

塩酸ピロカルピン (サラジェン錠 5 mg) に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、キッセイ薬品工業株式会社にあります。また、本情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

なお、臨床試験における試験番号、症例番号、並びに投薬日については、新薬承認情報提供時に置き換えをしております。

キッセイ薬品工業株式会社

承認申請当初，本剤の有効成分の日本薬局方日本名は，「塩酸ピロカルピン」であったが，審査中に「第十五改正日本薬局方の制定等について」（平成 18 年 3 月 31 日付薬食発第 0331005 号厚生労働省医薬食品局長通知）が発出され，「ピロカルピン塩酸塩」となった。そのため，当該資料の CTD モジュール 1.8「添付文書（案）」では有効成分の名称を「ピロカルピン塩酸塩」と標記した。その他の資料については，承認申請当初の「塩酸ピロカルピン」と標記している。

また，同様に CTD モジュール 1.8「添付文書（案）」に示している添加物等についても，第十五改正日本薬局方に示された名称で標記した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 シェーグレン症候群による口腔乾燥症及びその治療について

シェーグレン症候群は唾液腺や涙腺などの外分泌腺のリンパ球浸潤を主体とし、その発症と進展には遺伝的素因、免疫異常、未知の環境因子などが複雑に関与しているとされているが、その詳細は十分に解明されていない。シェーグレン症候群患者における特徴的な臨床症状としては、唾液腺や涙腺の機能低下に基づく口腔乾燥症と眼球乾燥症があり、これらの乾燥症状のため患者は常に不快な状態にあり、口腔乾燥による会話障害、食物の咀嚼・嚥下困難、不眠などのため、患者の QOL は大きく低下している。また、口腔内の乾燥状態が続くことで口内炎、歯肉炎、口腔カンジダ症などを発現することもある。シェーグレン症候群の患者にとって乾燥症状による苦痛は大きく、これによる身体的及び精神的な問題は深刻であり、乾燥症状を緩和して患者の苦痛を取り除くことは臨床的に重要な課題である。

シェーグレン症候群の口腔乾燥症に対する治療は対症療法が主体であり、頻回の飲水や含嗽及び人工唾液（サリベート[®]）を使用するなどの補助療法、並びに麦門冬湯などの漢方製剤、アネトールトリチオン（フェルビテン[®]）及び塩酸セビメリン（エボザック[®]、サリグレン[®]）などによる薬物療法が行われている。しかしながら、補助療法は口腔内を一時的に潤すのみであり、また薬物療法においても、漢方製剤及びアネトールトリチオンは自覚症状及び他覚所見に対する十分な改善効果は期待できない。

一方、塩酸セビメリンは唾液腺細胞上に分布するムスカリン M₃ 受容体を刺激して唾液分泌促進作用を示す副交感神経刺激薬であり、「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」に対する臨床的な有用性が確認され¹⁾、2001 年 6 月に本邦で承認されている。現在、塩酸セビメリンはシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状に対する標準的な治療薬として使用されているが、副作用は低率でなく、特に嘔気・嘔吐には対策が必要との報告もある²⁾。

1.5.2 起原又は発見の経緯

ピロカルピンは南米植物である *Pilocarpus jaborandi* あるいは *Pilocarpus microphyllus* の葉に存在するアルカロイドであり、主にムスカリン受容体刺激作用を示す副交感神経刺激薬であり、本薬を主成分とした点眼薬は緑内障の治療薬として古くから使用されている。塩酸ピロカルピンの経口剤である KSS-694 は、米国の MGI Pharma 社が開発に着手し、「頭頸部癌に対する放射線治療によって引き起こされる唾液腺分泌機能低下による口腔乾燥症の諸症状の改善」に対する臨床的な有用性が実証され、1994 年に米国で承認された³⁾⁻⁵⁾。さらに、「シェーグレン症候群患者における口腔乾燥症の諸症状の改善」に対する有用性が実証され、1998 年に米国で承認された⁶⁾。2007 年 5 月現在、海外において KSS-694 は「頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症」の効能で 27 カ国、また、「シェーグレン症候群における口腔乾燥症」の効能で 23 カ国で承認されており、口腔乾燥症治療薬として世界各国で汎用されている。なお、本邦においては、キッセイ薬品工業株式会社が開発を行い、2005 年 7 月に「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」の効能が承認されている。

1.5.3 開発の経緯

KSS-694 のシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症に対する開発の経緯を表 1.5-1 に示した。

非臨床試験として、薬理試験を 20 年 月、薬物動態試験を 20 年 月より開始した。また、臨床試験として、第 II 相用量反応試験を 20 年 月、第 III 相検証試験を 20 年 月、長期投与試験を 20 年 月より開始した。なお、臨床開発の経緯の詳細は 2.5.1 に示した。

臨床試験の結果、KSS-694 のシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症に対する有用性が実証されたことから、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った。

表 1.5-1 KSS-694（シェーグレン症候群）開発の経緯

		試験項目	
薬理試験	効力を裏付ける試験		
	副次的薬理試験		
薬物動態試験	分析法及びバリデーション		
	吸収		
臨床試験	有効性及び安全性試験	第 II 相用量反応試験 (KSS-SJS-201)	
		第 III 相検証試験 (KSS2301)	
		長期投与試験 (KSS2302)	
頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症 承認取得			

参考文献

- 1) 市川陽一，柏崎禎夫，原まさ子，鳥飼勝隆，近藤啓文，宮脇昌二 他．シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対する SNI-2011 とプラセボとの二重盲検法比較試験－第 III 相比較試験－．診療と新薬 2001; 38: 349-68.
- 2) 岩渕博史．シェーグレン症候群症例の口腔乾燥症に対する塩酸セビメリンの使用経験～効果と副作用対策～．医薬ジャーナル 2003, 39: 2125-8.
- 3) Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, David NG, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. New Engl J Med 1993; 329: 390-5.
- 4) LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. J Clin Oncol 1993;11: 1124-31
- 5) Jacobs CD, Pas MVD , A multicenter maintenance study of oral pilocarpine tablets for radiation-induced xerostomia. Oncology. 1996;10(suppl.3): 16-20
- 6) Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, Leveque FG, Salisbury PL, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with sjögren syndrome. Arch Intern Med 1999; 159: 174-81.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本薬は、1994年3月「頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症」、1998年2月「シェーグレン症候群における口腔乾燥症」の効能がいずれも米国で承認され、2007年5月現在、海外においては「頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症」の効能で27カ国、「シェーグレン症候群における口腔乾燥症」の効能では23カ国で承認されている。

外国における許可年月日を表 1.6-1に、主要国における使用状況を表 1.6-2にそれぞれ示した。

表 1.6-1 外国における許可年月日（2007年5月現在）

国名	頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症	シェーグレン症候群における口腔乾燥症
米国	1994年3月22日	1998年2月11日
英国 ^{b)}	1995年2月21日	1999年11月18日
ドイツ ^{a), b)}	1997年7月7日	2000年1月25日
フランス	1995年12月14日	2003年12月1日
オーストリア ^{a), b)}	1997年11月10日	2000年2月24日
ベルギー ^{a), b)}	1999年5月31日	2000年9月4日
フィンランド ^{a), b)}	1998年11月23日	2000年12月15日
イタリア ^{a), b)}	1997年7月24日	2000年3月21日
ルクセンブルグ ^{a), b)}	1997年9月17日	1999年11月18日
オランダ ^{a), b)}	1997年4月18日	1999年11月11日
ポルトガル ^{a), b)}	1997年11月28日	1999年11月18日
スペイン ^{a), b)}	1997年10月15日	1999年11月18日
スウェーデン ^{a), b)}	1997年4月25日	2000年1月14日
チェコ	1996年10月9日	—
ギリシャ	1995年11月7日	—
ハンガリー ^{b)}	1997年2月19日	1999年10月11日
アイルランド ^{b)}	1995年10月16日	1999年11月3日
ポーランド	1999年2月19日	—
スロバキア	1999年7月26日	—
カナダ ^{b)}	1997年1月8日	1997年7月28日
コロンビア ^{b)}	2001年7月17日	2001年7月17日
香港	2003年12月3日	2003年12月3日
イスラエル ^{b)}	1996年7月1日	1996年7月1日
韓国 ^{b)}	1998年2月26日	1999年5月7日
シンガポール	2001年9月28日	2001年9月28日
台湾	2002年9月12日	2002年9月12日
タイ	2004年8月18日	2004年8月18日

a) 英国の承認結果を受け入れ、承認した国

b) シェーグレン症候群における口腔乾燥症及び眼球乾燥症の効能を有する国

表 1.6-2 主要国における使用状況（2007 年 5 月現在）

国名	販売名	剤型及び含量	効能・効果
米国 ^{a)}	SALAGEN	錠剤 5 及び 7.5 mg	<ul style="list-style-type: none"> ・頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症 ・シェーグレン症候群における口腔乾燥症
英国 ^{a)}	SALAGEN	錠剤 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> ・頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症 ・シェーグレン症候群における口腔乾燥症及び眼球乾燥症
ドイツ	SALAGEN	錠剤 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> ・頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症 ・シェーグレン症候群における口腔乾燥症及び眼球乾燥症
フランス	SALAGEN	錠剤 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> ・頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症 ・シェーグレン症候群における口腔乾燥症

a) 用法・用量を含む添付文書の要約を 1.6.2 に示した。

1.6.2 代表的な添付文書

本薬の代表的な添付文書として、米国及び英国における添付文書及び和文要約を添付した。
 なお、添付文書中の有害事象名は医薬品副作用用語集 1996 を基に和訳した。

海外添付文書（米国）の和文要約

1. 国名

米国

2. 販売名

サラジェン[®]錠

3. 会社名

MGI Pharma, INC.

