

〔臨床研究〕
以精神分裂症666例爲對象的一般臨床試驗概要如下：

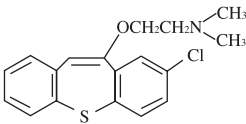
	顯著改善	中度改善	輕度改善	不變	惡化	合計
單劑給藥群	92 (22.1)	82 (41.7)	81 (61.2)	130	32〔7.7〕	417
併用給藥群	12 (4.8)	41 (21.3)	83 (54.6)	81	32〔12.9〕	249
合計	104 (15.6)	123 (34.1)	164 (58.7)	211	64〔9.6〕	666

(累積%)〔%〕

此外，對Lodopin給藥前的任何藥劑均無反應者，亦即所謂難治病例，仍有 20%可見到中度以上的改善。另外，亦有雙盲試驗確認本劑之有用性。

〔有效成分之理化學性質〕

構造式



一般名：Zotepine（WHO recommended INN：Zotepine）

化學名：2-Chloro-11-(2-dimethyl-aminoethoxy) dibenzo [b,f] thiepin

分子式：C₁₈H₁₈ClNOS，分子量：331.86

熔 點：91～94℃

分配係數：(1-octanol/水系) pH1：1.73x10² pH7：5.68x10⁻³ pH9：1.88x10⁻⁴

性 狀：Zotepine爲白色～淡黃色之結晶性粉末，無臭。易溶於醋酸(100)或1,4-dioxane，溶於diethyl ether 或環己烷(cyclohexane)，微溶於乙醇(95)，幾乎不溶於水，溶於0.1 mol/L鹽酸。

〔儲 存〕

室溫(15~30℃)保存。

〔包 裝〕

1000錠以下盒裝

〔賦形劑〕

Lactose Hydrate

Corn Starch

Hydroxypropylcellulose

Microcrystalline Cellulose

Magnesium Stearate

White Soft Sugar

Acacia

Talc

Titanium Oxide

Polyoxyethylene(105)Polyoxypropylene(5)Glycol

Carnauba Wax

〔主要文獻〕

- 1) Koseisyo Yakumukyoku (Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health & Welfare): Iyakuhin Fukusayo Joho (Adverse Drug Reaction Bulletin) No. 95, 1989 [R01763]
- 2) Noda, K. et al.: Arzneimittel.-Forsch. 29 (10), 1595, 1979 [LP00018]
- 3) Tanaka, K.: Rinsho Seishin Igaku (Jpn. J. Clin. Psychiatry) 10 (5), 635, 1981 [LP00022]
- 4) Sakamoto, H. et al.: Hokuriku Sinkei Seishin Igaku Zasshi (The Hokuriku Journal of Neuropsychiatry) 10 (1-2), 65, 1996 [LP00241]
- 5) Noguchi, H. et al.: Astellas internal report (CLR860014)
- 6) Uchida, S. et al.: Arzneimittel.-Forsch. 29 (10), 1588, 1979 [LP00017]
- 7) Horita, A.: Astellas internal report (CLR860003)
- 8) Horita, A.: Astellas internal report (CLR860004)
- 9) Ueki, A. et al.: Astellas internal report (CLR860005)
- 10) Shimomura, K. et al.: Jpn. J. Pharmacol. 32 (3), 405, 1982 [LP00028]
- 11) Lai, H. et al.: Psychopharmac. Biochem. Neurotransmitter Receptors p. 347, 1980 [LP00026]
- 12) Honda, F. et al.: Astellas internal report (CLR860016)

需上述文獻者，歡迎來函索取

台灣安斯泰來製藥股份有限公司

台北市民生東路三段10號5樓

製造廠

Hoshienu Pharmaceutical Co., Ltd. Gojo plant

1380, Sugawacho, Gojo city, Nara, 637-0014, Japan

藥商

台灣安斯泰來製藥股份有限公司

台北市民生東路三段10號5樓

LP-II1511-05



精神分裂症治療劑

絡篤平[®]錠

25公絲、50公絲

Lodopin[®]

Tablet 25 mg・50 mg

(Zotepine)

〔成 分〕

Lodopin錠25公絲每1錠(Tablet)中含有Zotepine 25 mg。

Lodopin錠50公絲每1錠(Tablet)中含有Zotepine 50 mg。

〔製劑的性狀〕

劑 量	劑 型	顏 色	外形、大小、重量			識別碼
			表	裡	側 面	
25 mg	糖衣錠	白 色				
			直徑約5.6 mm	厚度約3.1 mm	重量約75 mg	
50 mg	糖衣錠	白 色				
			直徑約7.4 mm	厚度約4.2 mm	重量約180 mg	

