得喜胃通 30 毫克緩釋膠囊

Dexilant® Delayed Release Capsules 30mg　　衛署藥輸字第 025886 號

得喜胃通 60 毫克緩釋膠囊

Dexilant® Delayed Release Capsules 60mg　　衛署藥輸字第 025887 號

(dexlansoprazole delayed release capsules)

本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用法

1.1 治療糜爛性食道炎

可使用得喜胃通治療各種等級的糜爛性食道炎(EE)於含12歲以上病患，使用達8週。

1.2 維持糜爛性食道炎已治癒後的療效

可使用得喜胃通維持已治癒EE的療效及緩解心灼熱於含12歲以上病患，於成人使用達6個月、12~17歲使用達16週。

1.3 非糜爛性胃食道逆流疾病之症狀治療

可使用得喜胃通治療有症狀的非糜爛性胃食道逆流疾病(GERD)所引起的心灼熱於含12歲以上病患，持續4週。

2 用量與用法

2.1 建議劑量

於含12歲以上病人用得喜胃通緩釋膠囊有30 mg與60 mg二種劑量。表1列明各適應症的用法。

表1. 得喜胃通依適應症於含12歲以上病人之用藥建議

適應症	建議劑量
治療糜爛性食道炎(EE)	每天1次60 mg
維持已治癒糜爛性食道炎(EE)的療效及緩解心灼熱	每天1次30 mg
非糜爛性胃食道逆流疾病(GERD)之症狀治療	每天1次30 mg

2.2 肝功能不全病人治療糜爛性食道炎(EE)的劑量調整

中度肝功能不全(Child-Pugh分級B)的病人，每天最高劑量為30 mg治療8週。重度肝功能不全(Child-Pugh分級C)的病人不建議使用本品[請參閱特殊族群的用法(8.6)]。

2.3 重要的用藥資訊

錯過投藥：如果錯過投藥，應盡快服藥。但如果已屆下一個預定投藥時間，不可再服用錯過的劑量，並準時投與下一個劑量。不可一次服用兩個劑量來彌補錯過的劑量。

得喜胃通可與食物併服，亦可不與食物併服。

得喜胃通必須整粒吞服。

請勿咀嚼得喜胃通。

- **吞嚥膠囊有困難的病人，請依下列指示服用:**

  與蘋果醬一起服用:

  1. 將一湯匙的蘋果醬放入一個乾淨的容器。
  2. 打開膠囊。
  3. 將蘋果醬與細粒稍做攪拌。
  4. 立即將蘋果醬與細粒一起吞服。請勿咀嚼。請勿保留使用剩餘的蘋果醬細粒作為之後的使用。
- **或者，膠囊可和開水以口腔注射器或鼻胃(NG)管給予**

  和開水以口腔注射器投藥：

  1. 打開膠囊並將全部的細粒放入裝有20毫升開水的容器。
  2. 將全部混合物反抽至針筒。
  3. 輕輕搖動以免細粒沉降。
  4. 將混合好的藥品放入口中立即服用。請勿留下剩餘混合水的細粒作為之後的使用。
  5. 以針筒抽取約10毫升開水，輕輕搖動後將所有殘餘內容物注入病人口中。
  6. 再次以針筒抽取約10毫升開水，輕輕搖動後將所有殘餘內容物注入病人口中。

  和開水以鼻胃管灌食 (≥ 16 French)

  1. 打開膠囊並將全部的細粒放入裝有20毫升開水的容器。
  2. 將全部混合物反抽至鼻胃管的針筒。
  3. 輕輕搖動以免細粒沉降並立即經由鼻胃管注入胃中。請勿留下剩餘混合水的細粒作為之後的使用。
  4. 以針筒抽取約10毫升開水，輕輕搖動後注入鼻胃管。
  5. 再以針筒抽取約10毫升開水，輕輕搖動後注入鼻胃管。

3 劑型與劑量

- 30 mg緩釋膠囊為不透明、藍色和灰色膠囊上面印有TAP和30字樣。
- 60 mg緩釋膠囊為不透明、藍色膠囊上面印有TAP和60字樣。

4 禁忌症

若已知病人對得喜胃通配方內的任何成分過敏，則禁止服用*[請參閱產品說明(11)]*。過敏反應可能包括嚴重過敏反應(anaphylaxis)、過敏性休克、血管性水腫、支氣管痙攣、急性腎小管間質性腎炎和蕁麻疹*[請參閱警語及注意事項(5.2)、不良反應(6.1)]*。

