

得舒妥[®] 持續性藥效膠囊 2 毫克, 4 毫克

Detrusitol[®] SR Prolonged-release Capsules 2mg, 4mg

2mg 衛署藥輸字第 023567 號

4mg 衛署藥輸字第 023568 號

1. 定性及定量組成

有效成分：tolterodine tartrate

每一口服持續性藥效膠囊含 Tolterodine tartrate 2 毫克或 4 毫克，分別相當於 tolterodine 1.37 毫克和 2.74 毫克。

2. 劑型

持續性藥效硬膠囊

2 毫克持續性藥效膠囊是藍綠色印有白色的符號及 2。

4 毫克持續性藥效膠囊是藍色印有白色的符號及 4。

3. 臨床資料

3.1 適應症

治療伴有急尿、頻尿或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。

3.2 用法和用量

成人(包括老年人)

除了肝功能受損以及嚴重腎臟功能受損(GFR≤30ml/min)病患的建議劑量是每次 2 毫克、一天一次外，一般的建議劑量是每次 4 毫克、一天一次。倘若不易處理的副作用發生時，可以將劑量由每次 4 毫克、一天一次調降至每次 2 毫克、一天一次。

持續性藥效膠囊可伴隨或不伴隨食物服用。但是必須整顆吞服。

六個月後必須考慮進一步治療的需要。

兒童

本藥在兒童的安全性和有效性尚未確立。因此在獲得更多資料之前，不建議兒童使用本藥物。

3.3 禁忌

Tolterodine 禁用於具有下列情況的病患：

- 對 tolterodine 或本品中之賦形劑過敏
- 尿液滯留
- 未控制的狹角性青光眼

3.4 使用之特別警語及注意事項

Tolterodine 應謹慎用於下列之病患：

- 尿滯留之危險群
- 胃腸道運動力減少之危險群

- 腎臟功能損傷(參閱 4.2 藥物動力學特性，特殊患者)。
- 肝臟受損(參閱 4.2 藥物動力學特性，特殊患者)。
- 重症肌無力症。

Tolterodine 立即釋放錠影響 QT 波間隔的研究顯示：每日 8 毫克（兩倍治療劑量）比每日 4 毫克對 QT 波間隔的影響較大，且在 CYP2D6 代謝不良患者的影響比代謝良好患者更加明顯。（參閱 4.1 藥效學特性）。

投與 Tolterodine 每日 8 毫克對於 QT 波間隔的影響，不會像使用活性對照物 moxifloxacin 治療劑量 4 天之後那麼大。但是這部分的信賴區間是重疊的。

臨床決定開立處方 Tolterodine 於下列之病患應謹慎考慮：

- 先天或後天已證實 QT 延長之病人。
- 病人正在服用 Class IA（如：quinidine, procainamide）或是 Class III（如 amiodarone, sotalol）的抗心律不整藥。

CYP3A4 抑制劑

併用其他強效 CYP3A4 抑制劑之患者，如巨環類抗生素（erythromycin 和 clarithromycin）或 azole 類抗黴菌劑（ketoconazole, itraconazole 和 miconazole），tolterodine 每日建議總劑量為 2 毫克（如：tolterodine 錠每次 1 毫克、一天二次）。（參閱 4.5 藥物交互作用）。

3.5 與其他藥品之交互作用與其他形式之交互作用

Tolterodine 與其他受細胞色素 P450 2D6（CYP2D6）或 CYP3A4 代謝或抑制的藥物併用時，可能有藥物動力學的交互作用。

與 fluoxetine 並不產生具臨床重要性之交互作用。

Ketoconazole 是一強效 CYP3A4 抑制劑，當與 Tolterodine 併用於代謝功能不良者（如缺乏 CYP2D6 者），可明顯增加 Tolterodine 的血漿中濃度。併用 ketoconazole 或其他強效 CYP3A4 抑制劑之患者建議每日總劑量為 2 毫克。（參閱 3.4 使用之特別警語及注意事項，CYP 3A4 抑制劑）

臨床研究顯示，tolterodine 與 warfarin 或複方的口服避孕藥(ethinyl estradiol/ levonorgestrel)並無交互作用。

一個主要以 P450 isoenzymes 代謝之標示藥物的臨床試驗中，並未顯示 tolterodine 會抑制 CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 或 1A2 的活性。

