

## 解凍膜衣錠 50 毫克

Laidec FC Tablets 50mg

G-7560

衛署藥製字第 044485 號

本藥須由醫師處方使用

**1. 品名：** Laidec FC Tablets 50mg

**2. 成分含量：**

主成分：每錠含 riluzole 50 毫克

**3. 物理性質：**

本品呈膠囊形白色膜衣錠，供口服投藥。

**4. 適應症：**肌萎縮脊髓側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)。說明：適用於治療肌萎縮脊髓側索硬化症病人，可延長存活時間或使用機械幫助換氣的時間(time to mechanical ventilation)。臨床實驗證實本品可延長 ALS 病患之存活率〔參見《14. 藥力學》〕。病人存活率的定義為不需以插入喉管使用機械幫助換氣，及未進行氣管切開手術之存活病人。無研究證實本品對運動機能、心肺功能、肌纖維自發性收縮、肌肉強度與運動症狀具治療效果，Riluzole 對末期 ALS 病患並無療效。Riluzole 的安全性和有效性在 ALS 病人已經確立，因此，不宜用於治療其他運動神經疾病。

**5. 用法用量：**

成人或老年人的每日建議劑量為 100 毫克(每 12 小時 50 毫克)。更高劑量無法預期產生額外良好效果。本品應由有治療運動神經疾病經驗之專科醫師處方使用。

特殊族群：

兒童：用於患有神經退化疾病之兒童或青少年之安全性和有效性尚未確立，因此 Riluzole 並不建議使用於兒童〔參見《7. 警語及使用上之特殊注意事項》〕。

腎功能不全病人：尚未在這類病患身上進行重複劑量(repeated doses)投予之研究，所以 Riluzole 並不建議使用於腎功能不全之病患〔參見《7. 警語及使用上之特殊注意事項》〕。

老年人：根據藥物動力學資料，老年患者使用本品，並不須任何特別之指示。

肝功能不全之病患：〔參見《6. 禁忌》、《7. 警語及使用上之特殊注意事項》及《15. 藥物動力學資料》〕。

**6. 禁忌：**

禁用於對 riluzole 或本錠劑中任一成分有嚴重過敏反應

病史病人。禁用於肝功能不全或轉胺酶(transaminases)數值大於正常值上限 3 倍之患者。

禁用於懷孕和授乳期間之女性。

**7. 警語及使用上之特殊注意事項：**

肝功能不全：Riluzole 使用於有肝功能異常或病史之病患時應特別審慎，此類病患包括血清轉胺酶(ALT/SGPT：AST/SGOT 大於正常值上限之 3 倍)、膽紅素及/或 r-麩胺酸轉胺酶(GGT)濃度有些微上昇現象之病患。數項肝功能檢驗值高出平常測得之基線值(baseline)時(特別是膽紅素數值升高時)，應禁止使用本品〔參見《11. 不良反應》〕使用本品治療前與治療期間應監測血清轉胺酶之濃度，包括 ALT 濃度。開始治療之第一至第三個月，每個月應檢測一次血清 ALT 之濃度。開始治療之第一年之隨後九個月，每三個月應檢測一次，其後定期監測。血清 ALT 濃度有升高現象之病患，ALT 濃度之檢測應更頻繁。血清 ALT 濃度大於正常值上限 5 倍之病患，應停止使用本品。因為沒有病人之 ALT 超過正常值上限 5 倍，因而減低劑量或終止治療後再度使用治療之經驗，故也不建議此類病患重新開始使用本品治療。

嗜中性白血球減少：病人於接受本品治療期間如果發生發燒現象，應向醫師報告，醫師應即做白血球檢查，並停止治療〔參見《11. 不良反應》〕。

兒童：用於患有神經退化疾病之兒童或青少年的安全性和有效性尚未確立〔參見《5. 投予劑量及方法》〕。

腎功能不全病患：尚未在這類病患身上進行重複劑量投予之研究〔參見《5. 投予劑量及方法》〕。

**8. 藥物交互作用及其他形態之交互作用：**

未曾設計任何臨床研究用來評估本品與其他藥物之交互作用。於人類肝臟微粒體製劑進行體外試驗中，顯示 CYP1A2 為 riluzole 初步氧化代謝的主要同功酶。

CYP1A2 的抑制劑(例如：咖啡因、diclofenac、diazepam、nicergoline、clomipramine、imipramine、fluvoxamine、phenacetin、theophylline、amitriptyline 及 quinolones)均可能降低本品之排除速率，而 CYP1A2 之誘導劑(例如：吸煙、碳烤食物、rifampicin 及 omeprazole)則可能增高本品之清除速率。

**9. 懷孕與哺乳期間：**

懷孕：從懷孕大白鼠胎兒中，可檢測出透過胎盤到胎兒體中之 <sup>14</sup>C-riluzole。給予大白鼠相當於臨床試驗研究中，人類治療劑量之 2 倍時，會降低大白鼠之懷孕與著床率。在動物生育試驗研究中，無證據顯示本品具致畸胎作用。因

