cách tự phát từ các ghi nhận trên khắp thế giới, tần suất của các biến cố và vai trò của solifenacin trong mối tương quan nhân quả không thể xác định một cách đáng tin cậy. Các vấn đề sau đây đã được báo cáo có liên quan đến việc sử dụng solifenacin trong kinh nghiệm hậu tiếp thị trên toàn thế giới:

Tổng quát: phù ngoại biên, phản ứng quá mẫn, bao gồm phù mạch cùng tắc nghẽn đường thở, phát ban, ngứa, nổi mề đay và phản ứng phản vệ.

Thần kinh trung ương: nhức đầu, lú lẫn, ảo giác, mê sảng và buồn ngủ.

Tim mạch: kéo dài khoảng QT; xoắn đỉnh, rung nhĩ, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

Gan: rối loạn về gan chủ yếu được đặc trưng bởi xét nghiệm bất thường chức năng gan. AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), GGT (gamma-glutamyl transferase).

Thận: suy thận.

Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm sự thèm ăn, tăng kali máu.

Da: viêm da tróc vảy và hồng ban đa dạng.

Rối loạn về mắt: tăng nhãn áp.

Rối loạn về dạ dày ruột: bệnh trào ngược dạ dày thực quản và tắc ruột.

Rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất: khó phát âm.

Rối loạn về cơ xương khớp và mô liên kết: yếu cơ.

Các tác dụng bất lợi khác gồm có:

Viêm bàng quang, rối loạn vị giác, khô mũi, khô họng, khó chịu ở bụng, da khô, khó khăn trong tiểu tiện, phân đóng chặt trầm trọng, tắc ruột kết, tắc ruột và phù thần kinh – mạch.

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

QUÁ LIỀU^{1,2}

Quá liều với solifenacin có khả năng dẫn đến tác dụng kháng cholinergic nặng và cần được điều trị phù hợp. Liều cao nhất của solifenacin succinate bằng đường uống khi quá liều ngẫu nhiên được báo cáo là 280mg trong khoảng thời gian 5 giờ. Trường hợp này liên quan đến những thay đổi về trạng thái tâm thần. Một số trường hợp đã được báo cáo là có sự suy giảm về nhận thức.

Các tác dụng phụ kháng cholinergic không thể chịu đựng được (đồng tử không phản ứng lại với kích thích và giãn đồng tử, mờ mắt, thất bại với thử nghiệm gót chân đến ngón chân - heel-to-toe exam, run và khô da) đã được báo cáo xảy ra vào ngày 3 ở những tình nguyện viên bình thường cho sử dụng thuốc với liều 50 mg mỗi ngày (cao hơn gấp 5 lần liều điều trị khuyến cáo cao nhất) và sẽ hồi phục trong vòng 7 ngày sau khi ngưng thuốc.

Trong trường hợp quá liều với solifenacin, xử trí bằng cách rửa dạ dày và các biện pháp điều trị hỗ trợ. Khuyến cáo theo dõi điện tâm đồ.

Đối với tác dụng kháng cholinergic khác, các triệu chứng có thể được xử lý như sau:

- Các tác dụng kháng cholinergic trung ương nặng như ảo giác hoặc kích thích rõ rệt: điều trị bằng physostigmine hoặc carbachol.
- Co giật hoặc kích thích rõ rệt: điều trị bằng benzodiazepines.
- Suy hô hấp: điều trị bằng hô hấp nhân tạo.
- Nhịp tim nhanh: điều trị bằng beta-blockers.

- Bí tiêu: điều trị bằng đặt ống thông tiêu.

- Giãn đồng tử: điều trị bằng thuốc nhỏ mắt chứa pilocarpine và/hoặc đặt bệnh nhân ở phòng tối. Cũng như các thuốc kháng muscarinic khác, trong trường hợp quá liều, đặc biệt chú ý bệnh nhân với nguy cơ kéo dài khoảng QT đã được biết (như giảm kali huyết, chậm nhịp tim và dùng đồng thời các thuốc đã được biết làm kéo dài khoảng QT) và các bệnh tim liên quan đã có sẵn từ trước (như là thiếu máu cục bộ cơ tim, loạn nhịp tim, suy tim sung huyết).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC ^{1,2}

• Tác dụng dược lực học

Cơ chế tác dụng

Solifenacin là một thuốc đối kháng cạnh tranh với thụ thể muscarinic. Thụ thể muscarinic đóng một vai trò quan trọng trong nhiều chức năng qua trung gian hệ cholinergic chủ yếu, bao gồm co thắt cơ trơn bàng quang niệu và kích thích tiết nước bọt.

Dược lực học

Điện sinh lý tim

Tác dụng kéo dài khoảng QT đã được báo cáo nhiều hơn ở liều 30mg so với liều 10mg solifenacin. Quan sát này nên được cân nhắc trong các quyết định lâm sàng để kê đơn solifenacin cho những bệnh nhân đã được biết có tiền sử kéo dài khoảng QT hoặc những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc được biết làm kéo dài khoảng QT.

