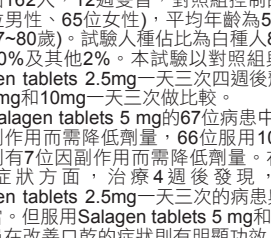
舒樂津錠劑 5公絲
(Salagen Tablets 5mg)

衛署藥輸字第023548號

本藥需經醫師處方使用

●主成份
Pilocarpine hydrochloride 5mg

●說明
Salagen錠劑主成份為pilocarpine hydrochloride，屬口服類的膽鹼性致效劑。Pilocarpine hydrochloride為具吸濕性、無氣味、口感稍苦的白色結晶或粉末，溶於水和酒精，幾乎不溶於非極性溶劑中，pilocarpine hydrochloride學名為2(3H)-Furanone,3-ethyldihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-monohydrochloride, (3S-cis)，分子量為244.72。



每一粒口服Salagen錠劑含有5mg的pilocarpine hydrochloride。非活性成份、錠劑的外層膜衣、上光及烙印商標物質為：
Microcrystalline cellulose
Stearic acid
Opadry White OY-7300
Carnauba wax

●臨床藥理學
藥效學：
本品為膽鹼性擬副交感神經製劑，能表現出廣泛的藥理作用，特別是muscarinic作用。適當劑量的pilocarpine能增加外分泌腺的分泌。汗腺、唾腺、淚腺、胃腺、腸腺及呼吸道的黏膜細胞都能被刺激。當局部使用單劑量於眼部時會造成瞳孔縮小、痙攣及產生暫時性眼內壓上升接著有較持續性地降低。對腸道平滑肌的刺激是與劑量多寡有關，可能造成緊張度及活動力的增加、痙攣和裡急後重。支氣管平滑肌的緊張度會增加。尿道、膽囊、膽管平滑肌的緊張度及活動力亦會增加。Pilocarpine對心血管系統的影響尚不明確。Muscarinic agonist的作用應是血管擴張，但服用pilocarpine會在產生高血壓前先發生短暫的低血壓。使用pilocarpine可能會心跳緩慢或心跳加快，都曾有過報告。

在一個12人健康男性自願者的試驗中給予5mg和10mg的Salagen錠劑，發現隨著劑量的增加，唾液的流量亦會增加。藥效起始時間在20分鐘內，1小時到達最高血中濃度，藥效持續3~5小時(參見藥動部份)。

頭頸癌病患：在一個207人，12週隨機雙盲，對照組控制的試驗中發現，首次服用Salagen錠劑1小時後，劑量5mg能增加唾液流量63%，10mg能增至90%。耳下腺的流量亦同時增加。在本試驗中，唾液流量所增加的量與症狀的減輕幅度無關。

Sjogren's Syndrome病患：有二個12週隨機雙盲，對照組控制，共計629人的試驗中，測試Salagen促進唾液產生的能力。這些試驗使用2.5~7.5mg不同劑量，來測試Salagen唾液產生之速率，並計算其AUC。與對照組之比較下，第一次服用Salagen，即能增加唾液流量，並且在適當的藥物劑量反應下，在整個12週的試驗中維持此效果(參見臨床試驗部份)。

●藥動學：
在一多劑量給藥的藥動試驗中，男性自願者分別在早(8a.m.)、中、晚(6p.m.)服用5mg或10mg的pilocarpine hydrochloride 2天，其平均半衰期在5mg劑量時為0.76小時，10mg為1.35小時，Tmax分別為1.25小時和0.85小時，Cmax分別為15 ng/ml和41 ng/ml。服用6小時後AUC值分別為33ng x h/ml(5mg)和108ng x h/ml(10mg)。
在男性自願者中，年長者和年輕者藥動相當。在5位女性自願者中，平均Cmax和AUC是年長男性和年輕男性的2倍。

測試12位進食高脂肪食物的健康男性自願者，發現其對Salagen錠劑的吸收會減少。進食者與空腹者的平均Tmax分別為1.47和0.87小時，Cmax分別為51.8和59.2ng/ml。

