

核准日期： 2009年11月09日

修改日期： 2012年09月17日

2014年05月29日

2015年12月18日

2018年12月10日

2020年09月09日

2022年03月01日

2023年05月29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

商品名称：卫喜康（Vesicare）

英文名称：Solifenacin Succinate Tablets

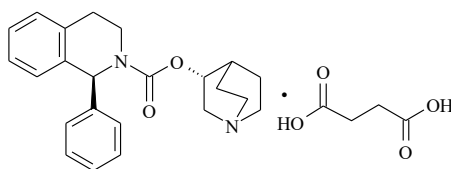
汉语拼音：Huposuansuolinaxin Pian

#### 【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 (1*S*)-1-苯基-3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-羧酸酯单琥珀酸盐

化学结构式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

分子量：480.55

辅料：乳糖单水合物、玉米淀粉、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、欧巴代黄色 03F12967

#### 【性状】

浅黄色薄膜衣片，刻有公司标识和“150”字样。

### 【适应症】

用于膀胱过度活动症患者伴有的尿失禁和/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 5 mg。

#### 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 5 mg。

#### 强力的细胞色素 P450 3A4 抑制剂

与酮康唑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，其发生率与剂量有关。

本品被报告最常见的不良反应是口干。5 mg 每日一次治疗患者的发生率为 11%，10 mg 每日一次的发生率为 22%，而安慰剂治疗的发生率为 4%。通常口干的程度为轻度，偶见患者需中断治疗。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：

MedDRA 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, 味觉障碍	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						肝脏疾病*, 肝功能检查异常*
皮肤及皮下组织疾病			皮肤干燥	瘙痒*, 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	尿潴留		肾脏损害*
全身性疾病及给药部位反应			疲乏, 外周水肿			

\*上市后观察到的不良反应。

### 【禁忌】

尿潴留、严重胃肠道疾病（包括中毒性巨结肠）、重症肌无力或狭角性青光眼的患者，

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；
- 正在使用酮康唑等强力 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频的其它原因（心力衰竭或肾脏疾病）。若存在尿路感染，应开始适当的抗菌治疗。

下列患者应谨慎使用：

- 临床明显的下尿路梗阻，有尿潴留的风险；
- 胃肠道梗阻性疾病；
- 有胃肠蠕动减弱的危险；
- 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 5 mg 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 5 mg 每日一次；
- 同时使用酮康唑等强力细胞色素 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/或正在服用能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。

在存在危险因素（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，并采取适当的治疗和/或措施。

据报道一些患者使用琥珀酸索利那新后出现了过敏反应。在产生过敏反应的患者中，应停用琥珀酸索利那新，并采取适当的治疗和/或措施。

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、嗜睡和疲乏（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

无妊娠期女性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。对人体的潜在危险未知，对妊娠期女性处方时应谨慎。

### 哺乳

无索利那新在人乳中分泌的数据。在小鼠的乳汁中可检测到索利那新和/或其代谢物，引起新生幼仔剂量依赖性的发育停滞。因此，哺乳期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，儿童不应使用本品。

## 【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物动力学没有因为年龄出现临床的显著变化。在安慰剂对照临床研究中，对老年和年轻患者给予4周到12周琥珀酸索利那新5mg或10mg的治疗，在安全性方面总的差异不大。

## 【药物相互作用】

### 药理学相互作用

与其它具有抗胆碱能性质的药品合并使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蠕动的药品的作用。

### 药物动力学相互作用

体外研究证明，治疗浓度时索利那新不抑制来源于人肝脏微粒体的CYP1A1/2、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。

### 其它药品对索利那新的药物动力学的影响

索利那新由CYP3A4代谢。同时给予强力CYP3A4抑制剂酮康唑200mg/天，可使索利那新AUC增加两倍；酮康唑剂量增至400mg/天，可使索利那新AUC增加三倍。因此，同时给药酮康唑或治疗剂量的利托那韦、奈非那韦和伊曲康唑等其它强力CYP3A4抑制剂时，本品的最大剂量应限制在5mg（参见【用法用量】）。

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

尚未研究酶诱导对索利那新及其代谢物药代动力学的作用，以及高亲和力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（例如维拉帕米，地尔硫卓）和CYP3A4诱导物（例如利福平，苯妥英，卡

马西平) 发生药物动力学相互作用。

### 索利那新对其它药品的药物动力学的影响

#### 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)有药物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-华法林的药物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物动力学的影响。

### 【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

如果发生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:

- 幻觉或显著兴奋等严重的中枢性抗胆碱作用: 用毒扁豆碱或卡巴胆碱治疗;
- 抽搐或显著兴奋: 用苯二氮卓类药物治疗;
- 呼吸功能不全: 用人工呼吸治疗;
- 心动过速: 用  $\beta$ -受体阻断剂治疗;
- 尿潴留: 插管导尿;
- 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, 万一下述患者服药过量应格外注意: 已知 QT-间期延长(如低钾血症, 心动过缓和正在服用可延长 QT-间期的药物)的患者, 有关先前存在的心脏病(心肌缺血, 心律不齐, 充血性心力衰竭)的患者。

### 【临床试验】

在几项以膀胱过度活动症男女患者为对象实施的双盲、随机、对照临床试验中, 研究了琥珀酸索利那新 5 mg 每日一次和 10 mg 每日一次的治疗效果。5 mg 和 10 mg 剂量的琥珀酸索利那新同安慰剂相比都显示了对主要和次要研究终点有统计学意义的改善。开始治疗一周内显现疗效, 12 周内作用稳定。一项长期、开放性研究证明, 疗效至少可持续 12 个月。治疗 12 周后, 50%治疗前遭受尿失禁痛苦的患者痊愈, 另外 35%的患者达到每天排

