核准日期：2008年06月16日
修改日期：2009年09月30日；2009年12月21日；2011年03月23日；2013年05月02日；
2013年06月03日；2015年2月13日

酒石酸托特罗定缓释胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：酒石酸托特罗定缓释胶囊

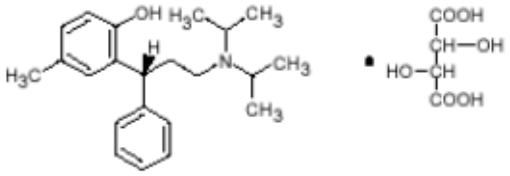
英文名称：Tolterodine L-Tartrate Sustained Release Capsules

汉语拼音：Jiushisuan Tuoteluoding Huanshijiaonang

【成份】

本品主要成份为酒石酸托特罗定。其活性成份托特罗定是一种毒蕈碱受体拮抗剂。酒石酸托特罗定的化学名称：(R)-N,N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲苯基)-3-苯丙醇胺 L-氢酒石酸。

化学结构式：



分子式：$C_{26}H_{37}NO_7$

分子量：475.6

【性状】

本品为硬胶囊，内容物为白色至类白色的球形小丸。

【适应症】

本品适用于治疗膀胱过度活动症，其症状可为尿急、尿频、急迫性尿失禁。

【规格】

（1）2mg（2）4mg

【用法用量】

剂量

托特罗定缓释胶囊的推荐剂量为 4mg，每日一次，用水将药物完整吞服。根据患者的疗效和耐受性，该剂量可以减至每日 2mg。但本品 2mg 治疗的疗效数据尚有限（参见【临床试验】）。

特殊人群的剂量调整

对于轻至中度肝功能损害（Child-Pugh 分级 A 或 B）或重度肾功能损害（肌酐清除率[CCr] 10-30 mL/min）的患者，本品的推荐剂量为 2 mg，每日一次。不推荐本品用于重度肝功能损害（Child-Pugh 分级 C）的患者。 尚未对 CCr<10 mL/min 的患者进行研究，因此不推荐本品用于该人群（参见【注意事项】和【药代动力学】）。

合并用药的剂量调整

对于正在服用强效 CYP3A4 酶抑制剂（如：酮康唑、克拉霉素、利托那韦）的患者，本品的推荐剂量为 2 mg，每日一次（参见【药物相互作用】）。

【不良反应】

因为不同临床研究的背景情况差异较大，所以某药物在临床研究中观察到的不良反应发生率，不能与另一种药物在临床研究中观察到的不良反应发生率进行直接比较，也可能无法反映在临床实践中所观察到的不良反应发生率。

临床试验

在 1073 例患者（托特罗定缓释胶囊组 537 例；安慰剂组 536 例）中对本品的疗效和安全性进行了评估（2、4、6 或 8mg/日，疗程最长达 15 个月）。其中包括了共 1012 例患者入选（505 例随机至托特罗定缓释胶囊 4 mg 每日一次组，507 例随机至安慰剂组）的一项为期 12 周的随机、双盲、安慰剂对照、临床疗效和安全性研究。

本品治疗组有 52%的患者（n=263）报告了不良事件，安慰剂组有 49%（n=247）的患者报告了不良事件。治疗组报告的最常见不良事件是口干、头痛、便秘和腹痛。口干是应用

本品治疗的患者中最常见的不良事件，发生率为 23.4%，安慰剂组的发生率为 7.7%。口干、便秘、视觉异常（调节功能异常）、尿潴留和干眼病都是抗毒蕈碱剂的预期副作用。严重不良事件发生率：托特罗定缓释胶囊组为 1.4%（n=7），安慰剂组为 3.6%（n=18）。

表 1 显示的是在为期 12 周的随机、双盲、安慰剂对照研究中，接受托特罗定缓释胶囊 4mg，每日一次治疗的患者中，发生率高于安慰剂组且≥1%的不良事件。所报告的这些不良事件并非均和药物相关。

表 1. 为期 12 周的□期临床研究中，托特罗定缓释胶囊（Sustained Release, SR）组（4mg，每日 1 次）不良事件发生率高于安慰剂组且≥1%者见下表*（%）

身体系统	不良事件	%托特罗定SR n=505	%安慰剂 n=507
自主神经系统	口干	23	8
全身	头痛	6	5
	疲劳	2	1
中枢神经系统/周围神经系统	头晕	2	1
胃肠道	便秘	6	4
	腹痛	4	2
	消化不良	3	1
视觉	干眼症	3	2
	视觉异常	1	0
精神方面	嗜睡	3	2
	焦虑	1	0
呼吸系统	鼻窦炎	2	1
泌尿系统	排尿困难	1	0

*取近似整数。

因不良事件导致停药的比例在治疗的最初 4 周中最高。因不良事件而停止治疗的患者比例在托特罗定缓释胶囊组和安慰剂组相似。在接受本品治疗的患者中，口干是导致停止治疗的最常见不良事件（本品组 n=12[2.4%]，安慰剂组 n=6[1.2%]）。

