

核准日期：2010年12月10日

修改日期：2012年12月24日

2014年07月18日

2019年04月30日

2019年12月05日

2020年09月09日

2022年01月19日

# 利鲁唑片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：利鲁唑片

商品名称：力如太®

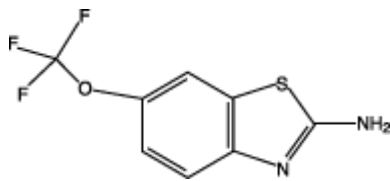
英文名称：Riluzole Tablets

汉语拼音：LiLuZuo Pian

## 【成份】

本品主要成份为利鲁唑

化学名称：2-氨基-6-三氟甲氧基苯并噻唑



化学结构式：

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS

分子量：234.20

## 【性状】

本品为白色异形薄膜衣片，一侧刻有“RPR 202”字样，除去包衣后显类白色。

## 【适应症】

利鲁唑适用于延长肌萎缩侧索硬化（ALS）患者的生命或延长其发展至需要机械通气支持的时间。

---

临床试验已经证明利鲁唑可延长 ALS 患者的存活期。存活的定义为不需插管进行机械通气也未接受气管切开的存活患者。

没有证据表明利鲁唑对运动功能、肺功能、肌束震颤、肌力和运动症状具有治疗作用。在晚期 ALS 患者中利鲁唑未显示出疗效。

仅在 ALS 中研究了利鲁唑的安全性和有效性。因此，利鲁唑不得用于任何其他类型的运动神经元病。

**【规格】** 50mg

**【用法用量】**

推荐剂量为每次 1 片，每日两次（50mg 每 12 小时一次）。

每日定时口服，如早晚各一片。

如漏服一次，按原计划服用下一片。

增加每日剂量并不能显著提高预期益处。

具有运动神经元病治疗经验的专科医师才可启用利鲁唑治疗。

**【不良反应】**

在利鲁唑用于 ALS 患者的 III 期临床研究中，最常见报告的不良反应为乏力、恶心和肝功能检测异常。

不良反应按照其发生率排序列出如下，使用如下约定：十分常见( $\geq 1/10$ )，常见( $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ )，偶见( $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ )，罕见( $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ )，十分罕见( $< 1/10,000$ )，未知(不能从已知数据评估)。

#### **血液及淋巴系统疾病**

偶见：贫血

未知：严重中性粒细胞减少症（见【注意事项】）

#### **免疫系统疾病**

偶见：类速发过敏反应、血管性水肿

#### **神经系统疾病**

常见：头疼、眩晕、口部感觉异常、嗜睡

#### **呼吸系统、胸及纵隔疾病**

偶见：间质性肺病（见【注意事项】）

#### **心脏器官疾病**

常见：心动过速

#### **胃肠道疾病**

---

十分常见：恶心

常见：腹泻、腹痛、呕吐

偶见：胰腺炎

### **肝-胆系统疾病**

十分常见：肝功能检测异常。丙氨酸氨基转移酶的增高通常发生于利鲁唑治疗的前3个月内，其通常为一过性，且当治疗继续时，其水平在2至6个月内恢复至低于正常上限2倍。这些增高可伴有黄疸。在临床试验中ALT升高超过正常范围上限5倍的患者中止治疗后ALT水平在2~4个月内恢复至正常范围上限2倍以下（见【注意事项】）。研究数据表明亚洲患者更易于出现肝功能检测异常，亚洲患者3.2%（194/5995）和高加索患者1.8%（100/5641）。

未知：肝炎

### **全身性疾病及给药部位各种反应**

十分常见：乏力

常见：疼痛

#### **【禁忌】**

- 对本品及其任何成份过敏。
- 肝脏疾病或基线转氨酶高于正常上限3倍者。
- 妊娠及哺乳期。

#### **【注意事项】**

#### **肝损害：**

利鲁唑慎用于有肝功能异常史的患者，或血清转氨酶(ALT/SGPT; AST/SGOT升至正常上限3倍)、胆红素和/或 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶（GGT）水平轻度增高的患者。肝功能检测的基线增高（特别是胆红素升高）须禁止利鲁唑的使用（见【不良反应】）。

