

核准日期：2010年06月29日

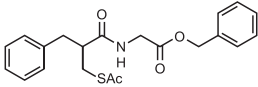
修改日期：2015年05月05日；2019年08月23日；2019年09月16日；2020年04月29日；2020年09月30日

消旋卡多曲散说明书

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：消旋卡多曲散
英文名称：Racecadotril Powder
汉语拼音：Xiaoxuankaduoku San

【成份】 主要成份：消旋卡多曲
辅料列表：蔗糖、无水胶体二氧化硅、30%聚丙烯酸酯分散剂、杏香栲味剂
化学名称：(±)N-(2-乙酰硫基甲基-1-氧代-3-苯基丙基)甘氨酸半酯
化学结构式：



分子式：C₂₁H₂₃NO₄S

分子量：385.48

【性状】 本品为白色粉末和颗粒，有特定的杏香味。

【适应症】 本品用于幼儿和儿童急性腹泻的对症治疗，作为口服补液或静脉补液的补充。

【规格】 30mg

【用法用量】 本品应在给予口服补液或静脉补液的前提下用药。每日3次，每次按1.5mg/kg服用。每日总剂量应不超过6mg/kg。须连续用药直至出现2次成形便，连续服用不得超过7天。
按以下推荐剂量服用，或遵医嘱。

年龄	用法用量
30个月-9岁(13-27kg)	每次服用30mg(1袋)
9岁以上(>27kg)	每次服用60mg(2袋)

未专门对3月龄以下的婴儿进行临床试验研究，该人群禁用本品。

【不良反应】 以下为在临床试验中观察到比安慰剂更常见的不良反应或上市后报道的不良反应。

按照以下规定确定不良反应的发生频率：十分常见(≥1/10)、常见(≥1/100, <1/10)、偶见(≥1/1,000, <1/100)、罕见(≥1/10,000, <1/1,000)、十分罕见(<1/10,000)，未知频率(根据已有数据不能评估)。

皮肤和皮下组织疾病

偶见：皮疹、红斑。

未知：荨麻疹、血管性水肿(舌、面部、唇或眼睑水肿)、多形性红斑、结节性红斑、丘疹、瘙痒、痒疹。

其他

偶见：嗜睡、便秘、恶心和腹痛等。

【禁忌】

1. 对本品中任何成份过敏者禁用。

2. 肝肾功能不全患者禁用。

3. 果糖不耐受、葡萄糖-半乳糖吸收不良症或蔗糖酶/异麦芽糖酶缺乏症患者禁用。

4. 有“使用血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂时出现血管性水肿”史的患者禁止与ACE抑制剂合并使用(请见【药物相互作用】)。

5. 未专门对3月龄以下的婴儿进行临床试验研究，该人群禁用本品。

【注意事项】

1. 连续服用本品5天后，腹泻症状仍持续者应进一步就诊或采用其它药物治疗方案。本品为口服补液的辅助治疗，不能以任何方式取代口服补液治疗。急性腹泻婴儿/儿童必须进行全身补水以预防或治疗脱水，并且以适当方式补偿丢失的体液和电解质。

儿童急性腹泻治疗的主要基础是纠正丢失的体液和电解质，可根据儿童年龄和腹泻前饮食习惯，通过口服补液和再建立正确饮食习惯进行治疗。

如果出现腹泻加重或延长、严重呕吐或拒绝饮食的情况，建议采取静脉补液方法。如果出现伴随发热的便血或便秘，提示为伴有侵入性致病菌的腹泻或存在其它疾病。对于传染性腹泻，同时伴有表明侵入性致病菌的临床症状，使用具有良好全身扩散性的抗菌药治疗。

2. 本品可以和食物、水或母乳一起服用，但请注意溶解混合均匀。

3. 请勿一次服用双倍剂量。

4. 应避免与细胞色素P450-3A4抑制剂如红霉素、酮康唑(可能减少消旋卡多曲的代谢)同时使用。

5. 应避免与细胞色素P450-3A4诱导剂如利福平(可能降低消旋卡多曲的抗腹泻作用)同时使用。

6. 如使用者患有糖尿病，应考虑到本品中的含糖量(每袋散剂中含2.899g蔗糖)。

7. 由于缺少相关研究，本品不应作为急性痢疾伴血便及高热的首选治疗，不应用于广谱抗生素治疗过程中发生的腹泻。未评价本品在抗菌药相关腹泻中的作用，因此，此种情况下请勿使用本品。