上市后监测

以下为全球上市后报告的与托特罗定有关的不良事件：

全身：过敏样反应和血管性水肿；

心血管：心动过速；心悸；外周水肿；

胃肠道：腹泻；

中枢/周围神经系统：意识混乱，定向障碍，记忆损伤，幻觉。

使用胆碱酯酶抑制剂治疗痴呆的患者中应用托特罗定治疗时曾经出现过痴呆症状（例如：意识混乱，定向障碍，错觉）恶化的报道。

由于这些自发报告的事件来自全球上市后经验，尚不能充分明确事件的发生率以及和托特罗定的相关性。

下表反映了本品在临床试验和上市后经验获得的数据。

	非常常见 (≥1/10)	常见（≥1/100 且 <1/10）	不常见（≥1/1000 且 <1/100）	**发生率未知**（无法从已有数据中估测）
感染和侵染		鼻窦炎		
免疫系统异常			未特别说明的超敏反应	过敏反应
精神异常			神经质	意识模糊、幻觉、定向障碍
神经系统异常		头晕、嗜睡、头痛	感觉错乱、记忆力减退	
眼部异常		眼干、视觉异常（包括调节障碍）		
耳及迷路异常			眩晕	
心脏异常			心悸、心力衰竭、心律不齐	心动过速
血管异常				潮红
胃肠道异常	口干	消化不良、便秘、腹痛、胃肠胀气、腹泻		胃食管反流 呕吐
皮肤和皮下组织异常				血管性水肿 皮肤干燥
肾脏和泌尿系统异常		排尿困难	尿潴留	
全身异常及给药部位状况		疲劳、外周水肿	胸痛	

【禁忌】

本品禁用于尿潴留、胃潴留、未得到控制的窄角型青光眼、重症肌无力、严重溃疡性结肠炎、中毒性巨结肠患者 。也禁用于已知对本品任何成份或富马酸非索罗定缓释片（类似于本品，被代谢为 5-羟甲基托特罗定）过敏者（参见【注意事项】)。

【注意事项】

1. 血管性水肿

本品（首次或后续服用）曾出现过因过敏反应和血管性水肿需要住院和紧急医学治疗的情况。如出现呼吸困难、上呼吸道阻塞或血压下降时，应停用本品并立即给予适当治疗。

2. 尿潴留

由于有尿潴留的风险，本品慎用于临床上有明显膀胱流出道梗阻的患者。

3. 胃肠道异常

由于有胃潴留的风险，本品应慎用于有胃肠道梗阻性疾病的患者，如幽门狭窄的患者（参见【禁忌】)。

与其他抗毒蕈碱类药物相似，本品可能降低胃肠道蠕动，应慎用于有胃肠蠕动减弱相关状况（如肠无力）的患者（参见【禁忌】)。托特罗定应慎用于有自主神经病变、食管裂孔疝的患者。

4. 已控制的窄角型青光眼患者

本品慎用于正在治疗的窄角型青光眼患者（参见【禁忌】)。

5. 中枢神经系统效应

本品与包括头晕和嗜睡在内的抗胆碱能中枢神经系统效应相关（参见【不良反应】)。对于用药的患者，应注意监测抗胆碱能中枢神经系统效应相关的征象，尤其是在初始治疗或增加剂量后。在明确药物影响前，建议患者不要驾驶或操作重型机械。如患者出现抗胆碱能中枢神经系统效应，应考虑减小剂量或停止用药。

6. 肝功能损害

在肝硬化患者中，口服托特罗定速释片的清除率明显低于健康志愿者。对于轻至中度肝功能损害（Child-Pugh 分级 A 或 B）的患者，托特罗定缓释胶囊推荐剂量为 2 mg，每日一次。不推荐本品用于重度肝功能损害（Child-Pugh 分级 C）的患者（参见【用法用量】和【药代动力学】）。

7. 肾功能损害

肾功能损害可显著改变托特罗定及其代谢产物的分布。在重度肾功能损害（CCr：10-30 mL/min）的患者中，托特罗定缓释胶囊应减量至 2 mg，每日一次。尚未对 CCr <10 mL/min 的患者进行研究，因此不推荐本品用于该人群（参见【用法用量】和【药代动力学】）。

8. 重症肌无力

重症肌无力是一种以神经肌肉接头处胆碱能活性减低为表现的疾病，本品慎用于重症肌无力患者。

9. 先天性或获得性 QT 间期延长的患者

有研究探讨了托特罗定速释片对 QT 间期的影响（参见【临床试验】），发现 8mg/日（治疗剂量 2 倍）时对 QT 间期的影响大于 4mg/日对 QT 间期的影响，对 CYP2D6 弱代谢者（PM）QT 间期的影响大于对强代谢者（EM）QT 间期的影响。托特罗定 8mg/日对 QT 的影响小于活性对照莫西沙星服药 4 日后对 QT 的影响。但是可信区间有重叠。

对已知有 QT 间期延长病史的患者或者正在服用 IA 类抗心律失常药（如，奎尼丁、普鲁卡因胺）或 III 类抗心律失常药物（如，胺碘酮、索他洛尔）的患者处方本品时，应考虑到这些情况。托特罗定速释片及缓释剂型全球上市后经验中未发现其与尖端扭转型心律失常（Torsade de Pointes）有相关性。

多次口服托特罗定速释片，总剂量达每日 4 mg（治疗剂量）和 8 mg（超治疗剂量）时，已显示可导致 QTc 间期延长。这些结果的临床相关性尚不明确，取决于患者个体当前的风险因素和敏感性。