4. 組成

5 mg の塩酸ピロカルピンを含有する白色・円形のフィルムコート錠であり、滑沢剤などの不活性物質を含む。

7.5 mg の塩酸ピロカルピンを含有する青色・円形のフィルムコート錠であり、滑沢剤などの不活性物質を含む。

5. 効能・効果

- 1) 頭頸部癌に対する放射線療法によって引き起こされる唾液分泌腺機能低下による口腔乾燥症の諸症状の改善
- 2) シェーグレン症候群患者における口腔乾燥症の諸症状の改善

6. 用法・用量

適応に関わらず、中等度の肝機能低下者における初回用量は1回5 mg、1日2回投与とし、その後治療反応及び忍容性に応じて用量を調整する。軽度の肝機能低下者には減量を必要としない。また、高度の肝機能低下者への使用は推奨されない。必要に応じて、肝機能低下の軽度、中等度及び高度の定義については、「9. 使用上の注意」の「9.2 肝機能低下」の項を参照すること。

1) 頭頸部癌患者

治療開始時に推奨される投与量は1回5 mgの1日3回投与とするが、治療反応と忍容性に応じて用量を調整する。通常の用量範囲は1日15～30 mgまでとし、1回10 mgを超えないこととする。初期の改善が認められても、本剤による有益な効果が得られるかどうかを評価するためには、本剤による治療は少なくとも12週間継続する必要があると思われる。最も多くみられる有害事象の発現頻度は増量と共に高まることから、維持療法には、本剤の忍容性のある最小有効量を用いる。

2) シェーグレン症候群患者

推奨される投与量は1回5 mgの1日4回投与とする。効果は使用後6週間までに得られる。

7. 禁忌

難治性の気管支喘息患者、ピロカルピンに対して過敏症の既往歴のある患者並びに急性虹彩

炎及び狭隅角緑内障などの縮瞳が好ましくない患者。

8. 慎重投与

8.1 心血管系の疾患

重大な心血管系の疾患を有する患者は、ピロカルピンによって惹起される血行動態又は心リズムの一過性の変化に対応できない可能性がある。急性の閉塞隅角緑内障治療に対する高用量の点眼投与により、ピロカルピンの作用と合併した肺水腫が報告されている。重大な心血管系の疾患を有する患者に投与する際は、医師の管理下で注意深く投与すること。

8.2 眼科

特に夜間、水晶体置換患者において、ピロカルピン点眼薬が、視力低下を引き起こす可能性がある霧視や深径覚の障害をもたらすことが報告されている。よって、夜間の自動車運転や減光下での危険な仕事を行う場合は注意するよう指導すること。

8.3 肺疾患

ピロカルピンは気道抵抗や気管支平滑筋の緊張の増大及び気管支分泌の増加をもたらすことが報告されていることから、薬物治療を必要とする気管支喘息、慢性気管支炎又は慢性閉塞性肺疾患を合併する患者は、医師の管理下で注意深く投与すること。

9. 使用上の注意

9.1 一般的注意

ピロカルピンが有する副交感神経刺激様作用の増強により、頭痛、視覚障害、流涙、発汗、息苦しさ、胃腸の攣縮、悪心、嘔吐、下痢、房室ブロック、頻脈、徐脈、低血圧、高血圧、ショック状態、精神錯乱、心不整脈、振戦が発現する可能性がある。

ピロカルピンによる用量依存的な心血管系への薬理作用としては、低血圧、高血圧、頻脈、徐脈がある。

胆石症又は胆道疾患を有するか、又は疑いのある患者は、本剤が胆嚢又は胆道平滑筋を収縮させ、胆嚢炎、胆管炎及び胆管閉塞の合併症を悪化させる可能性があることから、慎重に投与すること。

腎結石患者において、尿管平滑筋の緊張を高める可能性があり、理論的に腎仙痛（尿管反射）を引き起こす可能性がある。

コリン作動薬は、用量依存的に中枢神経系に作用する可能性があるため、認知障害又は精神障害のある患者に使用する場合にはこれを考慮すること。

9.2 肝機能低下

中等度の肝機能低下で血漿クリアランスの低下が観察されたことから、当該患者における初回用量は1回5 mg、1日2回投与とし、その後治療反応及び忍容性に応じて用量を調整する。軽度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：5-6）では減量を必要としない。高度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：10-15）での薬物動態試験はこれまでに実施されていないので、当該患者への使用は推奨されない。

表 9-1 肝機能低下における Child-Pugh スコア

項目	Child-Pugh スコアの点数		
	1	2	3
脳障害 (グレード ^{a)})	—	1 又は 2	3 又は 4
腹水	なし	軽度	中等度
ビリルビン (mg/100 mL)	1-2	2-3	>3
アルブミン (g/100 mL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
プロトロンビン時間 (延長・秒)	1-4	4-6	>6
原発性胆汁性肝硬変患者： ビリルビン (mg/100 mL)	1-4	4-10	>10

a) Trey, Burns 及び Saunders (1966) によるグレード

9.3 患者への情報

ピロカルピンは、特に夜間において視力障害をおこす可能性があり、安全運転能力が損なわれるおそれがあることを患者に周知徹底すること。

本剤の投与期間中、患者が過度に発汗し、かつ十分な水分補給ができない場合には、脱水症状を引き起こす可能性があるため、医師に相談させること。

9.4 薬物相互作用

β-アドレナリン遮断薬を投与している患者には、伝導障害の可能性のあることから、ピロカルピンは慎重に投与すべきである。副交感神経刺激薬と共に投与した場合、ピロカルピンの相加的な薬理作用が発現することが予想される。また、抗コリン作用のある薬剤と同時に処方された場合、ピロカルピンはこれらの薬剤の抗コリン作用に拮抗する可能性があることから、併用薬の治療効果として抗コリン作用（アトロピン、吸入イプラトロピウム）を期待する場合は、これらの拮抗作用を考慮すべきである。

正式な薬物相互作用に関する試験は行われていないが、シェーグレン症候群患者を対象とした二つの試験のいずれか又は両試験において、全患者の少なくとも 10%に以下の併用薬が使用されている。

アセチルサリチル酸、人工涙液、カルシウム、抱合卵胞ホルモン類、硫酸ヒドロクロキソ、イブプロフェン、レボチロキシシンナトリウム、酢酸メドロキシプロゲステロン、メトトレキサート、総合ビタミン剤、ナプロキセン、オメプラゾール、パラセタモール、プレドニゾン

9.5 がん原性、変異原性及び受精障害の有無

長期の経口投与によるがん原性試験が、CD-1 マウス及び Sprague-Dawley ラットを用いて実施されたが、マウスではいずれの用量（臨床の最大曝露量の約 50 倍以上に相当する 30 mg/kg/日までの用量）においても腫瘍を誘発しなかった。ラットに対して、臨床の最大曝露量の約 100 倍以上に相当する 18 mg/kg/日を投与した結果、雌雄ともに良性の褐色細胞腫の発現が有意に増加し、雌では肝細胞腺腫の発現が有意に増加した。これらの腫瘍形成は、添付文書で規定されている最大曝露量から大きく離れた用量でのみ観察されたものであり、臨床使用とは関係しないものと思われる。

ピロカルピンが遺伝毒性をもたらす証拠は、以下に示す一連の実験結果から得られていない。

1) サルモネラ菌と大腸菌を用いた復帰突然変異試験

- 2) チャイニーズハムスター卵巢細胞株を用いた *in vitro* での染色体異常試験
- 3) マウスを用いた *in vivo* での染色体異常試験（小核試験）
- 4) ラットの初代培養肝細胞を用いた DNA 損傷試験（不定期 DNA 合成試験）

雄雌ラットに、臨床の最大曝露量の約 100 倍以上に相当する 18 mg/kg/日を経口投与した結果、受精能と精子運動の低下及び形態的に異常な精子の出現を含む生殖機能障害が認められている。受精能の低下が雄に対する作用か、雌に対する作用か、あるいは両方に対する作用かどうかは明らかでない。イヌにピロカルピン 3 mg/kg/日（体表面積で換算して、最大推奨用量の約 3 倍）を 6 ヶ月間投与した結果、精子生成の障害が認められている。これらの実験から得られたデータより、ピロカルピンが男女の受精能を障害する可能性がある。

挙児を希望する患者は、ピロカルピンの有益性が受精能障害の危険性を上回る場合のみ使用すべきである。

9.6 催奇形性：Pregnancy Category C

妊娠ラットにピロカルピンを 90 mg/kg/日（体表面積で換算して、50 kg の患者に対する最大推奨用量の約 26 倍）投与した場合、胎仔の平均体重の減少と骨格異常の発生頻度が増加したが、これらの作用は母体に対する毒性の二次的なものであると考えられる。別の試験では、妊娠中及び授乳中の雌ラットにピロカルピンを 36 mg/kg/日（体表面積で換算して、50 kg の患者に対する最大推奨用量の約 10 倍）経口投与した結果、死産の頻度が増加し、新生児の生存率の低下と平均体重の減少が 18 mg/kg/日（体表面積で換算して、50 kg の患者に対する最大推奨用量の約 5 倍）以上の投与量で認められた。妊婦を対象とした適切かつ十分にコントロールされた臨床試験は実施されていない。妊娠期間中は、ピロカルピンの有益性が胎児に対する危険性を上回る場合のみ使用すべきである。

9.7 授乳中の女性への投与

ピロカルピンがヒト母乳中へ移行するかどうかは知られていないが、多くの薬剤が母乳中へ移行することが知られており、本剤が授乳中の乳幼児に対して重篤な副作用を示す可能性があることから、母体への治療上の重要性を考慮に入れて、授乳を中止するか、薬剤投与を中止するかを決定すべきである。

9.8 小児への投与

小児に対する安全性と有効性は確立していない。

9.9 高齢者への投与

1) 頭頸部癌患者

プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、患者の平均年齢は 58 歳（19～80 歳）であり、これらの患者のうち、97/369 例（ピロカルピン投与は 61/217 例）が 65 歳を超えた患者であった。健康志願者における試験では、15/150 例が 65 歳を超えた患者であった。患者及び健康人において、65 歳を超えた被験者と 65 歳以下の被験者での副作用の発現頻度は同程度であった。15 例の高齢志願者（女性 5 例、男性 10 例）による試験では、女性の C_{max} と AUC は男性に比較して高かった。

2) シェーグレン症候群患者

プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、患者の平均年齢は約 55 歳（21～85 歳）であり、65 歳を超えた患者と 65 歳以下の患者での副作用の発現頻度は頻尿、下痢及びめまいが明らかに高齢者で多い傾向にあったことを除いて同程度であった。

