

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
Epinephrine Bosmin	本藥會逆轉epinephrine之作用，可能有嚴重血壓下降之虞	Epinephrine是 α 及 β 接受器之刺激劑，由於本藥阻斷 α 接受器的作用，因此 β 接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。

(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. 副作用

副作用總評估對象6,037例中有副作用報告者為1,712例，發生率為28.36%。主要副作用有嗜睡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) 臨床上的副作用

- 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。在本症發症時，多有白血球增加以及血清CK(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，曾有持續高燒轉變為意識障礙、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。
- 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。
- 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，本藥之止吐作用可能使這種噁心、嘔吐變得不明顯，故須加注意。
- 痙攣發作：偶有痙攣發作(0.1~低於5%)，當有此症狀時，須停藥。

(2) 類似化合物臨床上的副作用

- 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。
- 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) 其他副作用

	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副作用，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。

(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

癱瘓及症狀：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(根據報告揭載，若誤食鋁箔包裝，尖端部份會刺入食道粘膜炎中，更進一步會穿孔而引起膈膜炎等的嚴重併發症)

12. 其他

本藥治療中，曾有原因不明之猝死報告。

〔藥效藥理〕

1. Zolopine會阻斷中樞神經系統的dopamine接受器，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. Zolopine對中樞性的serotonine接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serotonine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. Zolopine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. Zolopine在大白鼠誘發強直性昏厥之作用比perphenazine，haloperidol，thiothixene弱。⁶⁾

5. Zolopine抑制norepinephrine，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 100mg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

會對情緒障礙患者給與每日100mg，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⁾

〔臨床研究〕

以精神分裂症666例為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%) [%]

