

核准日期: 2021年06月01日  
修改日期: 2021年12月30日

# 琥珀酸索利那新片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

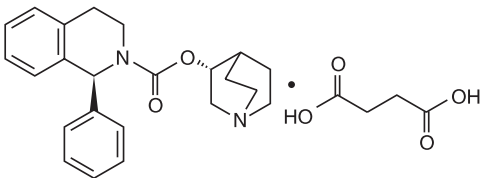
## 【药品名称】

通用名称:琥珀酸索利那新片  
英文名称: Solifenacin Succinate Tablets  
汉语拼音: Hopsuan Sudinaxin Pian

## 【成份】

化学名称:琥珀酸索利那新  
(3*R*)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3基-3,4-二氧-1,2,3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-羧酸单酯琥珀酸盐

化学结构式:



分子式:  $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4$   
分子量: 480.55

## 【性状】

本品为浅黄色薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

## 【适应症】

用于膀胱过度活动症患者伴有尿失禁和/或尿频、尿急症状的治疗。

## 【规格】

5mg

## 【用法用量】

本品的推荐剂量为每日一次,每次一片(5mg),必要时可增至每日一次,每次两片(10mg)。本品必须整片用水送服,餐前或餐后均可服用。

### 肾功能障碍患者

轻、中度肾功能障碍患者(肌酐清除率 $>30$ ml/min)用药剂量不需要调整,严重肾功能障碍患者(肌酐清除率 $\leq 30$ ml/min)应谨慎用药,剂量不超过每日5mg。

### 肝功能障碍患者

轻度肝功能障碍患者用药剂量不需要调整,中度肝功能障碍(Child-Pugh评分7至9分)患者应谨慎用药,剂量不超过每日一次5mg。

### 强力的细胞色素 P450 3A4 抑制剂

与刚啶啉或治疗剂量的其它强力 CYP3A4 抑制剂例如利托那韦、奈非那韦和伊曲康唑同时用药时,本品的最大剂量不超过 5mg。

## 【不良反应】

由于索利那新的药理作用,本品可能引起抗胆碱副作用,通常为轻、中度,其发生频率与剂量有关。

本品被报告最常见的不良反应是口干,5mg 每日一次治疗患者的发生率为 11%,10mg 每日一次的发生率为 22%,而安慰剂治疗的发生率为 4%,通常 4% 的程度为轻度,偶见患者高中断治疗。总体而言,药物治疗的依从性非常高(约 99%),约 90% 用本品治疗的患者完成了为期 12 周的研究。

不良反应列表:

MoDRA 系统器官分类	很常见 $\geq 1/10$	常见 $\geq 1/100$ , $<1/10$	少见 $\geq 1/1000$ , $<1/100$	罕见 $\geq 1/10000$ , $<1/1000$	非常罕见 $<1/10000$	未知(不能从已有数据推测)
感染及传染性疾病			尿路感染, 膀胱炎			
免疫系统疾病						过敏反应*
代谢及营养疾病						食欲下降*, 高钾血症*
精神疾病					幻觉*, 精神混乱状态*	谵妄*
神经系统疾病			嗜睡, 感觉障碍	头晕*, 头痛*		
眼器官疾病	视物模糊	干眼				青光眼*
心脏疾病						尖端扭转型室性心动过速*, 心电图 QT 间期延长*, 房颤*, 心悸*, 心动过速*
呼吸系统、胸腔及纵隔疾病			鼻干燥			发声困难*
胃肠道系统疾病	口干	便秘, 恶心, 消化不良, 腹痛	胃-食管反流病, 咽干	结肠梗阻, 粪便嵌塞, 呕吐*		肠梗阻*, 腹部不适*
肝胆系统疾病						肝酶异常*, 肝功能检查异常*
皮肤及皮下组织疾病			皮肤干燥	痒疹*, 皮疹*	多形性红斑*, 荨麻疹*, 血管性水肿*	剥脱性皮炎*
肌肉骨骼及结缔组织疾病						肌肉无力*
肾脏及泌尿系统疾病			排尿困难	尿滞留		肾脏损害*
全身性疾病及给药部位反应				疲乏, 外周水肿		