对于存在下列 QT 间期延长风险因素的患者，应谨慎使用托特罗定：

- 先天性或可证实的获得性 QT 间期延长

– 电解质紊乱，如低钾血症、低镁血症和低钙血症

– 心动过缓

– 合并相关心脏疾病（如心肌病、心肌缺血、心律不齐、充血性心力衰竭）

– 同时服用明确将导致 QT 间期延长的药物，包括 IA 类抗心律失常药物（如奎尼丁、普鲁卡因胺）和 III 类抗心律失常药物（如胺碘酮、索他洛尔）。

服用强效 CYP3A4 抑制剂时尤为如此。应避免与强效 CYP3A4 抑制剂联合用药。

与所有尿急和急迫性尿失禁症状的治疗一样，治疗前应考虑发生尿急及尿频的器质性原因。

患有果糖耐受不良、葡萄糖-半乳糖吸收障碍或蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏等罕见遗传问题的患者不应服用本药。

10. 患者指南

应告知患者抗毒蕈碱类药物，如托特罗定缓释胶囊，可能产生下列反应：视力模糊、头晕或困倦。在确定药物对患者是否会产生上述影响前，应告知患者慎重从事有潜在危险性的活动。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

妊娠分级：C 级。在本品药理学活性成份临床暴露量的约 9～12 倍时，小鼠中未见先天畸形或异常（基于 20 mg/kg/日剂量时托特罗定及其代谢产物 5-羟甲基托特罗定的 AUC）。在小鼠中 14～18 倍暴露量（30-40mg/kg/日剂量）时，发现托特罗定可致小鼠胚胎死亡，使胎鼠体重减轻，胚胎畸形的发生率升高（腭裂、指畸形、腹腔内出血和各种骨骼畸形、主要是骨化减少）。当孕兔皮下用药剂量为临床暴露量的 0.3～2.5 倍（0.8mg/kg/日剂量）时，没有引起任何胚胎毒性，也没有致畸性。动物研究显示本品具有生殖毒性，~~但~~对人类的潜在风险尚不清楚。因未在妊娠妇女中开展托特罗定研究，所以只有在对母亲的潜在受益大于对胎儿的潜在危险时，才能在妊娠期间使用本品。

哺乳期妇女

托特罗定可经小鼠的乳汁排泄。哺乳期间服用托特罗定 20mg/kg/日的雌性小鼠，其幼鼠的体重增加幅度略有减少。幼鼠在成熟阶段重新恢复正常体重。目前尚未知托特罗定能否分泌到人乳中，因此哺乳期间禁用本品，哺乳期妇女应当判断是否要停止哺乳或者停用本品。

【儿童用药】

在儿科人群中的疗效尚未明确。

在 11 至 15 岁的儿童患者中进行了托特罗定缓释胶囊的药代动力学研究。在所研究的剂量范围内，剂量-血浆浓度关系呈线性。托特罗定原型/代谢物的比例根据 CYP2D6 代谢型状态会有差异（参见【药代动力学】）。CYP2D6 强代谢者托特罗定血浆浓度低，而活性代谢产物 5-羟甲基托特罗定（5-HMT）浓度高；而弱代谢者中托特罗定浓度高，活性代谢产物可以忽略。

两项为期 12 周的□期随机、安慰剂对照、双盲研究中，共研究了 710 例年龄 5-10 岁的儿科患者（486 例服用托特罗定缓释胶囊，224 例服用安慰剂），这些患儿有尿频和急迫性尿失禁症状。本品治疗组中尿路感染者所占的比例（6.6%）高于安慰剂组（4.5%）。本品治疗组 2.9%的患儿出现攻击性行为、异常和多动行为或注意力障碍，而安慰剂组 0.9%的患儿有这样的行为。

【老年用药】

托特罗定治疗的老年人和年轻人中，总体安全性上未见差异。

在托特罗定速释剂型 4mg（每次 2mg，每日二次）的多剂量 I 期研究中，托特罗定和 5-HMT 血浆浓度在健康老年志愿者（年龄 64～80 岁）和健康青年志愿者（年龄小于 40 岁）中相似。另一项 I 期研究中，老年志愿者（年龄 71～81 岁）接受托特罗定速释剂型 2mg 或 4mg（每次 1mg 或 2mg，每日二次），其托特罗定和 5-HMT 的平均血浆浓度比青年健康志愿者中报告的浓度分别高约 20%和 50%。但是，在为期 12 周的□期对照临床研究中，托特罗定在老年患者和青年患者的总体安全性未观察到差异。因此，老年患者无需调整托特罗定剂量。

【药物相互作用】

1. 强效 CYP2D6 酶抑制剂

氟西汀是 CYP2D6 酶活性的强效抑制剂。在 CYP2D6 强代谢者中，氟西汀显著抑制托特罗定速释片的代谢，使托特罗定的 AUC 值升高 4.8 倍。托特罗定的药理活性代谢产物 5-HMT 的 C_{max} 降低 52%，AUC 降低 20%。药物相互作用期间，游离托特罗定及 5-HMT 的血浆浓度之和仅升高 25%。托特罗定与氟西汀合用时无需调整剂量（参见【药代动力学】）。与氟西汀（一种强效 CYP2D6 抑制剂）联合用药不会产生临床上的显著相互作用，因为托特罗定及其 CYP2D6 相关代谢产物 5-HMT 是等效的。

