



## 樂彼來<sup>®</sup> 錠 200毫克 Ribelite Tablets 200mg

### 【藥理特性】依文獻記載

#### 藥效學特性

抗精神病用藥 (N：中樞神經系統) ATC code: N05AL05

Amisulpride 為一種治療精神病的用藥，在分類上屬於 benzamide。它的藥效學特性在於，它能選擇性的，主要作用於邊緣系統的 D2 & D3 多巴胺受體 (dopaminergic receptors)。它對 serotonergic 受體或其他組織胺、副交感神經或交感神經的神經受體不具親和力。

高劑量的動物實驗顯示，amisulpride 較偏好於阻斷 mesolimbic system 而非紋狀體系統的多巴胺神經元。這種特殊的親和力，也許可用以解釋 amisulpride 的抗精神病效果大於其錐體外症狀的副作用。

低劑量時，amisulpride 主要作用於阻斷 D2/D3 多巴胺突觸前的受體，這可能可用以解釋其對負性症狀的效果。

在以 haloperidol 為對照組的雙盲試驗中，以 191 名急性精神分裂患者為研究對象發現，在改善次發性負性症狀 (secondary negative symptoms) 上，amisulpride 的效果明顯優於 haloperidol。

#### 藥動學特性

在人體內，amisulpride 有兩個吸收的高峰：第一個高點在服藥後一小時後很快地達到，第二個高峰則在投藥後的第三到第四個小時內達到。若服用劑量為 50 mg，則相對於這兩個高點的血漿濃度分別為  $39 \pm 3$  及  $54 \pm 4$  ng/ml。其分佈體積為 5.8 l/kg。血漿蛋白結合率低 (16%)，在此濃度下，不認為會有任何藥物的交互作用。絕對生體可用率為 48%。

Amisulpride 的代謝程度低：有兩種非活性的代謝產物，然而它們只占排除總藥量的 4%。

Amisulpride 重複給藥，在體內並無堆積的情況，其藥動學參數也沒有改變。其口服給藥的排除半衰期大約為 12 小時。

Amisulpride 會以原型排除於尿中。以注射途徑給藥的藥物，50% 會在服藥後的 24 小時內排除於尿中 (90% 藥物乃經由尿液排除)。

腎臟清除率約為 330 ml/min。

碳水化合物含量高的飲食，會明顯降低 amisulpride 的濃度曲線下面積 (AUC)、達到最高濃度的時間 (Tmax) 及最高血中濃度 (Cmax)。然而，高脂肪飲食對上述參數則沒有影響。Amisulpride 治療期間，飲食對藥物所造成的影響尚不得而知。

#### 肝臟衰竭

因為 amisulpride 只有微量由肝臟代謝，因此有肝衰竭的病人並不需要調整劑量。

#### 腎臟衰竭

腎衰竭病人的 amisulpride 排除半衰期不變，但是總清除率會降低 2.5-3 倍。

輕度腎衰竭的病人，amisulpride 的濃度曲線下面積 (AUC) 會增為 2 倍。若為中度腎衰竭，則濃度曲線下面積會增加近 10 倍。

然而，臨床經驗有限，目前尚無本藥物高於 50 mg 劑量的數據。

Amisulpride 只能被微量透析。

#### 老年人

根據藥動學的數據顯示，65 歲以上的老年人服用 amisulpride 50 mg 單一劑量，其最高血中濃度、半衰期及濃度曲線下面積 (AUC) 會增加 10-30%。

至於重複給藥所造成的影響，則無相關的臨床數據。

### 【臨床前安全性資料】依文獻記載

Amisulpride 的毒性作用，主要決定於其藥理作用。根據毒性試驗的結果，重複給藥似乎並未對任何器官造成毒性。本藥物沒有潛在的致畸性或遺傳毒性。Amisulpride 在啮齒類動物的致癌研究中顯示，會產生荷爾蒙相關的腫瘤。然而，在人體上，尚無相關的臨床資料。