因为有肝炎的风险，在利鲁唑治疗前和治疗过程中应该进行血清转氨酶，包括ALT的检测。在治疗最初3个月，须每月检测ALT，在第1年每3个月检测1次，以后每年一次。在发生ALT水平增高的患者，须进行更为频繁的ALT水平的检测。

如果ALT水平增加至5倍ULN，利鲁唑须停药。在发生ALT增加至5倍ULN的患者尚无减量或再次给药的经验。不推荐利鲁唑在这种情况下患者的再次给药。

#### **中性粒细胞减少症：**

须警告患者向其医生报告所有的发热疾病。发热疾病的报告须提醒医生检查白细胞计数，在中性粒细胞减少情况下停止利鲁唑的使用（见【不良反应】）。

---

### **间质性肺病:**

已有接受利鲁唑治疗报告间质性肺病的病例，其中一部分病例为严重病例（见【不良反应】）。如果出现呼吸症状，例如干咳和/或呼吸困难，应进行胸部 X 线检查，如果有提示间质性肺炎的发现（例如两侧肺弥散不透明），应立即停用利鲁唑。在大部分报告的病例中，停药和对症治疗，症状消除。

### **肾损害:**

在中度或重度慢性肾功能不全（肌酐清除率在 10-50ml/min）的患者和健康志愿者单次口服 50mg 利鲁唑给药后，其药代动力学参数无显著差异。本品不推荐用于肾功能损害的患者，因为在此人群尚未进行重复给药的研究。

### **对驾车和使用机器能力的影响:**

须警告患者有头晕或眩晕的可能，并建议其当发生这些症状时不要驾车或操作机器。

尚无对驾车和使用机器影响的研究。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

如果在妊娠期或怀疑妊娠，不可使用本品。

服用本品期间不可喂奶。

如果认为自己已怀孕，或准备怀孕，或须母乳喂养，请咨询医师。

### **【儿童用药】**

在儿童中不推荐使用本品，因为利鲁唑应用于儿童或青少年中的有关神经变性作用的有效性 & 安全性尚未确立。

### **【老年用药】**

根据药代动力学资料，对老年人用本品没有特殊说明。

### **【药物相互作用】**

尚无临床研究以评估利鲁唑与其他药物的交互作用。

使用人肝脏微粒体制剂的体外研究提示 CYP 1A2 为参与利鲁唑初始氧化代谢的主要同工酶。CYP 1A2 的抑制剂(如咖啡因，双氯芬酸，地西洋，尼麦角林，氯米帕明，丙咪嗪，氟伏沙明，非那西汀，茶碱，阿米替林以及喹诺酮类)可潜在降低利鲁唑的清除率，而 CYP 1A2 的诱导剂 (如卷烟烟气，炭烤的食物，利福平以及奥美拉唑) 可增加利鲁唑的清除率。

### **【药物过量】**

在孤立病例曾观察到神经和精神症状，急性中毒性脑病伴木僵、昏迷，以及高铁血红蛋白血症。

---

在过量病例，行对症和支持治疗。

采用亚甲蓝治疗后可迅速逆转重度高铁血红蛋白血症。

### 【药理毒理】

肌萎缩侧索硬化症（ALS）的发病机理尚未完全阐明，有学说认为谷氨酸在此疾病中是造成细胞死亡的原因之一。

利鲁唑的作用机制尚不清楚，其作用可能与抑制谷氨酸释放、稳定电压依赖性钠通道的失活状态、干扰神经递质与兴奋性氨基酸受体结合后细胞内事件有关。一项动物实验显示，利鲁唑能延长 ALS 转基因动物模型的存活时间。多种神经兴奋性损伤动物模型研究显示利鲁唑具有神经保护作用。体外研究显示，利鲁唑能保护培养的大鼠运动神经元免受谷氨酸的兴奋性毒性损伤，并抑制缺氧引起的皮层细胞死亡。

