

## Anticholium® 水楊酸毒扁豆素注射液

### 1. 品名

Anticholium® 水楊酸毒扁豆素注射液。

### 2. 藥品組成

#### 2.a 有效成分

5 毫升注射液含有 2 毫克 physostigmine salicylate (水楊酸毒扁豆素)(Ph. Eur., 歐洲藥典)。

### 3. 劑型

注射液。

### 4. 臨床特性

#### 4.a 適應症

##### 治療下列手術後之障礙：

- 中樞性抗膽鹼激素症狀 (Central anticholinergic syndrome, CAS)
- 術後甦醒延遲
- 顫抖

##### 作為解毒劑及 / 或拮抗劑，治療下列中毒及 / 或藥物過量：

- 酒精
- Tropane alkaloids (莨菪烷類生物鹼)(如：曼陀羅、顛茄植物中的 hyoscyamine、atropine、scopolamine)
- 蕈類：豹斑毒鵝膏菌 / 毒蠅鵝膏菌
- 三環抗憂鬱劑 (amitriptyline、imipramine、trimipramine、clomipramine、doxepin)
- 止吐劑 / 抗組織胺 (phenothiazine、thioridazine、chlorpromazine、promethazine、di-phenhydramine、dimenhydrinate)
- 抗精神病藥物 (特別是 butyrophenones)
- Benzodiazepines (苯二氮平類藥物)
- 抗痙攣劑 (tolterodine、oxybutynine)
- 抗帕金森氏症藥物 (amantadine、diphenhydramine)
- Baclofen、4-hydroxybutyric acid (GHB)
- 吸入性麻醉劑
- Ketamine
- 3-quinuclidinyl benzilate

#### 4.b 用法用量 (單次及每日劑量)

##### 治療中毒：

- 兒童：嬰兒：由低劑量起始，經由靜脈或肌肉注射 0.5 毫克 physostigmine salicylate，若中毒及抗膽鹼激素症狀持續，且沒有膽鹼激素反應，則每 5 分鐘重複給藥 0.5 毫克，但總劑量不超過 2 毫克。
- 成人：經由靜脈或肌肉緩慢注射，劑量為每公斤體重 0.04 毫克 physostigmine salicylate，或是單次投與 2 毫克，然後每 20 分鐘給藥 1-4 毫克。若中毒症狀持續，則重複投與有效劑量，也可用持續輸注的方式給藥。

##### 治療手術後之甦醒障礙：

緩慢靜脈注射，劑量為每公斤體重 0.04 毫克 physostigmine salicylate (注射速度約為每分鐘 1 毫克)，最高單次劑量為 2 毫克。若是治療效果不足，最快可在 5-20 分鐘後繼續注射，直

到初始注射的治療效果顯現。

經由靜脈或肌肉注射，或是溶於 50 毫升等張生理食鹽水後，短暫輸注 10-15 分鐘。

Physostigmine 劑量足夠與否，一般的判斷標準：明顯可辨的心智及應答能力復原（如：可明確說出名字、地址、日期等）。

#### 4.c 禁忌症

對 physostigmine salicylate (Ph. Eur.)、sodium metabisulfite (Ph. Eur.) 或本品所含任何賦形劑過敏者不可使用 Anticholium。

支氣管氣喘、壞疽、冠狀動脈性心臟病、機械性便秘、機械性尿閉症（尿滯留）患者不可使用 Anticholium。

##### 絕對禁忌症

肌強直性肌肉萎縮症、使用去極化型肌肉鬆弛劑後產生之去極化阻滯、因為膽鹼酯酶抑制劑（cholinesterase inhibitors）不可逆作用造成之中毒、閉合性創傷性腦損傷、腸胃道及下泌尿道阻塞。

##### 相對禁忌症

支氣管氣喘、糖尿病、心搏過慢、心房室之傳導系統紊亂、懷孕、帕金森氏症、潰瘍性結腸炎。

#### 4.d 警語及使用注意事項

由於本品含有 sodium metabisulfite，在個別案例中可能會有過敏反應，特別是氣喘患者，其現象包括：噁心、腹瀉、喘鳴、急性氣喘發作、意識混亂或休克。過敏反應的症狀在個別患者中各不相同，也有可能導致威脅生命的情況，此時應進行分析，以評估 Anticholium 作為解毒劑之風險/利益，且應備妥 cortisone 藥品。急性心搏停止可能發生在三環抗憂鬱劑治療期間發生，因此對於這類病人，Anticholium 只有在持續 ECG 監測的情況下才能作為解毒劑使用。

#### 4.e 藥物交互作用

併用其他膽鹼酯酶抑制劑時應十分謹慎，因為會增強藥效。

使用 suxamethonium 去極化型肌肉鬆弛劑之中毒病患，不可用 Anticholium 治療。

#### 4.f 懷孕與授乳

Anticholium 尚無使用於懷孕婦女之經驗，其有效成分（physostigmine）能穿透胎盤。因動物試驗資料不足，無法確認本品對懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩、出生後發育是否會有影響，亦不清楚本品對人體有無潛在危害。只有在醫師認為確有需要時，才能在懷孕期間使用 Anticholium。

Anticholium 尚無使用於授乳婦女之經驗，目前不清楚其有效成分（physostigmine）是否會分泌至人類乳汁中。只有在醫師認為確有需要時，才能在哺乳期間使用 Anticholium。