在動物試驗中曾觀察到由於藥理性質 (泌乳激素有關之作用) 引起的生育能力的降低。

### 【成份】

Each tablet contains :  
Amisulpride ..... 200mg

### 【賦形劑】

Lactose, Avicel, Primojel, Methylcellulose 1500CPS, Magnesium stearate

### 【適應症】

精神分裂症。

#### 【說明】

用於治療精神病，特別是急性或慢性的精神分裂症，其特徵包括活性症狀 (positive symptom) (例如，譫妄、幻覺、思考障礙) 及/或負性症狀

(negative symptom) (例如，情緒反應遲緩、情緒與社交能力的退縮)，

包括以負性症狀為主的精神病。

### 【用法用量】

本藥須由醫師處方使用

一般而言，如果 Amisulpride 的每日劑量低於 400 mg，則每日單次給藥即可。

然而，如果每日劑量高於 400 mg，則應分兩次投藥。

以負性症狀為主要表現者：

建議劑量為 50-300 mg/day。然而，應該依照病患個人的需要及臨床反應，調整至最低有效劑量。

其病徵包括活性及負性症狀者：

治療初期的劑量以能控制活性症狀為目的，約為 400-800 mg/day，然後再根據病人的反應，調整至最低有效劑量。

急性精神病症：

治療初期：

- 在開始治療的首幾天，可以肌肉注射給藥，其最高劑量為 400mg/day，之後再改為口服給藥。

- 口服建議劑量為 400-800 mg/day；最高劑量勿超過 1200 mg/day。

之後，

- 維持劑量應根據病患個人的反應加以調整。

病人的維持劑量乃因人而異，應以最低有效劑量為原則。

腎功能不全：

Amisulpride 主要是由腎臟排除，因此，若病患的肌酐酸酐廓清率 (ClCr) 介於 30-60 ml/min，則 amisulpride 的劑量應降為 1/2。若其肌酐酸酐廓清率 (ClCr) 降至 10-30 ml/min，則 amisulpride 的劑量應降為 1/3。

本藥禁用於嚴重腎功能不全患者 (肌酐酸酐廓清率 < 10 ml/min) 之患者 (參閱“禁忌”)。

肝功能不全：

Amisulpride 只有少量由肝臟代謝，因此肝功能不全患者並不需要調整劑量。

### 【禁忌症】依文獻記載

Amisulpride 禁止用於下列的情形：

- 對 amisulpride 或藥品中的其他成分過敏者。

- 有嗜鉻細胞瘤的患者，使用抗多巴胺藥物 (antidopaminergic drugs)

及某些 benzamides 曾有引起嚴重高血壓的報告。因此，若已知病人患有或懷疑有嗜鉻細胞瘤者，應禁用 amisulpride。

- 沒有 15 歲以下兒童的臨床使用報告，因此禁用之。

- 授乳期間。

- 已知有或懷疑有泌乳激素相關腫瘤的患者，例如：腦下垂體泌乳激素分泌腺瘤或乳癌患者。

- 嚴重腎功能不全者 (肌酐酸酐廓清率 < 10 ml/min)。

- 禁止與下列藥物併服：

- sultopride，

- 除了 levodopa 外之多巴胺促進劑 (dopaminergic agonists)

(amantadine, apomorphine, bromocriptine, cabergoline, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexole, quinagolide, ropinirole, selegiline)，但巴金森氏症的患者除外。(參閱“交互作用”)。

### 【警語及注意事項】依文獻記載

#### 警語

抗精神病劑之惡性徵候群 (neuroleptic malignant syndrome)：

amisulpride 和其他致類精神劑一樣，有可能引發惡性徵候群 (體溫過高、肌肉僵硬、植物神經系統的障礙、意識受損、肌酸酐磷酸酯酶的濃度上升)。若有體溫過高的情況發生，尤其是服用高劑量時，則所有的抗精神病用藥都應停用。

#### QT 波延長

Amisulpride 因劑量的不同，對 QT 波延長的影響也會有所不同。QT 波延長，會增加引發嚴重室心律不整的危險性，例如 torsades de pointes。如病人有心跳過慢、低血鉀、先天性或後天性的 QT 波過長 (藥物所引起的 QT 波延長)，則會強化 QT 波延長的效應。

如果臨床能配合，則建議在 amisulpride 給藥前，先確認病患是否有下列引起心律不整的因子存在：

- 心跳速率每分鐘低於 55 下，

- 低血鉀症，

- 先天性 QT 波較長，

- 目前正服用會導致心跳減緩 (每分鐘低於 55 下)、低血鉀、心內傳導減緩或 QT 波延長的藥物。

當病患欲接受抗精神病劑長期治療時，應先做心電圖評估。

本藥含有乳糖，因此有先天性半乳糖血症、葡萄糖或乳糖代謝不全徵候群或乳糖酵素缺乏者的病人，禁用 amisulpride。

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。

### 注意事項：

本藥主要由腎臟排除，病患若有腎功能不全，則應降低劑量 (參閱“用法用量”)。對於嚴重腎衰竭者，無相關的臨床使用資料 (參閱“禁忌”)。

抗精神病劑會降低癲癇發作的閾值。因此，病患若有癲癇病史，在 amisulpride 治療期間，應予以嚴密監測。

老年人的反應較敏感 (鎮靜及低血壓)，因此服用本藥時應小心。

巴金森氏症的病人只有在非得用抗精神病劑治療時，才可使用本藥物，且服用時應小心。

### 【交互作用】

禁止併用者

續背面

- 多巴胺促進劑 ( dopaminergic agonists ) ( amantadine , apomorphine , bromocriptine , cabergoline , entacapone , lisuride , pergolide , piribedi , pramipexole , quinagolide , ropinirole, selegiline ) , 但巴金森氏症的患者除外。
- 多巴胺促進劑與抗精神病劑有相互拮抗作用。
- 若抗精神病劑引發錐體外症候群 ( extrapyramidal syndrome ) , 則不要併用多巴胺促進劑治療, 應改用抗膽鹼藥物 ( anticholinergic ) 。

