



得舒妥® 持續性藥效膠囊2毫克, 4毫克 Detrusitol® SR Prolonged-release Capsules 2mg, 4mg

2 mg 衛署藥輸字第023567號
4 mg 衛署藥輸字第023568號

1. 定性及定量組成

有效成分: tolerodine tartrate
每一口服持續性藥效膠囊含 Tolerodine tartrate 2毫克或4毫克, 分別相當於 tolerodine 1.37毫克和2.74毫克。

2. 劑型

持續性藥效膠囊
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≤30 ml/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

Tolerodine 禁用於具有下列情況的病患:

- 對 tolerodine 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

Tolerodine 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。

Tolerodine 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 Tolerodine 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 Tolerodine 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), tolerodine每日建議總劑量為2毫克(如: tolerodine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

Tolerodine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Tolerodine併用於代謝功能不良者(如缺乏CYP2D6者), 可明顯增加Tolerodine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, tolerodine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tolerodine會抑制CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4或1A2的活性。

3.6 懷孕和授乳

懷孕

高無懷孕婦女的臨床試驗。因此懷孕期間, tolerodine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tolerodine時必須避免授乳, 因為尚不知tolerodine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

Tolerodine可能造成輕度至中度的抗乙醯膽鹼效應, 例如口乾、消化不良和減少淚液分泌。
臨床試驗: Tolerodine研究中認為可能有藥物相關之不良反應如下

- 感染及發炎: 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、惡睡。
- 眼睛: 不正常視力(包括不正常視覺調節)、乾眼症。
- 耳及耳內途路: 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。

有限用膽鹼酯抑制劑治療失智症的患者於開始使用tolerodine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tolerodine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。

Tolerodine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Tolerodine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

Tolerodine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。Tolerodine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、安慰劑對照、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Tolerodine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Tolerodine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Tolerodine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。

表一. 每天給與一次tolerodine 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患者。

為評估病人服用tolerodine的療效, 以檢核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tolerodine或是安慰劑。

sensory urgency的病人接受tolerodine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tolerodine立即釋放錠對於QT波間隔影響之研究中包含年齡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tolerodine立即釋放錠一天二次(兩倍建議劑量)的原因, 是它和給與tolerodine 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tolerodine (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QTcP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)
Tolerodine 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)
Tolerodine 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 (5.24, 13.24)

¹ At Tmax of 1 hr; 95% Confidence Interval

² At Tmax of 2 hr; 90% Confidence Interval

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

Tolerodine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Tolerodine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tolerodine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: Tolerodine持續性藥效膠囊的吸收比速效錠較慢, 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。在服用膠囊四天内, 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。

嘔吐: 口服給藥後, tolerodine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), tolerodine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: Tolerodine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%。Tolerodine的分佈體積為113公升。

代謝: 口服給藥後, tolerodine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 tolerodine。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, tolerodine的全身血清清除率大約為30 L/h。在代謝功能不良者中, tolerodine的清除率降低造成tolerodine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tolerodine相等。因為toleridone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 tolerodine之AUC與在具CYP2D6活性的病患中未結合型tolerodine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: 投與氘-14標記的tolerodine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 tolerodine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(葡萄糖清除率GFR≤30 ml/min)的病患中, 未結合型 tolerodine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、致癌性和安全性臨牀試驗中, 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: tolerodine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) tolerodine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) tolerodine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tolerodine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。

Tolerodine和其人體活性代謝物相同(23-123倍治療濃度)會延長狗普魯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)透過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tolerodine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 20080411-6

製造廠: Catalent Pharma Solutions Inc.

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: 輝瑞大藥廠股份有限公司

地 址: 新北市淡水區中正東路二段177號