

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
D-64625 Bensheim

ANTICHOLIUM®
2 mg/5 ml
Injektionslösung

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ANTICHOLIUM®

2. Stoff- oder Indikationsgruppe

Indirektes Parasympatomimetikum

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

5 ml Injektionslösung enthalten:

Arzneilich wirksamer Bestandteil

2,0 mg Physostigminsalicylat
(Ph. Eur.)

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung postoperativ auftretender Störungen:

- Zentrales anticholinerges Syndrom (ZAS)
- Verzögertes postoperatives Erwachen
- Kältezittern (Shivering)

Als Antidot bzw. Antagonist bei Vergiftungen bzw.

Überdosierung mit:

- Alkohol
- Tropanalkaloiden (Hyoscyamin, Atropin, Scopolamin, z.B. in Engelstropfen, Stechapfel, Tollkirsche)
- Panther- und Fliegenpilz
- Trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Trimipramin, Clomipramin, Doxepin)
- Antiemetika/Antihistaminika (Phenothiazin, Thioridazin, Chlorpromazin, Promethazin, Diphenhydramin, Dimenhydrinat)
- Neuroleptika (bes. Butyrophenone)
- Benzodiazepinen
- Spasmolytika (Tolterodin, Oxybutynin)
- Antiparkinsonmitteln (Amantadin, Diphenhydramin),
- Baclofen, 4-Hydroxybutansäure (GHB)

- Inhalationsanästhetika
- Ketamin
- 3-Chinuclidinylbenzilat

4.2 Gegenanzeigen

ANTICHOLIUM® darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Physostigminsalicylat (Ph. Eur.) Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) oder einem der sonstigen Bestandteile. Asthma bronchiale, Gangrän, koronare Herzerkrankungen, mechanische Obstipation und mechanische Harnsperre.

Absolute Kontraindikationen:

Dystrophia myotonica, Depolarisationsblock nach depolarisierenden Muskelrelaxantien, Intoxikationen durch "irreversibel wirkende" Cholinesterasehemmer, geschlossene Schädel-Hirn-Traumen, Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt und in den ableitenden Harnwegen.

Relative Kontraindikationen:

Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Bradykardie, AV-Reizleitungsstörungen, Schwangerschaft, Morbus Parkinson, Colitis ulcerosa.

4.3 Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Anwendung von ANTICHOLIUM® in der Schwangerschaft vor. Physostigmin, der in ANTICHOLIUM® enthaltene Wirkstoff, geht in die Plazenta über. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkung auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

ANTICHOLIUM® darf, im Falle einer Schwangerschaft, nur angewendet werden, wenn der behandelnde Arzt dies für unbedingt notwendig erachtet.

Stillzeit:

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Anwendung von ANTICHOLIUM® in der Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob Physostigmin, der in ANTICHOLIUM® enthaltene Wirkstoff, in die Muttermilch übergeht. ANTICHOLIUM® darf während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der behandelnde Arzt dies für unbedingt notwendig erachtet.

4.4 Warnhinweise

Aufgrund des Gehaltes an Natriumdisulfit kann es im Einzelfall, insbesondere bei Asthmatikern zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Brechreiz, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können. Diese Reaktionen können individuell sehr unterschiedlich verlaufen und auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Unter solchen Voraussetzungen sollte für ANTICHOLIUM® als Antidot bei Vergiftungen eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Bereithaltung eines Cortison-Präparates erfolgen. Bei der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva ist akuter Herzstillstand möglich, weshalb die Anwendung von ANTICHOLIUM® als Antidot bei dieser Indikation nur unterlaufender EKG-Monitor-Kontrolle erfolgen sollte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen Cholinesterasehemmern ist Vorsicht geboten, da eine Wirkungsverstärkung eintritt. Bei Vergiftung mit depolarisierenden Muskelrelaxantien vom Suxamethonium-Typ ist ANTICHOLIUM® kontraindiziert!

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
D-64625 Bensheim

ANTICHOLIUM®
2 mg/5 ml
Injektionslösung

4.6 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Bei Vergiftungen:

Bei Kleinkindern:

Beginn mit einer niedrigen Dosis von 0,5 mg Physostigminsali­cy­lat i.v. oder i.m., Wiederholung dieser Dosis alle 5 Minuten bis zur-Gesamtdosis von 2 mg, solange die toxischen, anticholinergen Symptome weiterbestehen und keine cholinergen Symptome auftreten.

