

Salicret F.C.Tab. 5mg

液泌快膜衣錠 5 毫克

衛署藥製字第 056778 號

本藥須由醫師處方使用

主成分 Pilocarpine Hydrochloride 5mg

概述

Salicret(液泌快膜衣錠)錠劑主成分為鹽酸毛果芸香鹼(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，幾乎不溶解於非極性溶劑中，Pilocarpine Hydrochloride 其學名

為 2(3H)-Furanone, 3-ethylidihydro-4[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-mono hydrochloride, (3S-cis)，分子量為 244. 72。每一粒口服 Salicret 錠劑含有 5mg 的 Pilocarpine Hydrochloride。此錠劑內及其光滑的薄膜外層所含非活性的成份為：微晶纖維素(Microcrystalline Cellulose)、硬脂酸(Stearic Acid)、羥丙基甲基纖維素(Hydroxypropyl Methylcellulose (615))、二氧化鈦(Titanium Dioxide)、聚乙二醇 6000(Polyethylene Glycol 6000)、滑石粉(Talc)。

臨床藥理學(依文獻記載)：

● 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、腸腺及呼吸道黏膜細胞都可能被刺激。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接著有較持續性的降低。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，受試者在接受 5mg 和 10mg 的 Pilocarpine HCl 錠劑的單一口服劑量後，在其非刺激性的唾液流量上有與劑量相關性的增加。Pilocarpine HCl 在唾液流量上的影響是與時間有關的，其作用開始於 20 分鐘後，在 1 小時達到最高影響，期間是 3-5 小時(參見藥動部分)。

頭頸癌患者：在一個 207 人，12 週隨機雙盲，對照控制的試驗中發現，首次服用 Pilocarpine HCl 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。**謝格達氏症候群(Sjogren' s Syndrome)：**在二個 12 週隨機雙盲，對照組控制，共計 629 人的試驗中，測試 Pilocarpine HCl 錠劑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 Pilocarpine HCl 錠劑唾液產生的速率，並計算其 AUC。與對照組之比較下，第一次服用 Pilocarpine HCl 錠劑即能增加唾液流量，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(參見臨床試驗部分)。

● 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 HCl 2 天，其半衰期在 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 15ng/mL 和 41ng/mL。服用 6 小時候 AUC 值分別為 33ng × h/mL (5mg)和 108 ng × h/mL (10mg)。在男性志願者中，年長者與年輕者藥動相當。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 Pilocarpine HCl 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 在人體的代謝和排除資料有限。Pilocarpine 的去活化被認為是發生於神經元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 5-25000ng/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(依文獻記載)

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 Pilocarpine HCl 錠劑 5mg 和 10mg 顯示能顯著改善口乾現象。

另一個 162 人，12 週雙盲，其平均年齡為 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 Pilocarpine HCl 錠劑 2.5mg 一天三次四週後劑量增加至 5mg 和 10mg 一天三次作比較。於接受 5mg Pilocarpine HCl 錠劑治療的 67 位患者中的 3 位，及接受 10mg Pilocarpine HCl 錠劑治療的 66 位患者中的 7 位，因不良藥物反應而必須降低劑量，在四週治療後，比較 2.5mg 的 Pilocarpine HCl 錠劑一天三次與在緩解口乾上的情形是和安慰劑相當的。接受 5mg 及 10mg 的 Pilocarpine HCl 錠劑治療的患者，在口乾上最大的改善是在治療前測不到唾液流量的人。在兩個研究中，有些患者注意到在對其口乾、說話無唾液，及對口腔舒適媒介需求減少的整體評估上的改善。上述兩試驗中，其最常見與藥物有關的不良反應，其發生率會隨劑量增加而增加為出汗、噁心、鼻炎、腹瀉、寒顫、臉潮紅、頻尿、頭昏及無力。最常見導致從治療中退出的不良反應為出汗。

謝格達氏症候群病患(Sjogren' s Syndrome)

分別對第一及第二期的謝格達氏症候群患者進行試驗。本試驗依據歐洲人標準，大部份的病患被列為第一期謝格達氏症候群。

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%、其他 3%。本試驗以對照組與服用 Pilocarpine HCl 錠劑 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，試驗後六周之資料則為進一步之安全性之評估。

治療六周後，與對照組比較，服用 Pilocarpine HCl 錠劑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)之評分方式作評估，且分數在 55mm 以上者。在服用 Pilocarpine HCl 錠劑後，留意口乾現象及其他與口乾現象症狀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 毛果芸香鹼錠、5mg Pilocarpine HCl 錠劑和對照組。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的病患，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 Pilocarpine HCl 錠劑六週及十二週後，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液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，並在緊密的醫療監控下用藥。