目前並沒有使用於孕婦的研究報告，故不建議使用於懷孕婦女。

哺乳：在哺乳的大白鼠之乳汁中可檢測出 <sup>14</sup>C-riluzole。Riluzole 是否會經由人類乳汁排出尚未經證實，因此建議婦女在 Riluzole 治療期間不要以乳哺乳。

**10. 對駕車，使用機器能力之影響：**

應警告病人本品可能造成頭暈或眩暈等副作用，建議病人最好勿駕車或操作機械。

**11. 副作用：**

罕見類似過敏性反應，血管性水腫及胰臟炎等副作用。根據在歐洲及北美洲進行之第三期(Phase III)臨床試驗結果顯示，與服用本品有關之最常見之副作用包括衰弱無力、噁心和肝功能檢驗數值上升。

在這項試驗中，ALT 濃度大於正常值上限 3 倍之病患，於 riluzole 治療組佔 11%，於安慰劑組佔 4.2%；ALT 濃度大於正常值上限 5 倍之病患，於 riluzole 治療組佔 3.8%，於安慰劑組佔 1.7%。ALT 濃度升高常見於本品治療開始後 3 個月內；繼續治療後，ALT 濃度通常於 2-6 個月內恢復至低於正常值上限之 2 倍。此 ALT 濃度上升，而伴隨黃疸發生者，極為罕見。

ALT 超過正常值上限 5 倍之病患，終止治療後，ALT 濃度會於 2-4 個月內恢復至低於正常值上限之 2 倍〔參見《7. 警語及使用上之特殊注意事項》〕。

下圖列舉以每日服用 Riluzole 100 毫克治療之 ALS 病患，其副作用發生率超過 1% 以上，或高於安慰劑組 1%，或較安慰劑組嚴重之所有副作用：

安慰劑組對照臨床研究之副作用發生率報告病人數百分率*		
副作用*	Riluzole 100mg/日 (N=395)	安慰劑 (N=406)
衰弱	17.5	11.3
噁心	14.2	9.1
頭痛	6.8	5.7
腹痛	5.1	3.7
疼痛	4.8	2.0
嘔吐	3.8	1.5
眩暈	3.3	2.2
心搏過速	3.0	1.5
嗜睡	2.0	1.0
口周圍感覺異常	1.3	0.0

\*Riluzole 副作用發生比安慰劑組高出 1%

約 5000 位接受 riluzole 治療之 ALS 病患中，有 3 例發生顯著嗜中性白血球減少(絕對嗜中性白血球數目少於 500/mm<sup>3</sup>)，全部出現於開始治療的兩個月內。其中，有一例於持續治療後嗜中性白血球數目增加；另一例係於治療終止後嗜中性白血球數目增加；而第三例患有明顯貧血症〔參見《7.警語及使用上之特殊注意事項》〕。

#### 12. 過量：

並無本品用藥過量病例報告，並無任何特殊解毒劑或有關本品用藥過量時治療的相關資訊，一旦發生用藥過量，治療方向採支持性療法並針對症狀來改善。

#### 13. 藥理性質：

藥物治療類別：其他神經系統藥物，ATC code NO7X。

#### 14. 藥效動力學性質：

雖然肌萎縮脊髓側索硬化症(ALS)的病理作用未知，但有假說是運動神經元受到麩胺酸(glutamate，中樞神經系統之主要興奮性神經傳導物質)的破壞。

Riluzole 的作用模式未知，可能與阻斷麩胺酸的神經傳導作用有關。

臨床實驗：一項臨床研究中，155 位 ALS 病人於隨機分配接受每日劑量 100 毫克(每日兩次，每次 50 毫克)riluzole 或安慰劑後，至少追蹤 12 至 21 個月。在試驗中，riluzole 組病人的存活率(存活率的定義說明請參見 4. 欄第二段)皆比安慰劑組高。Riluzole 與安慰劑兩組間存活率中位數分別為 17.7 個月及 14.9 個月。

第二項研究中，959 位 ALS 病人於隨機投予 50、100、200mg/日劑量之 riluzole 或安慰劑後追蹤時間至少 18 個月。投予 riluzole 100mg/日之病人，存活率顯著比安慰劑組病人高，投予 50mg/日之 riluzole 組結果與安慰劑組並無統計學上之差異。而 200mg/日之結果大體與 100mg/日相同，兩組間存活率之中位數分別為 16.5 月(riluzole 100mg 組)及 13.5 月(安慰劑組)。

在一項以平行試驗法來評估後期性 ALS 病人之臨床試驗中，投予 riluzole 後的藥效和安全性，riluzole 組的存活率和運動功能與安慰劑組並無顯著差異。這項研究中，大部份病人的肺活量都低於 60%。

在日本進行之一項以雙盲試驗設計以評估 riluzole 的藥效和安全性之臨床試驗，204 位 ALS 病人於隨機分配接受每日劑量 100mg(每日兩次，每次 50mg)riluzole 或安慰劑後，至少追蹤 18 個月。在此項試驗中，藥效之評估包括無法獨自行走，喪失上肢活動能力，須進行氣管切開手