#### 4.g 對駕駛與操作機械能力之影響

目前不清楚。

#### 4.h 不良反應

噁心、嘔吐、心跳速率改變（心搏過慢、心搏過快）、竇房性傳導阻滯、低血壓、唾液分泌過多、出汗。

在少數案例中，sodium metabisulfite (Ph. Eur.) 可能導致過敏反應及支氣管痙攣。

#### 4.i 過量：症狀、緊急處置、解毒劑

Anticholinium 過量可能造成心搏過慢、唾液分泌過多、嘔吐、全身性僵直性癲癇發作，此時病患應接受密集 ECG 監測。經由靜脈投予 atropine，直到症狀消除。一般來說，投予 physostigmine salicylate 一半劑量的 atropine 就已足夠。對於過量中毒案例，應立即進行處置以避免藥物吸收（如：洗胃、給予活性炭及緩瀉劑）。

### 5. 藥理性質

#### 5.a 藥效學特性

藥理治療分類：間接型副交感神經作用劑。

ATC code：S01EB05。

如同所有醫療用的膽鹼酯酶抑制劑，physostigmine 是一種胺基碳酸鹽（carbamate），具有這類化學結構。它的結構類似 neostigmine 和 pyridostigmine，但與 pyridostigmine 不同，physostigmine 含有一個三級氮，而不是四級氮。Physostigmine 作為乙醯膽鹼酯酶

（acetylcholinesterase）的可逆型抑制劑，能減緩乙醯膽鹼（acetylcholine）的降解，提高受體的乙醯膽鹼濃度，是一種間接型副交感神經作用劑。不同於四級胺類，physostigmine 能通過血腦屏障（blood-brain barrier）而作用於中樞神經系統。

Physostigmine salicylate 的主要作用（及醫療效能）是抑制膽鹼酯酶，在有限時間內增加乙醯膽鹼的形成。

體外試驗顯示，physostigmine 能抑制鼠腦中的膽鹼酯酶，使膽鹼酯酶的量降到  $1.2 \times 10^{-7}$  g（50%）。

進入腸道後、皮下或肌肉注射後，physostigmine 易被迅速吸收。局部使用後經由鼻黏膜吸收，也可能達到臨床上全身性的效果。Physostigmine 的分解，一部分是因為水解，一部份是因為酵素作用。水解會產生代謝物，這些代謝物以 glucuronic 或 sulfatic 的形式被排出，主要經由尿液（約 80%）排除，少數經由糞便（約 5%）。Physostigmine 在 24 小時後就會完全被排出。每次給藥間隔 60-90 分鐘，不會造成體內藥物累積。

由於 physostigmine 的結構是三級胺類，它的分佈情形與親油性有關，也就是說，它能夠很容易地通過血腦屏障。這是一個重要的特性，與適應症有關，所以 physostigmine 主要用於治療需抑制中樞神經系統中乙醯膽鹼酯酶的疾病。因為 physostigmine 對中樞神經酵素而言具有親油性及較高的親和力，當劑量足以影響中樞神經系統時，幾乎可以完全忽略 physostigmine 在週邊系統的效果。

Eseroline 是 physostigmine 的代謝物，具有止痛效果，且它的效果不會被 naloxone 或 atropine 消除。Eseroline 會使心血管系統興奮，因作用於中樞神經，影響腎上腺釋放腎上腺素（adrenaline）到週邊系統，進而壓制週邊迷走神經作用，所以會觀察到脈搏變快，而不是心跳變慢。在靜脈注射後數分鐘，physostigmine 的效果就會顯現。血漿中 physostigmine 濃度需為 3-5 ng/l，才會對於抗膽鹼激素產生拮抗效果。

Physostigmine 明確的藥效大約持續 20 分鐘，其效果在 30-40 分鐘內幾乎完全消失。

#### 5.b 藥物動力學特性

在動物中，physostigmine 的半衰期約為靜脈注射後 20-30 分鐘，在人體中則為 18-30 分鐘。這些藥動學資料與人體的臨床使用經驗相符，physostigmine 明確的藥效約持續 20 分鐘，並在 30-40 分鐘內逐漸失效。在人體中，廓清率介於 1.5-5.7 l/min。

#### 5.c 毒理學資料

單次投予之毒理試驗顯示，經由肌肉注射藥物，大鼠的平均致死劑量為 1.28 mg/kg (每公斤體重)，兔子則是 1.57 mg/kg (每公斤體重)。靜脈注射藥物，小鼠的平均致死劑量為 310 µg/kg (每公斤體重)，兔子則是 910 µg/kg (每公斤體重)。試驗動物在失去意識及呼吸停止後死亡。

在天竺鼠中以輸注方式投予藥物，劑量 0.24 mg/kg/hour (每公斤體重 / 每小時)，超過 7 天後，觀察到暫時性顫抖、體重減輕、體溫降低現象，且有 50% 的試驗動物死亡。細菌試驗結果並未顯示任何致突變性。目前沒有更進一步的致突變性試驗，也尚未執行致癌性試驗、生殖毒性試驗。

## 6. 藥品特性

### 6.a 賦形劑

2.5 毫克 sodium metabisulfite (Ph. Eur.) (最多相當於 1.7 毫克之二氧化硫)、sodium edetate (Ph. Eur.)、注射用水、氮。

### 6.b 不相容性

目前不清楚。

### 6.c 架儲期

存放於完好無缺的安瓿內：3 年。

輸注液應在製備完成後立即使用。

若包裝標示的效期已過，則不可再使用。

### 6.d 儲存注意事項

請勿存放於 25°C 以上環境。應避光，並存放於外包裝內。

### 6.e 包裝及內容物

5 毫升安瓿，每盒 1-5 安瓿裝。

## 7. 國外許可證持有者：Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

地址：Werner-von-Siemens-Str. 22-28, D-64625 Bensheim, Germany

## 8. 藥商：科懋生物科技股份有限公司

地址：台北市南港區園區街 3 號 14 樓之 6

電話：(02) 2655-7568

譯自英文仿單 2011 年 1 月更新版本