

# 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 112 年 05 月 08 日

發文字號：字第 11205015 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

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 GP3709 起，藥商地址變更為台北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓。
  - 2.外盒新增 QR code，可連結至 TFDA 網站一藥品許可證。
  - 3.新仿單版本為 CDS 20080411-7。
- 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



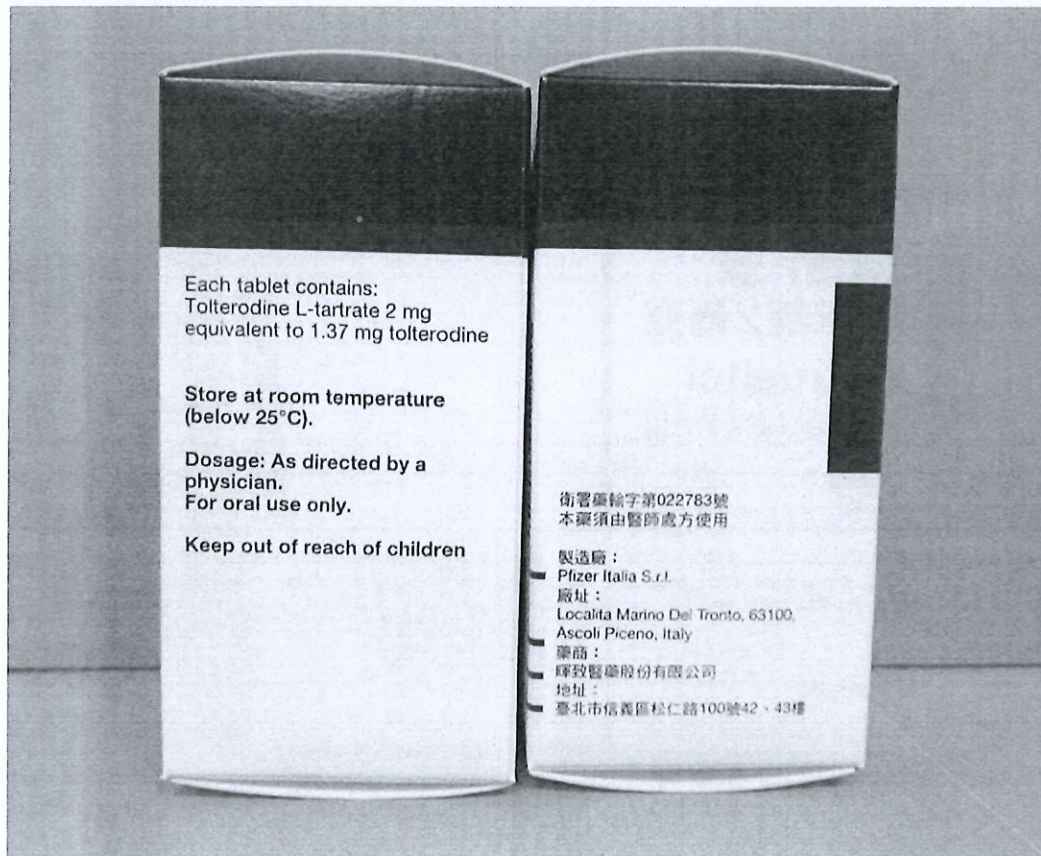
舊包裝照片-1



新包裝照片-2



舊包裝照片-2



新包裝照片-3



舊包裝照片-3



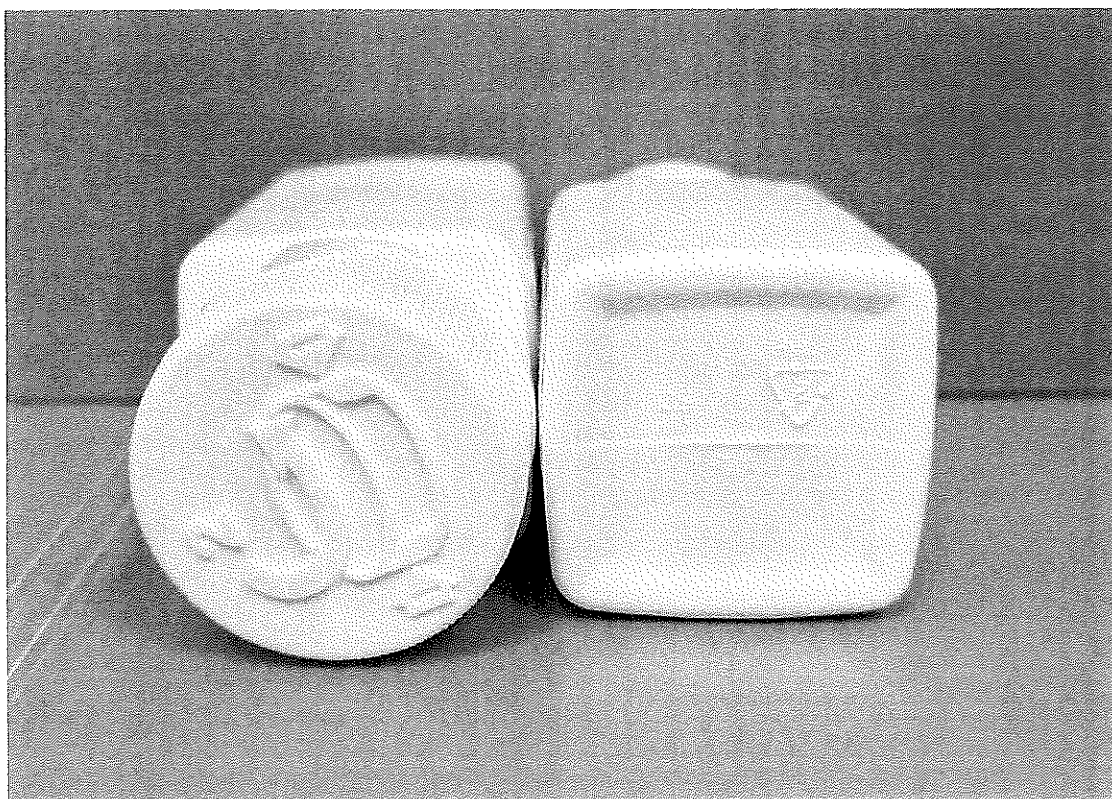
新包裝照片-4



舊包裝照片-4



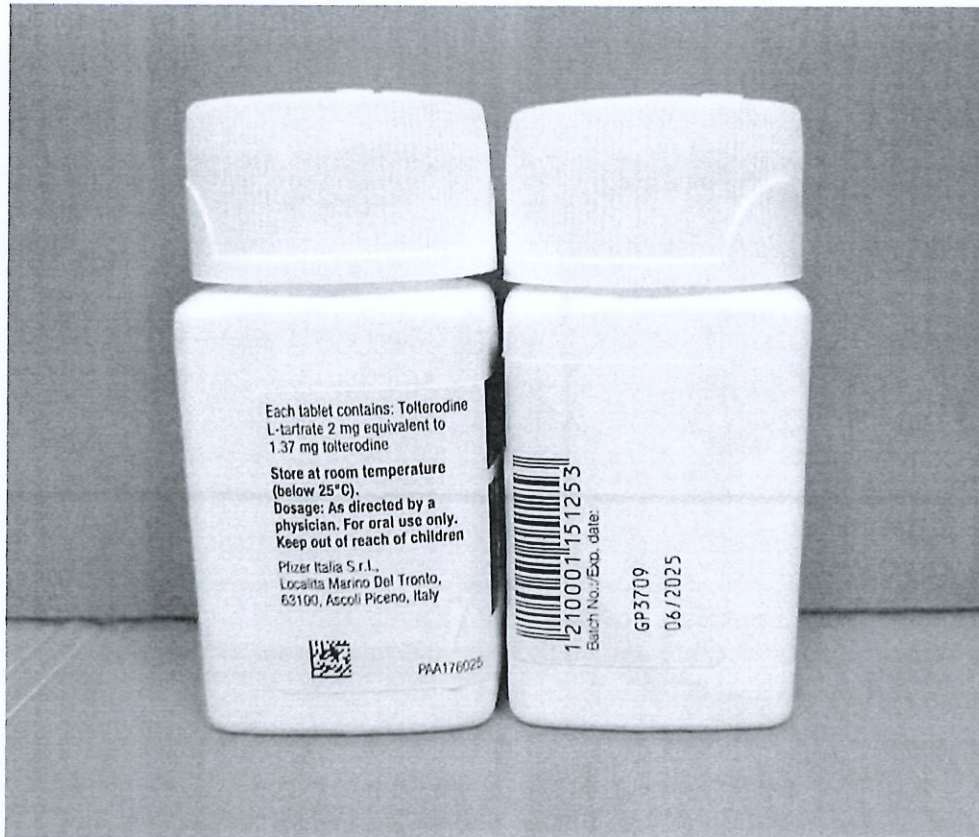
新包裝照片-5



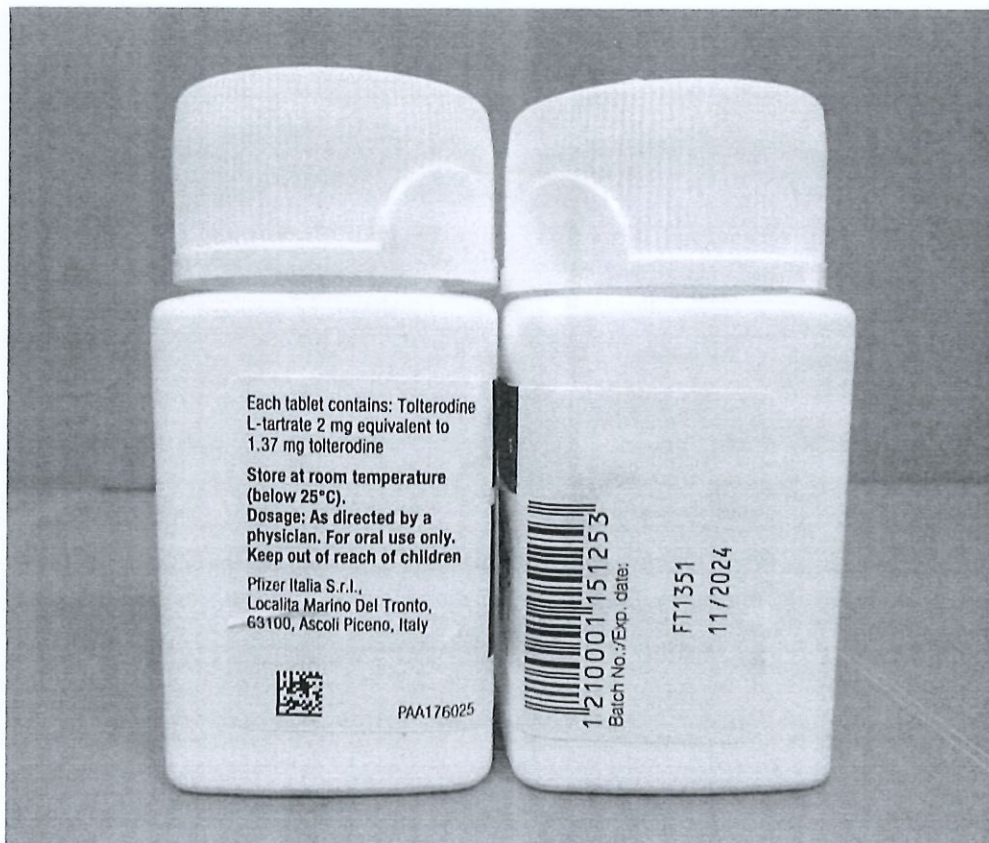
舊包裝照片-5



新包裝照片-6



舊包裝照片-6



# 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：

- 尿流滯留
- 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、消化不良和唾液分泌減少。

**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

感染及侵染：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、困倦。

眼：不正常視力（包括不正常視力調節）、乾眼症。

耳及耳內通路：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哌唑嗪。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 位年終 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	與安慰劑比較	tolterodine 2 毫克，每日二次