〔適應症〕

精神分裂症。

〔用法・用量〕

本藥須由醫師處方使用

以Zotepine計，通常，成人1日75～150 mg，分次口服。但可依年齡、症狀適宜增減之，一日量可增加至450 mg。

〔警 語〕

依據隨機分派，有對照組的臨床試驗 (Randomized controlled trial, RCT)及回溯性世代研究 (Retrospective cohort study) 發現，抗精神病藥品，包括傳統 (Conventional) 與非典型 (Atypical) 之抗精神病藥品用於治療老年失智症病患 (dementia-related psychosis) 的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高。

〔使用上之注意事項〕

1.下列患者請勿給藥

- (1)昏睡狀態、循環虛脫狀態的患者(有昏睡狀態惡化之虞)。
- (2)受到 barbiturate衍生物、麻醉劑等中樞神經抑制劑強烈影響下的患者(造成增強並延長中樞神經抑制劑之作用)。
- (3)正在使用 adrenaline 之患者。(請參照「藥物交互作用」欄)
- (4)對本藥任一成份、phenothiazine類化合物及其類似化合物有過敏病史的患者。
- (5)使用 terfenadine 或 astemizole 的患者(可能有延長QT或造成心室性心律不整之虞)。

2.下列患者原則上不要給藥，但在特別必要的情形下，應慎重給藥。

疑似有皮質下部腦障礙，例如腦炎、腦腫瘤、頭部外傷後遺症等的患者(因恐發生高燒反應。如有此種情況時，則應全身以冰降低高燒，或給予解熱劑等作適當的處置)。

3.下列患者應嚴密觀察，慎重給藥

- (1)有肝功能障礙或血液障礙的患者(恐有使肝功能障礙或血液障礙惡化之虞)。
- (2)有嗜鉻細胞瘤、動脈硬化症或疑似有心臟疾病的患者(類似化合物如Phenothiazine類化合物，可能有血壓急速變化的現象產生)。
- (3)有重症氣喘、肺氣腫、呼吸道感染症等的患者(類似化合物如Phenothiazine類化合物，可能有呼吸抑制的現象產生)。
- (4)有癲癇等痙攣性疾病或有這些疾病病史的患者，以及過去曾接受腦葉切開術或電擊療法的患者(有時會使癲癇發作閾值降低)。
- (5)老年人(請參照「對老年人的給藥」欄)。
- (6)在高溫環境下的患者(可能引起高燒反應)。
- (7)由於脫水或營養不良造成身體狀況不佳的患者〔可能引起抗精神病藥惡性症候群(Neuroleptic malignant syndrome)〕。

4.重要注意事項

- (1)可能會出現嗜睡，注意力、集中力、反射機能等之降低，所以對於正在給與本藥的患者，須注意勿使其從事開車等具有危險性的機械操作。
- (2)使用抗精神病藥物治療曾有發生血栓性栓塞，包括肺栓塞和靜脈血栓的報告，因此本藥必須謹慎用於有下列危險因子的患者：不能移動、長期臥床、肥胖或脫水。
- (3)本藥有抗嘔吐作用，應注意可能遮蔽由於其他藥物中毒、腸阻塞或腦腫瘤所造成的嘔吐。

5.藥物交互作用

(1)併用之禁忌(本藥不可與下列藥物併用)

藥 物	臨床症狀及治療	作用機轉及危險因子
Adrenaline (Bosmin)	本藥會逆轉 adrenaline 之作用，可能有嚴重血壓下降之虞。	Adrenaline 是 α 及 β 受器之刺激劑，由於本藥阻斷 α 受器的作用，因此 β 受器的刺激作用就成為主要作用，因此會增強其降低血壓的作用。
Terfenadine, Astemizole	可能有延長 QT 或造成心室性心律不整之虞	

(2)併用注意(當併用下列藥物時須小心)

藥 物	臨床症狀及治療	機轉及危險因子
CNS抑制劑 Barbiturates 麻醉劑等	可能增強彼此中樞神經系統的抑制作用	本藥和這些藥物有中樞神經系統抑制作用
降壓劑	可能增強彼此之降壓效果	本藥和這些藥物有降壓作用
抗膽鹼作用藥劑 抗膽鹼性抗帕金森氏症劑 三環類抗鬱劑	可能增強彼此的抗膽鹼作用	本藥和這些藥物有抗膽鹼作用
Metoclopramide Domperidone	易發生內分泌失調或錐體外徑症狀	本藥和這些藥物有抗多巴胺作用，所以併用這些藥會增強抗多巴胺作用
多巴胺作用劑 Levodopa等	可能減低彼此的作用	由於本藥有抗多巴胺作用，它的作用會和這些藥物拮抗
酒精 飲酒	可能增強彼此的中樞神經系統抑制作用	均有中樞神經抑制作用

(3)接觸注意(小心本藥不可與下列藥品接觸)

