



核准日期	2020年05月26日
修改日期	2020年05月26日
核准日期	2020年05月26日
修改日期	2020年05月26日

**【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）进行的本品剂量研究和药代动力学研究显示，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。在安慰剂对照临床试验中，对老年和年轻患者给予4周（12周琥珀酸索利那新5mg或10mg的治疗，在安全性方面的差异不大。

**【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品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能药物之前，应谨慎行一般的用药。同时使用抗胆碱能药物可能降低索利那新的疗效。  
 索利那新会降低低氧血症和呼吸抑制等副作用的药物作用。  
**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微粒体的CYP1A1/2、2C9、2C19、206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动力学的影响：索利那新由CYP3A4代谢，同时给予强效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，同时给予酮康唑或治疗剂量的利托那韦、奈韦那韦和伊曲康唑等其它强效CYP3A4抑制剂时，本品的最大剂量应限制在5mg（参见【用法用量】）。  
 严重肾功能损害或中度肾功能损害患者，索利那新和强效CYP3A4抑制剂禁忌同时治疗。  
 尚未研究诱导剂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（例如他达拉非、地尔硫卓）和CYP3A4诱导剂（例如利福平、米妥萘、卡马西平）发生药动力学相互作用。

**索利那新对其他药品的药动力学的影响**  
 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，但并不需要进行住院治疗。  
**治疗：**如果发生琥珀酸索利那新过量，患者应使用活性炭治疗。在1小时内口服有效，但不要诱导呕吐。

关于其它抗胆碱能症状，可按如下方法治疗：  
 - 心动过速或显著兴奋：用β-受体阻滞剂治疗；  
 - 心动过速，用β-受体阻滞剂治疗；  
 - 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；  
 - 尿潴留，膀胱导尿；  
 - 反流病，抬高床头。  
 与其它抗胆碱能药物一样，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，有先天性存在的心脏病（心肌梗死、心律失常、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女性患者为对象实施的随机、对照临床试验中，研究了琥珀酸索利那新5mg每日一次和10mg每日一次的治疗效果。5mg和10mg剂量的琥珀酸索利那新到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，并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%治疗组遭受尿失禁痛苦的患者痊愈。另外30%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、严重程度和睡眠精力。  
 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24小时平均排尿次数减少，每次排尿的平均尿量增加，每24小时平均尿急次数、尿失禁次数和尿失禁次数均减少，且差异均有统计学意义。证实了索利那新减少尿急、尿急、尿失禁、夜尿次数，增加排尿量。而相对比较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%）。索利那新组的不利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%），而托特罗定组高于托特罗定组（15.8%）。托特罗定组出现尿潴留例数较多，而索利那新组的不利反应均为轻度，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M2的选择性高于M3。毒蕈碱M受体在一般主要副交感神经的神经中起着重要作用，包括胃肠道平滑肌和腺体分泌。琥珀酸索利那新通过阻断神经传递的毒蕈碱M受体来抑制泌尿道的过度活动，从而缓解膀胱过度活动症伴随的急迫性尿失禁、尿急和尿潴留。  
**毒理学研究：**常规的安全性药理学研究、重复毒性研究、遗传毒性研究、生育力研究、胚胎发育研究、致畸性研究和生殖毒性研究等获得的临床前安全性数据提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，给予哺乳期的母鼠索利那新，在临床相关水平引起了剂量依赖性的产仔生存率下降、幼仔体重降低、生理发育减慢的症状。在幼鼠出生后10天或21天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，两性的死亡率均高于成年小鼠，但未明显显示发育毒性。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10mg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α<sub>1</sub>-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-乙酰基葡萄糖胺衍生物、索利那新-N-氧化物和N-羟基索利那新-N-氧化物）。  
 排泄：单次给予<sup>14</sup>C标记的索利那新10mg后，26天内在尿中检测到的70%放射性，在粪便中检测到的2%放射性，在尿中回收的放射性的11%来自未变化的原形药物，约14%为N-氧化代谢物，9%为4R-羟基索利那新-N-氧化代谢物，8%为4R-羟基索利那新（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**  
 性别：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（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>max</sub>的平均吸收速度稍慢，终末半衰期延长的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。  
 肾功能损害：索利那新在轻、中度肾功能损害的患者中的AUC和C<sub>max</sub>与健康志愿者比较无显著差异。在重度肾功能损害（肌酐清除率<30ml/min）的患者，索利那新暴露量与对照相比显著增加，表现为C<sub>max</sub>增加约30%，t<sub>1/2</sub>增加100%以上，t<sub>1/2</sub>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。  
 本研究正在血液透析的患者中索利那新的药动力学。  
 肝功能损害：在中度肝功能损害（Child-Pugh评分7至9分）患者，C<sub>max</sub>不受影响，AUC增加60%，t<sub>1/2</sub>增加一倍。未研究重度肝功能损害患者中索利那新的药动力学。

**【贮藏】** 密封，室温（10~30℃）保存。  
**【包装】** 铝塑泡罩包装，10片/盒。  
**【有效期】** 24个月。  
**【执行标准】** JX20050264  
**【批准文号】** 国药准字J20140096  
**【进口药品注册证号】** H20140210  
**【生产企业】** 企业名称：Astellas Pharma Europe B.V. 分装企业：安斯泰来制药(中国)有限公司  
 生产地址：Hogervaat 2, 7942 JG WEPPLE, The Netherlands 分装地址：沈阳经济技术开发区10号路4号3楼  
 邮政编码：7942 JG 邮政编码：110027  
 电话号码：+31 (0)522 233200 产品咨询电话：400 686-799  
 传真号码：+31 (0)522 258794 工厂电话：(024) 25814888  
 工厂传真：(024) 25815211

安斯泰来制药(中国)有限公司

VcT101005