

## 瀉必寧 10 毫克懸浮液用顆粒劑

### Hidrasec Infants 10 mg Granules for oral suspension

## 瀉必寧 30 毫克懸浮液用顆粒劑

### Hidrasec Children 30 mg Granules for oral suspension

10mg: 衛部藥輸字第 026651 號

30mg: 衛部藥輸字第 026652 號

本藥須由醫師處方使用

#### 1 藥品名稱

Racecadotril granules for oral suspension

商品名

Hidrasec

#### 2 主成分含量

Hidrasec 10 毫克顆粒劑：每包含有 10 毫克 racecadotril。

Hidrasec 30 毫克顆粒劑：每包含有 30 毫克 racecadotril。

其他成分請見賦形劑說明。

#### 3 藥品劑型、外觀

Hidrasec 10 毫克、Hidrasec 30 毫克顆粒劑：供配置口服懸浮液用之白色顆粒粉末；具有蜜桃香味。

#### 4 臨床特性

##### 4.1 適應症

適用於嬰兒（3 個月以上）及兒童當口服補充液體及一般支持療法不足以控制臨床狀況之輔助性急性腹瀉症狀治療。

##### 4.2 劑量與投與

Hidrasec Infants and Hidrasec Children 合併補充液體以口服投與。

建議劑量：以體重計算 1.5 mg/kg/ 每次（相當於 1 到 2 小包），以正常規律的間隔，一天投與 3 次。

本藥品嬰幼兒臨床試驗受試者之年齡及體重分佈詳見 5.1 藥效學特性。

兒童之建議劑量每次最高不應超過 60 mg。治療應持續直到有兩個正常大便的記錄。

治療期不應超過 5 天。不建議以 racecadotril 使用在長期治療。尚無針對小於 3 個月大嬰兒進行臨床監測研究。

特殊族群：

尚無針對腎功能不全或肝功能不全的嬰兒或兒童進行之研究。建議腎功能不全或肝功能不全病人應小心使用。

此顆粒劑可加入食物中、或少量水（如，置於茶匙中）充分混合後立即服用。

##### 4.3 禁忌

對主成分或任何賦形劑過敏者。

曾因使用血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotension converting enzyme inhibitors)(例如 captopril、enalapril、lisinopril、perindopril、ramipril)發生血管性水腫的病人，不可使用 racecadotril。

因為含有蔗糖 (sucrose)，Hidrasec 10 毫克、30 毫克顆粒劑禁用於果糖不耐症、葡萄糖 - 半乳糖吸收不良症候群及蔗糖酶 - 異麥芽糖酶缺乏症 (sucrose - isomaltase insufficiency) 之罕見遺傳性問題之病人。

##### 4.4 警語及注意事項

並不需因投與 Hidrasec 而調整一般的液體補充方針。讓急性腹瀉的兒童喝大量的液體是很重要的。補充液體的需求和方法應依照病人的年齡、體重和病症的階段及嚴重程度，特別是嚴重或長期腹瀉伴有重要嘔吐或食慾不振的情況。此外，正常的哺乳（包括，授乳）不要中斷和監測足夠的液體被攝入是重要的。發燒及糞便帶血或帶膿，可能顯示腹瀉是侵襲性的細菌造成，或有其他嚴重疾病存在；又，racecadotril 不曾用於抗生素引起的腹瀉，因此，racecadotril 不應被使用在這些情況下。由於尚未有足夠研究，不建議使用 racecadotril 於慢性腹瀉。

患有糖尿病人者，應考慮每一小包中之含量：

Hidrasec 10 毫克顆粒劑：含 0.966 公克的蔗糖 (sucrose)。

Hidrasec 30 毫克顆粒劑：含 2.899 公克的蔗糖。

若 Hidrasec 10 毫克、30 毫克顆粒劑每日劑量中所含之蔗糖(葡萄糖和果糖的來源)的量超過每日 5 克，每日糖的攝取比例應將此考慮進去。本品不能使用在小於 3 個月大的嬰兒，因為沒有針對此族群的臨床研究。本品不能使用在有肝、腎功能不全的兒童，無論任何的嚴重程度，因為缺乏此族群的臨床數據。由於可能降低生體可用率，本品不應使用於持續或無法控制的嘔吐情況。

