

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2203

聯絡人：萬如耘

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 111 年 10 月 24 日

發文字號：字第 11110022 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：新包裝照片/新版仿單/仿單變更處

主旨：暉致醫藥藥品 DETRUSITOL F.C.TABLETS 2MG（得舒妥膜衣錠 2 公絲，
衛署藥輸字第 022783 號）一包裝及仿單變更通知。

說明：

- 一、本公司為暉致醫藥股份有限公司之經銷商。
- 二、暉致醫藥藥品 DETRUSITOL F.C.TABLETS 2MG（得舒妥膜衣錠 2 公絲）
變更要點如下：
 - 1.自批號 FT1351 起，藥商變更為暉致醫藥股份有限公司，包裝上 Logo 變更為 VIATRIS（詳見照片）。
 - 2.外盒及瓶身條碼由 4719863750750 變更為 1210001151253。
 - 3.仿單內容變更，變更內容詳見附件標示處（新仿單版本為 CDS 20080411-6）。
- 三、此次變更係依衛生福利部規定自行辦理更新，是項藥品之成分、健保代碼及
健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺

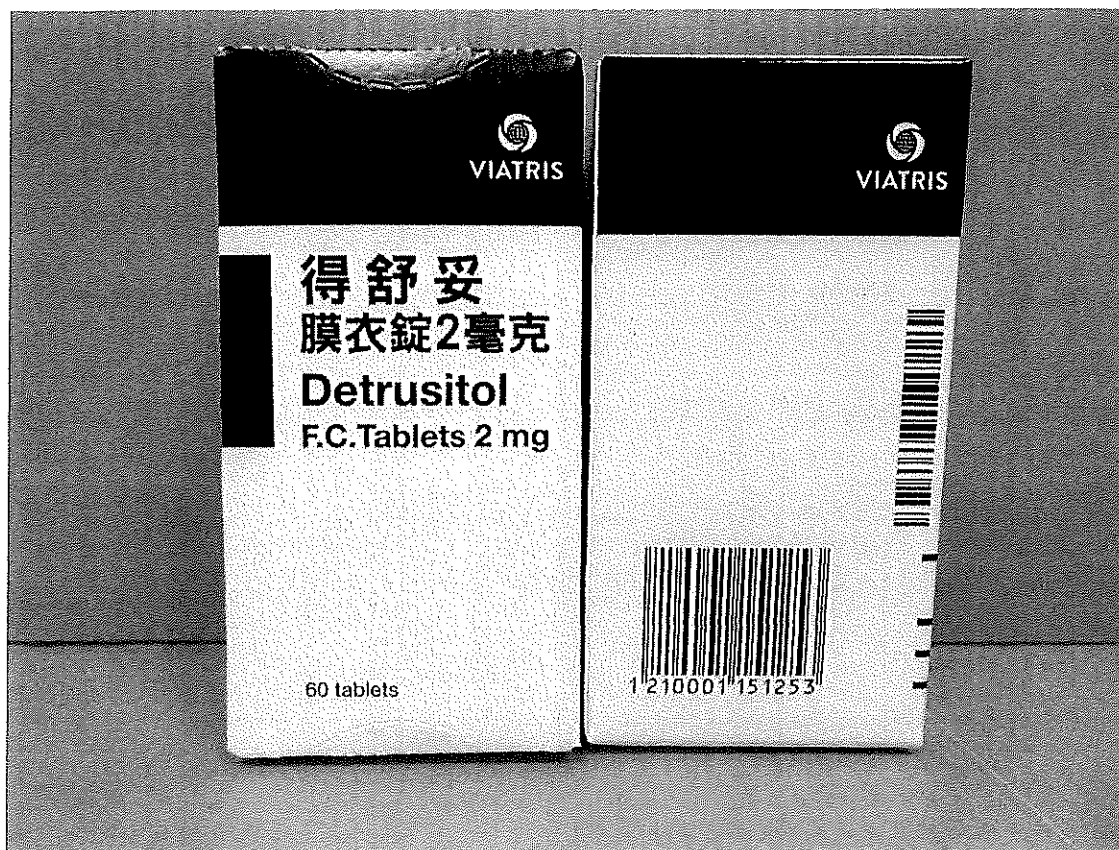
正本：醫院/診所/藥局

副本：

久裕企業股份有限公司
負責人：傅輝東



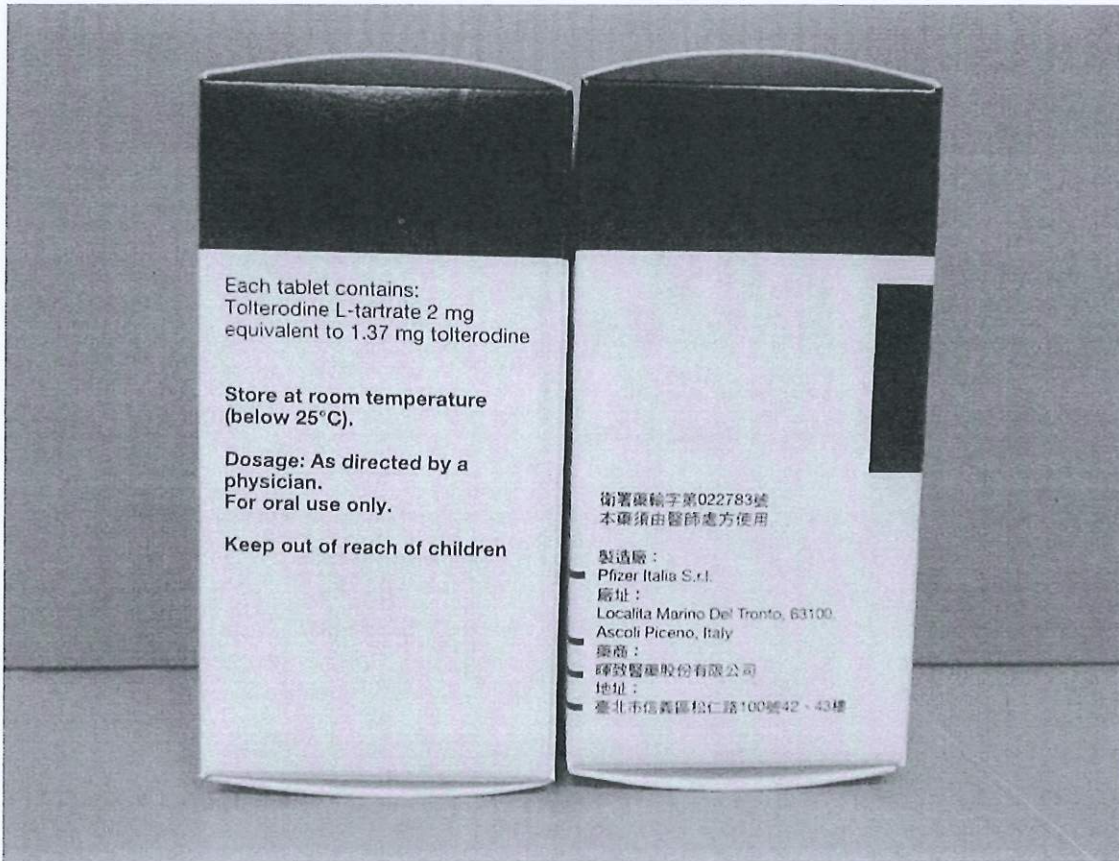
新包裝照片-1



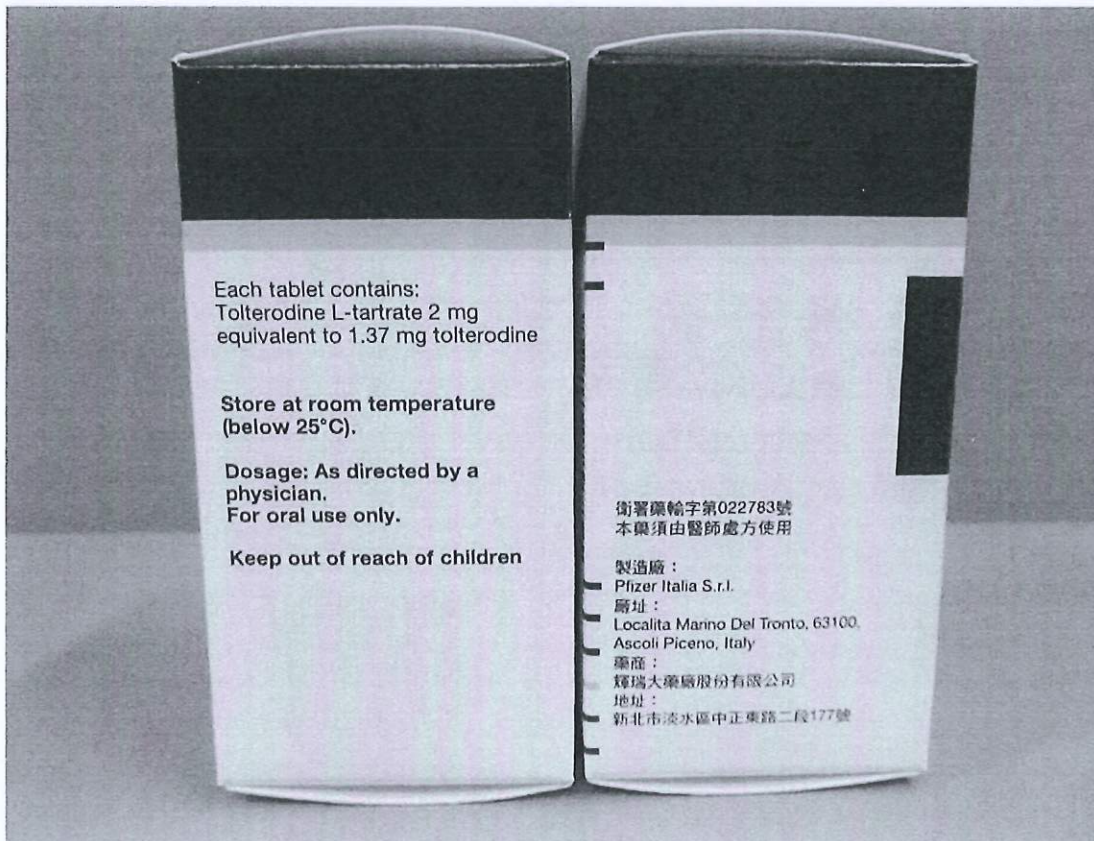
舊包裝照片-1



新包裝照片-2



舊包裝照片-2



新包裝照片-3



舊包裝照片-3