Pilocarpine在人體中的代謝和排除資料有限。Pilocarpine的去活化被認為是發生於神經原突觸及可能在血漿中。Pilocarpine和其活性極低或非活性分解產物，包括pilocarpine acid，在尿液中排除。Pilocarpine 在5~25,000 ng/ml血中濃度範圍內並不與老鼠或人類的血漿蛋白質結合。Pilocarpine對其他藥物之血漿蛋白質結合度的影響並未評估過。

在輕中度肝功能障礙病患(N=12)，單次服用5mg劑量，結果血漿清除率降低30%，藥物作用提升雙倍(依照AUC測量)，最高血中濃度亦增加約30%且半衰期增加至2.1小時。
對腎功能障礙(平均肌酸酐清除率25.4mL/min；範圍介於9.8~40.8mL/min)志願者(N=8)與正常人口服Pilocarpine之藥動學比較，無有意義的差異。

●臨床試驗：
頭頸癌病患：
一個207人，12週雙盲，對照組控制試驗(142位男性、65位女性)，平均年齡為58.5歲(範圍17~77歲)。試驗人種佔比為白種人95%，黑人4%及其他1%。與對照組比較，服用Salagen tablets 5mg和10mg顯示能顯著改善口乾現象。
另一個162人，12週雙盲，對照組控制的試驗(142位男性、65位女性)，平均年齡為57.8歲(範圍27~80歲)。試驗人種佔比為白種人88%，黑人10%及其他2%。本試驗以對照組與服用Salagen tablets 2.5mg一天三次四週後劑量增加至5mg和10mg一天三次做比較。
服用Salagen tablets 5 mg的67位病患中有3位發生副作用而需降低劑量，66位服用10mg的病患則有7位因副作用而需降低劑量。在改善口乾症狀方面，治療4週後發現，服用Salagen tablets 2.5mg一天三次的病患與對照組相當。但服用Salagen tablets 5 mg和10 mg的病患在改善口乾的症狀則有明顯功效，尤其對原來未有可測得之唾液者，改善效果最大。上述二試驗中，一些病患明顯的感覺到對於口乾燥症及說話時缺少液體現象的改善，同時能減少對口腔舒適輔助劑的倚賴。
在這二個對照組臨床試驗中，最常見的副作用為出汗、噁心、鼻炎、發冷、臉潮紅、頻尿、頭昏和無力，劑量愈大概率愈高。最常見造成患者停藥的副作用為出汗。

Sjogren's Syndrome病患：
分別對第一期及第二期之Sjogren's Syndrom做試驗。本試驗依據歐洲人標準，大部份之病患被列為第一期Sjogren's Syndrom。

一個256人，(14位男性、242位女性)12週雙盲，對照組控制試驗，平均年齡為57歲(範圍24~85歲)。試驗人種佔比為白種人91%，黑人6%及其他3%。本試驗以對照組與服用Salagen tablets 5mg一天四次(20mg/天)六週做比較。六週後劑量從5mg一天四次增加至7.5mg一天四次。試驗前六週之資料為安全性及有效性之評估，試驗後治療六週後，與對照組比較，服用Salagen顯示具有統計學意義之整體改善口乾現象。"整體改善"定義為病患對試驗前與試驗後之口乾現象改善程度，以問題回答及視覺類比尺規(visual analogue scale，滿分為100mm)之評分方式做評估，且分數在55mm以上者。在服用本品後，留意口乾現象及其他與口乾現象相關症狀的改變。病患對特定口乾現象症狀的評估如嚴重口乾燥症、口腔不適、不需喝水即能說話的能力、不需喝水即能睡覺的能力、不需喝水即能吞嚥食物的能力、減少唾液替代物之使用，與整體改善定義相同。

另一個373人(16位男性、357位女性)12週雙盲，對照組控制試驗，平均年齡為55歲(範圍21~84歲)。試驗人種佔比為白種人80%，亞洲人14%，黑人2%及其他4%。治療組分別為2.5mg pilocarpine tablets，5mg Salagen tablets和對照組。服用方式均為一天四次。
經12週治療後，與對照組比較下發現劑量5mg具有口乾現象改善之整體改善統計意義。劑量2.5mg(10mg/天)試驗組與對照組比較下並無明顯不同。然而，對於伴隨患有類風濕性關節炎之病患，以2.5mg一天四次(9位病患)及5mg一天四次(16位病患)，劑量10~20mg/天服用，具有整體改善的效果。對於這項臨床上之發現仍未知。
在服用Salagen六週及十二週後，對特定口乾現象症狀的評估如嚴重口乾燥症、口腔不適、不需喝水即能說話的能力、不需喝水即能睡覺的能力、不需喝水即能吞嚥食物的能力、減少唾液替代物之使用，與整體改善之結果相同。