9.10 副作用

1) 頭頸部癌患者

2 つの二重盲検比較試験において、217 例の患者にピロカルピンが投与され、その内訳は男性が 68%、女性が 32%、人種の分布はコーカシアンが 91%、アフリカ系が 8%、その他が 1%、平均年齢は約 58 歳で、50～64 歳が 51%で最も多く、65 歳以上が 33%、50 歳未満は 16%であった。

ピロカルピン投与に関連した頻度が高い有害事象（副作用）は、いずれもピロカルピンの薬理作用から予期されたものであった。

表 9-2 薬理作用から予期された有害事象（副作用）の発現率

有害事象	発現率 (%)		
	プラセボ (152 例)	サラジェン錠	
		5 mg 〔15 mg/日/分 3〕 (141 例)	10 mg 〔30 mg/日/分 3〕 (121 例)
発汗	9	29	68
悪心	4	6	15
鼻炎	7	5	14
下痢	5	4	7
さむけ	<1	3	15
潮紅	3	8	13
頻尿	7	9	12
めまい	4	5	12
無力症	3	6	12

さらに、表 9-2の有害事象以外に上記の 2 つの二重盲検比較試験において、1 日 15～30 mg の用量で、発現率 3%以上の有害事象として以下のものが報告されている。

表 9-3 有害事象の発現率（表 9-2以外で発現率 3%以上の有害事象）

有害事象	発現率 (%)	
	プラセボ (152 例)	サラジェン錠 〔15～30 mg/日/分 3〕 (212 例)
頭痛	8	11
消化不良	5	7
流涙	8	6
浮腫	4	5
腹痛	4	4
弱視	2	4
嘔吐	1	4
咽頭炎	8	3
高血圧	1	3

頭頸部癌患者への 1 日 7.5～30 mg の投与で、発現率 1～2%の有害事象として以下のものが

報告されている。

視覚異常，結膜炎，嚥下障害，鼻出血，筋痛，そう痒症，発疹，副鼻腔炎，頻脈，
味覚倒錯，振戦，音声変調

本剤投与患者でみられた発現率 1%未満のまれな有害事象は以下のとおりである。なお，本剤との関連は不明である。

表 9-4 有害事象（発現率 1%以下）

領域	事象名
全身障害	体臭，低体温，粘膜障害
心血管系	徐脈，ECG 異常，動悸，失神
消化器系	食欲不振，食欲亢進，食道炎，胃腸障害，舌疾患
血液	白血球減少症，リンパ節症
神経系	不安，錯乱，うつ病，異常な夢，運動過多，感覚鈍麻，神経過敏症， 錯感覚，言語障害，攣縮
呼吸器系	喀痰増加，喘鳴，あくび
皮膚	脂漏
感覚器	難聴，眼痛，緑内障
泌尿生殖器	排尿困難，不正出血（子宮），泌尿器障害

本剤の長期投与において，心血管系の疾患を合併している 2 人の患者で，「心筋梗塞」及び「失神」各 1 例がみられたが，本剤との関連はいずれも不明である。

2) シェーグレン症候群患者

二つの二重盲検比較試験において，376 例の患者にピロカルピンが投与され，その内訳は男性が 5%，女性が 95%，人種の分布はコーカシアンが 84%，アジア系が 9%，アフリカ系が 3% 及びその他が 4%であった。平均年齢は 55 歳で，大部分は 40～69 歳（70%）であり，70 歳以上が 16%，40 歳未満は 14%であった。これらの患者のうち，161/629 例（ピロカルピン投与は 89/376 例）が 65 歳を超えていたが，65 歳を超えた患者と 65 歳以下の患者での有害事象の発現頻度は「頻尿」，「下痢」，「めまい」が明らかに高齢者で多い傾向にあったことを除いて同程度であった。高齢者における「頻尿」及び「下痢」の発現頻度は，非高齢者の約 2 倍であり，「めまい」は高齢者の方が約 3 倍高かったが，これらの有害事象は重篤なものではなかった。プラセボを対照とした二つの二重盲検比較試験において，ピロカルピン投与に関連した最も多い有害事象（副作用）は「発汗」，「頻尿」，「さむけ」及び「潮紅」であり，最も多い本剤治療の中止理由は「発汗」であった。ピロカルピン投与に関連した有害事象（副作用）のうち，薬理作用から予期された有害事象を以下に示した。

表 9-5 薬理作用から予期された有害事象（副作用）の発現率

有害事象	発現率 (%)	
	プラセボ (253 例)	サラジェン錠 5 mg 〔20 mg/日/分 4〕 (255 例)
発汗	7	40
頻尿	4	10
悪心	9	9
潮紅	2	9
鼻炎	8	7
下痢	7	6
さむけ	2	4
唾液分泌亢進	0	3
無力症	2	2

さらに、表 9-5の有害事象以外に、1 日 20 mg の用量で実施された上記の二つの二重盲検比較試験において、発現率 3%以上の有害事象として以下のものが報告されている。

表 9-6 有害事象の発現率（表 9-5以外で発現率 3%以上の有害事象）

有害事象	発現率 (%)	
	プラセボ (253 例)	サラジェン錠 5 mg 〔20 mg/日/分 4〕 (255 例)
頭痛	19	13
インフルエンザ症候群	9	9
消化不良	7	7
めまい	7	6
疼痛	2	4
副鼻腔炎	5	4
腹痛	4	3
嘔吐	1	3
咽頭炎	5	2
発疹	3	2
感染	6	2

シェーグレン症候群患者への本剤の 1 日 20 mg の用量で、発現率 1～2%の有害事象として以下のものが報告されている。

事故による外傷、アレルギー反応、背部痛、霧視、便秘、咳嗽増加、浮腫、鼻出血、顔面浮腫、発熱、鼓腸放屁、舌炎、臨床検査異常（生化学的検査、血液学的検査、尿検査を含む）、筋肉痛、心悸亢進、そう痒症、傾眠、口内炎、頻脈、耳鳴、尿失禁、尿路感染、膣炎

シェーグレン症候群患者への本剤の 1 日 10～30 mg の用量で、発現率 1%未満のまれな有害事象として以下のものが報告されているが、本剤との関連は不明である。

表 9-7 有害事象（発現率 1%未満）

領域	事象名
全身障害	胸痛、嚢胞、死亡、モニリア症、頸部痛、頸部硬直、光線過敏性反応
心血管系	狭心症、不整脈、ECG 異常、高血圧、低血圧、頭蓋内出血、偏頭痛、心筋梗塞
消化器系	食欲不振、ビリルビン血症、胆石症、大腸炎、口内乾燥、おくび、胃炎、胃腸炎、胃腸障害、歯肉炎、肝炎、肝機能検査異常、メレナ、嘔気／嘔吐、膵炎、耳下腺腫大、唾液腺腫大、喀痰増加、味覚喪失、舌疾患、歯牙障害
血液	血尿、リンパ節症、血小板異常、血小板血症、血小板減少症、血栓症、白血球異常
代謝・栄養系	末梢性浮腫、低血糖症
骨筋系	関節痛、関節炎、骨疾患、特発性骨折、病的骨折、筋無力症、腱障害、腱鞘炎
神経系	失語症、錯乱、うつ病、異常な夢、感情不安定、運動過多、感覚鈍麻、不眠症、下腿痙攣、神経過敏症、錯感覚、異常思考、振戦
呼吸系	気管支炎、呼吸困難、しゃっくり、声門痙攣、喉頭炎、肺炎、ウイルス感染、音声変調
皮膚	脱毛症、接触性皮膚炎、皮膚乾燥、湿疹、結節性紅斑、剥脱性皮膚炎、単純疱疹、皮膚潰瘍、小水疱水疱性皮疹
感覚器	白内障、結膜炎、眼の乾燥、耳の障害、耳痛、眼の障害、眼出血、緑内障、流涙障害、網膜障害、味覚倒錯、視覚異常
泌尿生殖器	胸部痛、排尿困難、乳腺炎、月経過多、不正出血（子宮）、卵巣疾患、膿尿、卵管炎、尿道痛、尿意切迫、膣出血、膣モニリア症

ピロカルピンの点眼で報告されているまれな有害事象として以下のものがある。

房室ブロック、激越、毛様体充血、錯乱、妄想、うつ病、皮膚炎、中耳障害、眼瞼攣縮、悪性緑内障、虹彩嚢腫、黄斑円孔、ショック状態、幻視

9.11 過剰投与された場合の管理

ピロカルピンの致死的な過剰投与については、推定 100 mg 以上投与された 2 例の入院患者についての論文報告があり、100 mg がピロカルピンの致死量である可能性が考えられる。過剰投与時は、呼吸及び体循環の維持を目的として、アトロピン投与による中和及び補助療法（0.5～1.0 mg の皮下注又は静注）を行うべきである。高度な心血管系の抑制又は気管支収縮がみられる場合には、エピネフリン（0.3～1.0 mg の皮下注又は筋注）による処置も有用と思われる。なお、ピロカルピンが透析によって除去出来るかどうかは不明である。

10. 作成

2003 年 9 月

海外添付文書（英国）の和文要約

1. 国名

英国

2. 販売名

サラジェン[®]錠

3. 会社名

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd

4. 組成

塩酸ピロカルピン 5 mg を含有する白色・円形のフィルムコート錠

5. 効能・効果

- 1) 頭頸部癌に対する放射線療法によって引き起こされる唾液分泌腺機能低下による口腔乾燥症の諸症状の改善
- 2) シェーグレン症候群患者における口腔乾燥症及び眼球乾燥症の諸症状の改善

6. 用法・用量

1) 頭頸部癌患者

成人に対して治療開始時に推奨される投与量は、1回 5 mg 1 錠の 1 日 3 回投与である。錠剤は食中又は食直後に水とともに服用する。最終服薬は夕食とともに行う。最大の治療効果は通常 4～8 週後に得られる。1回 5 mg の 1 日 3 回投与により忍容性が認められ、4 週後においても十分な治療効果が認められない患者では、1 日量として最大 30 mg までの増量を考慮する。しかし、高用量の投与では、薬理作用に起因する副作用が増加するおそれがある。2～3 ヶ月間の投与により口腔乾燥症の改善が認められない場合は治療を中止すべきである。