每 24 小時內排尿數	-1.6 (-14%) n=392	-0.9 (-8%) n=189	*	-2.3 (-20%) n=354
每 24 小時內尿失禁數	-1.3 (-38%) n=288	-1.0 (-26%) n=151	n. s.	-1.6 (-47%) n=299
每次平均排尿量 (毫升)	+25 (+17%) n=385	+12 (48%) n=185	***	+35 (+22%) n=354
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

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 毫克或是 4 毫克的 tolterodine 立即釋放錠對於 QT 波間隔影響之研究中各樣年齡 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 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和與 tolterodine 2 毫克一天二次併用強效 CYP3A4 抑制劑的曲線下標度面積相似。(參閱 4.4 - 用藥之特殊警告及 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)		QTcF (msec) (機器)	QTcP (msec) (手動)	QTcF (msec) (機器)	QTcP (msec) (機器)
Tolterodine 2 毫克 每天兩次 <sup>1</sup>	48	5.01 (0.28, 9.74)	4.45 (-0.37, 9.26)	1.16 (-2.99, 5.30)	2.00 (-1.81, 5.81)
Tolterodine 4 毫克 每天兩次 <sup>1</sup>	48	11.84 (7.11, 16.58)	10.31 (5.49, 15.12)	5.63 (1.48, 9.77)	8.34 (4.53, 12.15)
Moxifloxacin 400 毫克 每天一次 <sup>2</sup>	45	19.26 <sup>3</sup> (15.49, 23.03)	19.10 <sup>3</sup> (15.32, 22.89)	8.90 (4.77, 13.03)	9.29 (5.34, 13.24)

<sup>1</sup> At Day 0 1 hr; 95% Confidence Interval

<sup>2</sup> At Day 0 2 hr; 90% Confidence Interval

<sup>3</sup> This 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 用藥之特殊警告及 4.9 過量)。

## 5.2 藥動學特性

**藥動學性質：**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 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按預期會出現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  $\alpha$ -1 酸酐蛋白結合。未結合的部分分別占 3.7% 和 36%。Tolterodine 的分佈體積為 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，但這些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 的身體血清除速率大約為 30L/h。在代謝功能不良者中，tolterodine 的藥清除率降低而造成 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 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。

排泌: 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 and 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: 在肝臟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  $\text{GFR} \leq 30\text{ml/min}$ ) 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)，且經由複製人體 hERG (human ether-a-go-go-related gene) 通道的鉀離子電流有阻斷作用 (0.5-9.8 倍治療濃度)。曾觀察到的暴露在高濃度的 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 20080411-7

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: 臺北市信義區信義路5段7號27樓