●適應症
因頭頸部癌放射線治療造成唾腺功能減低而引起的口乾燥症。
Sjogren's Syndrome所引起的口乾燥症。

●禁忌
對有未控制之氣喘、pilocarpine過敏、病變性的縮瞳(如急性虹膜炎及閉角性青光眼)等患者，本品為禁忌。

●警語
心血管疾病：有嚴重心血管疾病的病患可能無法代償因服用pilocarpine所引發的血液動力或律動的短暫改變。使用高劑量來治療閉角性青光眼曾有報告因pilocarpine的毒性而引起肺水腫。患有心血管疾病的病患應小心服用pilocarpine，並在緊密的醫療監控下用藥。

眼睛：使用pilocarpine前必須仔細檢查眼睛底部。曾有報導病患因患有視網膜疾病局部使用眼用之pilocarpine，造成視網膜的脫離。但口服所達到之全身性血中濃度是否會造成此現象並不知道。
眼用pilocarpine曾造成視力模糊而減低視力敏銳度(尤其在夜晚及有眼球中央晶體改變的患者)及造成深度感測受損。當夜晚開車或在光線不足下從事危險活動時應特別注意。

肺部疾病：Pilocarpine曾報導會增加呼吸道的阻力、支氣管平滑肌的緊張度和支氣管分泌。患有氣喘、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺部疾病的病患應小心服用pilocarpine，並在緊密的醫療監控下用藥。

●注意事項
一般：Pilocarpine的毒性是由於過高之副交感神經作用所造成。包括：頭痛、視力干擾、流淚、流汗、呼吸不順、腸胃痙攣、嘔心、嘔吐、下痢、心房與心室的傳導阻礙、心跳過快、心跳過慢、低血壓、高血壓、休克、心智不清、心律不整、顫抖。
Pilocarpine對心血管的影響包括低血壓、高血壓、心跳過快、心跳過慢，與劑量大小有關。對患有或疑患有膽石症或膽道疾病的病患應小心服用pilocarpine。膽囊或膽囊平滑肌的收縮會引發膽囊炎、膽管炎、膽管阻塞等併發症。
Pilocarpine可能會增加輸尿管平滑肌的緊張度，理論上可能引發腎臟絞痛(或輸尿管逆流)，尤其對腎結石的患者。
膽鹼agonist會因劑量的不同而對中樞神經系統造成影響。患有認知性及精神疾病的患者服用本品應注意。

肝功能不足：對中度肝功能不足之病患，因血漿清除率降低，起始劑量應為5mg一天兩次，後續依臨床反應和耐受性調整劑量。對輕微肝功能不良之病患(Child-Pugh score of 5-6)不需調降劑量。而對嚴重肝功能障礙之病患(Child-Pugh score of 10-15)尚未完成藥動學研究，不建議使用本品。

肝功能障礙Child-Pugh評分系統

臨床及生化檢測	增加異常分數		
	1	2	3
腦病(等級)*	無	1和2	3和4
腹水	無	輕微	中度
膽紅素(mg/100ml)	1-2	2-3	>3
白蛋白(g/100ml)	3-5	2.8~3.5	<2.8
Prothrombin 時間(延長秒數)	1-4	4-6	>6
原發性膽硬化：膽紅素(mg/100ml)	1-4	4-10	>10

*依照Trey, Burns, and Saunders分級(1966)
Reference: Pugh R.N.H., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C., Williams, R. Transection of the Oesophagus for Bleeding Oesophageal Varices, Brit. J.Surg., 1973.60:646-9

病患提示：應告知病患pilocarpine會造成視覺干擾，尤其在晚上可能影響行車安全。如果服用pilocarpine而流汗過多，卻無法補充足夠水份，請病患應向醫師求救，以防脫水現象發生。

