



優若亭膜衣錠 2毫克

Urudin F.C. Tablets 2mg

衛署藥製字第 G-9418 號
048447
本藥須由醫師處方使用

【組成】

每一膜衣錠含 Tolterodine L-tartrate 2毫克，分別相當於 tolterodine 1.37毫克。

【賦形劑】

colloidal silicon dioxide, dicalcium phosphate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate.

Coating :

aluminum oxide, calcium oxide, ferric oxide, hypromellose, magnesium stearate, polyethylene glycol, silicon dioxide.

【適應症】

治療伴有急尿、頻尿或急性尿失禁症狀的膀胱過動症。

【用法和用量】

本藥須由醫師處方使用
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。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

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，不推薦兒童使用本品。

【禁忌】

Tolterodine 禁用於具有下列情況的病患：

- 尿液滯留
- 對 tolterodine 或本品中之賦形劑過敏
- 重症肌無力症
- 未控制的狹角性青光眼
- 嚴重的潰瘍性結腸炎
- 毒性巨腸病

【注意事項】

Tolterodine 用於具有下列症狀的病患時必須小心：

- 可能導致尿液滯留之明顯膀胱排出口阻塞
- 自主神經病變
- 胃腸道阻塞性疾病，如幽門狹窄
- 食道裂孔疝氣
- 腎臟疾病（參閱用法用量）
- 具有減少胃腸道活動力的風險
- 肝臟疾病，劑量不可以超出每次1毫克、一天二次（參閱用法用量）

警語：在開始藥物治療前必須考慮器官因素所造成的急尿和頻尿。

不建議與強力的CYP3A4抑制劑併用（參閱交互作用）。

【藥物交互作用】

與其他具有抗乙酰膽鹼（anticholinergic）性質之藥物併用時，可能會產生更顯著的療效和副作用。相反地，與單毒鹼鹼鹼性接受器催動劑（muscarinic cholinergic receptor agonists）併用時，可能會降低 tolterodine 的療效。Tolterodine 可能降低僅 metoclopramide 和 cisapride 等類藥物對消化道蠕動的作用。

Tolterodine 併用其他經由細胞色素（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，可能有藥物動力學上的交互作用。然而與 fluoxetine（一強力的 CYP2D6 抑制劑，會被代謝成 norfluoxetine; norfluoxetine 是一 CYP3A4 抑制劑）併用時，僅有些微增加未結合型 tolterodine 和等效力的 5-hydroxymethyl 代謝物兩者的濃度。這並不產生具臨床重要性之交互作用。

不建議病患併用更強力的 CYP3A4 抑制劑【如巨環類抗生藥（erythromycin 和 clarithromycin）或抗黴菌製劑（ketoconazole, itraconazole 和 miconazole）】以及抗蛋白酶（antiproteases）因為可能會因 CYP2D6 代謝產物而增加 tolterodine 的血中濃度過量的風險。

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。

在一個代謝探針藥物之臨床試驗中，並未顯示 tolterodine 會抑制 CYP2D6, 2C19, 3A4 或 1A2 的活性。

【懷孕和授乳】

在臨床試驗中並未包括孕婦。在受孕小鼠的試驗顯示高劑量的 tolterodine 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。在獲得進一步的資料之前，孕婦不可以接受 tolterodine 的治療。

只有在採取適當的避孕措施時，正值生育年齡的婦女才可考慮接受 tolterodine 的治療。

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。

【對於開車及機械操作的影響】

因為 tolterodine 可能會造成調節障礙和影響反應時間，對於開車及機械操作可能產生負面的影響。

【不良反應】

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。

下表中的資料反映出臨床試驗及上市的經驗。最常見的不良反應是口乾，在給與 tolterodine 的病人中有 35% 會發生，給與安慰劑的病人有 10% 出現口乾的情況。

	常見 (>1/100, <1/10)	少見 (>1/1000, <1/100)	罕見 (>1/10000, <1/1000)
免疫系統		非特異性的過敏	
精神方面	神經質	困惑	幻覺
神經系統	頭昏眼花、困倦	皮膚感覺異常	
視覺	乾眼症，不正常視覺包括調節不正常		
心臟			心跳加快
胃腸系統	消化不良、便秘、腹脹、脹氣、嘔吐		
皮膚及皮下組織	皮膚乾燥、皮膚發紅		
泌尿系統	尿滯留、排尿困難		
一般性	疲倦、頭痛、胸痛(悶)	週邊水腫	

使用tolterodine出現中毒反應(anaphylactoid reaction)敏感的人吃了會有過敏性反應的東西,不敏感的人服用過量亦會有中毒反應的)也曾被報導(非常罕見)。

【過量】

在人類的自願受試者中, tolterodine L-tartrate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調節障礙和排尿困難。

Tolterodine過量時,應採取洗胃和投與活性炭方式處理。治療症狀的方式如下:

- 嚴重的中樞抗乙酰膽碱效應(如幻覺、嚴重的精神激動):使用physostigmine治療
- 痙攣或明顯的精神激動:使用benzodiazepine治療
- 呼吸困難:使用人工呼吸器
- 心跳過速:使用乙型阻斷劑(beta-blockers)
- 尿液滯留:使用導尿法

【藥理性質】(依文獻記載)

藥效藥劑學特性

Tolterodine是一競爭性、專一性的乙酰膽碱接受器拮抗劑,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(參見:藥物動力學)。

預期在四星期內能獲得治療效果。

每次Tolterodine 2毫克,每天二次,經過4個和12個星期後的治療效果分別與安慰劑組(混合後的數據)進行比較。與基準線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 每天二次	安慰劑	與安慰劑 比較時之 統計意義	Tolterodine 2毫克 每天二次	安慰劑	與安慰劑 比較時之 統計意義
每24小時內 排尿的次數	-1.6 (-14%) n=392	-0.9 (-0.8%) n=189	*	-2.3 (-20%) n=354	-1.4 (-12%) n=176	**
每24小時內尿 失禁的次數	-1.3 (-38%) n=288	-1.0 (-26%) n=151	n.s.	-1.6 (-47%) n=299	-1.1 (-32%) n=145	*
每次平均 排尿量(ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	-35 (-22%) n=354	+10 (+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; *= $p \leq 0.05$; **= $p \leq 0.01$; ***= $p \leq 0.001$

藥物動力學特性

Tolterodine口服吸收快速。在給藥後1-3小時, tolterodine和5-hydroxymethyl代謝物達到最高血清濃度。在1-4毫克的劑量範圍內, tolterodine和5-hydroxymethyl代謝物的平均最高血清濃度隨劑量之增加而成正比例增加。Tolterodine主要是經由多形態的CYP2D6酵素代謝,進而形成具藥理活性的5-hydroxymethyl代謝物。在代謝功能良好者中, tolterodine的身體血清清除率大約為30L/h,而末端半衰期為2-3小時。5-hydroxymethyl代謝物的半衰期為3-4小時。在代謝功能不良者中(缺乏CYP2D6), tolterodine會被CYP3A同功酵素(isoenzyme)去烷基化(dealkylated),藉由此法而形成N-dealkylated tolterodine。這代謝物並不具臨床效能。在代謝功能不良者中, tolterodine的廓清率降低和半衰期延長造成tolterodine的血中濃度升高(約七倍),並且測不到5-hydroxymethyl代謝物的血中濃度。結果,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。不論表現型(phenotype),藥品的安全性、耐受性和臨床反應均相似。在二天內,血中濃度達到穩定狀態。

在代謝功能不良者中(缺乏CYP2D6), tolterodine的絕對生物體可用率為65%,而在代謝功能良好者(大部分的病患)則為17%。雖然與食物併用時tolterodine的血中濃度會升高,但在代謝功能良好者中食物並不會影響未結合型tolterodine和5-hydroxymethyl代謝物之血中濃度曲線下面積。在代謝功能不良者中,不預期會有臨床相關的改變。

Tolterodine和5-hydroxymethyl代謝物主要與血漿類黏蛋白(orosomucoid)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。投與 14 C標記的tolterodine後,放射性的排附大約有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%。

在肝硬化的病患中,未結合型tolterodine和5-hydroxymethyl代謝物之血中濃度曲線下面積大約增高二倍。

腎臟功能受損:在腎臟功能嚴重受損(菊糖廓清率GFR \leq 30ml/min)的病患中,未結合型tolterodine和5-hydroxymethyl代謝物之藥物分佈曲線面積大約增高二倍。在這些病人中,其它代謝物之血清濃度顯著的高(高達12倍)。這些代謝物濃度增高的臨床相關性尚未知。對於腎臟功能輕度或中度受損的病患無其資料。(參閱用法用量)

【臨床前安全性資料】(依文獻記載)

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。

受孕小鼠以高劑量的tolterodine處理時,曾觀察到胎兒體重降低、胚胎致死性和增加胎兒畸形發生率。當身體接受高於人類最高建議使用劑量時血中藥物濃度的9-50倍(以測量未結合的tolterodine及其活性代謝物的血中最高濃度或血中濃度曲線下面積為參考)時,並未觀察任何影響。

在狗曾觀察到在高濃度的tolterodine或其主要代謝物時(治療劑量的50-100倍),有輕微的QT波間隔延長的情形。在臨床試驗,使用推薦劑量的tolterodine情況下,在廣大和具代表性的病患中,並未觀察到QT波間隔延長的情形。

【包裝】

4-1000錠,塑膠瓶裝,鋁箔盒裝。

【儲存條件】

25°C以下。

委託者: 臺碩生技藥業股份有限公司
地址: 臺北市南京東路二段206號8樓之3
製造廠: 衛達化學製藥股份有限公司
地址: 台中市南屯區工業區23路2號 P-Uridin 2-00