



柔靈平[®] 糖衣錠 50 毫克

Zonin[®] S.C. Tablets 50mg

【成份】

Each sugar-coated tablet contains :
Zotepine..... 50 mg

【賦形劑】

Lactose、Magnesium Stearate、P.V.P、Primojel、Acacia、Calcium Phosphate Dibasic、Gelatin、Sugar、Talc、Wax、Titanium Dioxide

【藥效藥理】依文獻記載

1. Zotepine因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。
2. Zotepine對中樞性的serotonine接受器有強力阻斷作用，對幻覺劑LSD(兔子)，mescaline，DOM(大白鼠)及serotonine作用性藥物fenfluramine(大白鼠)，MK-212(兔子)，quipazine(大白鼠)，5HTP(小白鼠)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。
4. Zotepine在大白鼠誘發強直性昏厥之作用比perphenazine，haloperidol，thiothixene弱。
5. Zotepine抑制norepinephrine，dopamine及serotonin在神經末梢之再被汲取(大白鼠)。

【藥動學】依文獻記載

1. 血中濃度
 - (1) 在思覺失調症患者5位給予口服Zotepine 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(0.03-0.24μg/mL，平均0.129μg/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Zotepine之血清中排除半衰期約為8小時。
 - (2) 在思覺失調症患者連續給藥時，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。

2. 乳汁中分佈

曾對情緒障礙患者給與每日100mg，發現會分佈至母乳中。

3. 代謝及排泄

在思覺失調症患者給予口服Zotepine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。

4. 蛋白結合

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

【臨床研究】依文獻記載

以思覺失調症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%) [%]

此外，對Zotepine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，尚有雙盲試驗確認本劑之有用性。

【適應症】

思覺失調症。

【用法・用量】

本藥須由醫師處方使用

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

【警語】

依據隨機分派，有對照組的臨床試驗（Randomized controlled trial, RCT）臨床試驗及回溯性世代研究(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】依文獻記載

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Epinephrine之患者。（請參照「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,可能會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,可能會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可能(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) 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
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	可能增強彼此中樞神經	本藥和這些藥

Barbiturates 麻醉劑等	經系統的抑制作用	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。

日本再評估結果通知：1989 年 1 月

(1) 臨床上的副作用

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，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。

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。

(2) 類似化合物臨床上的副作用

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

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

本藥治療中，曾有原因不明之猝死報告。

【儲存條件】

1. 25℃ 以下儲存。
2. 有效期間：請參照外盒上標示之使用期限。

【包裝】

4~1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

瑞士藥廠股份有限公司
SWISS PHARMACEUTICAL CO., LTD.
新市廠：台南市新市區中山路 182 號