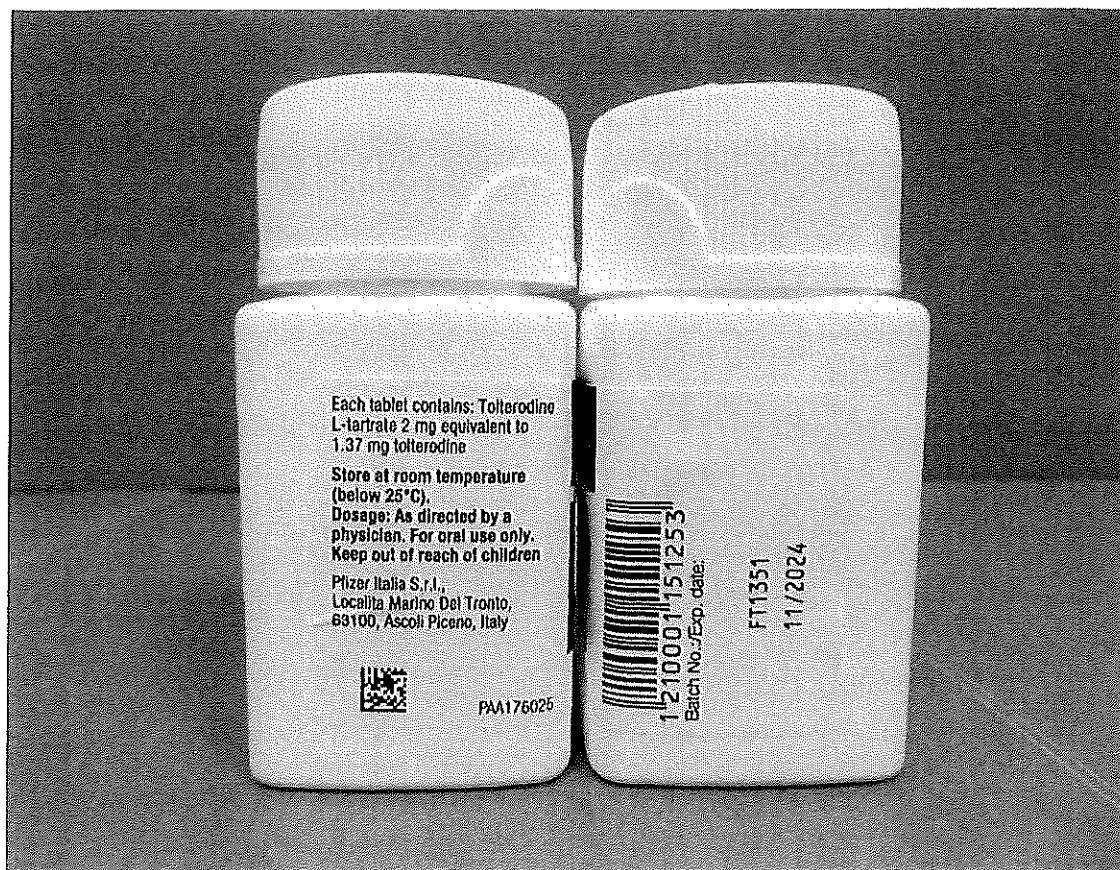
新包裝照片-4



舊包裝照片-4



新包裝照片-5



新包裝照片-6



得舒妥膜衣錠 2 毫克

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，不推薦兒童使用 Detrusitol。

衛署藥輸字第 022783 號

1. 商品名

Detrusitol F.C. Tablets 2mg

2. 組成

活性成分：Tolterodine tartrate

每一口服膜衣錠含 Tolterodine tartrate 2 毫克，相當於 tolterodine 1.37 毫克。

3. 劑型

膜衣錠。

外觀為白色、兩面凸的圓形膜衣錠。2 毫克膜衣錠 DT 字母上下方刻有弧形。

4. 臨床性質

4.1 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。

4.2 用法與用量

成人(包括老年人)

除了肝功能受損或腎功能嚴重損壞(腎絲球過濾率每分鐘小於或等於 30 毫升)病患的建議劑量是每次 1 毫克、一天二次外，一般的建議劑量是每次 2 毫克、一天二次(參閱 4.4 使用特殊警語及注意事項和 5.2 藥物動力學特性)。倘若不易處理的副作用發生時，可以將劑量由每次 2 毫克，一天二次調降至每次 1 毫克，一天二次。六個月後必須考慮進一步治療的需要。

孩童

4.3 禁忌

Tolterodine 禁用於具有下列情況的病患：

- 尿液滯留
- 未控制的狹角性青光眼
- 對 tolterodine 或本品中任何成分過敏。

4.4 使用特殊警語及注意事項

於下列之病患應謹慎給予 Tolterodine：

- 尿液滯留之危險群。
- 胃腸蠕動力減少之危險群。
- 腎臟功能損傷(參閱 4.2 用法用量及 5.2 藥物動力學特性，特殊患者)。