2) シェーグレン症候群患者

成人に対して推奨される投与量は、1回 5 mg 1 錠の 1 日 4 回投与である。錠剤は毎食時及び就寝前に水とともに服用する。1回 5 mg の 1 日 4 回投与により忍容性が認められ、十分な治療効果が認められない患者では、1 日量として最大 30 mg までを分割投与する増量を考慮する。2～3 ヶ月間の投与により口腔乾燥症及び眼球乾燥症の改善が認められない場合は治療を中止すべきである。

3) 高齢者への投与

高齢者において用法・用量を変更する根拠はない。

4) 小児への投与

小児に対する安全性と有効性は確立していない。

5) 肝機能低下者への投与

中等度及び高度の肝硬変患者は、1 日用量を減らして治療を開始する。安全性及び忍容性により、通常の投与方法である 1回 5 mg の 1 日 3 回投与に徐々に増量する。

7. 禁忌

臨床的に重大なコントロール不良の心・腎疾患患者、気管支喘息患者及びコリン作動薬に対する危険を有する他の慢性疾患患者は禁忌とする。ピロカルピン又はその他賦形剤に対して過敏であることが知られている患者並びに急性虹彩炎などの縮瞳が好ましくない患者は禁忌とする。

8. 慎重投与

ピロカルピンは気管支喘息患者の気道抵抗を増大することが報告されている。また、重篤な心血管系の疾患を有する患者は、ピロカルピンによって惹起される血行動態又は房室リズムの一過性の変化に対応できない可能性がある。したがって、気管支喘息患者又は重篤な心血管系の疾患を有する患者に対しては、有益性が危険性を上回ると考えられる場合のみ、医師の管理下で投与すべきである。

本剤は以下の疾患又は合併症を有する患者では、注意深く投与すべきである。

- 慢性気管支炎又は/及び慢性閉塞性肺疾患の患者。これらの患者は気道抵抗が増大しており、気管支平滑筋の緊張の増大及び気管支分泌の増加により副作用を引き起こす可能性がある。
- 胆石症又は胆管疾患を有する、あるいは疑いのある患者。本剤が胆嚢又は胆道平滑筋を収縮させ、胆嚢炎、胆道炎及び胆道閉塞の合併症を促進する可能性がある。
- 消化性潰瘍の患者。胃酸分泌増加による危険性がある。
- 認識力の障害又は精神障害のある患者。塩酸ピロカルピンのようなコリン作動薬は、用量依存的に中枢神経系に作用する可能性がある。
- 腎不全患者。十分な情報はないが、代謝不活性化に関して塩酸ピロカルピン及びその代謝物の腎排泄が重要であると判断されることより、これらの患者に対しては用量を調節することが推奨される。特に腎結石患者においては、尿管平滑筋の緊張を高める可能性があり、理論的に腎仙痛（尿管反射）を引き起こす可能性がある。
- 狭隅角緑内障の患者。

過度に発汗する患者及び十分に水分補給ができない患者では、脱水症状が発現するおそれがあるため、注意して使用すべきである。

9. 使用上の注意

1) 薬物相互作用

- β -アドレナリン遮断薬を投与している患者には、伝導障害の可能性のあることから、サラジェンは慎重に投与すべきである。
- サラジェンと副交感神経刺激薬を共に投与した場合、相加的な薬理作用の発現が予想される。
- 抗コリン作用のある薬剤（アトロピン、吸入イプラトロピウムなど）と同時に投与された場合、ピロカルピンはこれらの作用に拮抗する可能性がある。
- 正式な薬物相互作用に関する試験は行われていないが、シェーグレン症候群患者を対象とした二つの試験のいずれか又は両試験において、全患者の少なくとも 10%に以下の併用薬が使用されている。いずれの試験においても薬剤毒性は報告されていない。

アセチルサリチル酸、人工涙液、カルシウム、抱合卵胞ホルモン類、硫酸ヒドロクロロキン、イブプロフェン、レボチロキシナトリウム、酢酸メドロキシprogesteron、メトトレキサート、総合ビタミン剤、ナプロキセン、オメプラゾール、パラセタモール、プレドニゾン

2) 妊婦及び授乳中の女性への投与

(1) 妊婦

本剤の妊婦に対する安全性は確立していない。ピロカルピンの胎児への影響についてヒトでのデータは不明であるが、ラットの出生前及び出生後の試験においていくつかの毒性が確認されている。サラジェンは、医師によって治療の危険性と有益性が慎重に評価されないかぎり、妊婦に投与すべきでない。

(2) 授乳中の女性

ピロカルピン又はその代謝物が母乳中へ移行するかどうかは知られていない。サラジェンは、医師によって授乳中の乳幼児に対する危険性が慎重に評価されないかぎり、授乳中の女性に処方すべきでない。

(3) 妊孕性

ピロカルピンの男女の妊孕性への影響は知られていない。ラットの試験において精子生成の障害及び雌ラットの妊孕性障害の可能性が認められた。

3) 運転及び機械使用への影響

ピロカルピン点眼薬は、深部知覚障害や視力障害をもたらすことが報告されている。後者は、特に夜間、水晶体置換患者において、視力低下により引き起こされる可能性がある。このような場合は、夜間の自動車運転や減光下での危険な仕事は行わないよう患者に指導すべきである。サラジェン投与中に「めまい」を発現した患者は、自動車運転や機械の操作は行わないよう指導すべきである。

4) 副作用

サラジェン投与中に最も頻繁に観察される副作用は、過度の副交感神経刺激様作用による。これらの副作用は用量依存的であり、ほとんどが軽度で治療を要さない。しかし、時に高度な副作用が発現する可能性もあることから、患者の慎重なモニタリングが推奨される。臨床試験において、以下の有害事象が認められている。

- 一般的障害

よくみられる (≥10%) : インフルエンザ症候群

一般的にみられる (1~10%) : 喘息, さむけ

- 呼吸器及び縦隔障害

一般的にみられる (1~10%) : 鼻炎

- 皮膚及び付属器障害

よくみられる (≥10%) : 発汗

一般的にみられる (1~10%) : アレルギー反応, 発疹, そう痒症

- 神経系障害

よくみられる (≥10%) : 頭痛

一般的にみられる (1~10%) : めまい

- 腎及び泌尿器障害

よくみられる (≥10%) : 頻尿

まれにみられる (0.1~1%) : 尿意切迫

- 消化器障害

一般的にみられる (1~10%) : 消化不良, 下痢, 腹痛, 嘔気, 嘔吐, 便秘, 唾液分泌亢進

まれにみられる (0.1~1%) : 鼓腸放屁

- 心血管系障害

一般的にみられる (1~10%) : 潮紅 (血管拡張), 高血圧, 心悸亢進

- 眼障害

一般的にみられる (1~10%) : 流涙, 霧視, 視覚障害, 結膜炎, 眼痛

65 歳以上で「めまい」が多く発現した以外は, サラジェンを服用した高齢及び若年患者の間に, 副作用の違いは認められていない。以下の副作用が, ピロカルピンの薬理作用による副作用として文献で報告されている。

呼吸困難, 消化管痙攣, 房室ブロック, 頻脈, 徐脈, 不整脈, 低血圧, ショック, 振戦, 記憶喪失を含む精神状態の変化, 幻覚, 情緒不安定, 錯乱, 激越

5) 過量投与

過量投与された場合はアトロピンを投与 (0.5~1.0 mg を皮下又は静注) し, 呼吸及び体循環を維持すべきである。また, 重篤な心機能低下又は気管支収縮がみられた場合には, アドレナリン投与 (0.3~1.0 mg を皮下又は筋注) を考慮する。ピロカルピンが透析によって除去出来るかどうかは不明である。本剤 1 回 10 mg の 1 日 3 回投与を超える用量についての安全性情報はない。

10. 作成

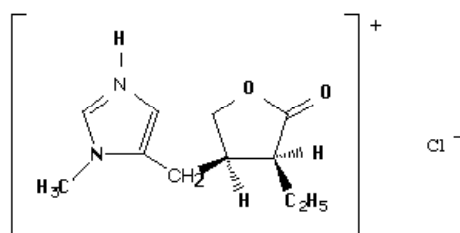
2006 年 12 月

海外添付文書（米国）

SALAGEN[®] Tablets

(pilocarpine hydrochloride)

DESCRIPTION: SALAGEN[®] Tablets contain pilocarpine hydrochloride, a cholinergic agonist for oral use. Pilocarpine hydrochloride is a hygroscopic, odorless, bitter tasting white crystal or powder which is soluble in water and alcohol and virtually insoluble in most non-polar solvents. Pilocarpine hydrochloride, with a chemical name of (3*S*-*cis*)-2(3*H*)-Furanone, 3-ethylidihydro-4-[(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl] monohydrochloride, has a molecular weight of 244.72.



Each 5 mg SALAGEN[®] Tablet for oral administration contains 5 mg of pilocarpine hydrochloride. Inactive ingredients in the tablet, the tablet's film coating, and polishing are: carnauba wax, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, stearic acid, titanium dioxide and other ingredients.

Each 7.5 mg SALAGEN[®] Tablet for oral administration contains 7.5 mg of pilocarpine hydrochloride. Inactive ingredients in the tablet, the tablet's film coating, and polishing are: carnauba wax, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, stearic acid, titanium dioxide, FD&C blue # 2 aluminum lake, and other ingredients.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Pharmacodynamics: Pilocarpine is a cholinergic parasympathomimetic agent exerting a broad spectrum of pharmacologic effects with predominant muscarinic action. Pilocarpine, in appropriate dosage, can increase secretion by the exocrine glands. The sweat, salivary, lacrimal, gastric, pancreatic, and intestinal glands and the mucous cells of the respiratory tract may be stimulated. When applied topically to the eye as a single dose it causes miosis, spasm of accommodation, and may cause a transitory rise in intraocular pressure followed by a more persistent fall. Dose-related smooth muscle stimulation of the intestinal tract may cause increased tone, increased motility, spasm, and tenesmus. Bronchial smooth muscle tone may increase. The tone and motility of urinary tract, gallbladder, and biliary duct smooth muscle may be enhanced. Pilocarpine may have paradoxical effects on the cardiovascular system. The expected effect of a muscarinic agonist is vasodepression, but administration of pilocarpine may produce hypertension after a brief episode of hypotension. Bradycardia and tachycardia have both been reported with use of pilocarpine.