曾有報告使用本品而發生皮膚不良反應，大部份案例是輕微的而無需治療，但有些案例可能嚴重的，甚至有生命威脅。與 racecadotril 的關聯性無法完全排除，若發生皮膚不良反應，應立即停止本品的治療。

曾有病人使用 racecadotril 而發生過敏症/血管性水腫的報告。治療過程中的任何時候發生都可能發生。病人有血管性水腫的病史非因於 racecadotril 治療所引起，發生血管性水腫的風險可能會增加。

#### 4.5 藥物交互作用與其他交互作用

已知血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotension converting enzyme inhibitors)(例如 captopril、enalapril、lisinopril、perindopril、ramipril)會引起血管性水腫，併用 racecadotril 會增加此風險。在人體，當併用 loperamide 或 nifuroxazide 時，racecadotril 之藥動學不受影響。

#### 4.6 生育、懷孕及哺乳

懷孕：

Racecadotril 未有使用在懷孕婦女之足夠數據。動物試驗未顯示直接或間接對懷孕、胎兒生長、分娩或胎兒出生後成長有害。然而，由於尚未有該族群的臨床數據，racecadotril 不應使用在懷孕婦女。

哺乳：

因為未知 Hidrasec 是否會被分泌至乳汁，本品不應使用在授乳婦女。

#### 4.7 開車及機械操作能力的影響

Racecadotril 不會或幾乎不影響駕駛及機械操作的能力。

#### 4.8 不良反應

以下所列為較安慰劑組發生頻繁或在上市後監視中被報導的 racecadotril 發生之不良反應。不良反應的頻率依慣例可分為：很常見(大於等於 1/10)；常見(大於等於 1/100 及小於 1/10)；不常見(大於等於 1/1,000 及小於 1/100)；罕見(大於等於 1/10,000 及小於 1/1,000)；極罕見(小於 1/10,000)，未知(無法由現有數據推估)。

#### 感染及寄生 (Infections and infestations)：

不常見：扁桃腺炎

皮膚和皮下組織異常：

不常見：出疹、紅斑

未知：多形性紅斑，舌水腫，面部浮腫，唇水腫，眼瞼水腫，血管神經性水腫，蕁麻疹，結節性紅斑，丘疹性皮疹，癢疹，皮膚瘙癢。

曾有病人以 racecadotril 治療發生嚴重皮膚反應(包括血管性水腫)的報告。此反應的發生率未知，但若發生時，必須停止 racecadotril 治療並採取其他適當的治療，且病人不應再度使用 racecadotril。

#### 4.9 過量

曾有嬰兒和兒童服用達 7 倍正確劑量但未發生不良事件的零星過量案例報告。

#### 5 藥理特性

##### 5.1 藥效學特性

藥物治療分類：其他止瀉劑 (Other antidiarrhoeals)，ATC code：A07XA04。

Racecadotril 是一種前驅藥，需要水解成它的活性代謝物，thiorphan，一種腦啡肽酶

(enkephalinase) 抑制劑。Enkephalinase (腦啡肽酶)是一種存在於多種組織的細胞膜腦啡肽酶，尤其是小腸上皮細胞。此酶可作用在外生性腦啡肽的水解和內生性腦啡肽(如，腦啡肽 [enkephalins]) 的分解。因此，racecadotril 可保護在消化道生理活性的內生性腦啡肽不被酵素分解，延長小腸腦啡肽突觸作用，減少小腸過度分泌作用。

Racecadotril 是一種純的抑制腸道分泌的活性物質。它會降低腸道被霍亂毒素或發炎誘發之水及電解質的過度分泌，但不會影響腸道基本的分泌活性。Racecadotril 發揮快速抑制腹瀉的作用，但不會影響腸道輸送的時間。