\* 上市后观察到不良反应。

## 【禁忌】

尿滞留, 严重胃肠道疾病(包括中毒性巨结肠)、重症肌无力或缺血性青光眼的患者,或处于下述风险情况的患者禁止服用本品。

- 对本品活性成份或辅料过敏的患者;
- 进行血液透析的患者;
- 严重肝功能障碍的患者;
- 正在使用刚啶啉等强力 CYP3A4 抑制剂的重度肾功能障碍或中度肝功能障碍患者。

## 【注意事项】

使用本品治疗前应确认引起尿滞的其它原因(心力衰竭或肾脏疾病)。若存在尿路感染, 开始适当的抗菌药物治疗。

下列患者应谨慎使用:

- 临床疑似下尿路梗阻, 有尿滞留的风险;
- 胃肠道梗阻性疾病;
- 有肾脏功能减弱的危险;
- 严重肾功能障碍(肌酐清除率 $\leq 30$  ml/min; 参见【用法用量】和【药代动力学】);
- 这些患者用药时剂量不超过 5mg 每日一次;
- 中度肝功能障碍(Child-Pugh 评分 7 至 9 分; 参见【用法用量】和【药代动力学】);
- 这些患者用药时剂量不超过 5mg 每日一次;
- 同时使用刚啶啉等强力细胞色素 P450 3A4 抑制剂; 参见【用法用量】和【药物相互作用】);
- 食管裂孔疝/胃食管反流和/或在服用可引起或加重食管炎的药物(例如二磷酸盐化合物);
- 自主神经疾病;

• 存在危险因素(如: 预先存在长 QT 综合征和低血钾)的患者中观察到 QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速。

神经源性逼尿肌过度活动患者的用药安全性和有效性尚未确立。

罕见的遗传性半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者, 不应

使用本品。

据报道一些患者使用本品后出现了血管性水肿伴气道阻塞。若出现血管性水肿,应停用本品,并应采取适当的医疗措施。

根据上述患者的服用琥珀酸索利那新后出现了过敏反应。在产生过过敏反应的患者中,应停用琥珀酸索利那新,并采取适当的医疗措施。

最早可在服药 4 周后确定本品的最大疗效。

对驾驶和操作机械的影响:像其它抗胆碱能药物一样,索利那新可能引起视物模糊、嗜睡和眩晕(少见)(参见【不良反应】),可能对驾驶和机械操作有负面影响。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

**妊娠**

无妊娠的妇女服用索利那新的临床数据。动物研究未显示本品对生育力、胚胎/胎儿发育或分娩的直接有害影响,对人体的潜在危害未知,对妊娠期妇女使用时应谨慎。

**哺乳**

索利那新在母乳中分泌的数据,在人类的乳汁中可检测到索利那新和/或其代谢物,引起新生儿肝药量依赖性的发育障碍。因此,哺乳妇女应避免使用本品。

#### 【儿童用药】

儿童用药的安全性和有效性尚未确立,因此,儿童不宜使用本品。

#### 【老年用药】

不需要根据年龄进行剂量调整,对老年志愿者(65-80岁)进行的本品多剂量研究和在随机、双盲、安慰剂对照研究中的群体药代动力学分析显示,琥珀酸索利那新的药动力学没有因为年龄出现明显的显著变化。在安慰剂对照临床研究中,对老年和年轻患者给予于 4 周到 12 周期间口服新剂 5mg 或 10mg 的药物,在安全性方面总的差异不大。

#### 【药物相互作用】

**药物相互作用:**与其它具有抗胆碱能性质的药物合用可能引起更明显的治疗作用和副作用。在停止本品治疗开始使用其它抗胆碱药物之前,应设置约一周的间隔,同时使用胆碱能受体激动剂可能降低琥珀酸索利那新的疗效。

索利那新能降低甲氧氯普胺和西沙必利等刺激胃肠道蠕动的药物的作用。因此,琥珀酸索利那新作用:体外研究证明,治疗浓度时索利那新不增加来源于人肝脏微粒体的 CYP 1A1/2、2C9、2C19、2D6 或 3A4。因此,索利那新不太可能影响通过这些 CYP 同工酶代谢的药物清除率。