In a study of 12 healthy male volunteers there was a dose-related increase in unstimulated salivary flow following single 5 and 10 mg oral doses of SALAGEN[®] Tablets. This effect of pilocarpine on salivary flow was time-related with an onset at 20 minutes and a peak effect at 1 hour with a duration of 3 to 5 hours (See **Pharmacokinetics** section).

Head & Neck Cancer Patients: In a 12 week randomized, double-blind, placebo-controlled study in 207 patients (placebo, N=65; 5 mg, N=73; 10 mg, N=69), increases from baseline (means 0.072 and 0.112 mL/min, ranges -0.690 to 0.728 and -0.380 to 1.689) of whole saliva flow for the 5 mg (63%) and 10 mg (90%) tablet, respectively, were seen 1 hour after the first dose of SALAGEN[®] Tablets. Increases in unstimulated parotid flow were seen following the first dose (means 0.025 and 0.046 mL/min, ranges 0 to 0.414 and -0.070 to 1.002 mL/min for the 5 and 10 mg dose, respectively). In this study, no correlation existed between the amount of increase in salivary flow and the degree of symptomatic relief.

Sjögren's Syndrome Patients: In two 12 week randomized, double-blind, placebo-controlled studies in 629 patients (placebo, N=253; 2.5 mg, N=121; 5 mg, N=255; 5-7.5 mg, N=114), the ability of SALAGEN[®] Tablets to stimulate saliva production was assessed. In these trials using varying doses of SALAGEN[®] Tablets (2.5-7.5 mg), the rate of saliva production was plotted against time. An Area Under the Curve (AUC) representing the total amount of saliva produced during the observation interval was calculated. Relative to placebo, an increase in the amount of saliva being produced was observed following the first dose of SALAGEN[®] Tablets and was maintained throughout the duration (12 weeks) of the trials in an approximate dose response fashion (See **Clinical Studies** section).

Pharmacokinetics: In a multiple-dose pharmacokinetic study in male volunteers following 2 days of 5 or 10 mg of oral pilocarpine hydrochloride tablets given at 8 a.m., noontime, and 6 p.m., the mean elimination half-life was 0.76 hours for the 5 mg dose and 1.35 hours for the 10 mg dose. T_{max} values were 1.25 hours and 0.85 hours. C_{max} values were 15 ng/mL and 41 ng/mL. The AUC trapezoidal values were 33 h (ng/mL) and 108 h (ng/mL), respectively, for the 5 and 10 mg doses following the last 6 hour dose.

Pharmacokinetics in elderly male volunteers (N=11) were comparable to those in younger men. In five healthy elderly female volunteers, the mean C_{max} and AUC were approximately twice that of elderly males and young normal male volunteers.

When taken with a high fat meal by 12 healthy male volunteers, there was a decrease in the rate of absorption of pilocarpine from SALAGEN[®] Tablets. Mean T_{max} 's were 1.47 and 0.87 hours, and mean C_{max} 's were 51.8 and 59.2 ng/mL for fed and fasted, respectively.

Limited information is available about the metabolism and elimination of pilocarpine in humans. Inactivation of pilocarpine is thought to occur at neuronal synapses and probably in plasma. Pilocarpine and its minimally active or inactive degradation products, including pilocarpic acid, are excreted in the urine. Pilocarpine does not bind to human or rat plasma proteins over a concentration range of 5 to 25,000 ng/mL. The effect of pilocarpine on plasma protein binding of other drugs has not been evaluated.

In patients with mild to moderate hepatic impairment (N=12), administration of a single 5 mg dose resulted in a 30% decrease in total plasma clearance and a doubling of exposure (as measured by AUC). Peak plasma levels were also increased by about 30% and half-life was increased to 2.1 hrs.

There were no significant differences in the pharmacokinetics of oral pilocarpine in volunteer subjects (N=8) with renal insufficiency (mean creatinine clearances 25.4 mL/min; range 9.8 - 40.8 mL/min) compared to the pharmacokinetics previously observed in normal volunteers.

Clinical Studies:

Head & Neck Cancer Patients: A 12 week randomized, double-blind, placebo-controlled study in 207 patients (142 men, 65 women) was conducted in patients whose mean age was 58.5 years with a range of 19 to 77; the racial distribution was Caucasian 95%, Black 4%, and other 1%. In this population, a statistically significant improvement in mouth dryness occurred in the 5 and 10 mg SALAGEN[®] Tablet treated patients compared to placebo treated patients. The 5 and 10 mg treated patients could not be distinguished. (See **Pharmacodynamics** section for flow study details.)

Another 12 week, double-blind, randomized, placebo-controlled study was conducted in 162 patients whose mean age was 57.8 years with a range of 27 to 80; the racial distribution was Caucasian 88%, Black 10%, and other 2%. The effects of placebo were compared to 2.5 mg three times a day of SALAGEN[®] Tablets for 4 weeks followed by adjustment to 5 mg three times a day and 10 mg three times a day. Lowering of the dose was necessary because of adverse events in 3 of 67 patients treated with 5 mg of SALAGEN[®] Tablets and in 7 of 66 patients treated with 10 mg of SALAGEN[®] Tablets. After 4 weeks of treatment, 2.5 mg of SALAGEN[®] Tablets three times a day was comparable to placebo in relieving dryness. In patients treated with 5 mg and 10 mg of SALAGEN[®] Tablets, the greatest improvement in dryness was noted in patients with no measurable salivary flow at baseline.

In both studies, some patients noted improvement in the global assessment of their dry mouth, speaking without liquids, and a reduced need for supplemental oral comfort agents.

In the two placebo-controlled clinical trials, the most common adverse events related to drug, and increasing in rate as dose increases, were sweating, nausea, rhinitis, diarrhea, chills, flushing, urinary frequency, dizziness, and asthenia. The most common adverse experience causing withdrawal from treatment was sweating (5 mg t.i.d. $\leq 1\%$; 10 mg t.i.d. = 12%).

Sjögren's Syndrome Patients: Two separate studies were conducted in patients with primary or secondary Sjögren's Syndrome. In both studies, the majority of patients best fit the European criteria for having primary Sjögren's Syndrome. [“Criteria for the Classification of Sjögren's Syndrome” (Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:340-347.)]

A 12-week, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study was conducted in 256 patients (14 men, 242 women) whose mean age was 57 years with a range of 24 to 85 years. The racial distribution was as follows: Caucasian 91%, Black 6%, and other 3%.

The effects of placebo were compared with those of SALAGEN[®] Tablets 5 mg four times a day (20 mg/day) for 6 weeks. At 6 weeks, the patients' dosage was increased from 5 mg SALAGEN[®] Tablets q.i.d. to 7.5 mg q.i.d. The data collected during the first 6 weeks of the trial were evaluated for safety and efficacy, and the data of the second 6 weeks of the trial were used to provide additional evidence of safety.

After 6 weeks of treatment, statistically significant global improvement of dry mouth was observed compared to placebo. “Global improvement” is defined as a score of 55 mm or more on a 100 mm visual analogue scale in response to the question, “Please rate your present condition of dry mouth (xerostomia) compared with your condition at the start of this study. Consider the changes to your dry mouth and other symptoms related to your dry mouth that

have occurred since you have taken this medication.” Patients’ assessments of specific dry mouth symptoms such as severity of dry mouth, mouth discomfort, ability to speak without water, ability to sleep without drinking water, ability to swallow food without drinking, and a decreased use of saliva substitutes were found to be consistent with the significant global improvement described.

Another 12 week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study was conducted in 373 patients (16 men, 357 women) whose mean age was 55 years with a range of 21 to 84. The racial distribution was Caucasian 80%, Oriental 14%, Black 2%, and 4% of other origin. The treatment groups were 2.5 mg pilocarpine tablets, 5 mg SALAGEN[®] Tablets, and placebo. All treatments were administered on a four times a day regimen.

After 12 weeks of treatment, statistically significant global improvement of dry mouth was observed at a dose of 5 mg compared with placebo. The 2.5 mg (10 mg/day) group was not significantly different than placebo. However, a subgroup of patients with rheumatoid arthritis tended to improve in global assessments at both the 2.5 mg q.i.d. (9 patients) and 5 mg q.i.d. (16 patients) dose (10-20 mg/day). The clinical significance of this finding is unknown.

Patients’ assessments of specific dry mouth symptoms such as severity of dry mouth, mouth discomfort, ability to sleep without drinking water, and decreased use of saliva substitutes were also found to be consistent with the significant global improvement described when measured after 6 weeks and 12 weeks of SALAGEN[®] Tablets use.

INDICATIONS AND USAGE: SALAGEN[®] Tablets are indicated for 1) the treatment of symptoms of dry mouth from salivary gland hypofunction caused by radiotherapy for cancer of the head and neck; and 2) the treatment of symptoms of dry mouth in patients with Sjögren's Syndrome.

CONTRAINDICATIONS: SALAGEN[®] Tablets are contraindicated in patients with uncontrolled asthma, known hypersensitivity to pilocarpine, and when miosis is undesirable, e.g., in acute iritis and in narrow-angle (angle closure) glaucoma.

WARNINGS:

Cardiovascular Disease: Patients with significant cardiovascular disease may be unable to compensate for transient changes in hemodynamics or rhythm induced by pilocarpine. Pulmonary edema has been reported as a complication of pilocarpine toxicity from high ocular doses given for acute angle-closure glaucoma. Pilocarpine should be administered with caution in and under close medical supervision of patients with significant cardiovascular disease.

Ocular: Ocular formulations of pilocarpine have been reported to cause visual blurring which may result in decreased visual acuity, especially at night and in patients with central lens changes, and to cause impairment of depth perception. Caution should be advised while driving at night or performing hazardous activities in reduced lighting.

Pulmonary Disease: Pilocarpine has been reported to increase airway resistance, bronchial smooth muscle tone, and bronchial secretions. Pilocarpine hydrochloride should be administered with caution to and under close medical supervision in patients with controlled asthma, chronic bronchitis, or chronic obstructive pulmonary disease requiring pharmacotherapy.

PRECAUTIONS:

General: Pilocarpine toxicity is characterized by an exaggeration of its parasympathomimetic effects. These may include: headache, visual disturbance, lacrimation, sweating, respiratory distress, gastrointestinal spasm, nausea, vomiting, diarrhea, atrioventricular block, tachycardia, bradycardia, hypotension, hypertension, shock, mental confusion, cardiac arrhythmia, and tremors.