8. 对于长期或不能控制的呕吐，请勿使用本品，因为可能会降低生物利用度。

9. 本品含有蔗糖。果糖不耐受、葡萄糖-半乳糖吸收不良症或蔗糖酶/异麦芽糖酶缺乏症患者不建议使用本品。对于肾或肝功能不全患者，请勿使用本品，因为数据不足。

10. 使用本品的患者曾报告过皮肤反应。大部分情况下，这些反应为轻度，无需采取任何治疗。但是，在某些情况下，这些反应可能为重度，甚至危及生命；不能完全排除与服用消旋卡多曲有关。如果出现重度皮肤反应，必须立即停止消旋卡多曲治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

不推荐孕妇及哺乳妇女使用本品。孕妇及哺乳妇女应慎用消旋卡多曲。

妊娠

动物研究结果未显示有直接或间接的生殖毒性毒害作用，妊娠期间使用本品的临床数据非常有限。因此，整个妊娠期间最好都不要使用本品。

哺乳

考虑到缺乏药物进入乳汁通道的数据、本品的药理特性以及新生儿的消化系统尚不成熟，因此建议哺乳期间不得使用本品。

生育力

在雌雄大鼠中实施的生育力研究期间，未观察到对生育力的影响。

【儿童用药】 参见【用法用量】、【禁忌】等项下内容。

【老年用药】 不推荐老年患者使用本品。

- 【药物相互作用】** 1. 红霉素、酮康唑等细胞色素酶 P450-3A4 抑制剂可能减少消旋卡多曲的代谢，增加毒性。
2. 利福平等细胞色素酶 P450-3A4 诱导剂可能降低消旋卡多曲的抗腹泻作用。
3. 消旋卡多曲与血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂的相互作用存在加剧血管神经性水肿 (血管性水肿) 不良反应的风险。

禁止合并使用：

有“使用 ACE 抑制剂时出现血管性水肿”史。

不建议合并使用：

无“使用 ACE 抑制剂时出现血管性水肿”史。

4. 在人体中，当本品与洛哌丁胺或硝咪齐特 (Nifuroxazide) 同服时，本品的药代动力学不会改变。

【药物过量】 在报告的药物过量 (高达 7 倍使用量) 病例中，患者未出现任何不良反应。本品尚无特异性的解毒剂。若发现用药过量，可按常规药物过量进行处理。

【药理毒理】 **药理作用**

消旋卡多曲是一种前药，水解生成活性代谢产物硫甲基氧代苯丙甘氨酸，为脑啡肽酶抑制剂。脑啡肽酶是一种细胞膜酶，存在于包括在肠上皮细胞及各种组织中，促进外源性和内源性的多肽水解。消旋卡多曲可抑制脑啡肽酶对脑啡肽的降解，延长小肠内的脑啡肽能突触的作用并减少过度分泌。消旋卡多曲仅是一种肠道分泌抑制剂，可减少因霍乱毒素或炎症导致的肠内水和电解质过多分泌，但不影响基础分泌，发挥止泻作用时不改变小肠运输时间。

毒理研究

一般毒理：

犬连续 26 周给予消旋卡多曲 200mg/kg/天剂量下可见部分感染和免疫抑制。

猴连续一年给予消旋卡多曲 500mg/kg/天剂量下可见全身性感染和对疫苗接种的抗体反应降低，120mg/kg/天剂量下未见感染或免疫抑制。

幼龄大鼠给予消旋卡多曲 160mg/kg/天剂量，相当于儿童推荐剂量 4.5mg/kg/天的 35 倍，未见明显毒性反应。在暴露量远高于人用最大剂量时，可观察到重度再生障碍性贫血、多尿、酮尿、腹泻加重等不良反应。

在暴露量远高于人用最大剂量时，可观察到重度再生障碍性贫血、多尿、酮尿、腹泻加重等临床前作用，其临床意义未知。

遗传毒性：在体内和体外标准试验中，消旋卡多曲未出现致突变性或致染色体断裂。

生殖毒性：在动物生育力和早期胚胎发育、胚胎-胎仔发育和围产期毒性试验中，未见消旋卡多曲的异常作用。

【药代动力学】 1. 吸收：

本品口服后能迅速吸收，对血浆中脑啡肽酶的抑制作用在 30 分钟时出现。对酶抑制作用的强度与用药剂量有关。当用药剂量为 1.5mg/kg 时，2.5 小时对酶的抑制作用达到峰值 (对酶的抑制作用达到 90%)，对酶的抑制作用可持续 8 小时左右， $t_{1/2}$ 约为 3 小时。重复给药不会改变本品的药代动力学特性，也不会造成在体内的蓄积。饮食延长脑啡肽酶抑制作用的出现时间，但对峰高和药时曲线下面积 (AUC) 无影响。