#### ●Sultopride

- 會增加心律失常不整的危險, 尤其是 **tosades de pointes** 。

#### 不建議併用者

- 會引發 **torsades de pointes** 的藥物: 第 Ia 類 ( quinidine, hydroquinidine, disopyramide ) 及第 III 類的抗心律不整藥物 ( amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide ) , 某些抗精神病劑 ( thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol ) , 及 bepridil, cisapride, diphemanil, IV erythromycin, mizolastine, IV vincamine, halofantrine, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, pentamidine, IV spiramycin 等。
- 會增加心律失常不整的危險, 尤其是 **tosades de pointes** 。
- 如果可能, 應將會引發 **torsades de pointes** 的非抗感染藥物停藥。如果藥物的併用無法避免, 則應事先作 QT 波及心電圖的監測。

#### ●酒精

- 酒精會加強抗精神病劑的鎮靜作用。
- 酒精會降低反應的靈敏度, 因此會增加駕車及機械操作的危險。
- 應避免飲用含酒精的飲料及服用含酒精的藥品。

#### ●Levodopa

- Levodopa 與抗精神病劑有相互拮抗作用。
- 巴金森氏症病人, 服用上述兩種藥品, 應取其最低有效劑量。
- levodopa 以外的多巴胺促進劑 ( dopaminergic agonists ) ( amantadine , apomorphine , bromocriptine , cabergoline , entacapone , lisuride , pergolide , piribedi , pramipexole , quinagolide , ropinirole, selegiline ) , 使用於巴金森氏症的患者。
- 多巴胺促進劑與抗精神病劑有相互拮抗作用。
- 多巴胺促進劑有可能會造成或加重病人的精神病症。
- 正在服用多巴胺促進劑的巴金森氏症病人, 若一定要給予抗精神病劑治療, 則應將多巴胺促進劑的劑量逐漸減少, 直到停藥為止。(多巴胺促進劑若突然停藥, 可能會增加病人引發抗精神病劑之惡性徵候群的危險性)。

#### 併用時應小心

- 會造成心跳減緩的藥物 ( 會造成心跳減緩的鈣離子阻斷劑: diltiazem, verapamil;  $\beta$ -阻斷劑 (sotalol 除外)(請參考”不建議併用者”) ; clonidine ; guanfacine ; mefloquine ; digitalis ; 抗膽鹼素酯阻斷劑: donepezil , rivastigmine , tacrine , ambenonium , galantamine , pyridostigmine , neostigmine ) 。
- 會增加心律失常不整的危險, 尤其是 **tosades de pointes** 。
- 應作臨床與心電圖的監測。
- 降低血鉀濃度的藥物 ( 降低鉀離子濃度的利尿劑, 刺激性瀉劑, amphotericin B ( IV 途徑 ) , 糖類皮質類固醇, tetracosactide ) 會增加心律失常不整的危險, 尤其是 **tosades de pointes** 。
- 以 amisulpride 治療前, 應先調整使血鉀濃度恢復正常, 並作臨床、電解質與心電圖的監測。

#### 併用時應多加以考慮的藥物

- 降血壓藥 ( 所有藥物 ) :  
降血壓作用會被加強, 因而增加直立性低血壓的危險性 ( 加成作用 ) 。
- 其他中樞神經系統抑制劑: 嗎啡類藥物 ( 止痛劑, 鎮咳劑及替代性藥物 ) ; barbiturates ; benzodiazepines ; 非 benzodiazepine 的抗焦慮劑; 安眠藥; 鎮靜性抗憂鬱劑 ( amitriptyline, doxepin, mianserin, mirtazapine, imipramine ) ; 鎮靜性 H1 抗組胺藥; 中樞性降血壓藥; 抗精神病藥; 其他: baclofen, thalidomide, pizotifen 。
- 這類藥物會增加中樞神經系統的抑制程度。反應靈敏度的降低, 會增加駕車及機械操作的危險。
- 用於心衰的 **Beta-blockers: bisoprolol, carvedilol, metoprolol**: 這些藥物會加強血管擴張作用而增加低血壓的危險。特別是姿勢性低血壓 ( 加成作用 ) 。