3.6 懷孕和授乳

懷孕

尚無懷孕婦女的臨床試驗。因此懷孕期間，tolterodine 僅用在當母體的益處大於可能對胎兒造成之危險時。

授乳

使用 tolterodine 時必須避免授乳，因為尚不知 tolterodine 是否分泌至人類的乳汁中。

3.7 對於開車及機械操作的影響

對於開車及機械操作可能產生負面的影響。應警告病人避免從事相關活動。

3.8 副作用

Tolterodine 可能造成輕度至中度的抗乙酰膽鹼效應，例如口乾、消化不良和減少淚液分泌。

臨床試驗：Tolterodine 研究中認為可能有藥物相關之不良反應如下

感染及侵染：鼻竇炎。

免疫系統：過敏反應。

精神方面：困惑。

神經系統：暈眩、頭痛、思睡。

眼睛：不正常視力（包括不正常視覺調節）、乾眼症。

耳及耳內迷路：眩暈。

血管方面：皮膚發紅。

胃腸道：口乾、腹痛、便秘、消化不良、脹氣、胃與食道逆流症。

皮膚與皮下組織：皮膚乾燥。

腎與泌尿系統：排尿困難、尿滯留。

一般性及給藥部位：胸痛、疲倦。

檢查：體重增加。

以下不良反應資料於上市後監測期間曾有報告：

免疫系統：類過敏反應。

精神方面：定向力障礙、幻覺。

神經系統：記憶力減退。

心臟方面：心跳過速、心悸。

胃腸道：下痢。

皮膚及皮下組織：血管水腫。

一般性及給藥部位：周邊水腫。

有服用膽鹼酯酶抑制劑治療失智症的患者於開始使用 tolterodine 治療後出現失智症症狀加重（例如困惑、定向力障礙、妄想）的報告。

3.9 過量

健康受試者服用 tolterodine 的最高劑量是一次服用 12.8 毫克。觀察到最嚴重的不良反應是調節障礙和排尿困難。

Tolterodine 過量會造成嚴重的中樞抗乙醯膽鹼結果，應依此給予治療。。

若是 Tolterodine 過量，處理 QT 的延長應採用標準支持性療法。（參閱 3.4 使用之特別警語及注意事項及 4.1 藥效藥劑學特性）。

4. 藥理性質

4.1 藥效藥劑學特性

Tolterodine 是一競爭性、專一性的乙醯膽鹼接受器拮抗劑，在體內試驗中其對膀胱的選擇性超過唾液腺。Tolterodine 的代謝物之一

（5-hydroxymethyl 衍生物）具有和原始藥物相似的藥理活性。在代謝功能良好者中，此代謝物負責主要的治療效果（參閱 4.2 藥物動力學，代謝）。預期在四星期內能獲得治療效果。

在兩個 phase III、隨機分配、安慰組對照、雙盲，為期 12 週以頻尿和急

迫性尿失禁為對象，總計 710 位 5-10 歲的兒科患者(486 位投與 Tolterodine 延釋膠囊組；224 位則是安慰劑組)。患者發生尿路感染的比例，接受 Tolterodine 延釋膠囊治療之患者(6.6%)相對於只接受安慰劑之患者(4.5%)較高。具攻擊性的、不正常及過動行為或是注意力喪失等，發生在接受 Tolterodine 延釋膠囊治療之孩童為 2.9%，而只接受安慰劑之孩童為 0.9%。在試驗用藥的第三期的計劃中，主要的評估目標是減少每週內失禁的次數，次要的評估目標則減少 24 小時內頻尿的次數以及增加每次平均排尿量。這些參數列於下表中。

表一.每天給與一次 tolterodine extended-release，每次 4 毫克，經過 12 個星期後與安慰劑比較的治療效果。相對於基準線的絕對改變值和改變百分比。與安慰劑比較時之治療差異：均差及 95% CI。				
	得舒妥持續性藥效膠囊 4 毫克每天一次 (n=507)	安慰劑 (n=508)	與安慰劑比較時之治療差異：均差及 95% CI	與安慰劑比較時之統計意義 (P-value)
每週內尿失禁的次數	-11.8 (-54%)	-6.9 (-28%)	-4.8 (-7.2; -2.5)*	<0.001
每 24 小時內排尿的次數	-1.8 (-13%)	-1.2 (-8%)	-0.6 (-1.0; -0.2)	0.005
每次平均排尿量 (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14;26)	<0.001

*) 97.5% confidence interval 根據 Bonferroni

在十二週的治療後：得舒妥持續性藥效膠囊治療群中有 23.8% (121/507)，安慰劑中有 15.7% (80/508)沒有或是有輕微膀胱問題的病患。

為評估病人服用 tolterodine 的療效，以檢驗基值的排尿流速評估及排尿流速結果，將病人分配為成兩組 (motor urgency 及 sensory urgency)。每一組隨機給予病人 tolterodine 或是安慰劑。sensory urgency 的病人接受 tolterodine 的療效是否比安慰劑好在此研究中不能提供足夠證據。