- 肝臟功能受損(參閱 4.2 用法用量及 5.2 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 5.1 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) 時，tolterodine 每日建議總劑量為 2 毫克。(參閱 4.5 藥物交互作用)。

4.5 藥物交互作用

Tolterodine 併用其他由細胞色素 (cytochrome) P450 2D6 (CYP2D6) 或 CYP3A4 代謝的藥物或併用抑制細胞色素 P450 2D6 (CYP2D6) 或 CYP3A4 的藥物時，可能有藥物動力學的交互作用。而與 fluoxetine (一強力的 CYP2D6 抑制劑) 併用，則沒有臨床上有意義之交互作用。

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 4.5 藥物交互作用)。

臨床試驗顯示，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。

4.6 懷孕和授乳

懷孕

尚無孕婦的臨床試驗。因此懷孕期間，tolterodine 應只用於對母體的益處大於對胎兒可能之危險的臨床狀況。

授乳

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

4.7 對於開車及機械操作的影響

對於開車及機械操作能力可能有負面的影響。警告病人應避免從事相關活動。

4.8 副作用

Tolterodine 可能造成輕度至中度的抗乙膽鹼酸效應，例如口乾、消化不良和淚液分泌減少。

臨床試驗：研究中認為可能與 Tolterodine 有藥物相關之不良反應如下

感染及傳染：支氣管炎。

免疫系統：過敏反應。

精神方面：意識模糊。

神經系統：頭暈、頭刺痛、困倦。

眼：不正常視力(包括不正常視力調節)、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、胃食道逆流。

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：特異性過敏反應(anaphalactoid reaction)。

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。

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，有出現失智症症狀加重（例如困惑、定向力障礙、妄想）的報告。

4.9 過量

在人類自願受試者中，tolterodine 最高的使用劑量是一次服用 12.8 毫克。觀察到最嚴重的不良反應是視力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(antimuscarinic effect)，應依此給予治療。

若是 Tolterodine 過量，應採用標準支持性療法處理 QT 的延長。（參閱 4.4 使用特殊警語及注意事項及 5.1 藥效學特性）。

5. 藥理性質

5.1 藥效學特性

Tolterodine 是一個競爭性、專一性的乙醯膽鹼接受器拮抗劑(muscarinic receptor antagonist)，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效果。用於代謝功能良好者，此代謝產物對於治療效果有明顯幫助（參閱 5.2 藥動學特性，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、安慰劑對照、雙盲，為期 12 週以頻尿和急迫性尿失禁為對象，總計有 710 位年齡 5-10 歲的兒童患者(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%。

表一. tolterodine 2 毫克，每日二次，經過 4 個和 12 個星期後之療效分別與安慰劑組（混合之數據）作比較。與基值比較所得的絕對改變值和改變百分比。