眼睛：使用 Pilocarpine 前必須仔細檢查眼底底部。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的敏銳度(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(依文獻記載)

一般：Pilocarpine 的毒性是由於過高的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、噁心、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起膽囊炎、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，理論上可能會引發腎臟絞痛(或輸尿管逆流)，尤其是對腎結石的患者。

膽鹼 agonist 會因劑量的不同而對中樞神經系統造成影响。患有認知性及精神疾病的患者服用本品應注意。

病患提示：

應告知病患 Pilocarpine 會造成視覺干擾，尤其是在晚上可能會影響行車的安全。如果服用 Pilocarpine 而流汗過多，卻無法補充足夠水分，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 β-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。下列藥物雖不會引起交互作用，但至少 10%病患無論有無謝格達氏症候群均會使用：acetylsalicylic acid、artificial tears、calcium、conjugated estrogens、hydroxychloroquine sulfate、ibuprofen、levothyroxine sodium、medroxyprogesterone acetate、methotrexate、multivitamins、naproxen、omeprazole、paracetamol、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癌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聯性。

在下列一系列的試驗中顯示 Pilocarpine HCl 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)

口服授予雄性及雌性大鼠 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，口服授予 3mg/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作權衡利害。

孕婦安全級數：C（依文獻記載）

對懷孕的老鼠授予 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（依文獻記載）：

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 Pilocarpine HCl 錠劑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（依文獻記載）

頭頸痛病患

在對照控制的臨床試驗中(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 及 AUC 值高於男性(參見藥動部分)。

謝格達氏症候群(Sjogren's Syndrome)

在對照控制的臨床試驗中(參見臨床試驗部分)，試驗者的平均年齡為 55 歲(範圍 21-85 歲)。65 歲以上或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

頭頸痛病患

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 50-64 歲之間佔 51%，65 歲以上佔 33%，小於 50 歲的佔 16%。

Pilocarpine HCl 錠劑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/day) n=121	5mg 一天三次 (15mg/day) 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/day 控制試驗中的副作用(發生率≥3%)

副作用	Pilocarpine HCl 一天三次(15-30mg/day) 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
咽喉炎	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、食道痛、腸胃道失調、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：排困難、子宮出血、泌尿系統損傷。

曾有 2 位患有心血管疾病的病患接受長期治療，其中一位有心肌梗塞的現象，另一個則有昏厥的產生。但並不確定直接與本品有關。

謝格達氏症候群(Sjogren's Syndrome)

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 40-69 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的發生情形與 65 歲以下的相當，除了顯著的頻尿、腹瀉、昏眩副作用。頻尿和腹瀉的發生頻率年長者是年輕者的 2 倍。昏眩發生頻率長者是年輕者的 3 倍。但是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)。最常讓病患停止用藥的副作用為流汗。Pilocarpine HCl 錠劑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/day) 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，下列曾出現在 20mg/day 控制試驗中的副作用(發生率≥3%)。

副作用	5mg 一天四次(20mg/day) 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
咽喉炎	2	5
發疹	2	3
感染	2	6

下列為發生率 1-2%，劑量 20mg，曾出現在謝格達氏症候群病患的注意事項：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。下列情形在謝格達氏症候群病患非常少見(<1%)：相關原因不明。

肢體：胸痛、囊腫、死亡、念珠菌病、頭痛、頸部僵硬、光敏感。

心血管：心絞痛、心率不整、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、雙聲

皮膚：禿頭症、接觸性皮炎、皮膚乾燥、濕疹、紅斑、剝落性皮炎、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。

泌尿道生殖器官：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、睫狀充血、虹膜囊腫。

過量使用的處理（依文獻記載）

曾有兩名病患因服用 Pilocarpine 超過 100mg 而產生毒性，造成 Pilocarpine 服用過量致死。100mg 的 Pilocarpine 被視為可能之致死劑量。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)可使用於嚴重的心血管衰竭或支氣管收縮。Pilocarpine 是否可以透析處理尚未知。

用法與用量

頭頸痛病患：

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 周更有益。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。

謝格達氏症候群(Sjogren's Syndrome)

建議劑量為一次一錠 5mg，一天四次。至少 6 周後即可建立明確之效果。

外觀及包裝

白色，圓形的膜衣錠。每一錠劑含 Pilocarpine hydrochloride 5mg，每瓶 100 錠。包裝材質：HDPE

儲存於攝氏 30 度以下。

委託者名稱：漢欣醫藥生技股份有限公司

委託者地址：台北市士林區忠誠路一段 106 號 4 樓

製造廠名稱：明德製藥股份有限公司

製造廠地址：桃園縣楊梅市民富路二段 360 號