#### 【懷孕與授乳】

##### 懷孕

動物實驗並未顯示 amisulpride 有任何的致畸性。如在動物身上無致畸性, 則在人類也不預期會有畸胎反應。事實上, 到目前為止, 會導致人類畸胎的藥物, 在嚴密的動物實驗中, 都經證實會在兩種動物產生畸形反應。

在臨床使用上, 沒有足夠的證據顯示, 懷孕期間服用 amisulpride 會有任何畸胎及胎毒性的作用。

為小心起見, 懷孕期間最好不要服用 amisulpride 。

##### 授乳

沒有資料證實 amisulpride 是否會進入乳汁, 因此授乳期間禁用本藥。

#### 【駕駛及操作機械能力】

服用本藥會有嗜睡感, 因而會增加駕駛及機械操作的危險性。

#### 【副作用】

##### 中樞神經系統方面

##### 常見:

- 失眠、焦慮、躁動不安
- 錐體外症狀 ( extrapyramidal symptoms ) ( 顫抖、肌張力過高、唾液分泌過多、靜坐不能、動作遲緩 ) 有可能發生。在維持劑量下, 其副作用為中等強度。即使 amisulpride 未停藥, 以抗膽鹼性抗巴金森氏症藥物 ( anticholinergic antiparkinsonian therapy ) 加以治療, 部分副作用的症狀是可逆的。
- 若主要為治療負性症狀, amisulpride 的劑量為 50-300 mg/day , 則發生錐體外症狀 ( extrapyramidal symptoms ) 的機率極低 ( 與劑量有相關性 ) 。
- 根據臨床試驗, 以 amisulpride 治療的病人, 比服用 haloperidol 的病人, 發生錐體外症狀 ( extrapyramidal symptoms ) 的機率較低。

##### 偶爾發生:

- 白天有昏睡感,
- 腸胃道的不適, 例如: 便秘、噁心、嘔吐、口乾舌燥。

##### 極罕見:

- 急性肌緊張不足 ( 痙攣性斜頸、眼球上吊、牙關緊閉等 ) 有可能發生。在 amisulpride 未停藥的情況下, 這些副作用症狀在抗膽鹼性抗巴金森氏症藥物 ( anticholinergic antiparkinsonian agent ) 的作用下是可逆的。
- 遲發性運動困難, 其特徵為舌頭和/或臉部不自主的運動, 特別是在長期服藥後發生。抗膽鹼性抗巴金森氏症藥物 ( anticholinergic antiparkinsonian agent ) 對此副作用無反應或甚至可能會使其惡化。
- 痙攣發作。
- 抗精神病劑之惡性徵候群 ( 參閱 “警語及注意事項” ) 。

##### 內分泌系統及代謝方面

##### 常見:

- 血清的泌乳激素濃度上升, 該副作用在停藥後為可逆的。可能造成的臨床症狀如下: 乳溢、月經異常停止、男性女乳症、乳房腫脹、陽萎、性冷感。
- 體重增加。

##### 胃腸系統方面

##### 偶爾發生:

- 腸胃道的不適, 例如: 便秘、噁心、嘔吐、口乾舌燥。

##### 心臟方面

##### 極罕見:

- 曾有低血壓及心跳減緩的報告。
- QT 波延長, 以及極罕見的 torsades de pointes 曾被報告過。(參閱 “警語及注意事項” ) 。

##### 肝臟方面

##### 極罕見

- 曾有肝功能指數升高的病例, 主要是轉胺酶素 ( transaminases ) 。

##### 全身性方面

##### 極罕見

- 過敏反應。

#### 【過量】

截至目前為止, 關於 amisulpride 急性過量的數據仍然很有限。曾報告過的過量徵兆與症狀, 通常與藥物的藥理作用增強有關, 其臨床徵兆包括: 昏睡、鎮靜、昏厥、低血壓及錐體外症狀 ( extrapyramidal symptoms ) 。 Amisulpride 目前尚無解毒劑。在急性中毒的情況下, 若要併服其他藥物, 應特別小心並作必要的監測。

- 嚴密監測其生命徵象。
- 對心臟功能的監測 ( 監控 QT 波延長的危險 ) 必須持續到病患康復為止。
- 若有嚴重的錐體外症狀 ( extrapyramidal symptoms ) 發生, 應該給予抗膽鹼藥物 ( anticholinergic ) 治療。
- 只有少量的 amisulpride 能被透析。

#### 【保管上注意事項】

請儲存於 25℃ 以下。請勿服用超過包裝上標示之保存期限的藥品。

#### 【包裝】

4~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

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