The dose-related cardiovascular pharmacologic effects of pilocarpine include hypotension, hypertension, bradycardia, and tachycardia.

Pilocarpine should be administered with caution to patients with known or suspected cholelithiasis or biliary tract disease. Contractions of the gallbladder or biliary smooth muscle could precipitate complications including cholecystitis, cholangitis, and biliary obstruction.

Pilocarpine may increase ureteral smooth muscle tone and could theoretically precipitate renal colic (or "ureteral reflux"), particularly in patients with nephrolithiasis.

Cholinergic agonists may have dose-related central nervous system effects. This should be considered when treating patients with underlying cognitive or psychiatric disturbances.

Hepatic Insufficiency: Based on decreased plasma clearance observed in patients with moderate hepatic impairment, the starting dose in these patients should be 5 mg twice daily, followed by adjustment based on therapeutic response and tolerability. Patients with mild hepatic insufficiency (Child-Pugh score of 5-6) do not require dosage reductions. To date, pharmacokinetic studies in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh score of 10-15) have not been carried out. The use of pilocarpine in these patients is not recommended.

Child-Pugh Scoring System for Hepatic Impairment

Clinical and Biochemical Measurements	Points Scored for Increasing Abnormality		
	1	2	3
Encephalopathy (grade)*	None	1 and 2	3 and 4
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin (mg. Per 100 ml.)	1-2	2-3	>3
Albumin (g. per 100 ml.)	3-5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin Time (sec. Prolonged)	1-4	4-6	>6
For Primary Biliary Cirrhosis:- Bilirubin (mg. per 100 ml.)	1-4	4-10	>10

* According to grading of Trey C, Burns D, and Saunders S. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. *N Engl J Med.* 1966; 274:473-481.

Reference: Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J. Surg.* 1973; 60:646-9.

Information for Patients: Patients should be informed that pilocarpine may cause visual disturbances, especially at night, that could impair their ability to drive safely.

If a patient sweats excessively while taking pilocarpine hydrochloride and cannot drink enough liquid, the patient should consult a physician. Dehydration may develop.

Drug Interactions: Pilocarpine should be administered with caution to patients taking beta-adrenergic antagonists because of the possibility of conduction disturbances. Drugs with parasympathomimetic effects administered concurrently with pilocarpine would be expected

to result in additive pharmacologic effects. Pilocarpine might antagonize the anticholinergic effects of drugs used concomitantly. These effects should be considered when anticholinergic properties may be contributing to the therapeutic effect of concomitant medication (e.g., atropine, inhaled ipratropium).

While no formal drug interaction studies have been performed, the following concomitant drugs were used in at least 10% of patients in either or both Sjögren's efficacy studies: acetylsalicylic acid, artificial tears, calcium, conjugated estrogens, hydroxychloroquine sulfate, ibuprofen, levothyroxine sodium, medroxyprogesterone acetate, methotrexate, multivitamins, naproxen, omeprazole, paracetamol, and prednisone.

Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility: Lifetime oral carcinogenicity studies were conducted in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats. Pilocarpine did not induce tumors in mice at any dosage studied (up to 30 mg/kg/day, which yielded a systemic exposure approximately 50 times larger than the maximum systemic exposure observed clinically). In rats, a dosage of 18 mg/kg/day, which yielded a systemic exposure approximately 100 times larger than the maximum systemic exposure observed clinically, resulted in a statistically significant increase in the incidence of benign pheochromocytomas in both males and females, and a statistically significant increase in the incidence of hepatocellular adenomas in female rats. The tumorigenicity observed in rats was observed only at a large multiple of the maximum labeled clinical dose, and may not be relevant to clinical use.

No evidence that pilocarpine has the potential to cause genetic toxicity was obtained in a series of studies that included: 1) bacterial assays (*Salmonella* and *E. coli*) for reverse gene mutations; 2) an *in vitro* chromosome aberration assay in a Chinese hamster ovary cell line; 3) an *in vivo* chromosome aberration assay (micronucleus test) in mice; and 4) a primary DNA damage assay (unscheduled DNA synthesis) in rat hepatocyte primary cultures.

Oral administration of pilocarpine to male and female rats at a dosage of 18 mg/kg/day, which yielded a systemic exposure approximately 100 times larger than the maximum systemic exposure observed clinically, resulted in impaired reproductive function, including reduced fertility, decreased sperm motility, and morphologic evidence of abnormal sperm. It is unclear whether the reduction in fertility was due to effects on male animals, female animals, or both males and females. In dogs, exposure to pilocarpine at a dosage of 3 mg/kg/day (approximately 3 times the maximum recommended human dose when compared on the basis of body surface area (mg/m^2) estimates) for six months resulted in evidence of impaired spermatogenesis. The data obtained in these studies suggest that pilocarpine may impair the fertility of male and female humans. SALAGEN[®] Tablets should be administered to individuals who are attempting to conceive a child only if the potential benefit justifies potential impairment of fertility.

Pregnancy: Teratogenic effects

Pregnancy Category C: Pilocarpine was associated with a reduction in the mean fetal body weight and an increase in the incidence of skeletal variations when given to pregnant rats at a dosage of 90 mg/kg/day (approximately 26 times the maximum recommended dose for a 50 kg human when compared on the basis of body surface area (mg/m^2) estimates). These effects may have been secondary to maternal toxicity. In another study, oral administration of pilocarpine to female rats during gestation and lactation at a dosage of 36 mg/kg/day (approximately 10 times the maximum recommended dose for a 50 kg human when compared on the basis of body surface area (mg/m^2) estimates) resulted in an increased incidence of stillbirths; decreased neonatal survival and reduced mean body weight of pups were observed at dosages of 18 mg/kg/day (approximately 5 times the maximum recommended dose for a 50

kg human when compared on the basis of body surface area (mg/m^2) estimates) and above. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. SALAGEN[®] Tablets should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers: It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from SALAGEN[®] Tablets, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use:

Head and Neck Cancer Patients: In the placebo-controlled clinical trials (see **Clinical Studies** section) the mean age of patients was approximately 58 years (range 19 to 80). Of these patients, 97/369 (61/217 receiving pilocarpine) were over the age of 65 years. In the healthy volunteer studies, 15/150 subjects were over the age of 65 years. In both study populations, the adverse events reported by those over 65 years and those 65 years and younger were comparable. Of the 15 elderly volunteers (5 women, 10 men), the 5 women had higher C_{max} 's and AUC's than the men. (See **Pharmacokinetics** section.)

Sjögren's Syndrome Patients: In the placebo-controlled clinical trials (See **Clinical Studies** section), the mean age of patients was approximately 55 years (range 21 to 85). The adverse events reported by those over 65 years and those 65 years and younger were comparable except for notable trends for urinary frequency, diarrhea, and dizziness (See **ADVERSE REACTIONS** section).

ADVERSE REACTIONS:

Head & Neck Cancer Patients: In controlled studies, 217 patients received pilocarpine, of whom 68% were men and 32% were women. Race distribution was 91% Caucasian, 8% Black, and 1% of other origin. Mean age was approximately 58 years. The majority of patients were between 50 and 64 years (51%), 33% were 65 years and older and 16% were younger than 50 years of age.

The most frequent adverse experiences associated with SALAGEN[®] Tablets were a consequence of the expected pharmacologic effects of pilocarpine.

Adverse Event	Pilocarpine HCl		Placebo (t.i.d.) N=152
	10 mg t.i.d. (30mg/day) N=121	5 mg t.i.d. (15mg/day) N=141	
Sweating	68%	29%	9%
Nausea	15	6	4
Rhinitis	14	5	7
Diarrhea	7	4	5
Chills	15	3	<1
Flushing	13	8	3
Urinary Frequency	12	9	7
Dizziness	12	5	4
Asthenia	12	6	3

In addition, the following adverse events ($\geq 3\%$ incidence) were reported at dosages of 15-30

mg/day in the controlled clinical trials:

Adverse Event	Pilocarpine HCl 5-10 mg t.i.d. (15-30 mg/day) N=212	Placebo (t.i.d.) N=152
Headache	11%	8%
Dyspepsia	7	5
Lacrimation	6	8
Edema	5	4
Abdominal Pain	4	4
Amblyopia	4	2
Vomiting	4	1
Pharyngitis	3	8
Hypertension	3	1

The following events were reported with treated head and neck cancer patients at incidences of 1% to 2% at dosages of 7.5 to 30 mg/day: abnormal vision, conjunctivitis, dysphagia, epistaxis, myalgias, pruritus, rash, sinusitis, tachycardia, taste perversion, tremor, voice alteration.

The following events were reported rarely in treated head and neck cancer patients (<1%): Causal relation is unknown.

Body as a whole: body odor, hypothermia, mucous membrane abnormality

Cardiovascular: bradycardia, ECG abnormality, palpitations, syncope

Digestive: anorexia, increased appetite, esophagitis, gastrointestinal disorder, tongue disorder

Hematologic: leukopenia, lymphadenopathy

Nervous: anxiety, confusion, depression, abnormal dreams, hyperkinesia, hypesthesia, nervousness, paresthesias, speech disorder, twitching

Respiratory: increased sputum, stridor, yawning

Skin: seborrhea

Special senses: deafness, eye pain, glaucoma

Urogenital: dysuria, metrorrhagia, urinary impairment

In long-term treatment were two patients with underlying cardiovascular disease of whom one experienced a myocardial infarct and another an episode of syncope. The association with drug is uncertain.