• Dược động học

Hấp thu

Sau khi cho những tình nguyện viên mạnh khỏe uống solifenacin, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của solifenacin được báo cáo là đạt được trong vòng 3 đến 8 giờ sau khi uống, và trạng thái ổn định dao động trong khoảng 32,3 đến 62,9 ng/ml cho viên nén với liều lần lượt 5mg và 10mg solifenacin. Sinh khả dụng tuyệt đối của solifenacin là khoảng 90% và nồng độ trong huyết tương của solifenacin là tỉ lệ thuận với liều dùng.

Độ tuyến tính/phi tuyến tính: Dược động học là tuyến tính trong khoảng liều điều trị.

Tác dụng của thức ăn

Có thể sử dụng solifenacin không cần phụ thuộc vào bữa ăn. Dùng liều duy nhất 10mg solifenacin cùng với thức ăn đã được báo cáo làm tăng C_{max} và AUC lần lượt khoảng 4% và 3%.

Phân bố

Solifenacin gắn kết khoảng 98% (*in vivo*) với protein huyết tương người, chủ yếu là gắn với α_1 -acid glycoprotein. Solifenacin phân bố cao vào các mô không thuộc hệ thống thần kinh trung ương, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình là 600L.

Chuyển hóa

Solifenacin được chuyển hóa ở gan. Con đường chuyển hóa chính là qua CYP3A4, tuy nhiên, vẫn tồn tại con đường chuyển hóa thay thế khác. Con đường chuyển hóa chính của solifenacin là thông qua sự oxy hóa N của vòng quinuclidin và hydroxyl hóa 4R của vòng tetrahydroisoquinoline. Một chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý (4R-hydroxy solifenacin) xuất hiện ở nồng độ thấp và dường như không đóng góp đáng kể vào hoạt tính lâm sàng, và 3 chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý (N-glucuronide và N-oxide và 4R-hydroxy-N-oxide của solifenacin) đã báo cáo được tìm thấy trong huyết tương người sau khi uống thuốc.

Bài tiết

Sau khi cho tình nguyện viên khỏe mạnh dùng 10mg solifenacin succinate có đánh dấu phóng xạ C^{14} , 69,2% hoạt tính phóng xạ được báo cáo tìm thấy trong nước tiểu và 22,5% được tìm thấy trong phân trên 26 ngày. Ít hơn 15% liều dùng (như giá trị trung bình) được phục hồi trong nước tiểu dưới dạng solifenacin nguyên vẹn. Các chất chuyển hóa chính được xác định trong nước tiểu

là N-oxide của solifenacin, 4R-hydroxy solifenacin và 4R-hydroxy-N-oxide của solifenacin và ở trong phân là 4R-hydroxy solifenacin. Thời gian bán thải của solifenacin sau liều dài hạn là khoảng 45 đến 68 giờ.

TÍNH AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG ¹

- **Khả năng gây ung thư, Gây đột biến, Suy giảm khả năng thụ tinh**

Không có sự gia tăng về các khối u đã được báo cáo sau khi sử dụng solifenacin succinate cho chuột nhắt đực và chuột nhắt cái trong 104 tuần ở mức liều lên đến 200mg/kg/ngày (phơi nhiễm lần lượt gấp 5 đến 9 lần so với liều khuyến cáo cao nhất trên người [MRHD] ở mức 10mg), và cho chuột cống đực và chuột cống cái sử dụng thuốc trong 104 tuần ở mức liều lần lượt 20mg và 15mg/kg/ngày (phơi nhiễm <1 lần so với MRHD).

Solifenacin succinate không gây đột biến gen *in vitro* trong thử nghiệm đột biến gen trên vi khuẩn *Salmonella typhimurium* hoặc *Escherichia coli* hoặc thử nghiệm bất thường nhiễm sắc thể ở tế bào lympho máu ngoại vi người có hoặc không có sự hoạt hóa chuyển hóa hoặc thử nghiệm vi nhân *in vivo* trên chuột cống.

Solifenacin succinate không ảnh hưởng lên chức năng sinh sản, sự thụ tinh hoặc sự phát triển phôi sớm của thai chuột khi cho chuột nhắt đực và chuột nhắt cái điều trị với liều solifenacin succinate 250mg/kg/ngày (phơi nhiễm cao gấp 13 lần so với MRHD), và chuột cống đực điều trị bằng solifenacin succinate 50mg/kg/ngày (phơi nhiễm <1 lần so với MRHD) và chuột cống cái điều trị bằng solifenacin succinate 100mg/kg/ngày (phơi nhiễm 1,7 lần so với MRHD).

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và độ ẩm.

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Vi 10 viên, hộp 3×10 viên

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

KHÔNG DÙNG THUỐC ĐÃ HẾT HẠN SỬ DỤNG GHI TRÊN NHÃN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Prescribing Information of VESicare Tablets, Astellas Pharma US, Inc., USA, revised in October 2013 accesseSolifenacin succinateed from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021518s016lbl.pdf on 14th April 2014.
2. Summary of Product Characteristics of Vesicare 5 mg and 10 mg film coated tablets, Astellas Pharma Ltd., UK, revised in November 2013.

Thông tin được biên soạn vào tháng 4/ 2014

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

SEZ UNIT-I, Plot no.A-41,

Industrial Area, Phase VIIIA,

S.A.S Nagar (Mohali)-160071

Punjab



TU QUẢN LÝ DƯỢC
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