**其它药物对索利那新的药动力学的影**响:琥珀酸新由 CYP3A4 代谢,同时给予强 CYP3A4 抑制剂酮康唑 200mg/d,可使索利那新 AUC 增加约三倍,口服峰浓度增加约 400mg/d,可使索利那新 AUC 增加一倍。因此,同时给予酮康唑或治疗剂量的利托那韦,索非那韦和伊曲康唑等其它强 CYP3A4 抑制剂时,本品的最大剂量应限制在 5mg(参见【用法用量】)。

严重肝功能障碍患者或中度肝功能障碍患者,索利那新和强 CYP3A4 抑制剂禁忌同时治疗。

尚未研究酶抑制剂对索利那新及其代谢物的药动力学的作用,以及强酶和 CYP3A4 底物对索利那新暴露的作用。因为索利那新由 CYP3A4 代谢,所以可能与其它高亲和力 CYP3A4 底物(例如他拉唑、地尔硫卓)和 CYP3A4 诱导物(例如利福平、来罗英、卡马西平等)发生药动力学相互作用。

#### 索利那新对其它药品的药动力学的影

口服避孕药:口服本品时没有显示索利那新对同时口服给药的避孕药(炔雌醇/左炔诺孕酮)的药动力学上的相互作用。

华法林:口服本品时不改变 R-华法林或 S-华法林的药动力学以及它们对凝血酶原时间的影

响。地高辛:口服本品时未显示对地高辛的药动力学的影

#### 【药物过量】

**症状:**过量服用琥珀酸索利那新可能导致严重的抗胆碱能作用,单一患者偶然服用琥珀酸索利那新的最高剂量是在 5 小时内服用了 280mg,导致了精神状况的改变,但并不需要住院治疗。

**治疗:**如果使用琥珀酸索利那新服药过量,患者应使用活性炭治疗。在 1 小时内洗胃有效,但不要诱导呕吐。

至于其它抗胆碱能症状,可按如下方法治疗:

- 幻觉或意识兴奋等严重的中枢性抗胆碱作用:用萘普生或卡巴胆碱治疗;
  - 抽搐或显著兴奋:用二苯氧庚类药物治疗;
  - 呼吸功能不全:用人工呼吸治疗;
  - 心动过速:用β-受体阻滞剂治疗;
  - 尿潴留:插导尿管;
  - 瞳孔散大:用毛果芸香碱眼药水滴眼和/或让患者到暗室休息。
- 与其它抗胆碱药物一样,以下患者服用过应格外注意:已知 QT-间期延长(如低钾血症,心动过缓正在服用可延长 QT-间期的药物)的患者,有关延长的心脏病、心肌梗死、心律不齐,充血性心力衰竭)的患者。

#### 【药理毒理】

**药理作用:**索利那新是竞争性毒蕈碱受体拮抗剂,对膀胱的选择性高于唾液腺。毒蕈碱 M<sub>3</sub>受体在一些主要由胆碱能介导的功能中起着重要作用,包括收缩膀胱平滑肌和刺激唾液分泌。琥珀酸索利那新通过阻断毒蕈碱受体,使受体来阻断膀胱肌的过度活动,从而缓解膀胱过度活动症伴随的急迫性尿尿感、尿频和尿频症状。

**毒理研究:**常规的安全药理学研究,重复给药毒性研究、遗传毒性研究、生育力研究、胚胎发育研究、致畸性研究和在哺乳动物研究等获得的临床前安全性数据显示人类使用索利那新没有危险。在 6 周出生和出生后发育的啮齿类动物中,给予哺乳期母鼠索利那新,在临床前研究水平引起了类似依体重的产后存活率下降,幼体体重降低、生理发育成熟的症状。在幼鼠出生后第 10 天给药 21 天后给予了可达成药理学作用的剂量,可见剂量相关的死亡率增加,两组的死亡率均高于成年小鼠,但未明显显示生长发育毒害。幼鼠从出生后第 7 天起给药,血浆暴露量高于成年小鼠;从出生后第 21 天起给药,全身暴露量与成年小鼠相当,尚不清楚幼鼠死亡率增高的临床意义。