在一個雙盲、四組交叉以安慰劑及活性對照物(moxifloxacin 400毫克一天一次)為對照組，評估每天兩次2毫克或是4毫克的tolterodine立即釋放錠對於 QT 波間隔影響之研究中含括年齡18-55歲的健康受試者，男性25名、女性23名。在對CYP2D6代謝功能良好者及代謝不良患者而言都有幾乎相等的表現。CYP2D6代謝不良患者選擇4毫克的tolterodine立即釋放錠一天二次(兩倍建議劑量)的原因，是它和給與tolterodine 2毫克一天二次併用強效CYP3A4抑制劑的曲線下濃度面積相似。(參閱3.4使用之特別警語及

注意事項及3.9過量)。

表二總結給予tolterodine (1小時) 及 moxifloxacin (2小時)達到最高濃度時，相較於安慰劑其校正後QT區間(Fridericia's QTcF and population-specific QTcP)從基準線到穩定狀態之平均改變。QT區間是藉由手動及機器測量，兩種數據都有顯示在表二，而兩者讀數不同的原因則不明。

表二.由基準線至穩定狀態（給藥4天）於血漿最大濃度時間的QTc平均改變（與安慰劑相比）					
藥物/劑量	人數	QTcF (msec) (手動)	QTcF (msec) (機器)	QTcP (msec) (手動)	QTcP (msec) (機器)
Tolterodine 2 毫克 每天兩次 ¹	48	5.01 (0.28, 9.74)	1.16 (-2.99, 5.30)	4.45 (-0.37, 9.26)	2.00 (-1.81, 5.81)
Tolterodine 4 毫克 每天兩次 ¹	48	11.84 (7.11, 16.58)	5.63 (1.48, 9.77)	10.31 (5.49, 15.12)	8.34 (4.53, 12.15)
Moxifloxacin 400 毫克 每天一次 ²	45	19.26 ³ (15.49, 23.03)	8.90 (4.77, 13.03)	19.10 ³ (15.32, 22.89)	9.29 (5.34, 13.24)

¹At Tmax of 1 hr; 95% Confidence Interval

²At Tmax of 2 hr; 90% Confidence Interval

³The effect on QT interval with 4 days of moxifloxacin dosing in this QT trial may be greater than typically observed in QT trials.

Tolterodine立即釋放錠影響QT波間隔的研究顯示：每日8毫克（兩倍治療劑量）比每日4毫克對QT波間隔的影響較大，而投與Tolterodine每日8毫克對於QT波間隔的影響，不會像使用活性對照物moxifloxacin治療劑量4天之後那麼大。

此研究顯示投與tolterodine後，代謝不良之患者的QTc波間隔比代謝良好者有較大的增加。（參閱3.4使用之特別警語及注意事項及3.9過量）。

4.2 藥物動力學特性

藥物動力學特質：Tolterodine 持續性藥效膠囊的吸收比速放錠劑較慢，因此在服用膠囊後4(2-6)小時才達到最高血清濃度。在代謝功能良好者，半衰期為大約為6小時。在代謝功能不良者中（缺乏CYP2D6），半衰期為

大約為 10 小時。在服用膠囊四天內，血中濃度達到穩定狀態。
膠囊的生體可用率不會受到食物的影響。

吸收：口服給藥後，tolterodine 在肝臟經由 CYP2D6 酵素催化進行首度 (first pass) 代謝，進而形成具藥理相等活性的 5-hydroxymethyl 代謝物。在代謝功能良好者（大部份的病患），tolterodine 的絕對生體可用率為 17%。而在代謝功能不良者中（缺乏 CYP2D6）則為 65%。

分佈：Tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物主要與血清類黏蛋白（orosomucoid）結合。未結合的部份分別占 3.7% 和 36%。Tolterodine 的分佈體積為 113 公升。

代謝：口服給藥後，tolterodine 經由肝臟進行高度的代謝。主要的代謝途徑是經由多形態的 CYP2D6 酵素代謝，進而形成 5-hydroxymethyl 代謝物。經由進一步代謝，形成 5-carboxylic acid 以及 N-dealkylated 5-carboxylic acid 代謝物，分別約占尿液回收的 51% 和 29%。有小部份的族群（大約 7%）缺乏 CYP2D6。這些人（代謝功能不良者）的代謝途徑，是經由 CYP3A 同功酵素（isoenzyme）去氫化（dealkylated），而形成 N-dealkylated tolterodine。這代謝物並不具臨床效能。其餘的族群稱為代謝功能良好者。在代謝功能良好者中，tolterodine 的全身血清廓清率大約為 30L/h。在代謝功能不良者中，tolterodine 的廓清率降低造成 tolterodine 的血中濃度升高（約七倍），且 5-hydroxymethyl 代謝物的血中濃度非常微量。