Sjögren's Syndrome Patients: In controlled studies, 376 patients received pilocarpine, of whom 5% were men and 95% were women. Race distribution was 84% Caucasian, 9% Oriental, 3% Black, and 4% of other origin. Mean age was 55 years. The majority of patients were between 40 and 69 years (70%), 16% were 70 years and older and 14% were younger than 40 years of age. Of these patients, 161/629 (89/376 receiving pilocarpine) were over the age of 65 years. The adverse events reported by those over 65 years and those 65 years and younger were comparable except for notable trends for urinary frequency, diarrhea, and dizziness. The incidences of urinary frequency and diarrhea in the elderly were about double those in the non-elderly. The incidence of dizziness was about three times as high in the elderly as in the non-elderly. These adverse experiences were not considered to be serious. In the 2 placebo-controlled studies, the most common adverse events related to drug use were sweating, urinary frequency, chills, and vasodilatation (flushing). The most commonly reported reason for patient discontinuation of treatment was sweating. Expected

pharmacologic effects of pilocarpine include the following adverse experiences associated with SALAGEN[®] Tablets:

Adverse Event	Pilocarpine HCl 5 mg q.i.d. (20 mg/day) N=255	Placebo (q.i.d.) N=253
Sweating	40%	7%
Urinary Frequency	10	4
Nausea	9	9
Flushing	9	2
Rhinitis	7	8
Diarrhea	6	7
Chills	4	2
Increased Salivation	3	0
Asthenia	2	2

In addition, the following adverse events ($\geq 3\%$ incidence) were reported at dosages of 20 mg/day in the controlled clinical trials:

Adverse Event	Pilocarpine HCl 5 mg q.i.d. (20 mg/day) N=255	Placebo (q.i.d.) N=253
Headache	13%	19%
Flu Syndrome	9	9
Dyspepsia	7	7
Dizziness	6	7
Pain	4	2
Sinusitis	4	5
Abdominal Pain	3	4
Vomiting	3	1
Pharyngitis	2	5
Rash	2	3
Infection	2	6

The following events were reported in Sjögren's patients at incidences of 1% to 2% at dosing of 20 mg/day: accidental injury, allergic reaction, back pain, blurred vision, constipation, increased cough, edema, epistaxis, face edema, fever, flatulence, glossitis, lab test abnormalities, including chemistry, hematology, and urinalysis, myalgia, palpitation, pruritus, somnolence, stomatitis, tachycardia, tinnitus, urinary incontinence, urinary tract infection, vaginitis.

The following events were reported rarely in treated Sjögren's patients ($<1\%$) at dosing of 10-30 mg/day: Causal relation is unknown.

Body as a whole: chest pain, cyst, death, moniliasis, neck pain, neck rigidity, photosensitivity reaction

Cardiovascular: angina pectoris, arrhythmia, ECG abnormality, hypotension, hypertension, intracranial hemorrhage, migraine, myocardial infarction

Digestive: anorexia, bilirubinemia, cholelithiasis, colitis, dry mouth, eructation, gastritis, gastroenteritis, gastrointestinal disorder, gingivitis, hepatitis, abnormal liver function tests, melena, nausea & vomiting, pancreatitis, parotid gland enlargement, salivary gland enlargement, sputum increased, taste loss, tongue disorder, tooth disorder

Hematologic: hematuria, lymphadenopathy, abnormal platelets, thrombocythemia, thrombocytopenia, thrombosis, abnormal WBC
Metabolic and Nutritional: peripheral edema, hypoglycemia
Musculoskeletal: arthralgia, arthritis, bone disorder, spontaneous bone fracture, pathological fracture, myasthenia, tendon disorder, tenosynovitis
Nervous: aphasia, confusion, depression, abnormal dreams, emotional lability, hyperkinesia, hypesthesia, insomnia, leg cramps, nervousness, paresthesias, abnormal thinking, tremor
Respiratory: bronchitis, dyspnea, hiccup, laryngismus, laryngitis, pneumonia, viral infection, voice alteration
Skin: alopecia, contact dermatitis, dry skin, eczema, erythema nodosum, exfoliative dermatitis, herpes simplex, skin ulcer, vesiculobullous rash
Special senses: cataract, conjunctivitis, dry eyes, ear disorder, ear pain, eye disorder, eye hemorrhage, glaucoma, lacrimation disorder, retinal disorder, taste perversion, abnormal vision
Urogenital: breast pain, dysuria, mastitis, menorrhagia, metrorrhagia, ovarian disorder, pyuria, salpingitis, urethral pain, urinary urgency, vaginal hemorrhage, vaginal moniliasis

The following adverse experiences have been reported rarely with ocular pilocarpine: A-V block, agitation, ciliary congestion, confusion, delusion, depression, dermatitis, middle ear disturbance, eyelid twitching, malignant glaucoma, iris cysts, macular hole, shock, and visual hallucination.

MANAGEMENT OF OVERDOSE: Fatal overdosage with pilocarpine has been reported in the scientific literature at doses presumed to be greater than 100 mg in two hospitalized patients. 100 mg of pilocarpine is considered potentially fatal. Overdosage should be treated with atropine titration (0.5 mg to 1.0 mg given subcutaneously or intravenously) and supportive measures to maintain respiration and circulation. Epinephrine (0.3 mg to 1.0 mg, subcutaneously or intramuscularly) may also be of value in the presence of severe cardiovascular depression or bronchoconstriction. It is not known if pilocarpine is dialyzable.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Regardless of the indication, the starting dose in patients with moderate hepatic impairment should be 5 mg twice daily, followed by adjustment based on therapeutic response and tolerability. Patients with mild hepatic insufficiency do not require dosage reductions. The use of pilocarpine in patients with severe hepatic insufficiency is not recommended. If needed, refer to the *Hepatic Insufficiency* subsection of the **Precautions** section of this label for definitions of mild, moderate and severe hepatic impairment.

Head & Neck Cancer Patients:

The recommended initial dose of SALAGEN[®] Tablets is 5 mg taken three times a day. Dosage should be titrated according to therapeutic response and tolerance. The usual dosage range is up to 15-30 mg per day. (Not to exceed 10 mg per dose). Although early improvement may be realized, at least 12 weeks of uninterrupted therapy with SALAGEN[®] Tablets may be necessary to assess whether a beneficial response will be achieved. The incidence of the most common adverse events increases with dose. The lowest dose that is tolerated and effective should be used for maintenance.

Sjögren's Syndrome Patients:

The recommended dose of SALAGEN[®] Tablets is 5 mg taken four times a day. Efficacy was established by 6 weeks of use.

HOW SUPPLIED:

SALAGEN[®] Tablets, 5 mg, are white, film coated, debossed round tablets, coded SAL 5. Each tablet contains 5 mg pilocarpine hydrochloride. They are supplied as follows:

NDC 58063-705-10 bottles of 100

Store up to 25°C (77°F); excursions permitted to 15° - 30°C (59° - 86°F).

SALAGEN[®] Tablets, 7.5 mg, are blue, film coated, debossed round tablets, coded SAL 7.5. Each tablet contains 7.5 mg pilocarpine hydrochloride. They are supplied as follows:

NDC 58063-775-10 bottles of 100

Store up to 25°C (77°F); excursions permitted to 15° - 30°C (59° - 86°F).

Manufactured by:

IN-10619/Y

Patheon YM Inc.,

Toronto, Ontario, M3B 1Y5

For:

MGI PHARMA, INC., Bloomington, MN 55437

© 2003 **MGI PHARMA, INC.**

September 2003

SALAGEN[®] is a registered trademark of

MGI PHARMA, INC.

海外添付文書（英国）

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Salagen[®] 5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film coated tablet contains 5 mg of Pilocarpine Hydrochloride.

For excipients, see 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film coated tablet.

Salagen tablets for oral use are white, round biconvex tablets, marked “SAL” on one side and “5 mg” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- i. Alleviation of symptoms of salivary gland hypofunction in patients with severe xerostomia following irradiation for head and neck cancer.
- ii. Treatment of symptoms of dry mouth and dry eyes in patients with Sjögren's syndrome.

4.2 Posology and method of administration

- i. For head and neck cancer patients:

The recommended initial dose for adults is 1 tablet of 5 mg three times daily. Tablets should be taken with a glass of water during or directly after meals. The last tablet should always be taken in conjunction with the evening meal. The maximal therapeutic effect is normally obtained after 4-8 weeks of therapy. For patients who have not responded sufficiently after 4 weeks and who tolerate the dose of 5 mg three times daily, doses of up to a maximum of 30 mg daily may be considered. However, higher daily doses are probably accompanied by an increase in drug-related adverse effects. Therapy should be discontinued if no improvement in xerostomia is noted after 2-3 months of therapy.

- ii. For Sjögren's syndrome patients:

The recommended dose for adults is one tablet of 5 mg four times daily. Tablets should be taken with a glass of water at mealtimes and bedtime. For patients who have not responded sufficiently to a dosage of 5 mg four times daily and who tolerate this dosage, increasing the dose up to a maximum of 30 mg daily, divided over the day may be considered. Therapy should be discontinued if no improvement in the symptoms of dry mouth and dry eyes is noted after 2-3 months.

Use in the elderly:

There is no evidence to suggest that dosage should be different in the elderly.

Use in children:

Safety and effectiveness of this drug in children have not been established.

Use in patients with impaired hepatic function:

Patients with moderate and severe cirrhosis should commence treatment on a reduced daily dosage schedule. Depending on the safety and tolerability, the dosage may gradually be increased to the normal daily dosage schedule of 5 mg t.d.s.

4.3 Contra-indications

Salagen is contraindicated in patients with clinically significant, uncontrolled cardiorenal disease, uncontrolled asthma and other chronic disease at risk for cholinergic agonists.

In addition, Salagen is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to pilocarpine or to any of the excipients, and when miosis is undesirable, such as in acute iritis.

4.4 Special warnings and precautions for use

Pilocarpine has been reported to increase airway resistance in asthmatic patients. Also, patients with significant cardiovascular disease may be unable to compensate for transient changes in haemodynamics or heart rhythm induced by pilocarpine. Therefore, Salagen should be administered to patients with controlled asthma or significant cardiovascular disease only if the benefits are believed to outweigh the risks, and under close medical supervision.

Salagen should be used with caution in patients with the following illnesses/pathologies:

- chronic bronchitis and/or chronic obstructive pulmonary disease; these patients have hyperactive airways and may experience adverse effects due to increased bronchial smooth muscle tone and increased bronchial secretions.
- known or suspected cholelithiasis or biliary tract disease. Contractions of the gallbladder or biliary smooth muscle could precipitate complications including cholecystitis, cholangitis and biliary obstruction.
- peptic ulceration, due to the risk of increased acid secretion.
- underlying cognitive or psychiatric disturbances. Cholinergic agonists, like pilocarpine hydrochloride, may have dose-related central nervous system effects.
- renal insufficiency. Insufficient information is available to determine the importance of renal excretion of pilocarpine and its metabolites in relation to metabolic inactivation so as to recommend dosage adjustments for these patients. Pilocarpine may increase ureteral smooth muscle tone and could theoretically precipitate renal colic (or “ureteral reflux”), particularly in patients with nephrolithiasis.
- Salagen should be administered with caution in patients with narrow-angle glaucoma.