2. 强效 CYP3A4 酶抑制剂

酮康唑（每日 200mg）是 CYP3A4 酶的强效抑制剂，可使 CYP2D6 酶弱代谢者体内托特罗定的 C_{max} 和 AUC 分别增加 2 倍和 2.5 倍。

对于正在服用酮康唑或其他强效 CYP3A4 酶抑制剂，如伊曲康唑、克拉霉素或利托那韦的患者，本品的推荐剂量为每日一次，每次 2mg（参见【用法用量】和【药代动力学】）。不建议本品与强效 CYP3A4 抑制剂，如大环内酯类抗生素（红霉素和克拉霉素）、抗真菌药（如酮康唑和伊曲康唑）和抗蛋白酶制剂联合用药，因为 CYP2D6 弱代谢者的托特罗定血清浓度可能升高，这将导致药物过量的风险。

3. 其他相互作用

托特罗定与华法林，含炔雌醇、左炔诺孕酮的复方口服避孕药或利尿剂合用时未观察到临床相关的相互作用（参~~册~~见【药代动力学】）。

4. 经细胞色素 P450 同工酶代谢的其他药物

体内药物相互作用数据显示，托特罗定速释片不引起对 CYP1A2，2D6，2C9，2C19 或 3A4 酶有临床意义的抑制作用，证据是其对标志药物咖啡因、异喹胍、S-华法林及奥美拉唑无明显影响（参见【药代动力学】）。

5. 药物和实验室检查的相互影响

尚未对托特罗定与实验室检查之间的相互影响进行研究。

6. 其他抗胆碱能药物

本品与其他抗胆碱能（抗毒蕈碱）药物合用可能会增加口干、便秘、视物模糊、嗜睡，以及其他抗胆碱能药理效应的发生频率和/或严重程度。相反，与毒蕈碱胆碱能受体激动剂联合用药可能降低托特罗定的治疗效果。

甲氧氯普胺和西沙必利等胃肠蠕动剂的作用可能被托特罗定减弱。

【药物过量】

本品用药过量有可能会导致严重的中枢抗胆碱能作用，应当进行相应的处置。

药物过量的情况下建议进行 ECG 监测。在犬中，在 4.5mg/kg 的超药理剂量时，观察到 QT 间期改变（轻微延长 10%-20%），该剂量比推荐的人用剂量高约 68 倍。在正常志愿者和患者的临床研究中，托特罗定速释片剂量最高达 8mg（4mg，每日二次）（速释剂型每日推荐剂量的两倍，且相当于缓释胶囊制剂暴露峰值的三倍）给药 4 天以上，观察到 QT 间期延长。发生托特罗定药物过量事件时，应采纳标准的支持性措施处理 QT 间期延长。

一名 27 个月大的儿童摄入了 5-7 片托特罗定 2mg 速释片，用活性炭混悬液治疗，患儿住院观察，有口干症状。该患儿完全康复。

对于人类志愿者，酒石酸托特罗定速释剂单次最高给药剂量为 12.8 mg。观察到的最严重不良事件是调节障碍和排尿困难。

发生托特罗定药物过量事件时，采用洗胃法，并给予活性炭治疗。针对如下症状治疗：

- 严重的中枢抗胆碱能作用（如幻觉、严重的兴奋）：用毒扁豆碱治疗
- 抽搐或显著的兴奋：用苯二氮卓治疗
- 呼吸功能不全：用人工呼吸治疗
- 心动过速：用 β-受体阻滞剂治疗
- 尿潴留：用导管插入治疗
- 瞳孔放大：用毛果芸香碱滴眼液治疗和/或将患者安置于暗室。

【临床试验】

一项□期的量效关系研究在 29 例患者中对本品 2mg 进行了评价。在一项为期 12 周的随机、双盲、安慰剂对照、多中心□期研究中，评价了本品 4mg 治疗伴有急迫性尿失禁和尿频症状的膀胱过度活动症（Overactive bladder）的情况。共 507 例患者接受本品 4mg 每日 1 次，晨服；508 例患者接受安慰剂。绝大多数患者是高加索人（95%）和女性（81%），平均年龄为 61 岁（范围 20-93 岁）。该研究中，642 例患者（42%）的年龄为 65-93 岁。研究包括了已知用托特罗定速释片和其他抗胆碱能药物有效的患者，但是 47%的患者以前从未因膀胱过度活动症而接受药物治疗。进入研究时，97%的患者每周有至少 5 次急迫性尿失禁，91%的患者每日排尿≥8 次。