變異數	4 個星期試驗		12 個星期試驗	
	tolterodine 2 毫克，每日二次	安慰劑	tolterodine 2 毫克，每日二次	安慰劑
每 24 小時內排尿數	-1.6 (-14%) n=392	-0.9 (-8%) n=189	-2.3 (-20%) n=354	-1.4 (-12%) n=176
每 24 小時內尿失禁數	-1.3 (-38%) n=288	-1.0 (-26%) n=151	-1.6 (-47%) n=299	-1.1 (-32%) n=145
	+25	+12	+35	+10

每次平均排尿量 (毫升)	(+17%) n=385	(+8%) n=185	(+22%) n=354	(+6%) n=176	
治療後沒有或僅有輕微膀胱問題的病患數目 (%)	16% n=394	7% n=190	** 19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s.=not significant; *= $p \leq 0.05$; **= $p \leq 0.01$; ***= $p \leq 0.001$

為評估病人服用 toterodine 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 toterodine 或是安慰劑。sensory urgency 的病人接受 toterodine 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totlerodine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，計有男性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。選擇4毫克的totlerodine立即釋放錠一天二次(兩倍建議劑量)的原因，是它於CYP2D6代謝不良患者之使用時和與totlerodine 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4.4-用藥之特殊警語及4.9-過量)。

表二總結給予totlerodine (1小時) 及 moxifloxacin (2小時)達到最高濃度時，相對於安慰劑校正後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)
Totlerodine 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)
Totlerodine 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 ^a (15.49, 23.03)	8.90 (4.77, 13.03)	19.10 ^a (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.

Totlerodine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Totlerodine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totlerodine後，代謝不良之患者的QTc波間隔比代謝良好者增加之幅度更大。(參閱4.4用藥之特殊警語及4.9過量)。

5.2 藥動學特性

藥動學性質： Totlerodine 口服吸收快速。在給藥後 1-3 小時， totlerodine 和

5-hydroxymethyl 代謝物就可達到最高血濃度。Totlerodine 錠給藥後之半衰期為 2-3 小時，在代謝不良患者(缺乏 CYP2D6)則約 10 小時。給藥二天內可達到血中濃度穩定狀態。在代謝良好患者身上，食物不會影響未結合的 Totlerodine 及活性 5-hydroxymethyl 代謝物的總和，但與食物併服， Totlerodine 之血中濃度會增加。然而，臨床上相關之改變並不被預期會出現在代謝不良病人身上。

吸收: Tolterodine 口服後易受肝臟內 CYP2D6 催化產生首渡效應，形成一藥理等效性的主要代謝物 5-hydroxymethyl 衍生物。代謝功能良好者（大部份的病患）對 tolterodine 的絕對生體可用率為 17%，而在代謝功能不良者（缺乏 CYP2D6）則為 65%。

分布: Tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物主要與 α -1 酸葡萄蛋白結合。未結合的部份分別占 3.7% 和 36%。Tolterodine 的分布體積為 113 公升。

代謝: Tolterodine 在口服後可以大量被肝代謝。Tolterodine 主要代謝途徑是由多形態的 CYP2D6 酵素代謝，而形成 5-hydroxymethyl 代謝物。進一步的代謝作用導致 5-carboxylic acid 及 N-dealkylated 5-carboxylic acid 代謝物形成，且在尿中分別可回收 51% 及 29% 之上述代謝產物。組別中有一小部分的人（7%）缺乏 CYP2D6 活性，在代謝功能不良者中，已被證實的代謝途徑為 tolterodine 經由 CYP3A4 去氫化（dealkylated）形成 N-dealkylated tolterodine，但此代謝物並不具臨床效能。其餘的人則歸為代謝良好患者，其 tolterodine 的血清廓清率大約為 30L/h。在代謝功能不良者中，tolterodine 的廓清率降低而造成 tolterodine 的血中濃度升高（約七倍），且 5-hydroxymethyl 代謝物的血中濃度也變得微不足道。

5-hydroxymethyl 代謝物不但有藥理活性且與 tolterodine 有相等效力。因 tolterodine 與 5-hydroxymethyl 代謝物的蛋白質結合特性有些差異，在投與相同劑量時，在代謝功能不良者中未結合物 tolterodine 之血中濃度曲線下面積與具 CYP2D6 活性的病患中未結合物 tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物之血中濃度曲線下面積總和相似。不考慮其表現型 (phenotype) 為何，藥品的安全性、耐受性和臨床反應均相似。

排泄: 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%。

藥動學在治療劑量內為線性。

特殊族群:

肝功能受損: 在肝硬化病人身上發現約有高於 2 倍的未結合 tolterodine 及其 5-hydroxymethyl 代謝物存在。(參閱 4.2 - 用法用量、肝功能受損，及 4.4 - 用藥之特殊警語)。