5-hydroxymethyl 代謝物具藥理活性且活性與 tolterodine 相等。因為 tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物的蛋白質結合性質不同，所以當投與相同劑量時，在代謝功能不良者中未結合型 tolterodine 之 AUC 與在具 CYP2D6 活性的病患中未結合型 tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物之 AUC 總和相似。不論何種表現型（phenotype），藥品的安全性、耐受性和臨床反應均相似。

排除：投與碳-14 標記的 tolterodine 後，放射性的排除大約有 77% 在尿液及 17% 在糞便。低於 1% 的劑量是以未經代謝的形態排除，而約有 4% 以 hydroxymethyl 代謝物排除。羧化（carboxylated）代謝物和相關的 dealkylated 代謝物分別約占尿液回收的 51% 和 29%。

在治療劑量範圍內其藥物動力學呈現線性。

特殊族群：

肝功能受損：在肝硬化的病患中，未結合型 tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物之 AUC 大約增高二倍。(參閱 3.2 用法用量及 3.4 使用之特別警語及注意事項)

腎臟功能受損：在腎臟功能嚴重受損(菊糖廓清率 $GFR \leq 30\text{ml/min}$)的病患中，未結合型 tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物之藥物分布曲線面積大約增高二倍。在這些病人中，其他代謝物之血清濃度顯著的增高(高達 12 倍)。這些代謝物濃度增高的臨床相關性尚未知。對於腎臟功能輕度及中度受損的病患無其資料。(參閱 3.2 用法用量及 3.4 使用之特別警語及注意事項)

4.3 臨床前安全性資料

在毒性、基因毒性、致癌性和安全性藥理臨床試驗中，除了藥物本身的藥理作用外，並未觀察到其他臨床相關的作用。

已對小鼠及兔子進行繁殖力研究。

小鼠：tolterodine 對生育力或繁殖功能無影響。但血漿中(血中最高濃度或是藥物分布曲線面積)tolterodine 高於人體治療濃度之 20 或 7 倍時，會造成胚胎死亡或畸形。

兔子：並無造成畸形的作用，但在此研究中讓血漿中(血中最高濃度或是藥物分布曲線面積)tolterodine 高於人體治療濃度之 20 或 3 倍時，就會造成畸形。

懷孕小鼠以高劑量的 tolterodine 處理時，會造成胎兒體重降低、胚胎致死性和增加胎兒畸形的發生率。

Tolterodine 和其人體活性代謝物相同(23 - 123 倍治療濃度)會延長狗普金涅氏纖維之動作電位作用期(90%再極化)，且對由複製人體 hERG(human ether-a-go-go-related gene)通道的鉀離子電流有阻斷作用(0.8 倍-14.7 倍治療濃度)。在狗曾觀察到在高濃度的 tolterodine 和其人體主要代謝物時(治療劑量的 5.1-62.7 倍)，有 QT 波間隔延長的情形。

5. 藥劑學特性

5.1 賦形劑：

2 毫克持續性藥效膠囊：sucrose、maize starch、ethylcellulose、triglycerides medium chain、oleic acid、ipromellose、indigo carmine、iron oxide yellow、titanium dioxide、gelatin、shellac、polyethylene glycol、simethicone。

4 毫克持續性藥效膠囊：sucrose、maize starch、ethylcellulose、triglycerides medium chain、oleic acid、ipromellose、indigo carmine、titanium dioxide、gelatin、shellac、polyethylene glycol、simethicone。

5.2 不相容性：無

5.3 有效期限：參閱外盒標示

5.4 儲存時的特別注意事項：

儲存於攝氏 25 度以下的環境。

5.5 包 裝：

衛署藥輸字第 023567 號：4-1000 粒鋁箔盒裝或塑膠瓶裝。

衛署藥輸字第 023568 號：2-1000 粒鋁箔盒裝或塑膠瓶裝。

5.6 用法說明：無特殊要求。

本藥須由醫師處方使用

版本：CDS 20080411-10

製造廠：Catalent Pharma Solutions LLC

1100 Enterprise Drive, Winchester, Kentucky 40391, U.S.A.

包裝廠：Pfizer Italia S.R.L.

Localita Marino del Tronto, 63100, Ascoli Piceno, Italy

藥商：暉致醫藥股份有限公司

地址：臺北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