藥物交互作用：本品與b-腎上腺素拮抗劑併用會減低pilocarpine的效果。與其他副交感神經製劑併用會加成pilocarpine的效果。pilocarpine會與抗膽鹼製劑有拮抗作用，可能會影響這些藥物(例：atropine，inhaled ipratropium)的治療效果，併用時應注意。

下列藥物雖然不會引起交互作用，但至少10%病患無論有無Sjogren's syndrome均會使用：

acetylsalicylic acid，artificial tears，calcium，conjugated estrogens，hydroxychloroquine sulfate，ibuprofen，levothyroxine sodium，medroxyprogesterone acetate，methotrexate，multivitamins，naproxen，omeprazole，paracetamol，and prednisone

致癌性、突變性、生育傷害：對CD-1老鼠和Sprague-Dawley老鼠終生口服pilocarpine致癌性的研究顯示，在任何劑量(最高至30mg/kg/day，體內的作用量約50倍於臨床實際之最高作用量)研究均證實Pilocarpine不會使老鼠產生腫瘤。大鼠投予劑量18mg/kg/day(體內作用量約100倍於臨床實際之最高作用量)。在雌、雄大鼠上皆會有統計學上有意義的增加良性嗜鉻細胞瘤。在雌鼠上則有統計學上有意義的增加肝細胞腺瘤。此種在老鼠實驗產生的致瘤性均是在高於臨床上限劑量許多倍的情形下才會產生，與臨床實際應並無關連性。

在下列一系列的試驗中顯示pilocarpine hydrochloride 無產生基因突變的可能：1) 基因突變的細菌試驗 (Salmonella和E.Coli)。2)中國倉鼠卵巢細胞的體外染色體傷害試驗。3)老鼠體內染色體異常試驗(微核試驗)。4)老鼠肝細胞DNA損害試驗(DNA異常合成)。

口服投予雄性及雌性大鼠18mg/Kg/day(約5倍人體使用劑量，以體表面積為換算基礎)可造成動物生殖功能之障礙，包括：降低生育力，精子之活動力，及精子型態之異常。生育力之降低，尚不知由雄性動物或雌性動物而來。由狗的動物試驗指出，口服投予3my/kg/day (約3倍人體使用劑量，以體表面積為換算基礎)6個月，會降低動物精子的生成。由上述試驗結果推測：pilocarpine有可能影響生育力，若病患想嘗試生育小孩者，必須對使用本藥品之好處及生育力受影響兩者間權衡利害。

●懷孕：致畸胎性：對懷孕的老鼠投與pilocarpine hydrochloride 90mg/kg/day (大約是一個60kg人類的26倍劑量) 顯示平均胎鼠體重減少及增加骨骼變異率，這些傷害可能來自於母體的毒性。目前本藥品並無進行設計良好的孕婦試驗。孕婦只有在權衡過用藥之好處與對胎兒的危險性，才可使用本品。

●授乳婦：尚未知本品是否會分泌至母乳中。許多藥物皆會分泌至母乳中，由於Salagen tablets可能會對接受母乳的嬰兒產生副作用，故停止授乳或停止用藥應視本品對授乳婦的重要性而定。

●兒童：
本品對孩童的安全性和有效性尚未確立。

●老年人：
頭頸癌病患：在對照組控制的臨床試驗中(參見臨床試驗部分)，試驗者平均年齡為58歲(範圍19~80歲)。369位中有97位(接受pilocarpine則為217位中的61位)年齡超過65歲。在健康的自願試驗者中，150位中有15人超過65歲。在這兩組試驗中，無論65歲以上或65歲以下的試驗者其副作用發生的情形相當。在15位老年自願者中(5位為女性，10位為男性)，5位女性的Cmax's 和AUC皆高於男性(參見藥動部分)。Sjogren's Syndrome病患：在對照組控制的臨床試驗中(參見臨床試驗部分) 試驗者平均年齡為55歲(範圍21~85歲)。65歲以上或65歲以下的試驗者其副作用發生的情形相當，除了顯著的頻尿、腹瀉、昏眩副作用(參見副作用部分)。

