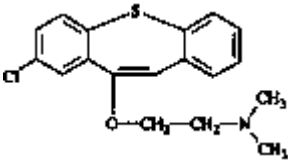


## Zotepin

### Synonyma:

2-[(8-Chlordibenzo[b,f]thiepin-10-yl)oxy]-N,N-dimethylethylamin; Dibenzothiepinderivat; trizyklisches Neuroleptikum mit als Enolether gebundener aliphatischer Seitenkette.

### Chemische Formel:



### Summenformel:

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNOS

### Handelspräparat:

*Aventis Pharma:*  
Nipolept

### Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

### Beschaffenheit:

Weißes bzw. leicht gelbliches, geruchloses, kristallines Pulver. Gut löslich in Aceton, Chloroform, Dioxan, Eisessig und Benzol, löslich in Diethylether, wenig löslich in Methanol, Ethanol und Cyclohexan; in Wasser nahezu unlöslich. Schmelzpunkt: 90-93 °C.

### Wirkungscharakter:

Zotepin ist ein trizyklisches Neuroleptikum aus der Reihe der Dibenzothiepine mit einer dem Perazin oder dem Haloperidol vergleichbaren antipsychotischen Wirksamkeit. In höheren Dosen tritt mit der Wirkung auf produktive Symptome eine deutliche Sedierung auf. Neben D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-artigen blockiert Zotepin vor allem α<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>- und Azetylcholinrezeptoren. Mit der starken antiserotonergen Komponente (5-HT<sub>2</sub>) wird das relativ seltene Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht.

### Stoffwechselverhalten:

Die systemische Verfügbarkeit liegt infolge hoher First-pass-Metabolisierung bei lediglich 7-13%. Maximale Plasmaspiegel in Höhe von durchschnittlich 8,8 ng/ml (25 mg), 16,4 ng/ml (50 mg) bzw. 25,7 ng/ml (100 mg) werden innerhalb von 2,8-4,5 h erreicht.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 13-16 h.

Die Bindung an Humanserumalbumin wurde *in vitro* zu 97% ermittelt.

Zotepin wird praktisch vollständig metabolisiert. Im Plasma wurden der teilweise aktive Hauptmetabolit Norzotepin (30-40% bezogen auf Zotepin, T<sub>1/2</sub> ca. 12 h) und ein weiterer Metabolit (< 10% bezogen auf Zotepin) - wahrscheinlich Norzotepin-S-oxid - bestimmt.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend bilier.

Im 24 h-Urin werden 17% einer oral applizierten Dosis ausgeschieden, davon weniger als 0,1% als unverändertes Zotepin und Norzotepin.

Bei 2- bis 4mal täglicher Einnahme kumuliert Zotepin ca. 3- bis 5fach, wobei Steady-state-Bedingungen nach 3–4 Tagen erreicht werden.

Bei Tagesdosen von 300 mg und mehr sollen Dosierungsabstände von mindestens 4 Stunden eingehalten werden. Andernfalls ist mit starker Kumulation (> 5fach) zu rechnen, die eine sorgfältige klinische Überwachung erforderlich machen würde.

#### Indikationen:

Zotepin eignet sich zur Behandlung akuter und chronischer *psychotischer Zustandsbilder*. Einige Erfahrungen deuten auch auf eine antimaniische Wirkung der Substanz hin.

#### Kontraindikationen:

Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikationen; Prostatahypertrophie und Engwinkelglaukom.

*Relative Kontraindikationen:* Vorsicht bei Leber- und Nierenschäden, kardialer Vorschädigung und hirnorganischen Erkrankungen. Bei einer Unverträglichkeit von anderen trizyklischen Substanzen muß auch von einer Intoleranz gegen Zotepin ausgegangen werden.

#### Toxizität:

LD<sub>50</sub> [mg/kg/KG]

		i.v.	i.p.	s.c.	p.o.
Maus	m	43,3	40,0	84,9	108
	w	44,1	36,2	106	140
Ratte	m	39	97	2080	458
	w	36,8	121	1290	306

#### Nebenwirkungen:

Wegen der anticholinergen und adreolytischen Wirkung von Zotepin können, vor allem zu Behandlungsbeginn, alle im *Allgemeinen Teil* aufgeführten vegetativen Nebenwirkungen auftreten. Extrapyramidal-motorische Symptome sind in der empfohlenen Dosisspanne nicht häufig. Spätdyskinesien unter Zotepin sind bisher zwar nicht beschrieben worden; das Risiko ist aber aufgrund der z.Z. vorliegenden Daten auch nicht auszuschließen. Ob Zotepin mehr als andere Neuroleptika die Krampfschwelle senkt, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden; bei Kombination mit Lithium ist jedoch eine Häufung von EEG-Abnormalitäten beschrieben worden. Wegen der trizyklischen Struktur der Substanz muß mit Auftreten von Blutbilddyskrasien gerechnet werden.

#### Symptome bei Überdosierung:

Ausgeprägte extrapyramidal-motorische Effekte, Blutdruckabfall, Tachykardie und Arrhythmie, Erregungszustände, Herz-Kreislauf-Versagen, Hypothermie (evtl. Hyperthermie), Krampfanfälle, zentrale Atemdepression, Sopor bis Koma.

#### Nachweis:

HPLC

#### Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz. Bei Dyskinesien (z.B. auch laryngeale und pharyngeale Spasmen) sofortige Injektion von Biperiden (1-2 Ampullen langsam i.v.).

Bei Hypotonie: Volumensubstitution; keine Adrenalinpräparate wegen möglicher paradoxer Verstärkung der Hypotension, sondern Noradrenalin-Dauertropfinfusion oder Angiotensin, jeweils unter kontinuierlicher Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems.

Bei Arrhythmien: zunächst Azidose und Hypoxie korrigieren; vorsichtige Anwendung von Lidocain bzw. Betablockern.

Bei Erregungszuständen: Diazepam i.v.

Bei Krampfanfällen: Antikonvulsiva, z.B. Phenytoin oder Diazepam i.v.; Benzodiazepine sollten nur angewandt werden, wenn die instrumentalen Voraussetzungen für künstliche Beatmung gegeben sind (atemdepressive Wirkung!).

Anticholinerge Symptome lassen sich durch Verabreichung von Physostigminsalicylat (1–2 mg langsam i.v.) behandeln. Die routinemäßige Anwendung von Physostigminsalicylat kann wegen der kurzen Wirkungsdauer und schweren Nebenwirkungen jedoch nicht empfohlen werden.

Barbiturate und Analeptika sind kontraindiziert.