主要疗效终点是从基线到第 12 周时，每周平均尿失禁次数的变化。次要疗效终点包括从基线到第 12 周时，每日平均排尿次数的变化，以及平均排尿量的变化。

从基线到第 12 周，与安慰剂组比，托特罗定缓释胶囊治疗组患者每周尿失禁次数显著降低，并且平均每日排尿次数减少，平均每次排尿量增加。

安慰剂组和托特罗定缓释胶囊治疗组每周尿失禁次数、排尿次数和排尿量相比较基线的平均变化见表 2。

表 2.从基线到第 12 周各指标平均变化在托特罗定缓释胶囊（4mg，每日一次）和安慰剂之间的差别及其 95%可信区间（CI） *

	托特罗定SR（n=507）	**安慰剂（n=508）** †	**治疗差异，与安慰剂相比**	**与安慰剂相比的统计学意义（p 值）**
每周尿失禁次数 基线平均值 与基线相比的平均变化量	22.1 –11.8（SD 17.8）	23.3 –6.9（SD 15.4）	-4.8 ‡ （–7.2，–2.5）**	<0.001
每日排尿次数 基线平均值 与基线相比的平均变化量	10.9 –1.8（SD 3.4）	11.3 –1.2（SD 2.9）	-0.6 ‡ （–1.0，–0.2）	0.005
每次排尿量（mL） 基线平均值 与基线相比的平均	141 34（SD 51）	136 14（SD 41）	20 ‡ （14，26）	<0.001

变化量				

SD =标准差。

* 意向治疗分析。

** 97.5% 置信区间（依据 Bonferroni 校正）

† 安慰剂组的每个疗效参数均有1-2 例患者缺失。

‡ 托特罗定缓释胶囊和安慰剂之间的差异有显著统计学意义

治疗 12 周后，托特罗定缓释胶囊治疗组和安慰剂组各有 23.8%（121/507）和 15.7%（80/508）的患者报告感觉没有或仅有极轻微的膀胱问题。

心脏电生理

基于来自 600 多名受试患者的心电图（包括老年人和合并有心血管疾病的患者），进行了托特罗定对 QT 间期临床作用的研究。QT 间期的变化在安慰剂组和治疗组间没有显著差异。

在 18-55 岁的健康男性（n=25）和女性（n=23）志愿者中，进行了一项 4 相交叉的双盲、安慰剂和活性药物（莫西沙星 400mg，每日一次）对照的研究，评价了托特罗定速释片 2mg，每日二次和 4mg，每日二次用药后，对 QT 间期的影响。研究受试者（CYP2D6 强代谢者（EM）和弱代谢者（PM）的人数大致相等）完成了先后的 4 日给药期，分别是莫西沙星 400mg，每日一次，托特罗定 2mg，每日二次，托特罗定 4mg，每日二次和安慰剂。选择 4mg，每日二次的托特罗定速释片（最高推荐剂量的 2 倍）是因为：该剂量用药后的托特罗定暴露量类似于 CYP2D6 弱代谢的患者同时使用托特罗定 2mg 每日二次和强效 CYP3A4 酶抑制剂时所观察到的暴露量（参见**【药物相互作用】**）。监测了用药后 12 个小时期间（包括托特罗定达到血浆峰浓度时[T_{max}]，以及达到稳态时[用药第 4 天]）的 QT 间期。不考虑受试者的代谢情况，托特罗定两种剂量治疗组中没有受试者 QTcF （Fridericia 法校正的 QT 间期）绝对值超过 500 msec，或 QTcF 较基线的变化超过 60 msec （均为需特别关注的阈值）。托特罗定 4 mg 每日二次剂量对应的浓度峰值 (Cmax) 是托特罗定缓释胶囊最高治疗剂量的三倍。

表 3 总结了从基线到稳态期间在 T_{max} 时（托特罗定 1 小时，莫西沙星 2 小时），托特罗定和莫西沙星与安慰剂比较，对校正 QT 间期（QTc）的影响。用 Fridericia 法（QTcF）和人群特异性（QTcP）方法校正 QT 间期得到心率。尚未证实哪种 QT 校正方法更有效。QT 间期通过人工和机器测量，两种测量方法得到的数据都列于下表。托特罗定浓度峰值（1 小时）下的 Fridericia 法校正结果显示，QTc 间期平均延长 5.0 msec（托特罗定 2 mg 每日二

次）和 11.8 msec（托特罗定 4 mg 每日二次），以及 19.3 msec（作为活性内部对照的莫西沙星 400 mg）。该研究中托特罗定 4mg/日剂量时心率平均增加 2.0 次/分钟；托特罗定 8mg/日剂量时，心率平均增加 6.3 次/分钟。使用莫西沙星时的心率改变是 0.5 次/分钟。

表 3：从基线到稳态（用药第 4 天）血浆峰浓度时 QTc 变化的平均值（CI）

（与安慰剂相比）

药物/剂量	n	QTcF（msec）（人工）	QTcF（msec）（机器）	QTcP（msec）（人工）	QTcP（msec）（机器）
托特罗定 2mg BID	48	5.01（0.28，9.74）	1.16（-2.99，5.40）	4.45（-0.37，9.26）	2.00（-1.81，5.81）
托特罗定 4mg BID[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）
莫西沙星 400mg QD [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）

[1] T_{max} 为 1 小时；95%可信区间

[2] T_{max} 为 2 小时；90%可信区间

[3] 本研究中莫西沙星用药 4 天对 QT 间期的影响可能大于其他药物 QT 研究中通常所观察到的结果。

QT 间期机器和人工测量读数之间存在差异，其原因不明。

托特罗定速释片在 8mg/日（治疗剂量的 2 倍）剂量时对 QT 的影响比 4mg/日剂量时大。与莫西沙星治疗剂量用药 4 日后相比，托特罗定 8mg/日的影响更小，但是可信区间有重叠。

