



# 瀉必寧10毫克懸浮液用顆粒劑

## Hidrasec Infants 10mg Granules for oral suspension

衛部藥輸字 第 026651 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-12-17

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

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。

#### 1.2 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)。

#### 1.3 劑型

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。

#### 1.4 藥品外觀

白色顆粒粉末；具有杏桃香味。

### 2 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。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

**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布請詳見(12. 臨床試驗資料)。

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。

#### 3.2 調製方式

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。

#### 3.3 特殊族群用法用量

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。

### 4 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。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/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 不曾試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。

患有糖尿病病人，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rececadotril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。

嚴重皮膚不良反應(Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)：

曾有與racecadotril治療相關的嚴重皮膚不良反應(SCARs)，包括藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)的案例通報，可能會危及生命或致命。應告知病人相關的徵象或症狀，並密切監控皮膚反應。若出現疑似DRESS的徵象或症狀，應立即停用racecadotril，並考慮替代療法。如果病人在使用racecadotril 後出現DRESS，則無論何時皆不得對這些病人重新開始使用racecadotril 治療。

### 5.3 操作機械能力

Racecadotril不會或幾乎不影響駕駛及機械操作的能力。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 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。

### 6.2 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。

## 7 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。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/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)。

曾有與racecadotril治療相關的嚴重皮膚不良反應(Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)，包括藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)的案例通報(詳見5.1 警語/注意事項)。

感染及寄生 (Infections and infestations):

-不常見：扁桃腺炎

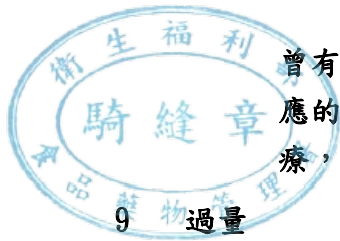
皮膚和皮下組織異常：

-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，皮膚搔癢，藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)。

免疫系統異常：

-未知：過敏性休克(Anaphylactic shock)



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rececadotril。

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。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

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

### 10.2 藥效藥理特性

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。

### 10.3 臨床前安全性資料

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。

## 11 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 $^{14}\text{C}$ -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 $T_{\max}$ 和半衰期及較低的 $C_{\max}$  (-65%) 和AUC (-29%)。

相較於健康受試者(肌酸酐清除率 $> 70 \text{ ml/min}$ )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 $11\text{-}39 \text{ ml/min}$ )的病人顯示有較小的 $C_{\max}$  (-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 $C_{\max}$ 。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。

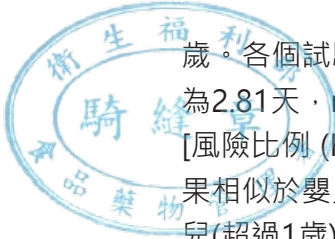
#### 不相容性：

無不相容性

## 12 臨床試驗資料

在兩個以兒童為對象的臨床試驗中，racecadotril在前48小時分別降低40%和46% 的糞便重量，也明顯縮短腹瀉持續時間及減少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組與安慰劑組比其平均分糞便量比為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組與安慰劑組比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。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

熱熔紙/鋁/聚乙烯小包盒裝，每盒16小包。

#### 13.2 效期

如外包裝所示。

#### 13.3 儲存條件

本品應貯存於室溫 25°C 以下。

### 15 其他

譯自：RDCCDS000110/7 (TBC)

料號：INS100W04601及INS100W04701

### 製造廠

裕利股份有限公司(二級包裝廠) 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

Sophartex 21, rue du Pressoir, 28500 VERNOUILLET, France

### 藥商

美商亞培股份有限公司台灣分公司 台北市中山區民生東路三段49號5樓、6樓及51號6樓