

Gebrauchs- und Fachinformation

ANTICHOLIUM®

2 mg, Injektionslösung, zur i.v. Anwendung

Wirkstoff: Physostigminsälicylat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ANTICHOLIUM® und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ANTICHOLIUM® beachten?
3. Wie ist ANTICHOLIUM® anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ANTICHOLIUM® aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ANTICHOLIUM® und wofür wird es angewendet?

Indirektes Parasympathomimetikum

Der Wirkstoff von ANTICHOLIUM®, Physostigmin, verzögert als Hemmstoff des Enzyms Acetylcholinesterase den Abbau des Botenstoffes Acetylcholin. Dadurch wird die Konzentration von Acetylcholin erhöht, was zu einer Steigerung der Aktivität des Parasympathikus führt.

ANTICHOLIUM® wird angewendet:

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

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ANTICHOLIUM® beachten?

ANTICHOLIUM® darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Physostigminsälicylat (Ph. Eur.) oder einem der sonstigen in Abschnitt 6 genannten Bestandteile.
- Asthma bronchiale.
- Geschwüren, die mit Gewebsauflösungen verbunden sind (Gangrän).
- koronaren Herzerkrankungen.

- Verstopfung (mechanischer Obstipation).
- mechanischer Harnsperre.
- Einer vererbten Form des Muskelschwundes (Dystrophia myotonica).
- Inaktivierung von Nerven- und Muskelzellen nach Gabe von Medikamenten zur Entspannung der Muskulatur (Depolarisationsblock nach depolarisierenden Muskelrelaxantien).
- Vergiftung (Intoxikationen) durch "irreversibel wirkende" Cholinesterasehemmer (Arzneimittel für Demenz).
- geschlossenen Schädel-Hirn-Traumen.
- Darmverschluss.
- bei Krämpfen in den ableitenden Harnwegen.
- Vergiftungen mit Phosphorsäureestern oder Barbituraten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor bei Ihnen ANTICHOLIUM® angewendet wird, wenn Sie an Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), verlangsamter Herzfrequenz (Bradykardie), AV-Reizleitungsstörungen, Morbus Parkinson oder Colitis ulcerosa leiden.

Nach der Verabreichung dieses Arzneimittels können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Diese Reaktionen können von Person zu Person sehr unterschiedlich sein und können auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Es wird empfohlen, Notfallmedikamente und medizinische Hilfsmittel bereitzuhalten. Je nach Nutzen-Risiko-Bewertung sollte Einstellung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Bei der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva ist akuter Herzstillstand möglich, weshalb die Anwendung von ANTICHOLIUM® als Antidot bei dieser Indikation nur unter laufender EKG-Monitor-Kontrolle erfolgen sollte.

Anwendung von ANTICHOLIUM® zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen Cholinesterasehemmern (z.B. Mittel gegen Demenz) ist Vorsicht geboten, da eine Wirkungsverstärkung eintritt.

Bei Vergiftung mit depolarisierenden Muskelrelaxantien vom Suxamethonium-Typ ist ANTICHOLIUM® kontraindiziert!

Schwangerschaft und Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

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.

Fortpflanzungsfähigkeit

Reproduktionstoxikologische Studien wurden nicht durchgeführt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

ANTICHOLIUM® hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit bzw. auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist ANTICHOLIUM® anzuwenden?

Anwendung bei Erwachsenen:

Bei Vergiftungen:

Bei Erwachsenen: Initial 0,04 mg/kg KG (2 mg) Physostigminsali­cylat langsam i.v. und 1-4 mg (je nach Körpergewicht) alle 20 Minuten nachspritzen. Wiederholung der Vollwirkdosis, wenn die Vergiftungssymptome wieder auftreten, eventuell auch in Form einer Dauertropfinfusion.

Zur Behandlung von postoperativen Aufwachstörungen:

Physostigmin wird mit einer Dosis von 0,04 mg/kg KG langsam intravenös (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.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Bei Vergiftungen:

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

Art der Anwendung

Intravenös langsam, oder als Kurzinfusion in 50 ml physiologischer 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).

Wenn eine größere Menge von ANTICHOLIUM® angewendet wurde

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

Hinweis für den Arzt: Informationen zur Überdosierung und Sofortmaßnahmen finden Sie am Ende der Gebrauchsinformation.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Systemorganklasse	Häufigkeit unbekannte
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen
Endokrine Erkrankungen	Speichelfluss
Herzerkrankungen	Veränderungen der Herzfrequenz (sowohl Brady- als auch Tachykardie), sinuatrieller Block
Gefäßerkrankungen	Niedriger Blutdruck (Hypotension)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Verkrampfungen der Atemwege (Bronchospasmen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen

Meldungen von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

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 melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ANTICHOLIUM® aufzubewahren?

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

Im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

Die Infusionslösung ist nach der Zubereitung sofort zu verwenden.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton bzw. dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ANTICHOLIUM® enthält:

Der Wirkstoff ist: Physostigminsalicylat

1 Ampulle zu 5 ml enthält: 2,0 mg Physostigminsalicylat

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung, Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

Wie ANTICHOLIUM® aussieht und Inhalt der Packung:

Anticholium® ist eine klare, farblose bis schwach rötliche Lösung in Glasampullen.

Packung mit 1 Ampulle zu 5 ml.

Packung mit 5 Ampullen zu 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

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

Zulassungsnummer

6073341.00.00

Datum der Erteilung der Zulassung oder der Verlängerung der Zulassung

28. November 2005

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im März 2022.

Verschreibungsstatus

Verschreibungspflichtig

Die folgenden Informationen sind für den Arzt bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Bei Vergiftungen sind Maßnahmen zur Resorptionsverhinderung wie Magenspülung, Gabe von medizinischer Kohle und Laxantien unverzüglich einzuleiten.

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

Pharmakologische, pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften, Toxikologie

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Indirektes Parasympathomimetikum

ATC-Code: V03AB19

Pharmakologische Eigenschaften

Physostigmin ist von seiner chemischen Struktur her wie alle medizinisch eingesetzten Cholinesterasehemmer ein Carbamat. Es ähnelt im Aufbau den Substanzen Neostigmin und Pyridostigmin, weist aber im Gegensatz zu diesen anstelle eines quaternären ein tertiäres Stickstoffatom auf. Physostigmin ist ein reversibler Blocker der Acetylcholinesterase. Physostigmin verzögert als Acetylcholinesterasehemmer den Abbau des Acetylcholins und wirkt durch die Erhöhung der AcetylcholinKonzentration am Rezeptor indirekt parasymphatomimetisch. Physostigmin kann im Gegensatz zu den quaternären Aminen die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im ZNS seine Wirkung entfalten. Die (auch therapeutisch genutzte) Hauptwirkung von Physostigminsalicylat besteht in einer zeitlich begrenzten Hemmung der Cholinesterase, was zur vermehrten Bereitstellung von Acetylcholin führt.

In vitro hemmt Physostigmin die Cholinesterase im Rattengehirn noch in einer Verdünnung von $1,2 \times 10^{-7}$ g (50%).

Pharmakodynamik

Physostigmin wird sowohl intestinal wie auch nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gut und rasch resorbiert. Ebenso kann die Resorption über die Nasenschleimhaut nach lokaler Anwendung 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 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 tertiären Amins unter dem Aspekt der Lipophilie, also mit guter Passagefähigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke. 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 Naloxon 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.

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.

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 transienter 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.