研究发现托特罗定对 QT 间期的影响与托特罗定的血浆浓度有关。在该研究中，托特罗定用药后，CYP2D6 酶弱代谢者 QTc 间期延长的幅度高于 CYP2D6 酶强代谢者。

此研究设计的目的不是要在药物之间或者不同剂量之间进行直接的统计学比较。托特罗定速释片或缓释胶囊全球上市后经验中未发现其与尖端扭转型心律失常（Torsade dePointes）有关联。（参见【注意事项】）。

托特罗定及其人体活性代谢产物，延长犬的浦肯野纤维动作电位时程（90% 复极化，药物治疗水平的 14-75 倍），并阻断克隆的 hERG 基因（human ether-a-go-go–related gene）通道中的钾电流（药物治疗水平的 0.5-26.1 倍）。托特罗定及其人体代谢产物（药物治疗水平的 3.1-61.0 倍）作用于犬可见 QT 间期延长。这些发现的临床相关性尚不清楚。

【药理毒理】

药理作用

托特罗定是一种选择性、特异性的毒蕈碱性受体拮抗剂，在体内对膀胱的选择性高于涎腺。托特罗定的代谢产物之一（5-羟甲基衍生物）具有与母体化合物相似的药理学特征。

毒理研究

遗传毒性：

在 4 个品系的鼠伤寒沙门氏杆菌和 2 个大肠杆菌品系进行的 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

雌性小鼠在交配前 2 周和妊娠期间给药，剂量 20 mg/kg/天（约为以临床暴露量的 9-12 倍），未观察到对生殖能力或生育力的影响。雄性小鼠给药剂量为 30 mg/kg/天，未见对生育力的明显影响。妊娠小鼠给予酒石酸托特罗定缓释胶囊药理学活性成分约为临床暴露量的 9-12 倍时，未观察到胚胎胎仔异常或畸形（基于给药剂量为 20 mg/kg/天时，托特罗定及其 5-HMT 代谢物的 AUC）。妊娠小鼠给药剂量为 30-40 mg/kg/天（为临床暴露量的 14-18 倍），可见胚胎致死性且胎仔重量减轻，胎仔异常（腭裂、趾畸形、腹腔内出血以及多种骨骼异常，主要是骨化作用减少）的发生率增加。妊娠兔皮下注射给药，剂量为 0.8 mg/kg/天，为临床暴露量的 0.3-2.5 倍时，未见胚胎毒性或畸形。

致癌性：

在最大耐受剂量：小鼠 30 mg/kg/天、雌性大鼠 20 mg/kg/天和雄性大鼠 30 mg/kg/天，暴露量分别约为酒石酸托特罗定缓释胶囊药理学活性成分临床暴露量的 6-9 倍、7 倍和 11 倍（基于托特罗定及其 5-HMT 代谢物的 AUC）。未见小鼠或大鼠肿瘤发生率增加。

托特罗定及其人体活性代谢产物可延长犬心脏浦氏纤维动作电位持续时间（90%复极化），为治疗水平的 14-75 倍；阻断 hERG K+电流，为治疗水平的 0.5-26.1 倍；延长 QT 间期，为治疗水平的 3.1-61.0 倍。上述发现的临床相关性尚不清楚。

【药代动力学】

本制剂的药代动力学特性：相比速释片，托特罗定缓释胶囊中的托特罗定吸收较慢。因此，在服用胶囊制剂后 4 小时（2-6 小时）可观察到最大血药浓度。托特罗定胶囊在强代

谢者体内的表观半衰期约为 6 小时，而在弱代谢者（缺乏 CYP2D6）约为 10 小时。胶囊制剂给药后 4 天内可达到稳态浓度。

吸收：托特罗定口服给药后，在肝内经 CYP2D6 催化的首过代谢，形成 5—羟甲基衍生物，一种主要的药理学等效代谢产物。

托特罗定的绝对生物利用度在强代谢者（大多数患者）为 17%，弱代谢者（缺乏 CYP2D6）为 65%。健康志愿者应用 ^{14}C-托特罗定溶液进行的一项研究中，口服剂量为 5mg，至少 77%的放射标记剂量被吸收。托特罗定速释片用药后所测定的 C_{max} 和浓度-时间曲线下面积（AUC）在 1-4mg 的剂量范围内与用药剂量呈比例关系。根据未结合托特罗定及 5-HMT 血浆浓度之和（“有活性的部分”），托特罗定缓释剂 4mg，每日 1 次用药的 AUC 与托特罗定速释片 4mg（2mg，每日 2 次）的 AUC 相当。托特罗定缓释剂的 C_{max} 和 C_{min} 水平分别约为托特罗定速释片的 75%和 150%。托特罗定缓释剂的最大血浆浓度见于用药后 2-6 小时。

食物的影响：食物对托特罗定缓释剂的药代动力学没有影响。

分布：托特罗定与血浆蛋白高度结合，主要是与 α1 酸性糖蛋白结合。在临床研究所达到的浓度范围内，未结合托特罗定的浓度平均为 3.7%±0.13%。5-HMT 与血浆蛋白的结合不多，未结合部分的浓度平均为 36%±4.0%。托特罗定及 5-HMT 的血液和血清浓度之比分别为 0.6 和 0.8，说明这些化合物没有广泛分布到红细胞中。托特罗定按 1.28mg 剂量静脉内用药后，其分布容积为 113±26.7L。