術，需依靠機械進行人工換氣，需以胃管餵食或死亡。

投予 riluzole 而沒有進行氣管切開病人的存活率與安慰劑組並無顯著差異，然而，以這項研究來測試兩組間的差別，準確性並不高。從以上各項研究中經分析後，雖然各組間在統計學上有顯著差異，但對存活率之影響在 riluzole 組較安慰劑組低。

#### 15. 藥物動力學性質：

Riluzole 之藥物動力學性質曾在男性健康受試者進行評估，經單次口服劑量 25 至 300mg 投藥及多次劑量投藥，每日兩次，每次 25 至 100mg。其結果顯示，血中濃度與劑量呈線性曲線，且藥物動力學曲線資料顯示與劑量無關。

多次劑量投藥後(每日投予本品 50 毫克二次，連續投予 10 天)，未經代謝的 riluzole 蓄積於血漿達約兩倍濃度，而在不到五日內達到穩定狀態。

吸收：Riluzole 經口服投藥後吸收迅速，在 60 至 90 分鐘內便可達血漿最高濃度(C<sub>max</sub>=173± 72(sd)ng/ml)。約 90%劑量被吸收，絕對生體可用率為 60± 18%。使用高脂膳食之病患會減低本品之吸收率及程度(C<sub>max</sub> 減少 44%，AUC 減少 17%)。

分佈：Riluzole 會廣泛地分佈至身體各部位，且經證實會通過血腦障壁。本品之分佈體積約為 245± 691(3.4l/kg)。本品與血漿蛋白結合比率達 97%，主要與白蛋白和脂蛋白結合。

代謝：Riluzole 主要係經由 cytochrome P450 及葡萄糖醛酸化作用(glucuronidation)代謝，在血漿中的主要代謝物為未經代謝之原形藥物。使用人體肝臟進行試管試驗研究中，顯示細胞色素 P4501A2 為 riluzole 代謝途徑的主要同功酶。從尿液中檢測出之 riluzole 代謝物包括 3 種 phenolic 衍生物，一種 ureido 衍生物與未經代謝之原形藥物。檢測出來之未結合代謝物(non-conjugated metabolites)，在動物試驗中，未被列入本品之藥效動力學資料中，因此亦未在人體進行進一步臨床研究。

排除：Riluzole 之排除率半衰期(elimination half-life)為 9 至 15 小時，90%之代謝物主要經由尿液排泄。尿液的代謝物中，葡萄糖甘化物(Glucuronides)占 85%以上，而僅 2%呈未變化藥物型式回收。

#### 特殊族群

腎功能不全之病患：經單劑量 50mg 投藥，並無發現藥物動力學數值在中度或嚴重性腎功能不全病患(肌酸酐廓清除率為 10 至 50ml.min<sup>-1</sup>)與健康受試者之間無顯著差異。

老年人：年齡超過 70 歲之病患，經多次投藥後(每天 2 次，每次 50mg，治療期為 4.5 天)，其藥物動力學數值並無影響。

肝臟功能不全之病患：經單劑量 50mg 投藥，riluzole 之血中濃度曲線下面積(AUC)在慢性輕度及中度肝臟功能不全之病人，分別增加了 1.7 倍及 3 倍。

#### 16. 動物試驗之安全性資料：

有關本品之致癌作用的長期研究尚未完成。用研究基因毒性試驗慣用之動物模式，即大白鼠肝臟 S9 fraction 去研究代謝情形，並無發現本品具基因毒性。於大、小白鼠之體內進行含量測定試驗，本品並不會引起染色體變異現象。未曾於人體之 S9 fraction 研究其代謝特性，因此可能從動物試驗中並無法完全分析出與人體有關之所有代謝物。在大白鼠與猴子體內進行慢性研究，發現紅血球數值減少及/或肝數值變異，但其變異之結果並不一致。在狗的試驗中，曾觀察到溶血性貧血。

於雌性大白鼠單一劑量毒性研究中，萎縮卵泡的發生率在對照組中較治療組高。此項研究結果並未於其他試驗或人體試驗中發現。

以上研究試驗結果，使用之劑量為大於人體投予劑量之 2 至 10 倍(人體之使用劑量為每日 100 毫克)。

投予本品 15mg/kg/日(高於治療劑量)，會對大白鼠的生育力有輕微損害，可能是鎮靜與嗜睡之作用所引起。

#### 17. 儲存之注意事項：

請置於兒童不能觸及之處。

#### 18. 包裝容器之組成：

4~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

#### 19. 賦形劑：

Fujicalin、Croscarmellose Sodium、Microcrystine Cellulose 102、Magnesium Stearate、Sepifilm LP770。

儲存：25°C 以下貯藏

委託者：吉帝藥品股份有限公司

地址：台中市北屯區綏遠路二段216之5號6樓

受委託製造廠：健亞生物科技股份有限公司

地址：新竹縣湖口鄉新竹工業區工業一路一號

IT17302