腎臟功能受損: 腎臟功能嚴重受損的病患 (Insulin 廓清率 $GFR \leq 30 \text{ ml/min}$) 其未結合物 tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物之藥物平均曲線下面積大約增加二倍。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尚無資料。(參閱 4.2 用法用量及 4.4 用藥之特殊警語)。

5.3 臨床前安全性資料

在毒性、基因毒性、致癥性研究中，除藥物本身之藥理作用外，並未觀察到其他臨床相關的副作用。

已執行小鼠及兔的生殖力研究。tolterodine 對小鼠生育力或生殖功能沒有影響。對受孕小鼠投以高劑量的 tolterodine 時（血中最高濃度或曲線下面積分別高於人體治療後數值的 20 倍或 7 倍），會發生胚胎死亡和畸形。

以高劑量 tolterodine 投予兔子（血中最高濃度或曲線下面積分別高於預期人體治療後數值的 20 倍或 3 倍）時，並沒有發現兔子有致畸形之現象。

於對受孕小鼠投以高劑量的 tolterodine 之研究顯示，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 (14 - 75 倍治療濃度) 和其人體活性代謝物會延長狗普金涅氏纖維 (Purkinje fibers) 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) 運道的鉀離子電流有阻斷作用 (0.5-9.8 倍治療濃度)。曾觀察到狗暴露在高濃度的 tolterodine 和其人體主要代謝物時 (治療劑量的 3.1 - 42 倍)，有 QT 波間隔延長的情形。

6 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Microcrystalline cellulose, calcium phosphate dibasic dehydrate, sodium starch glycolate (Type B), magnesium stearate, anhydrous colloidal silica, hypromellose, stearic acid, titanium dioxide (E171)。

6.2 不相容性

目前無。

6.3 儲存期限

請參閱外盒標示。

6.4 儲存時的特別注意事項

室溫（低於 25°C）。

6.5 包裝

4-1000 粒盒裝或瓶裝。

6.6 用法說明

無特殊要求。

本藥須由醫師處方使用

版 本：CDS 20080411-6

製造廠：Pfizer Italia S.R.L.

廠 址：Localita Marino Del Tronto, 63100, Ascoli Piceno, Italy

藥 商：輝致醫藥股份有限公司

地 址：臺北市信義區松仁路100號42、43樓



得舒妥膜衣錠 2 毫克

衛署藥輸字第 022783 號

1. 商品名

Detrusitol F. C. Tablets 2mg

2. 組成

活性成分：Tolterodine tartrate

每一口服膜衣錠含 Tolterodine tartrate 2 毫克，相當於 tolterodine 1.37 毫克。

3. 劑型

膜衣錠。

外觀為白色、兩面凸的圓形膜衣錠，2 毫克膜衣錠 DT 字母上下方刻有弧形。

4. 臨床性質

4.1 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。

4.2 用法與用量

成人(包括老年人)

除了肝功能受損或腎功能嚴重損壞(腎絲球過濾率每分鐘小於或等於 30 毫升)病患的建議劑量是每次 1 毫克、一天二次外，一般的建議劑量是每次 2 毫克、一天二次(參閱 4.4 使用特殊警語及注意事項和 5.2 藥物動力學特性)。倘若不易處理的副作用發生時，可以將劑量由每次 2 毫克、一天二次調降至每次 1 毫克、一天二次。

六個月後必須考慮進一步治療的需要。

孩童

未曾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，不推薦兒童使用

Detrusitol。

4.3 禁忌

Tolterodine 禁用於具有下列情況的病患：

- 尿液滯留
- 未控制的狹角性青光眼
- 對 tolterodine 或本品中任何成分過敏。

4.4 使用特殊警語及注意事項

於下列之病患應謹慎給予 Tolterodine：

- 尿液滯留之危險群。
- 胃腸蠕動力減少之危險群。
- 腎臟功能損傷(參閱 4.2 用法用量及 5.2 藥物動力學特性，特殊患者)。
- 肝臟功能受損(參閱 4.2 用法用量及 5.2 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 5.1 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)時，tolterodine 每日建議總劑量為 2 毫克。(參閱 4.5 藥物交互作用)。

4.5 藥物交互作用

Tolterodine 併用其他由細胞色素(cytochrome) P450 2D6 (CYP2D6) 或 CYP3A4 代謝的藥物或併用抑制細胞色素 P450 2D6 (CYP2D6) 或 CYP3A4 的藥物時，可能有藥物動力學的交互作用。而與 fluoxetine (一強力的 CYP2D6 抑制劑)併用，則沒有臨床上有意義之交互作用。