代谢：托特罗定口服给药后经肝脏广泛代谢，主要代谢途径包括 5-甲基基团的氧化，这是由细胞色素 P450 2D6 酶（CYP2D6）介导的，结果形成了有药理学活性的代谢产物，5-HMT。进一步代谢则形成 5-羧酸和 N-脱烷基 5-羧酸代谢产物，这两种代谢产物分别占尿中回收的代谢产物总量的 51%±14%和 29%±6.3%。

代谢的变异性：部分（约 7%）个体（约 7%高加索人和 2%非洲裔美国人）是 CYP2D6 酶弱代谢者，这种酶负责将托特罗定转化为 5-HMT。发现在这些人（“弱代谢者”）中的代谢途径是通过细胞色素 P450 3A4 酶（CYP3A4）脱烷基形成 N-脱烷基托特罗定，后者没有临床效果。该人群中其他的人则被称为“强代谢者”。药代动力学研究发现，弱代谢者中托特罗定的代谢速度比在强代谢者中的代谢速度慢，这就导致托特罗定的血浆浓度明显比较高，而 5-HMT 的浓度可忽略不计。

5—羟甲基代谢产物有药理活性，与托特罗定等效。由于托特罗定和其 5—羟甲基代谢产物的蛋白结合特性差异，使用相同剂量给药方案的情况下，弱代谢者中未结合托特罗定的暴露量 (AUC) 与有 CYP2D6 活性患者中的未结合托特罗定和及其 5—羟甲基代谢产物的联合暴露量相似。其安全性、耐受性和临床反应相似，而与表型无关。

排泄：健康志愿者口服 5mg ^{14}C-托特罗定溶液后，7 日内尿中回收了 77%的放射性标志物，粪便中回收了 17%的放射性标志物。所回收的完整托特罗定不到给药剂量的 1%（在弱代谢者中<2.5%），所回收的放射标志物中，5%-14%（弱代谢者中<1%）为 5-HMT。尿液中回收的羧基化代谢产物和相应的脱烃化代谢产物分别占 51% 和 29%。

在治疗剂量范围内，药代动力学呈线性。

表 4 中总结了强代谢者（EM）和弱代谢者（PM）中托特罗定缓释剂及 5-HMT 药代动力学参数的平均值（±标准差）。这些数据是在 17 名健康男性志愿者（13 名 EM，4 名 PM）中，用托特罗定缓释剂单剂量和每日 1 次多剂量给药后所获得的。

表 4. 健康志愿者中托特罗定缓释剂及其活性代谢产物（5-羟甲基代谢产物）药代动力学参数的平均值（±SD）

	托特罗定				5-羟甲基代谢产物			
	t_{max}† （h）	C_{max} （μg/L）	C_{avg} （μg/L）	t½ （h）	t_{max}† （h）	C_{max} （μg/L）	C_{avg} （μg/L）	t½ （h）
单剂量 4 mg* EM	4（2-6）	1.3（0.8）	0.8（0.57）	8.4（3.2）	4（3-6）	1.6（0.5）	1.0（0.32）	8.8（5.9）
多剂量 4 mg EM	4（2-6）	3.4（4.9）	1.7（2.8）	6.9（3.5）	4（2-6）	2.7（0.90）	1.4（0.6）	9.9（4.0）
PM	4（3-6）	19（16）	13（11）	18（16）	—‡	—	—	—

C_{max} = 最大血浆浓度；t_{max} = 达到C_{max} 的时间;
C_{avg} = 平均血浆浓度; $t_{1/2}$ =终末消除半衰期。
†所示数据用中位数（范围）表示。
* 单剂量数据的参数进行了从8mg 到4mg 的剂量标准化。
‡ = 不适用。

药物相互作用

强效 CYP2D6 酶抑制剂：氟西汀是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂，也是 CYP2D6 酶活性的强效抑制剂。有研究评价了氟西汀对托特罗定速释片及其代谢产物的药代动力学影响，结果发现在强代谢者中，氟西汀显著抑制托特罗定速释片的代谢，使托特罗定的 AUC 值升高 4.8 倍。5-羟甲基托特罗定（5-HMT，托特罗定的药理活性代谢产物）的 C_{max} 降低 52%，AUC 值降低 20%。因此在托特罗定速释片的强代谢者中，氟西汀改变了托特罗定的药代动力学，致使其类似于在弱代谢者中的药代动力学表现。药物相互作用期间，游离的托特罗定及 5-HMT 的血浆浓度之和仅升高 25%。托特罗定与氟西汀合用时无需调整剂量。

强效 CYP3A4 酶抑制剂：在 8 名健康志愿者中研究了酮康唑 200mg 每日一次对托特罗定速释片药代动力学的影响，这些志愿者都是 CYP2D6 弱代谢者。服用酮康唑时，托特罗定的平均 C_{max} 和 AUC 分别升高 2 倍和 2.5 倍。根据这些结果，其他强效 CYP3A4 酶抑制剂也可能导致托特罗定血浆浓度的升高。

对于使用酮康唑或其他强效 CYP3A4 酶抑制剂（如伊曲康唑、咪康唑、克拉霉素、利托那韦）的患者，本品的推荐剂量为每日 2mg（参见【用法用量】）。

华法林：在健康志愿者中，托特罗定速释片 4mg（2mg，每日二次）用药 7 日，第 4 日合用单剂量华法林 25mg，对凝血酶原时间、因子 VII 抑制作用以及华法林的药代动力学均无影响。