### 毒理研究：

#### 遗传毒性

利鲁唑 Ames 试验、L5178Y 细胞基因突变试验、大鼠细胞遗传学试验、小鼠微核试验结果均为阴性；人淋巴细胞染色体畸变试验结果意义不明确，第二次试验未能重复该结果。

利鲁唑主要活性代谢产物 N-羟基利鲁唑小鼠淋巴瘤试验和体外 L5178Y 细胞微核试验结果阳性，L5178Y 细胞 HPRT 基因突变试验、Ames 试验、大鼠肝细胞 UDS 试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性

雄性和雌性大鼠经口给予利鲁唑 15mg/kg（按 mg/m<sup>2</sup> 推算，约相当于人日最大给药剂量的 1.5 倍），未见对生育力的影响。大鼠和家兔致畸敏感期分别经口给予利鲁唑 27mg/kg 和 60mg/kg（按 mg/m<sup>2</sup> 推算，分别约相当于人日最大给药剂量的 2.6 和 11.5 倍），可见母体毒性。雄性和雌性大鼠自交配前至围产期经口给予利鲁唑 15mg/kg（按 mg/m<sup>2</sup> 推算，约相当于人日最大给药剂量的 1.5 倍），可见着床率降低、胚胎死亡增加，幼仔存活力降低，生长减慢。

#### 致癌性

小鼠和大鼠分别经口给予利鲁唑 20mg/kg 和 10mg/kg（按 mg/m<sup>2</sup> 推算，约相当于人日最大给药剂量）连续 2 年，未见致癌性。

### 【临床试验】

在一项临床研究中，155 例患者被随机分配至利鲁唑 100 mg/日组（每日两次，每次 50 mg）或安慰剂组，并接受 12 至 21 个月的随访。与接受安慰剂的患者相比，接受利鲁唑治

---

疗的患者，存活期（存活，定义参见【适应症】）被显著延长。利鲁唑组和安慰剂组的中位存活时间分别为 17.7 个月和 14.9 个月。

在一项剂量探索研究中，959 例患者被随机分配至四个治疗组：利鲁唑 50、100、200 mg/日组或安慰剂组，并接受 18 个月的随访。与安慰剂组患者相比，接受利鲁唑 100 mg/日治疗的患者，存活期被显著延长。利鲁唑 50 mg/日组的治疗效果较安慰剂组没有统计学差异，利鲁唑 200 mg/日组与 100 mg/日组治疗效果相似。利鲁唑 100 mg/day 组和安慰剂组的中位存活时间分别为 16.5 个月和 13.5 个月。

一项评估利鲁唑在疾病晚期患者中的疗效和安全性的平行组研究显示，与安慰剂组相比，利鲁唑治疗没有显著延长和改善患者的存活时间和运动功能。此研究中大部分患者的肺活量小于 60%。

在一项用于评估利鲁唑在日本患者中的疗效和安全性的双盲、安慰剂对照研究中，204 例患者被随机分配至利鲁唑 100 mg/日组（每日两次，每次 50 mg）或安慰剂组，并接受 18 个月的随访。在此研究中，以不能独立行走、上肢功能丧失、气管切开、需人工辅助通气、胃管进食或死亡等终点来评价药物的疗效。与安慰剂组相比，利鲁唑治疗组患者无需进行气管切开的存活期没有显著差异。然而，此研究判断治疗组间差异的把握度低。纳入本研究和上述内容的 Meta-分析显示，利鲁唑治疗与安慰剂相比对存活期的影响并不显著，尽管组间存在统计学上的差异。