在兩個以兒童為對象的臨床試驗中，racecadotril 分別降低 40% 和 46% 頭 48 小時的糞便重量也明顯減少腹瀉持續時間及口服補充液的需求量。一個收集了 1384 位患有急性腹瀉、重度且含門診或住院之男、女性各別病人的數據統合分析(包括 9 個 racecadotril 組與安慰劑組隨機分配臨床試驗，除了以口服投與補充液體)。年齡中位數為 12 個月 (interquartile 範圍：6 至 39 個月)。714 位病人年齡未滿 1 歲和 670 位年齡大於 1 歲。各個試驗的平均體重範圍自 7.4 kg 至 12.2 kg。納入試驗後整體的腹瀉期間中位數安慰劑組為 2.81 天，racecadotril 組為 1.75 天。相較於安慰劑組，racecadotril 組病人有較高的復原比例[風險比例 (HR)：2.04；95% 信賴區間：1.85 至 2.32；p < 0.001；Cox 比例風險回歸]。此結果相似於嬰兒(未滿 1 歲)病人(風險比例：2.01；95% 信賴區間：1.71 至 2.36；p < 0.001) 及幼兒(超過 1 歲)(風險比例：2.16；95% 信賴區間：1.83 至 2.57；p < 0.001)。在住院病人試驗 (n = 637 位病人) 中，racecadotril 組與安慰劑組其平均糞便量比為 0.59 (95% 信賴區間：0.51 至 0.74)；p < 0.001)。在門診病人試驗中 (n = 695 位病人)，racecadotril 組與安慰劑組其平均腹瀉糞便次數比為 0.63 (95% 信賴區間：0.47 至 0.85；p < 0.001)。

Racecadotril 不會造成腹脹。在臨床研發期間數據顯示，racecadotril 產生繼發性便秘的機率與安慰劑組相當。

當以口服投與時，racecadotril 完全作用在周邊，無中樞神經系統作用。

##### 5.2 藥物動力學特性

吸收：

口服後，racecadotril 快速被吸收。產生血漿 enkephalinase 抑制作用的起始作用時間是 30 分鐘後。

Racecadotril 的生體可用率不受食物影響，但血中最高活性會延遲約 1.5 小時出現。

分佈：

口服一次劑量之 14 C - 放射性標記的 racecadotril，測量放射性碳的暴露量，在血漿中的暴露量比在血球細胞中高出極大倍數，而比在全血中高 3

倍。因此，本藥物沒有與血球細胞有任何顯著程度的結合。放射性碳在其他身體組織，依血漿中的平均表面體積為 66.4 公斤所示，為中度的分佈。90%的 racecadotril 活性代謝物，thiorphan = (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-phenylpropyl) glycine，會與血漿蛋白(主要是白蛋白)結合。Racecadotril 的藥動學特性不會因投與重覆劑量或使用在年長者而改變。

Racecadotril 的作用時間和效果與劑量相關。

兒童達到尖峰血漿腦啡肽酶(enkephalinase)抑制作用的時間約為 2 小時，相當於使用 1.5 mg/kg 劑量的 90% 抑制作用。成人達到尖峰血漿腦啡肽酶(enkephalinase) 抑制作用的時間約為 2 小時，相當於使用 100 毫克劑量的 75%抑制作用。

血漿腦啡肽酶抑制作用期間約為 8 小時。

#### 代謝：

Racecadotril 的生物半衰期，根據測量血漿腦啡肽酶(enkephalinase)的抑制作用，約為 3 小時。Racecadotril 快速水解成活性代謝物，thiorphan，隨後轉變成非活性代謝物。重覆投與 racecadotril 在體內不會產生任何的蓄積。體外試驗數據顯示，racecadotril/thiorphan 和 4 個主要的非活性代謝物不會對主要 CYP 同功酶 3A4、2D6、2C9、1A2 和 2C19 造成與臨床相關的抑制程度。體外試驗數據顯示，racecadotril/thiorphan 和 4 個主要的非活性代謝物不會對 CYP enzymes 同功酶(3A 系列、2A6、2B6、2C9/2C19、1A 系列、2E1)和 UGTs 結合酶造成與臨床相關的誘導程度。