#### 【药代动力学】

一般特征

吸收:口服本品后,索利那新最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)在 3 至 8 小时达到,与给药剂量无关。在 5 至 40mg 剂量之间,C<sub>max</sub>和曲线下面积(AUC)与给药剂量成比例增加,绝对生物利用度约为 90%。

进食不影响索利那新的 C<sub>max</sub>和 AUC。

分布:静脉注射后索利那新的表观分布容积大约为 600 L。索利那新很大程度上与血浆蛋白结合(约 98%),主要在肝中以 α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白。

代谢:索利那新主要通过肝代代谢,主要代谢物是细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4)。不过也存在另一个代谢途径,可帮助索利那新的清除,索利那新的自身清除大约是在每小时 9.5 L。最终半衰期大约为 45-68 小时。口服后除了可检测到索利那新外,还可在血浆中发现一种有药理学活性的代谢物(4R-羟基索利那新)和三种无活性的代谢物(N-葡萄糖苷结合物,索利那新-N-氧化物和 4R-羟基索利那新-N-氧化物)。

排泄:单次给药<sup>14</sup>C 标记的索利那新 10mg 后,26 小时内尿中检测到约 70% 放射性,在粪便中检测到约 2% 放射性,在中枢神经系统的放射剂量约 1%。主要排泄物为尿液,约 18% 为索利那新,约 9% 为 4R-羟基索利那新,约 4% 为 4R-羟基代谢物(活性代谢产物)。

剂量比例:在治疗剂量范围内,药动力学呈线性。

患者特征:

年龄:不需要根据年龄进行剂量调整。在老年群体进行的研究显示,琥珀酸索利那新(5mg 和 10mg 每日一次)给药后,健康老年受试者与(年龄 65-80 岁)索利那新暴露量,以 AUC 表示,与健康年轻受试者(年龄 55 岁以下)相似。在老年人群中,表现为 t<sub>1/2</sub> 的平均略微延长,但未达到统计学意义。这些不大的差异被认为没有临床意义。

儿童和青少年中索利那新的药动力学尚未确立。

性别:索利那新的药动力学不受性别影响。

种族:索利那新的药动力学不受种族影响。

肾功能障碍:索利那新在轻、中度肾功能障碍的患者中的 AUC 和 C<sub>max</sub> 与健康志愿者无明显差异。在重度肾功能障碍(肌酐清除率 ≤ 30ml/min)的患者,索利那新暴露量与对照组比较显著增加,表现为 C<sub>max</sub> 增加约 30%、AUC 增加约 100% 以上, t<sub>1/2</sub> 增加约 60% 以上。肌酐清除率和索利那新清除率之间可见有统计学意义的关系。

未研究在进行血液透析的患者中索利那新的药动力学。

肝功能障碍:在中度肝功能障碍(Child-Pugh 评分为 3 分)患者中, C<sub>max</sub> 不受影响, AUC 增加 60%, t<sub>1/2</sub> 增加一倍。未研究重度肝功能障碍患者中索利那新的药动力学。

【贮藏】 密封,常温保存。

#### 【包装】

1. 聚羧乙烯酯药用硬片/药用铝箔: 10 片/板 × 1 盒、10 片/板 × 2 板/盒、10 片/板 × 3 板/盒。

2. 口服固体药用高密度聚乙烯瓶: 10 片/瓶、20 片/瓶/盒、30 片/瓶/盒。

#### 【有效期】

24 个月

#### 【执行标准】

国家药品监督管理局标准 YBH05922201

#### 【批准文号】

国药准字 H20213433

#### 【药品上市许可持有人】

名称:江苏德源药业股份有限公司  
注册地址:连云港经济技术开发区长江路 29 号  
邮政编码: 222047  
联系电话: 0518-82342961、82340786  
传真: 0518-82340788  
网址: <http://www.pharmdy.com>

#### 【生产企业】

企业名称:江苏德源药业股份有限公司  
生产地址:连云港经济技术开发区长江路 29 号  
邮政编码: 222047  
联系电话: 0518-82342961、82340786  
传真: 0518-82340788  
网址: <http://www.pharmdy.com>