藥 物	臨床症狀及處置方法	作用機轉及危險因子
有機磷殺蟲劑	本藥與這些殺蟲劑具交互作用，有增強有機磷殺蟲劑毒性之虞	本藥可能會加強有機磷殺蟲劑的抗膽鹼酯酶的作用，而加強其毒性

6.不良反應

不良反應總評估對象6,037例中有不良反應報告者為1,712例，發生率為28.36%。主要不良反應有嗜睡334例(5.53%)，無力倦怠感197例(3.26%)，失眠182例(3.01%)，口渴177例(2.93%)，便秘171例(2.83%)，眩暈156例(2.58%)等。¹⁾

日本再評估結果通知：1989年1月

(1)臨床上的不良反應

- 1)抗精神病藥惡性症候群(Neuroleptic malignant syndrome)：因可能會發生惡性症候群(低於0.1%)，因此若出現運動不能性啞症、強度的肌肉僵硬、吞嚥困難、心搏過速、血壓變化、發汗等，接著有發燒現象時，須中止給藥，並採取降低體溫、補充水分等的全身性管理及作適當的處置。在本症發作時，多有白血球增加以及血清 肌酸激酶(肌胺酸磷激酶)(CPK)上升的情形。另外，曾有合併肌球蛋白尿之腎功能降低的情形。此外，曾有持續高燒轉變成意識障礙、呼吸困難、循環虛脫、脫水症狀、急性腎衰竭而死亡的病例報告。
- 2)心電圖異常：偶有心電圖變化情形(0.1~低於5%)，故須嚴密觀察，當出現此症狀時，須減量或停藥。
- 3)麻痺性腸阻塞：可能引起腸管麻痺(食慾不振、噁心、嘔吐、顯著便秘、腹脹或腸蠕動緩慢及腸內容物之蓄積等)而轉變成麻痺性腸阻塞(低於0.1%)，所以，當出現腸管麻痺時，須停藥。此外，藥物的止吐作用有時會掩蓋噁心/嘔吐等症狀，因此必須注意。
- 4)痙攣發作：偶有痙攣發作(0.1~低於5%)，當有此症狀時，須停藥。
- 5)顆粒性白血球缺乏症，白血球減少症：因可能會發生顆粒性白血球缺乏症或白血球減少症(發生率各<0.1%)，故須仔細觀察病患，在治療期間如果有觀察到任何異常，須採取如停藥的適當處置。
- 6)肺栓塞、深部靜脈血栓：由於抗精神病藥物治療曾有發生血栓性栓塞，包括肺栓塞及靜脈血栓(發生率<0.1%)的報告，故應仔細觀察患者。如果觀察到呼吸短促、胸痛、四肢疼痛或水腫等，應採取適當的措施，例如停用本藥。

(2)類似化合物臨床上的不良反應

- 1)遲發性異動症：類似化合物，如Phenothiazine類化合物經長期給藥，偶有口腔周圍不隨意運動症狀，中止給藥後仍持續的情形。
- 2)抗利尿激素不當分泌症候群(SIADH)：類似化合物(thioridazine, fluphenazine)曾有伴生低鈉血症、低滲透壓血症、尿鈉排泄量增加、高張尿、痙攣、意識障礙等抗利尿激素不當分泌症候群(SIADH)之報告。

(3)其他不良反應

	5%以上	0.1~低於5%	低於0.1%
循環系統 ^{註1)}		血壓降低、心搏過速	心律不整、呼吸困難
消化系統		便秘、噁心、嘔吐、食慾不振、腹部不適感	腹瀉、口內炎、食慾亢進、腹脹感
肝臟 ^{註2)}		肝障礙	

錐體外徑症狀	帕金森氏症候群(手指震顫、流口水、肌肉僵硬、運動減少、步行障礙、面無表情、像戴面具的臉等)	異動症(Dyskinesia)(發音障礙、眼球回轉、吞嚥困難、姿勢異常等)，靜坐不能(Akathisia)等	
精神神經系統	嗜睡、腦波異常	失眠、不安、焦躁、不穩、興奮、易受刺激、意識障礙	性慾亢進
過敏症 ^{註3)}		發疹	皮膚搔癢感
自主神經系統		無力倦怠感、口渴、眩暈、頭痛頭重、鼻塞、排尿困難、麻痺感、尿失禁	發汗、頻尿
內分泌			月經異常、乳汁分泌
其他	血清尿酸降低	視覺障礙、浮腫	發燒、味覺異常、體重增加、體重減輕、瞳孔放大