Caution should be exercised in patients who are known or expected to sweat excessively and who cannot drink enough liquids, since dehydration could develop.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Salagen should be administered with caution to patients taking beta adrenergic antagonists because of the possibility of conduction disturbances.

Concurrent administration of Salagen and drugs with parasympathomimetic effects is expected to result in additive pharmacologic effects.

Pilocarpine might antagonise the anticholinergic effects of other drugs used concomitantly (e.g. atropine, inhaled ipratropium).

While no formal drug interaction studies have been performed, the following concomitant drugs were used in at least 10% of patients in either or both Sjögren's efficacy studies: acetylsalicylic acid, artificial tears, calcium, conjugated estrogens, hydroxychloroquine sulfate, ibuprofen, levothyroxine sodium, medroxyprogesterone acetate, methotrexate, multivitamins, naproxen, omeprazole, paracetamol, and prednisone. There were no reports of drug toxicities during either efficacy studies.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established. There are no known human data for the effects of pilocarpine on foetal survival and development. However, pre- and post-natal studies in rats have shown some toxicity (see Section 5.3 for details).

Salagen should not be given to a pregnant woman, unless the risks and benefit of the treatment have been carefully evaluated by the physician.

Nursing mothers:

It is not known whether pilocarpine or its metabolites are secreted in human milk. Salagen should not be prescribed to a woman during lactation, unless the risk for the baby of continuing breast-feeding has been carefully evaluated by the physician.

Fertility:

The effects of pilocarpine on male and female fertility are not known. Studies in rats have shown adverse effects on spermatogenesis and a possible impairment of female fertility (see Section 5.3 for details).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ocular formulations of pilocarpine have been reported to cause impairment of depth perception and visual blurring. The latter may result in decreased visual acuity, especially at night and in patients with central lens changes. If this occurs, patients should be advised not to drive at night or perform hazardous activities in reduced lighting.

Patients who experience dizziness during Salagen treatment should be advised not to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Most of the adverse experiences observed during Salagen treatment were a consequence of exaggerated parasympathetic stimulation. These adverse experiences were dose-dependent and usually mild and self-limited. However, severe adverse experiences might occasionally occur and therefore careful monitoring of the patient is recommended.

In controlled clinical trials the following adverse reactions were observed:

General Disorders

Very common ($\geq 10\%$): flu syndrome

Common (1 - 10%): asthenia, chills

Respiratory thoracic and mediastinal disorders

Common (1 - 10%) : rhinitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common ($\geq 10\%$): sweating

Common (1 - 10%): allergic reactions, including rash, pruritus

Nervous System Disorders

Very common ($\geq 10\%$): headache

Common (1 - 10%): dizziness

Renal and urinary disorders

Very common ($\geq 10\%$): increased urinary frequency

Uncommon (0.1 - 1%): urinary urgency

Gastrointestinal adverse effects

Common (1 - 10%): dyspepsia; diarrhea; abdominal pain; nausea, vomiting; constipation, increased salivation

Uncommon (0.1 - 1%): flatulence

Cardiovascular adverse effects

Common (1 - 10%): flushing (vasodilatation); hypertension; palpitations

Ocular adverse effects

Common (1 - 10%): lacrimation; blurred vision; abnormal vision; conjunctivitis; eye pain

There is no indication of a difference between older and younger patients, receiving Salagen, in reporting adverse experiences, except for dizziness, which was reported significantly more often by patients over 65 years.

The following adverse effects, which are due to the intrinsic pharmacological properties of pilocarpine, have been published in the medical literature: respiratory distress, gastrointestinal spasm, atrio-ventricular block, tachycardia, bradycardia, cardiac arrhythmia, hypotension, shock, tremors, and mental status changes including memory loss, hallucinations, lability of affect, confusion, agitation.

4.9 Overdose

Overdosage should be treated with atropine titration (0.5 mg to 1.0 mg given subcutaneously or intravenously) and supportive measures to maintain respiration and circulation. Adrenaline (0.3 mg to 1.0 mg, subcutaneously or intramuscularly) may also be of value in the presence of severe cardiovascular depression or bronchoconstrictor responses. It is not known if pilocarpine is dialysable. There is no safety information for doses greater than 10 mg t.d.s.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Parasympathomimetic, ATC code: N07AX01

Pilocarpine is a cholinergic parasympathomimetic agent exerting a broad spectrum of pharmacologic effects with predominant muscarinic action. Pilocarpine, in appropriate dosage, can increase secretion by exocrine glands such as the sweat, salivary, lacrimal, gastric, pancreatic, and intestinal glands and the mucous cells of the respiratory tract.

Dose-related smooth muscle stimulation of the intestinal tract may cause increased tone, increased motility, spasm and tenesmus. Bronchial smooth muscle tone may increase. The tone and motility of urinary tract, gallbladder, and biliary duct smooth muscle may be enhanced.

Pilocarpine may have paradoxical effects on the cardiovascular system. The expected effect of a muscarinic agonist is vasodepression, but administration of pilocarpine may produce hypertension after a brief episode of hypotension. Bradycardia and tachycardia have both been reported with use of pilocarpine.

In a study in healthy male volunteers an increase in salivary flow following single 5 and 10 mg doses of Salagen was noted 20 minutes after administration, and lasted for 3 to 5 hours with a peak at 1 hour.

i. For head and neck cancer patients:

In two 12-week randomized, double-blind placebo-controlled clinical studies in patients with xerostomia resulting from irradiation to the head and neck for cancer, Salagen treatment reduced dryness of the mouth; in one of these studies this did not occur until after 12 weeks of treatment. Also, Salagen treatment increased salivary flow. The greatest improvement in dryness was noted in patients with no measurable salivary flow at baseline.

In both studies, some patients noted improvement in the overall condition of xerostomia, speaking without drinking liquids, and mouth comfort, and there was reduced use of concomitant therapy (i.e., artificial saliva) for dry mouth.

ii. For Sjögren's syndrome patients:

Two separate 12-week randomized, double-blind placebo-controlled clinical studies were conducted in patients diagnosed with primary or secondary Sjögren's syndrome. In both studies, the majority of patients best fit the European criteria for having primary Sjögren's syndrome. The ability of Salagen to stimulate saliva production was assessed. Relative to placebo, an increase in the amount of saliva being produced was observed following the first dose and was maintained throughout the duration of the trials in an approximate dose response fashion.

Compared to placebo a statistically significant global improvement for both dry mouth and dry eyes was observed.

Efficacy of Salagen has not been established in patients with the Sjögren's syndrome during long term treatment (> 12 weeks).

5.2 Pharmacokinetic properties

In a multiple-dose pharmacokinetic study in volunteers given 5 or 10 mg of pilocarpine hydrochloride t.d.s. for two days, the T_{max} after the final dose was approximately 1 hour, the elimination $T_{1/2}$ was approximately 1 hour, and the mean C_{max} 's were 15 ng/ml and 41 ng/ml for the 5 and 10 mg doses, respectively.

Pharmacokinetics in elderly male volunteers were comparable to those in younger subjects. In a small number of healthy elderly female volunteers the mean C_{max} and AUC were approximately twice that of elderly and young male volunteers due to smaller volumes of distribution. However, the observed difference in pharmacokinetics was not reflected in the incidence of adverse events between young and elderly female patients.

When taken with a high fat meal by healthy male volunteers, there was a decrease in the rate of absorption of pilocarpine from Salagen tablets. Mean T_{max} 's were 1.47 and 0.87 hours and mean C_{max} 's were 51.8 and 59.2 ng/ml for fed and fasted volunteers, respectively.

In a study with male albino rats, which were administered single s.c. injections at doses in the range of the median lethal dose (200-1000 mg/kg in rat) , pilocarpine hydrochloride was found to cross the blood-brain barrier.

There is limited information available concerning the metabolism and elimination of pilocarpine in humans. Inactivation of pilocarpine is thought to occur at neuronal synapses and probably in plasma.

A single dose pharmacokinetic study in humans showed that an average of 30% of the orally administered dose of 10 mg pilocarpine could be detected in the urine after 12 hours, of which 14% was recovered as pilocarpic acid. No other metabolites were detected in the urine. It is expected that the remaining 70% is excreted via other routes and/or metabolised to unknown metabolites.

An *in-vitro* study showed that pilocarpine does not bind to plasma proteins.

5.3 Preclinical safety data

Genotoxicity and carcinogenicity

Preclinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of genotoxicity and carcinogenic potential.

Reproductive toxicity:

Two studies were conducted in rats in which males and females were exposed to pilocarpine before and after mating, dosing in the females continuing to 21 days after parturition. There was evidence that doses of 18 mg/kg/day and above for 28 days to male rats would affect fertility adversely, decrease sperm motility and increase incidence of abnormal sperm. In females at these doses there was evidence of decreased fertility index and prolonged dioestrus. Offspring survival was decreased.

For these changes to reproductive performance, 3 mg/kg/day was a No Effect dose.

The post-natal development of the surviving F1 generation was not affected by doses of up to 72 mg/kg/day to the dams, and the F2 generation was normal.

There was no evidence of a teratogenic effect at any dose in these studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Binder/diluent:	Microcrystalline Cellulose
Acidifier/lubricant:	Stearic Acid
Film coating:	Opadry White, YS-1-7003, containing Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbate 80 and Titanium Dioxide (E 171)
Polish:	Carnauba Wax
Branding ink:	Opacode Black, S-1-17823, containing synthetic black Iron Oxide (E 172), Shellac, Propylene Glycol and ammonium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

Salagen is distributed for sale in perforated A1/PVC/PVDC blisters.

Each blister contains 14 or 21 tablets.

A cardboard box contains 1, 2 or 6 of the 14-tablet blisters, or 1 or 4 of the 21-tablet blisters.

Each cardboard box contains a patient package insert. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Instructions for use/handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Frimley Business Park

Frimley

Surrey GU16 7SR

UK

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER (S)

PL 00101/0630

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

18 April 2002

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

7 December 2006