Racecadotril 不會改變那些會與蛋白質強力結合的活性成分之蛋白結合，如 tolbutamide、warfarin、niflumic acid、digoxin 或 phenytoin。相較於健康受試者之 racecadotril 的活性代謝物的藥動曲線，肝臟衰竭(肝硬化，Child-Pugh 分類為 B 級)的病人顯示有相似的 T<sub>max</sub> 和半衰期及較低的 C<sub>max</sub> (-65%) 和 AUC (-29%)。

相較於健康受試者(肌酸酐清除率 > 70 ml/min)之 racecadotril 的活性代謝物的藥動曲線，有嚴重腎衰竭(肌酸酐清除率 11-39 ml/min)的病人顯示有較小的 C<sub>max</sub> (-49%)及較大的 AUC (+16%)和半衰期。兒童病人之藥物動力學結果與成人病人相似，服藥後 2.5 小時達到 C<sub>max</sub>。每 8 小時多劑量給藥，連續 7 天後，沒有發現有累積現象。

#### 排除：

Racecadotril 成為無活性代謝物後排出體外。主要經由腎臟排除及極微量經由糞便排除。肺部途徑不明顯。

#### 5.3 臨床前安全資料

Racecadotril 投與小鼠最長至一個月，並未產生免疫毒性。以劑量 500 mg/kg/day 長期暴露(一年)成年猴子，結果造成全身性的感染，且對疫苗的抗體反應較低，但在劑量 120 mg/kg/day 未觀察到有感染/免疫抑制發生。在狗給藥 200 mg/kg/day 連續給 26 週，觀察到對於感染/免疫抑制相關參數受到影響。上述觀察結果其臨床相關性未知。在猴子和狗執行為期四週之毒理試驗，與人類治療期相當，分別投與最高劑量達 1250 mg/kg/day 和 200 mg/kg/day，未發現有任何反應。在標準的體外試驗和體內試驗中，未觀察到 racecadotril 有致突變性或導致染色體斷裂之風險。

因 racecadotril 臨床為短期使用，因此未執行致癌性試驗。

在生殖和發育毒性的試驗中(評估項目包括生育力、早期胚胎發育、胎兒生產前/產後幼兒發育及母體生育功能、胚胎胎兒發育)，未顯示 racecadotril 有任何特殊反應。

在幼年大鼠執行的毒性試驗中，在劑量高達 160 mg/kg/day，比一般幼兒治療劑量高 35 倍(如 4.5 mg/kg/day)，並無顯示 racecadotril 產生顯著的反應。除了對小於一歲腎臟功能未發育成熟之幼兒外，幼兒族群預期不會暴露到較高劑量之藥品。其它臨床前不良反應〔包括大部份像嚴重的再生不良性貧血、排尿量增加、酮尿、腹瀉〕只有在顯著高於人類暴露劑量下才觀察到，此由與臨床之相關性未知。其他臨床前安全性藥理試驗未顯示 racecadotril 對中樞神經、心血管及呼吸系統產生不良作用。

動物實驗顯示 racecadotril 增強 butylhyoscine 對於腸道蠕動之作用以及 phenytoin 之抗痙攣作用。

## 6 藥物特性

### 6.1 賦形劑

蔗糖 (Sucrose)、無水矽酸膠 (anhydrous colloidal silica)、30%聚丙烯酸酯分散溶液 (30% polyacrylate dispersion)、杏桃香料 (apricot aroma)。

### 6.2 不相容性

無不相容性

### 6.3 貯存注意事項

本品應貯存於室溫 25°C 以下。

### 6.4 包裝特性

熱熔紙/鋁/聚乙烯小包盒裝，每盒 16 小包。

製造廠：Laboratories SOPHARTEX for Abbott Laboratories

廠址：21, rue du Pressoir, 28500 VERNOUILLET, France

藥商：美商亞培股份有限公司台灣分公司

地址：台北市民生東路三段 51 號 6 樓