^{註1)}可能有此症狀發生之虞，須嚴密觀察，慎重給藥。

^{註2)}可能有此症狀發生之虞，須嚴密觀察，當出現異常症狀時，應減量或中止給藥。

^{註3)}當出現此類症狀時，須中止給藥。

7.對老年人的給藥

在老年人易引起錐體外徑症狀等的不良反應，故須觀察患者狀態，慎重給藥。

8.對孕婦、產婦、授乳婦的給藥

(1)孕婦等：在動物實驗曾有新生仔死亡率增多的報告，所以對孕婦或可能懷孕的婦女，最好不要給藥。曾有報告指出，在懷孕末三個月給予抗精神病藥物造成某些新生兒戒斷症狀和/或錐體外症狀，如餵食障礙，嗜睡，呼吸障礙，震顫，肌張力低下，煩躁不安等。

(2)授乳婦：授乳婦最好避免使用本藥。若判斷必須使用本藥，於服用期間務必停止哺乳。(報告指出本藥會分泌至乳汁中，請參考「藥動學」)

9.對小兒的給藥

對小兒的安全性尚未確立。

10.過量給藥

癥候及症狀：抑制中樞神經系統由思睡至昏睡，發生血壓降低或錐體外徑症狀。此外，亦可能產生激動、不安、痙攣、口渴、腸阻塞、不正常ECG或心律不整。治療：由於沒有專一之解藥，一般推薦交感神經刺激劑及支持療法。

11.應用時之注意事項

在發給藥品時：指導患者由鋁箔包裝中取出後服用(根據報告掲載，若誤食鋁箔包裝，尖硬部份會刺入食道粘膜中，更進一步會穿孔而引起膈膜炎等的嚴重併發症)

12.其他

(1)本藥治療中，曾有原因不明之猝死報告。

(2)報告指出，老年失智症患者(非核准的適應症)，接受非典型抗精神病藥物(包括本藥)治療時，死亡的風險比接受安慰劑增加。分析十七個在這些患者進行的外國臨床試驗顯示，接受這些藥物治療的患者，死亡的風險是接受安慰劑治療患者的1.6至1.7倍。且根據一項外國流行病學的調查報告，典型抗精神病藥物以及非典型抗精神病藥物會增加老年失智症患者死亡的風險。

〔藥效藥理〕

1. Zotepine 因會阻斷中樞神經系統的 dopamine 受器，所以能抑制大白鼠之 apomorphine 或 methamphetamine 引發之強制咀嚼行為與回轉運動，以及狗之 apomorphine 引發之嘔吐症狀。另外，會亢進大白鼠腦部 dopamine 的代謝循環。⁶⁾
2. Zotepine 對中樞性的 serotonin 受器有強力阻斷作用，對幻覺劑 LSD(兔子)⁷⁾⁸⁾，mescaline，DOM(大白鼠)⁹⁾及 serotonin 作用性藥物 fenfluramine(大白鼠)¹⁰⁾，MK-212(兔子)⁷⁾⁸⁾，quipazine(大白鼠)¹¹⁾，5HTP(小白鼠)¹⁰⁾等之各種作用之抑制，多半比 chlorpromazine，haloperidol，cyproheptadine 強。
3. Zotepine 抑制小白鼠之自發運動，在回轉棒上之保持平衡，大白鼠之徘徊運動及起動運動(open field test)，條件迴避反應，在摘除嗅球大白鼠的 muricide 行為等；而此作用程度與 chlorpromazine 相當。但是，對在小白鼠之 barbiturate 睡眠，其增強作用比 chlorpromazine 弱。⁶⁾¹²⁾
4. Zotepine 在大白鼠誘發強直性昏厥之作用比 perphenazine，haloperidol，thiothixene 弱。⁶⁾
5. Zotepine 抑制 noradrenaline，dopamine 及 serotonin 在神經末梢之再被汲取(大白鼠)。¹²⁾

〔藥動學〕

1.血中濃度

- (1)在精神分裂症患者5位給予口服 Lodopin 100 mg 後，消化道的吸收良好，血清中濃度在給藥 1~4 小時後達尖峰值(0.03-0.24 μ g/mL，平均 0.129 μ g/mL)，之後慢慢減少，在給藥 24 小時後約為最高血清中濃度的 1/10。在人體 Lodopin 之血清中排除半衰期約為 8 小時²⁾。每位患者的血中濃度圖示如右：
- (2)在精神分裂症患者連續給藥時，即使給藥量多，血清中濃度也不能說高，而有個體差異。另外，給藥一星期內，血清中濃度達穩定狀態。³⁾

2.乳汁中分佈

曾對情緒障礙患者給與每日 100 mg，發現會分佈至母乳中。⁴⁾

3.代謝及排泄

在精神分裂症患者給予口服 Lodopin 後，0~24 小時內尿中未代謝藥物的排泄率為給藥量的 0.03~0.07%，大部分為代謝物。²⁾

4.蛋白結合

¹⁴C 標識 Lodopin 之 in vitro 的蛋白結合率高，與人體血清 albumin 之結合率約為 97%。⁵⁾