尿次数在 8 次以下的治疗目的。膀胱过度活动症的对症治疗也带来一些生活质量测量指标的改善，例如对健康的总体感受、尿失禁的影响、角色限制、身体限制、社会限制、情绪、症状严重程度、严重度测量和睡眠/精力。

在一项以中国患者为对象实施的双盲、随机、对照临床试验中，主要疗效指标和次要疗效指标的用药前后的组内比较结果显示：治疗后索利那新组的 24 小时平均排尿次数减少，每次排尿的平均排尿量增加，每 24 小时平均尿急次数、尿失禁次数和夜尿次数均减少，且差异均有极显著的统计学意义，证实了索利那新减少尿频、尿急、尿失禁、夜尿次数，增加排尿量的疗效；组间比较根据 95%的可信区间可得出索利那新与托特罗定效果相当的研究结果。不良反应的发生率索利那新组为 20 例次，14 例（11.6%），托特罗定组为 31 例次，27 例（23.1%），索利那新组的不良反应发生率低于托特罗定组。最主要的不良反应为口干，索利那新组低于托特罗定组（10.3%），而且索利那新组的口干发生率较低（5.8%）。托特罗定组出现 1 例重度便秘，而索利那新组的不良反应均为轻中度。两组都没有严重不良事件发生。说明索利那新以每日 1 次，每次 5mg 的剂量治疗 OAB 患者是安全的。

## 【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滞膀胱平滑肌的毒蕈碱M<sub>3</sub>受体来抑制逼尿肌的过度活动，从而缓解膀胱过度活动症伴随的急迫性尿失禁、尿急和尿频症状。

### 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、致癌性研究和生殖毒性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特殊危险。在小鼠出生前和出生后的发育研究中，给予哺乳期母鼠索利那新，在临床相关水平引起了剂量依赖性的产后生存率下降、幼仔体重降低、生理发育减缓的症状。在幼鼠出生第 10 天或第 21 天后给予了可达到药理学作用的剂量，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，但未见明显生长发育毒性。幼鼠从出生后第 10 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加的临床意义。

## 【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 小时后达到，t<sub>max</sub> 与给药剂量无

关。在 5 至 40 mg 剂量之间， $C_{max}$  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  $C_{max}$  和 AUC。

### 分布

静脉给药后索利那新的表观分布容积大约为 600L。索利那新很大程度上与血浆蛋白结合（约 98%），主要是  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白。

### 代谢

索利那新在肝脏中广泛代谢，主要代谢酶是细胞色素 P450 3A4（CYP3A4）。不过也存在另一个代谢途径，可帮助索利那新的代谢。索利那新的全身清除率大约是每小时 9.5L，终末半衰期大约是 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-葡萄糖苷酸结合物，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  $^{14}C$  标记的索利那新 10 mg 后，26 天内 在尿中检测到约 70%放射性，在粪便中检测到约 23%放射性。在尿中回收的放射性约 11%来自未变化的原形药物，约 18%为 N-氧化代谢物，9%为 4R-羟基-N-氧化代谢物，8%为 4R-羟基代谢物（活性代谢产物）。

### 剂量比例

在治疗量范围内，药物动力学呈线性。

### 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 10 mg 每日一次）给药后，健康老年受试者（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  $t_{max}$  的平均吸收速度稍慢，终末半衰期长约 20%。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物动力学尚未确立。

#### 性别

索利那新的药物动力学不受性别影响。

#### 种族

索利那新的药物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  $C_{max}$  与健康志愿者比较无显著差异。在重度肾功能障碍（肌酐清除率  $\leq 30$  ml/min）的患者，索利那新暴露量与对照组比较显著



增加，表现为  $C_{\max}$  增加约 30%，AUC 增加 100%以上， $t_{1/2}$  增加 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。

未研究正在进行血液透析的患者中索利那新的药物动力学。

#### 肝功能障碍

在中度肝功能障碍（Child-Pugh 评分 7 至 9 分）患者， $C_{\max}$  不受影响，AUC 增加 60%， $t_{1/2}$  增加一倍。未研究重度肝功能障碍患者中索利那新的药物动力学。

**【贮藏】** 密封、室温（10~30℃）保存。

**【包装】** 铝塑泡罩包装，10 片 / 盒。

**【有效期】** 36 个月

**【执行标准】** JX20180214

**【药品批准文号】** 国药准字 HJ20140209

#### **【药品上市许可持有人】**

名称：Astellas Pharma Europe B.V.

注册地址：Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands

#### **【生产企业】**

企业名称：Astellas Pharma Europe B.V.

生产地址：Hogemaat 2, 7942 JG MEPPPEL, The Netherlands

邮政编码：7942 JG

联系方式：+31 (0)522 235300

传真：+31 (0)522 258794

#### **【分装企业】**

企业名称：安斯泰来制药（中国）有限公司

分装地址：沈阳经济技术开发区 10 号路 6 甲 3 号

邮政编码：110027

电话号码：（024）25814488

传真号码：（024）25815211

#### **【境内联系机构】**

企业名称：安斯泰来（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国门外大街8号楼27层2302单元27010室

邮政编码：100022

电话号码：400-0856-799（产品咨询）

传真号码：（010）85214900

安斯泰来制药（中国）有限公司