Bei Erwachsenen:

Initial 0,04 mg/kg KG (2 mg) Physostigminsali­cy­lat langsam i.v. oder i.m. und 1-4 mg alle 20 Minuten nachspritzen. Wiederho­lung der Vollwirkdosis, wenn die Vergiftungssymptome wieder auf-treten, eventuell auch in Form einer Dauertropfinfusion.

Zur Behandlung von postopera-tiven Aufwachstörungen:

Physostigmin wird mit einer Dosis von 0,04 mg/kg KG langsam intra-venös (ca. 1 mg/min) injiziert, die maximale Einzeldosis liegt bei 2 mg. Nachinjektionen können bei unzureichender Wirksamkeit nach frühestens 5 bis 20 min. erfolgen, wenn die Wirkung der Erstinjektion ausreichend beurteilt werden kann.

4.7 Art der Anwendung

Intravenös, intramuskulär oder als Kurzinfusion in 50 ml physiologi-scher Kochsalzlösung über 10-15 Minuten. Als allgemeines Kriterium einer ausreichenden Physostigmin-Dosierung gilt die erkennbare Rückgewinnung der geistigen Fähigkeiten und Ansprechbarkeit (z.B. Namen, Adresse, Datum nennen).

4.8 Überdosierung

Gabe von Atropin i.v. bis zur Normalisierung der Symptome. In der Regel die halbe Menge der verabreichten Dosis von Physos-tigminsali­cy­lat. Bei Vergiftungen sind Maßnahmen zur Resorptions-verhinderung (wie Magenspülung, Gabe von medizinischer Kohle, (Laxantiengabe) unverzüglich einzuleiten.

4.9 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Bei Vergiftungen sind Maßnahmen zur Resorptionsverhinderung wie Magenspülung, Gabe von medizi-nischer Kohle und Laxantien un-verzüglich einzuleiten.

Bei einer Überdosierung von ANTICHOLIUM® kann es zu Bradykardie, Speichelfluß, Erbre-chen, tonisch-klonisch generalisier-tem Krampfanfall kommen. Die Patienten sollten zur besseren Beobachtung unter EKG-Kontrolle sein.

4.10 Nebenwirkungen

Übelkeit, Erbrechen, Veränderun-gen der Herzfrequenz (sowohl Brady- als auch Tachycardie), sinuatrieller Block, Hypotension, gesteigerter Speichelfluss, Schwitzen. Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) kann in seltenen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchiospasmen hervorrufen.

4.11 Meldungen von Nebenwirkungen

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem:

Bundesinstitut für

Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen mel-den, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwir-kungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

5. Pharmakologische, pharma-kodynamische und pharmakoki-netische Eigenschaften, Toxikologie

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Indirektes Parasympathomimeti-kum

ATC-Code: S01EB05

5.2 Pharmakologische Eigenschaften

Physostigmin ist von seiner chemi-schen Struktur her wie alle medizi-nisch eingesetzten Cholinestera-sehemmer ein Carbamat. Es äh-nelt im Aufbau den Substanzen Neostigmin und Pyridostigmin, weist aber im Gegensatz zu diesen anstelle eines quaternären ein ter-tiäres Stickstoffatom auf. Physostigmin ist ein reversibler Blocker der Acetylcholinesterase. Physostigmin verzögert als Acetylcholinesterasehemmer den Abbau des Acetylcholins und wirkt durch die Erhöhung der Acetylcho-linkonzentration am Rezeptor indirekt parasympatikomimetisch. Physostigmin kann im Gegensatz zu den quaternären Aminen die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im ZNS seine Wirkung entfalten. Die (auch therapeutisch ge-nutzte) Hauptwirkung von Physos-tigminsali­cy­lat besteht in einer zeit-lich begrenzten Hemmung der Cholinesterase, was zur vermehr-ten Bereitstellung von Acetylcholin führt. In vitro hemmt Physostigmin die Cholinesterase im Rattengehirn noch in einer Verdünnung von $1,2 \times 10^{-7}$ g (50%).