2. 分布：

健康志愿者口服 ^{14}C 标记的消旋卡多曲后，血浆中消旋卡多曲的浓度比血细胞中的浓度约高 200 倍，比总血容量中浓度约高 3 倍。本品不与血细胞显著结合。

在血浆中，平均表现分布容积为 66.4kg，表明 ^{14}C 在其它组织中呈中度分布。

消旋卡多曲的 90% 活性代谢产物为硫甲基氧代苯丙甘氨酸，(RS)-N-(1-氧代-2-硫甲基-3-苯丙基)甘氨酸，其与血浆蛋白结合，主要是白蛋白。

重复给药或老年患者用药，不会改变本品的药代动力学特征。

本品作用强度和作用持续时间与给药剂量有关。1.5mg/kg 给药剂量时，达峰时间约为 2.5 小时，可抑制 90% 的酶活性。

对于 100mg 剂量，对血浆脑啡肽酶的作用时间可持续约 8 小时。

3. 代谢

(1) 本品进入体内后，迅速转变为活性代谢产物 (±)N-(1-氧-2-硫甲基-3-苯丙基)甘氨酸，然后转变为无活性代谢产物二硫化物和硫甲醚，最后经尿、粪便及肺排泄。

(2) 根据血浆脑啡肽酶的抑制作用，测得本品的生物半衰期为 3 小时。本品重复给药不会造成在体内的蓄积。

(3) 本品在成人人体内对细胞色素 P450 酶系无诱导作用。

体外数据表明：消旋卡多曲/硫甲基氧代苯丙甘氨酸及其四种主要非活性代谢产物不是细胞色素 CYP 亚型 3A4、2D6、2C9、1A2 和 2C19 的抑制剂。

体外数据表明：消旋卡多曲/硫甲基氧代苯丙甘氨酸及其四种主要非活性代谢产物不是细胞色素 CYP 亚型 (3A 家族、2A6、2B6、2C9/2C19，1A 家族、2E1) 和与葡萄糖醛酸转移酶结合酶的诱导剂。

(4) 本品不会改变高蛋白结合产品的蛋白结合率，如甲苯磺丁脲、华法林、尼古酸、地高辛或苯妥英。

(5) 与健康受试者相比，肝功能不全患者 (肝硬化，Child-Pugh B 级) 的代谢产物动力学特征显示具有相同的 T_{max} 和 $T_{1/2}$ 、更低的 C_{max} (-65%) 和曲线下面积 (-29%)。

与健康受试者相比 (肌酐清除率 $>70ml/min$)，重度肾功能不全患者 (肌酐清除率在 11 和 $39ml/min$ 之间) 的代谢产物动力学特征显示更低的 C_{max} (-49%) 和更大的曲线下面积 (15%) 和 $T_{1/2}$ 。

(6) 儿童人群中，药理学结果与成人群体的结果相似，给药 2 小时 30 分钟后达到 C_{max} 。每 8 小时一次的重复给药 7 天后，无蓄积现象。

4. 排泄

本品主要以活性和非活性代谢产物排泄，排泄途径主要通过肾脏 (81.4%)，其次是通过粪便 (约 8%)。经肺排泄不显著 (小于剂量的 1%)。

【贮藏】 密封，25°C 以下保存。

【包装】 12 袋/盒，或 16 袋/盒。单剂量小袋包装 (PE/纸质/铝制)。

【有效期】 36 个月

【执行标准】 进口药品注册标准：JX20190120

【批准文号】 进口药品注册证号：H20150251

【上市许可持有人】

名称：BIOPROJET PHARMA

注册地址：9 Rue Rameau, 75002 PARIS, France 法国

【生产企业】 企业名称：SOPHARTEX

生产地址：21 Rue du pressoir 28500 VERNUILLET, France 法国

【境内联系机构】 名称：雅培贸易 (上海) 有限公司

地址：上海市南京西路 388 号仙乐斯广场 32 楼

邮政编码：200003

联系方式：021-23204200

传真：021-63346311

培奥

000411