口服避孕药：在健康女性志愿者中进行了为期 2 个月的监测炔雌醇和左炔诺孕酮的研究，结果显示托特罗定速释片 4mg（2mg，每日二次）对口服避孕药（炔雌醇 30μg/左炔诺孕酮 150μg）的药代动力学没有影响。

利尿剂：托特罗定速释片（最大剂量 8mg：4mg 每日二次。用药最长达 12 周）与利尿剂（如吲达帕胺、氢氯噻嗪、氨苯蝶啶、苄氟噻嗪、氯噻嗪、甲基氯噻嗪或呋塞米）合用时，对心电图（ECG）没有任何不良影响。

经细胞色素 P450 同工酶代谢的其他药物：托特罗定速释片与经主要 CYP 酶类代谢的其他药物合用，不引起有临床意义的药物相互作用。体内药物相互作用资料显示，托特罗定速释片不引起有临床意义的对 CYP1A2，2D6，2C9，2C19 或 3A4 酶的抑制作用。证据是其对标志性药物咖啡因、异喹胍、S-华法林及奥美拉唑无明显影响。体外资料表明，托特罗定速释片在高浓度时是 CYP2D6 的竞争性抑制剂（Ki 1.05μM），而托特罗定速释片及 5-HMT 对其他 CYP 同工酶没有明显的抑制作用。

特殊人群中的药代动力学

肾功能损害：肾功能损害可显著改变托特罗定速释片及其代谢产物在体内的分布。在肌酐清除率为 10-30mL/min 的患者中开展了一项研究，发现托特罗定及 5-HMT 水平在肾功能损害患者中比健康志愿者高约 2-3 倍。托特罗定其他代谢产物（如，托特罗定酸，N-脱烷基托特罗定酸，N¬脱烷基托特罗定和 N-脱烷基羟基托特罗定）的暴露水平在肾功能损害患者中明显高于（10-30 倍）健康志愿者。尚不明确这些代谢产物暴露增加的临床相关性。在重度肾功能损害患者（CCr：10-30 mL/min），本品的推荐剂量为 2mg，每日一次。尚未对 CCr<10 mL/min 的患者进行研究，因此不推荐本品用于该人群（参见【用量用法】和【注意事项】）。尚未在轻至中度肾功能损害患者（CCr：30-80 mL/min）中对本品进行研究。

肝功能损害：肝功能损害可显著改变托特罗定速释片在体内的分布。在肝硬化患者中对托特罗定速释片进行了一项研究，发现托特罗定速释片在肝硬化患者（Child-Pugh 分级 A 或 B）中的消除半衰期（平均 7.8 小时）比在健康的年轻和老年志愿者中的半衰期（平均 2-4 小时）长。肝硬化患者口服托特罗定速释片后的清除率（1.0±1.7L/h/kg）明显低于健康志愿者（5.7±3.8L/h/kg）。对于轻度至中度肝功能损害（Child-Pugh 分级 A 或 B）的患者，本品的推荐剂量为 2mg，每日一次。不建议本品用于重度肝功能损害患者（Child-Pugh 分级 C）（参见【用量用法】和【注意事项】）。

性别：托特罗定速释片及 5-HMT 的药代动力学不受性别的影响。托特罗定速释片按 2mg 剂量给男性和女性受试者用药后，托特罗定速释片（男性 1.6μg/L，女性 2.2μg/L）及其有活性的 5-HMT（男性 2.2μg/L，女性 2.5μg/L）的平均 C_{max} 在男性和女性中相似。托特罗定速释片（男性 6.7μg•h/L，女性 7.8μg•h/L）及 5-HMT（男性 10μg•h/L，女性 11μg•h/L）的平均 AUC 值在男性和女性中也相似。男性和女性中托特罗定速释片的消除半衰期都是 2.4 小时，5-HMT 的半衰期在女性中为 3.0 小时，男性中为 3.3 小时。

种族：种族差异所致的药代动力学差异尚未明确。

【贮藏】

15-30°C 避光保存。

【包装】

铝塑水泡眼包装；7 粒/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

JX20070228

【批准文号】

进口药品注册证号：

2mg：H20130324

4mg：H20130325

【生产企业】

生产企业：

企业名称：Catalent Pharma Solutions, LLC.

生产地址：1100 Enterprise Drive, Winchester, Kentucky, USA

包装企业：

企业名称：Pfizer Italia S.r.l.

包装地址：Località Marino del Tronto, 63100 Marino del Tronto (AP), Italy

国内联系地址：北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 7-13 层

邮政编码：100010

电话号码：010-85167000

产品咨询热线：800 810 0055; 400 610 0055 (工作时间：周一至周五 9:00 - 12:00; 13:00 - 18:00）

Document Approval Record

Document Name:	LLD Detrusitol SR (trademark in China) - CHN - Chinese
Document Title:	Detrusitol-SR

Signed By:	Date(GMT)	Signing Capacity
Yang, Fan	04-Mar-2015 08:07:07	Regulatory Affairs Approval
Wang, Hai Hui	05-Mar-2015 07:45:00	Manager Approval