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 4.5 藥物交互作用)。

臨床試驗顯示，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。

4.6 懷孕和授乳

懷孕
尚無孕婦的臨床試驗。因此懷孕期間，tolterodine 應只用於對母體的益處大於對胎兒可能之危險的臨床狀況。

授乳

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

4.7 對於開車及機械操作的影響

對於開車及機械操作能力可能有負面的影響。警告病人應避免從事相關活動。

4.8 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、消化不良和淚液分泌減少。

臨床試驗：研究中認為可能與 Tolterodine 有藥物相關之不良反應如下

感染及傳染：支氣管炎。

免疫系統：過敏反應。

精神方面：意識模糊。

神經系統：頭暈、頭痛、眩暈。

眼：不正常視力（包括不正常視力調節）、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、胃食道逆流。

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：特異性過敏反應(anaphylactoid reaction)。

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。

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，有出現失智症症狀加重（例如困惑、定向力障礙、妄想）的報告。

4.9 過量

在人類自願受試者中，tolterodine 最高的使用劑量是一次服用 12.8 毫克。觀察到最嚴重的不良反應是視力調節障礙和排尿困難。

Tolterodine 過量會造成嚴重的中樞抗乙酰膽鹼結果(antimuscarinic effect)，應依此給予治療。

若是 Tolterodine 過量，應採用標準支持性療法處理 QT 的延長。（參閱 4.4 使用特殊警告及注意事項及 5.1 藥效學特性）。

5. 藥理性質

5.1 藥效學特性

Tolterodine 是一個競爭性、專一性的乙酰膽鹼接受器拮抗劑(muscarinic receptor antagonist)，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效果。用於代謝功能良好者，此代謝產物對於治療效果有明顯幫助（參閱 5.2 藥動學特性，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、安慰劑對照、雙盲、為期 12 週以頻尿和急迫性尿失禁為對象，總計有 710 位年齡 5-10 歲的兒童患者（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或注意力喪失等，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%。

表一. tolterodine 2 毫克，每日二次，經過 4 個和 12 個星期後之療效分別與安慰劑組（混合之數據）作比較。與基值比較所得的絕對改變值和改變百分比。

變異數	4 個星期試驗		12 個星期試驗	
	tolterodine 2 毫克，每日二次	安慰劑	tolterodine 2 毫克，每日二次	安慰劑
每 24 小時內排尿數	-1.6 (-14%) n=392	-0.9 (-8%) n=189	-2.3 (-20%) n=354	-1.4 (-12%) n=176
每 24 小時內尿失禁數	-1.3 (-38%) n=288	-1.0 (-26%) n=151	-1.6 (-47%) n=299	-1.1 (-32%) n=145
每次平均排尿量 (毫升)	+25 (+17%) n=385	+12 (+3%) n=185	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176
治療後沒有膀胱問題的病患數目 (%)	16% n=394	7% n=190	19% n=356	15% n=177

n. s. =not significant; *p<0.05; **= p<0.01; ***= p<0.001

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毫克的或是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，計有男性25名、女性23名。在對CYP2D6代謝功能良好者及代謝不良者而言都有幾乎相等的表現。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，是它於CYP2D6代謝不良患者之使用時與 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 4.4 - 用藥之特殊警語及 4.9 - 過量)。

表二總結給予 tolterodine (1小時) 及 moxifloxacin (2小時)達到最高濃度時，相對於安慰劑其校正後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	48	5.01 (0.23, 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	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	45	19.26* (15.49, 23.03)	8.90 (4.77, 13.03)	19.10* (15.32, 22.89)	9.29 (5.34, 13.24)

*1 hr: 95% Confidence Interval

**2 hr: 90% Confidence Interval

The 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增加之幅度更大。(參閱 4.4 用藥之特殊警語及 4.9 過量)。

5.2 藥動學特性

藥物學性質：Tolterodine 口服吸收快速。在給藥後 1-3 小時，tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物就可達到最高血清濃度。Tolterodine 經給藥後之半衰期為 2-3 小時，在代謝不良患者 (缺乏 CYP2D6) 則約 10 小時。給藥二天內可達到血中濃度穩定狀態。在代謝良好患者身上，食物不會影響未結合的 Tolterodine 及活性 5-hydroxymethyl 代謝物的總和，但與食物併服，Tolterodine 之血中濃度會增加。然而，臨床上相關之改變並不被預期會出現在代謝不良病人身上。

吸收：Tolterodine 口服後易受肝臟內 CYP2D6 催化產生首渡效應，形成一藥理等效性的主要代謝物 5-hydroxymethyl 衍生物。代謝功能良好者 (大部份的病患) 對 tolterodine 的絕對生物利用度為 17%，而在代謝功能不良者 (缺乏 CYP2D6) 則為 65%。