5.3 Pharmakodynamik

Physostigmin wird sowohl intesti-nal wie auch nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gut und rasch resorbiert. Ebenso kann die Resorption über die Nasen-schleimhaut nach lokaler Anwen-dung am Auge zu einer klinisch wirksamen systemischen Aufnahme führen. Der Abbau des Physostigmins erfolgt teils durch Hydrolyse, teils enzymatisch. Die Hydrolyse führt zu Metaboliten, die

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
D-64625 Bensheim

ANTICHOLIUM®
2 mg/5 ml
Injektionslösung

Ausscheidung erfolgt in glukoronidierter oder sulfatierter Form vorwiegend über den Urin (ca.80%), zum geringen Teil auch mit den Faeces (ca. 5 %). Die Ausscheidung von Physostigmin ist nach 24 Stunden abgeschlossen. Dosen, die im Abstand von 60 bis 90 Minuten verabreicht werden, führen zu keiner Kumulation. Die Verteilung erfolgt wegen der Struktur eines teritären Amins unter dem Aspekt der Lipophilie, also mit guter Passagefähigkeit durch die Blut-Hirnschranke. Das ist von besonderer Bedeutung für die Indikationen des Physostigmins, das aus diesem Grunde weit überwiegend in Situationen eingesetzt wird, in denen die Hemmung der zentralnervösen Acetylcholinesterase erforderlich ist. Wegen der Lipophilie und der erhöhten Affinität des Physostigmins zum zentralnervösen Enzym sind zur Erzielung dieses Effektes Dosierungen ausreichend, bei denen die peripheren Wirkungen des Physostigmins fast vollständig in den Hintergrund treten. Der Physostigmin-Metabolit Eserolin besitzt eine analgetische Wirkung, die sich nicht mit Naloxone oder Atropin aufheben lässt. Eserolin bewirkt über zentrale Beeinflussung der peripheren Adrenalinfreisetzung aus der Nebenniere eine Herz- und Kreislaufstimulierende Wirkung, welche die peripheren vagalen Effekte überwiegt, so dass statt Bradykardie zumeist ein Pulsanstieg zu beobachten ist. Nach i.v.-Applikation tritt die Wirkung des Physostigmins bereits nach wenigen Minuten ein. Für eine Antagonisierung von anticholinergen Effekten ist eine Physostigmin Plasmakonzentration von 3 bis 5 ng/L notwendig. Die Wirkung hält dabei für etwa 20 Minuten ausgeprägt an und klingt bis zur 30. bis 40. Minute fast vollständig ab.

5.4 Pharmakokinetik

Die Eliminationshalbwertszeiten von Physostigmin nach intravenöser Applikation liegen beim Tier zwischen 20-30 Minuten, bei Menschen zwischen 18 und 30 Minuten. Das steht im Einklang mit

den klinischen Erfahrungen am Menschen, mit einer ausgeprägten Wirkung für etwa 20 Minuten und einem Abklingen der Wirkung ab der 30. bis 40. Minute. Die Clearance liegt bei Menschen zwischen 1,5 und 5,7 L/min.

5.5 Toxikologische Eigenschaften

In Untersuchungen zur Toxizität bei einmaliger Gabe lag die mittlere letale Dosis bei intramuskulärer Gabe bei der Ratte bei 1,28 mg/kg KG, beim Kaninchen bei 1,57 mg/kg KG. Bei intravenöser Gabe wurde eine mittlere letale Dosis bei der Maus von 310 µg/kg KG und beim Kaninchen von 910 µg/kg KG ermittelt. Der Tod trat durch Atemstillstand bei Bewusstlosigkeit ein. Bei Infusion von 0,24 mg/kg KG/h über 7 Tage beim Meerschweinchen wurden transients Tremor, Abnahme von Körpergewicht und Körpertemperatur sowie Tod von 50% der Versuchstiere beobachtet. Bakterielle Tests ergaben keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften. Weitere Untersuchungen auf ein mutagenes Potential liegen nicht vor. Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Reproduktionstoxikologische Studien wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

2,5 mg Natriummetabisulfit (Ph. Eur., entspricht max. 1,7 mg SO₂), Natriumedetat (Ph. Eur.)
Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis: 3 Jahre
Die Infusionslösung ist nach der Zubereitung sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25°C vor Licht geschützt im Umkarton aufbewahren.

6.5 Darreichungsformen und Packungsgrößen

Injektionslösung oder Infusionslösung
Packung mit 1 Ampulle zu 5 ml.
Packung mit 5 Ampullen zu 5 ml

7. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

8. Inhaber der Zulassung Pharmazeutischer Unternehmer

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim
Telefon: 06251 1083-0
Telefax: 06251 1083-146
E-Mail: info@koehler-chemie.de
www.koehler-chemie.de

8. Zulassungsnummer

6073341.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung oder der Verlängerung der Zulassung

28. November 2005

10. Stand der Information:

August 2015

Nach Ablauf des Verfalldatums soll das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!