●副作用
頭頸癌病患：在217人的控制試驗中，68%為男性，32%為女性。試驗人種佔比為白種人91%，黑人8%及其他1%。平均年齡為58歲。病患年齡介於50至64歲之間佔51%，65歲以上佔33%，小於50歲以的佔16%。Salagen Tablets 最常見的不適反應均為pilocarpine應有的藥理作用的結果：

副作用	10mg一天三次(30mg/天) n=121	5mg一天三次(15mg/天) n=141	控制組一天三次 n=152
流汗	68%	29%	9%
噁心	15	6	4
鼻炎	14	5	7
腹瀉	7	4	5
發冷	15	3	<1
潮紅	13	8	3
頻尿	12	9	7
昏眩	12	5	4
無力	12	6	3

此外，下列為曾出現在15mg~30mg/天控制試驗中的副作用(發生率>=3%)。

副作用	Pilocarpine HCl一天三次(15~30mg/天) n=212	控制組一天三次 n=152
頭痛	11%	8%
消化不良	7	5
流淚	6	8
水腫	5	4
腹痛	4	4
弱視	4	2
嘔吐	4	1
咽頭炎	3	8
高血壓	3	1

下列情形非常少見(<1%)：相關原因不明肢體：體味產生、體溫過低、黏膜異常
心血管：心跳緩慢、心電圖異常、心悸、昏厥
消化系：厭食、食慾增加、食道炎、胃腸道失調、舌頭失調
血液：白血球減少、淋巴結病變
神經系：焦慮、困惑、沮喪、異夢、運動機能亢進、知覺減退、緊張、皮膚感覺異常、說話失調、抽搐
呼吸道：痰液增加、喘鳴、打呵欠
皮膚：皮脂溢漏
特殊感覺：耳聾、眼痛、青光眼
泌尿生殖器：排尿困難、子宮出血、泌尿系統損傷。
曾有二位患有心血管疾病的病患接受長期治療，其中一個有心肌梗塞的現象，另一個則有昏厥的產生。但並不確定直接與本品有關。
Sjogren's Syndrome**病患：**在376人的控制試驗中，5%為男性，95%為女性。試驗人種佔比為白種人84%，亞洲人9%，黑人3%及其他4%。平均年齡為55歲。病患年齡介於40至69歲之間佔70%，70歲以上佔16%，小於40歲的佔14%。這些病患中有161/629(89/376接受pilocarpine)年齡大於65歲。65歲以上試驗者其副作用發生的情形與65歲以下的相當，除了顯著的頻尿、腹瀉、昏眩副作用。頻尿及腹瀉的發生頻率年長者是年輕者的2倍。昏眩的發生頻率年長者則是年輕者的3倍。但這些副作用並不嚴重。在對照組控制的試驗中，最常發生的副作用為流汗、頻尿、血管舒張(潮紅)。最常讓病患停止服藥的副作用為流汗。
Salagen Tablets最常見的不適反應均為pilocarpine應有的藥理作用的結果：

副作用	5mg一天四次(20mg/天) n=255	控制組一天四次 n=253
流汗	40%	7%
頻尿	10	4
噁心	9	9
潮紅	9	2
鼻炎	7	8
腹瀉	6	7
發冷	4	2
唾液增加	3	0
無力	2	2

此外，下列為曾出現在20mg/天控制試驗中的副作用(發生率>=3%)。

副作用	Pilocarpine HCl 5mg一天四次(20mg/天) n=255	控制組一天四次 n=253
頭痛	13%	19%
感冒症狀	9	9
消化不良	7	7
頭昏	6	7
疼痛	4	2
鼻竇炎	4	5
腹痛	3	4
咽頭炎	2	5
發疹	2	3
感染	2	6