分布：Tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物主要與 α -1 酸糖蛋白結合。未結合的部份分別占 3.7% 和 36%。Tolterodine 的分布體積為 113 公升。

代謝：Tolterodine 在口服後可以大量被肝代謝。Tolterodine 主要代謝途徑是由多形態的 CYP2D6 酵素代謝，而形成 5-hydroxymethyl 代謝物。進一步的代謝作用導致 5-carboxylic acid 及 N-dealkylated 5-carboxylic acid 代謝物形成，且在尿中分別可回收 51% 及 29% 之上述代謝產物。組別中有一小部分的人 (7%) 缺乏 CYP2D6 活性，在代謝功能不良者中，已被證實的代謝途徑為 tolterodine 經由 CYP3A4 去氫化 (dealkylated) 形成 N-dealkylated tolterodine，但這代謝物並不具臨床效能。其餘的人則歸為代謝良好患者，其 tolterodine 的身體血清除率大約為 30L/h。在代謝功能不良者中，tolterodine 的清除率降低而造成 tolterodine 的血中濃度升高 (約七倍)，且 5-hydroxymethyl 代謝物的血中濃度也變得微不足道。

5-hydroxymethyl 代謝物不但有藥理活性且與 tolterodine 有相等效力。因 Tolterodine 與 5-hydroxymethyl 代謝物的蛋白質結合特性有些差異，在投與相同劑量時，在代謝功能不良者中未結合型 tolterodine 之血中濃度曲線下面積與在具 CYP2D6 活性的病患中未結合型 tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物之血中濃度曲線下面積總和相似。不考慮其表現型 (phenotype) 為何，藥品的安全性、耐受性和臨床反應均相似。

排泄：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%。

藥物學在治療劑量內為線性。

特殊族群：

肝功能受損：在肝硬化的病人身上發現約有高於 2 倍的未結合 tolterodine 及其 5-hydroxymethyl 代謝物存在。(參閱 4.2 - 用法用量, 肝功能受損, 及 4.4 - 用藥之特殊警語)。

腎臟功能受損：腎臟功能嚴重受損的病患 (Insulin 廓清率 $\text{GFR} \leq 30 \text{ml/min}$) 其未結合型 tolterodine 和 5-hydroxymethyl 代謝物之藥物平均曲線下面積大約增加二倍。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尚無資料。(參閱 4.2 用法用量及 4.4 用藥之特殊警語)。

5.3 臨床前安全性資料

在毒性、基因毒性、致癌性研究中，除藥物本身之藥理作用外，並未觀察到其他臨床相關的作用。

已執行小鼠及兔的生殖力研究。tolterodine 對小鼠生育力或生殖功能沒有影響。對受孕小鼠投以高劑量的 tolterodine 時 (血中最高濃度或曲線下面積分別高於人體治療後數值的 20 倍或 7 倍)，會發生胚胎死亡和畸形。

以高劑量 tolterodine 投予兔子 (血中最高濃度或曲線下面積分別高於預期人體治療後數值的 20 倍或 3 倍) 時，並沒有發現兔子有致畸形之現象。

對於受孕小鼠投以高劑量的 tolterodine 之研究顯示，會造成胎兒體重降低、胚胎致死性 and 增加胎兒畸形的發生率。

Tolterodine (14 - 75 倍治療濃度) 和其人體活性代謝物會延長狗普金涅氏纖維 (Purkinje fibers) 之動作電位作用期 (90%再極化)，且對由複製人體 hERG (human ether-a-g-go-related gene) 通道的鉀離子電流有阻斷作用 (0.5-9.8 倍治療濃度)。曾觀察到狗暴露在高濃度的 tolterodine 和其人體主要代謝物時 (治療劑量的 3.1 - 42 倍)，有 QT 波間隔延長的情形。

6 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Microcrystalline cellulose, calcium phosphate dibasic hydrate, sodium starch glycolate (Type B), magnesium stearate, anhydrous colloidal silica, hypromellose, stearic acid, titanium dioxide (E171)。

6.2 不相容性

目前無。

6.3 儲存期限

請參閱外盒標示。

6.4 儲存時的特別注意事項

室溫 (低於 25°C)。

6.5 包裝

4-1000 粒盒裝或瓶裝。

6.6 用法說明

無特殊要求。

本藥須由醫師處方使用

版本：CDS 20080411-65

製造廠：Pfizer Italia S.R.L.

廠址：Localita Marino Del Tronto, 63100, Ascoli Piceno, Italy

藥商：匯致醫藥股份有限公司輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：臺北市信義區松仁路100號42、43樓 台北信義區松仁路100號42、43樓