### 【药代动力学】

在健康男性志愿者中，通过单一剂量口服 25 至 300mg 以及每日两次重复口服 25 至 100mg 对利鲁唑的药代动力学进行评估。其血药浓度水平的升高与剂量呈线性关系，其药代动力学特性是非剂量依赖性的。

重复剂量给药时(50mg 利鲁唑片，每日两次，十天疗程)，利鲁唑原形在血浆中蓄积至单一剂量的 2 倍，并于 5 日内达到稳态期。

#### 吸收:

利鲁唑口服后吸收迅速，并于 60 至 90 分钟内达最大血浆浓度( $C_{max} = 173 \pm 72$  (sd) ng/ml)。大约剂量的 90% 被吸收，绝对生物利用度为  $60 \pm 18\%$ 。

在高脂饮食的同时服用利鲁唑，其吸收率及吸收程度下降。（ $C_{max}$  降低 44%，曲线下面积降低 17%）。

#### 分布:

利鲁唑在体内分布广泛，可通过血脑屏障。利鲁唑的分布容积大约为  $245 \pm 69$  升 (3.4 升

---

/公斤体重)。利鲁唑的蛋白结合率大约为 97%，主要与血浆白蛋白及脂蛋白结合。

#### **代谢:**

利鲁唑主要以原形存在于血浆中，并由细胞色素 P450 广泛代谢继而糖脂化。在体外试验中利用预备的人体肝脏显示细胞色素 P450 1A2 为主要的利鲁唑代谢有关的同功酶。在尿中的代谢产物为 3 种酚衍生物，1 种脲基衍生物及原形利鲁唑。

已鉴别和非结合的代谢产物在动物中不显示利鲁唑的药效特性，因此在人体中未做研究。

#### **排泄:**

排泄半衰期范围在 9 至 15 小时。利鲁唑主要从尿液中排出。

尿中总排泄率为剂量的 90%。葡萄糖醛酸衍生物占尿中代谢产物的 85%以上。仅有剂量 2%的利鲁唑以原形存在于尿中。

#### **特殊人群**

##### **老年人**

在老年人 (>70 岁) 中利鲁唑多次口服给药 (50 毫克利鲁唑每天两次治疗 4.5 天) 的药代动力学参数不受影响。

##### **肝损伤**

利鲁唑 50 毫克单次口服给药后，在轻度慢性肝功能不全的患者中，AUC 大约升高 1.7 倍，在中度慢性肝功能不全的患者中，大约升高 3 倍。

##### **肾损伤**

在中度或重度慢性肾功能不全 (肌酐清除率在 10 和 50 毫升/分钟之间) 的患者和健康志愿者中利鲁唑 50 毫克单次口服给药后，药代动力学参数没有明显的差异。

##### **人种**

在健康的日本和高加索成年男性中进行了一项临床研究，每天两次给药 8 天后，评价利鲁唑及其代谢产物 N-羟基利鲁唑的药代动力学。在日本和高加索受试者中，没有发现利鲁唑及其代谢产物的药代动力学参数有人种间的差异。

#### **【贮藏】**

室温 (10-30°C) 保存。

#### **【包装】**

铝塑泡罩包装，56 片/盒

#### **【有效期】**

---

36 个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准：JX20130084

**【批准文号】**

进口药品注册证号：

小包装：H20140172

大包装：H20140173

进口药品分装批准文号：国药准字 J20140092

**【上市许可持有人】**

名 称：Sanofi Mature IP

注册地址：54, rue La Boétie, 75008 Paris, France

**【生产企业】**

企业名称：Opella Healthcare International SAS

生产地址：56, Route de Choisy, 60200 Compiègne, France

**【分装企业】**

名 称：赛诺菲（北京）制药有限公司

地 址：北京市北京经济技术开发区兴盛街 7 号

邮政编码：100176

**【境内联系机构】**

名 称：赛诺菲（中国）投资有限公司

地 址：北京市朝阳区建国路 112 号 7 层

产品咨询电话：800（400）820-8884