下列發生率1~2%，劑量20mg，曾出現在Sjogren's病患的事項：意外受傷、過敏反應、背痛、視線不清、便秘、咳嗽、水腫、鼻出血、臉水腫、發燒、胃腸脹氣、舌炎、檢驗值異常包括化學，血液及尿液、肌痛、心悸、發癢、困倦、口腔炎、心跳過速、耳鳴、小便失禁、尿道感染、陰道炎、嘔吐。
下列情形在Sjogren's病患非常少見(<1%)：
相關原因不明
肢體：胸痛、囊腫、死亡、念珠球菌病、頸痛、頸部僵硬、光敏感
心血管：心絞痛、心律不整、心電圖異常、低血壓、高血壓、出血、偏頭痛、心肌衰竭梗塞
消化系：厭食、膽石症、結腸炎、口乾、打嗝、胃炎、胃腸炎、胃腸不適、胃腸齒齦炎、肝炎、肝功能異常、噁心嘔吐、胰臟炎、唾腺腫大、痰增加、喪失味覺、腮腺腫大、舌頭失調、牙齒失調
血液：血尿、淋巴結病變、血小板異常、血栓、白血球異常
新陳代謝與營養：周邊水腫、血糖過少
肌肉骨骼：關節痛、關節炎、骨頭失調、自然性骨折、病理性骨折、肌無力、肌腱失調、肌腱炎
神經系：失語、困惑、沮喪、異夢、情緒不定、運動機能亢進、憂鬱、失眠、緊張、皮膚感覺異常、想法異常、顫抖
呼吸道：支氣管炎、呼吸困難、打嗝、喉頭痙攣、喉頭炎、肺炎、病毒感染、變聲
皮膚：禿頭症、接觸性皮膚炎、皮膚乾燥、濕疹、紅斑、剝落性皮膚炎、皰疹、皮膚潰瘍、出疹
特殊感覺：結膜炎、乾眼、耳失調、耳痛、眼失調、眼出血、青光眼、淚液失調、視網膜失調、味覺誤導、視覺異常
泌尿生殖器：胸部疼痛、排尿困難、乳腺炎、月經過多、子宮出血、卵巢失調、膿尿、輸卵管炎、尿道疼痛、急尿、陰道出血、陰道念珠球菌病

下列係眼用pilocarpine的副作用，但鮮少發生：惡性青光眼、視網膜黃斑部產生坑洞、休克、中耳干擾、心房心室傳導阻礙、沮喪、迷惑、眼瞼抽動、視幻覺、困惑、激動、皮膚炎、睫狀體充血、虹膜囊腫。

●過量使用的處理
曾有2名病患因服用pilocarpine超過100mg而產生毒性，造成pilocarpine服用過量致死劑量。若過量服用時，應以atropine滴定法(0.5mg至1mg皮下或皮內靜脈注射)來處理，並支持療法維持呼吸和循環的穩定。Epinephrine (0.3mg至1mg皮下或皮內肌肉注射)可用於嚴重的心血管衰或支氣管收縮。Pilocarpine是否可以透過透析處理尚未知。

●用法與用量
頭頸癌病患：
Salagen tablets的建議起始劑量為5mg，一天三次。劑量可依治療反應及忍受度做調整。一般劑量為每日3~6錠或15~30mg(每次劑量不可超過2錠)。雖然服用初期即有進步，但在治療上服滿12週更有益。常見的副作用發生率會隨著劑量增高而增大。應以能忍受及有效的最低劑量做為維持劑量。
Sjogren's Syndrome**病患：**
Salagen tablets的建議劑量為一次一錠5mg，一天四次。至多6週後即可建立明確之效果。

●外觀及包裝
Salagen Tablets 5mg為白色，圓形的膜衣錠，上面印有SAL5的字樣。每一錠劑含pilocarpine hydrochloride 5mg，每瓶100錠。

儲存於室溫15℃~30℃(59℉~86℉)

●製造廠：Manufactured by Patheon Inc.
2100 Syntex Court Mississauga,
Ontario, Canada L5N 7K9
Distributed by Amdipharm Limited
17 Northwood House, Dublin 9, Ireland

●國外持有者：
Manufactured for Concordia Pharmaceuticals

●包裝廠：西德有機化學藥品股份有限公司
新北市三重區中正北路560巷36號

●藥　商：天義企業股份有限公司
台北市復興南路一段129號5樓
電話02-27523235

消費者服務專線 0800-000-736

UIC GROUP
天義企業股份有限公司
台北市復興南路一段129號5樓
總公司電話：(02) 2752-3235