質子幫浦抑制劑(PPI)包括得喜胃通，與含rilpivirine藥物為禁忌*[請參閱藥物交互作用(7)]*。

5 警語及注意事項

5.1 胃癌

於成人服用得喜胃通所得的療效，無法排除胃癌存在的可能性。對於反應欠佳或早期症狀復發的成人病人，在完成PPI類藥物治療後應考慮額外的追蹤和診斷測試。在老年病人中，還應考慮內視鏡檢查。

5.2 急性腎小管間質性腎炎

服用PPI類藥物的病人中曾觀察到急性腎小管間質性腎炎，且可能發生在PPI治療的任何時間發生。病人可能會出現多樣病徵和症狀，從有症狀過敏反應到腎功能降低的非特異性症狀(例如不適、噁心、厭食)。在通報的案例中，有些以切片被診斷的病人並無腎外症狀表現(例如發燒、皮疹或關節痛)。停用得喜胃通並針對疑似急性腎小管間質性腎炎病人進行評估。*[請參閱禁忌症(4)]*。

5.3 困難梭狀桿菌相關腹瀉(*Clostridium difficile* associated diarrhea)

發表的觀察性試驗建議，PPI類產品，例如得喜胃通的治療可能增加困難梭狀桿菌相關腹瀉的風險，尤其是在住院的病人。當腹瀉情形未有改善時，應考慮為此診斷。

應採用適合病人病況的PPI治療，並使用最低的劑量及最短的治療期間。

5.4 骨折

幾項已發表的觀察性試驗指出，PPI治療可能提高骨質疏鬆的發生風險，造成髖骨、腕骨或脊椎的骨折。接受高劑量(定義為每天多次用藥)的長期(1年或更久) PPI治療，會使病人發生骨折的風險增高。應採用適合病人病況的PPI治療，並使用最低的劑量及最短的治療期間。應依據治療指引，照護因骨質疏鬆導致有骨折風險的病人*[請參閱用量與用法(2),不良反應(6)]*。

5.5 皮膚及全身性紅斑狼瘡

於服用 PPI 的病人曾有皮膚紅斑狼瘡(CLE)和全身性紅斑狼瘡(SLE)報告。這些事件發生於新發病與現有自身免疫疾病的惡化。大多數 PPI 誘導的紅斑狼瘡病例為皮膚紅斑狼瘡(CLE)。

報告中以 PPI 治療的病人中的最常見的皮膚紅斑狼瘡形式是亞急性皮膚紅斑狼瘡(SCLE)，並且在連續藥物治療後的數週到數年內發生於嬰兒到老年人的病人中。一般來說，可以觀察到組織學結果，但無器官侵犯。在接受 PPI 的病人中，全身性紅斑狼瘡(SLE)比皮膚紅斑狼瘡(CLE)更少報導。PPI 相關的全身性紅斑狼瘡通常比非藥物誘導的全身性紅斑狼瘡溫和。全身性紅斑狼瘡的發作通常發生在開始治療後數天至數年內，主要在年輕成人至老年人的病人中。大多數病人出現皮疹；然而，也有關節痛和血細胞減少的報告。

避免服用 PPI 長於醫生指示的時間。若注意到使用德喜胃通的病人發生與皮膚紅斑狼瘡(CLE)或全身性紅斑狼瘡(SLE)相符的徵兆或症狀，請停止服用該藥物，並將病人轉診給相關的專家進行評估。大多數病人在停止單獨使用 PPI 4 至 12 週內即可改善。血清學測試(例如，ANA)可能為陽性，血清學結果的升高可能需要比臨床表現更長的時間來緩解。

5.6 氣鈷胺(維生素B12)缺乏症

長期每日以任何制酸藥物治療(例如，超過3年以上)可能因胃酸減少或缺乏而導致氣鈷胺素(維生素B12)的吸收障礙。因制酸劑治療而發生氣鈷胺素缺乏的罕見報告曾在文獻中報導。如果臨床上觀察到與氣鈷胺缺乏相同的症狀應該考量這個診斷。

5.7 低鎂血症

使用PPI治療至少三個月的病人很少出現有症狀或無症狀的低鎂血症；大多數的出現低鎂血症的病人為使用PPI治療一年以上。嚴重不良事件包括肌肉強直，心律不整及癲癇發作(seizure)。大多數的病人需補充鎂離子並停止使用PPI來治療低鎂血症。

若預期病人將延長治療時間或併用例如digoxin或其他可能造成低鎂血症的藥物(例如利尿劑)，則醫療專業人員應考慮在開始PPI治療前以及後續定期監測鎂離子的濃度。*[請參閱不良反應(6.2)]*。

5.8 與神經內分泌腫瘤研究的交互作用

血清嗜鉻粒蛋白A (CgA)濃度增加繼發於藥物引起的胃酸減少。

血清嗜鉻粒蛋白A (CgA)濃度的增加可能導致神經內分泌腫瘤診斷檢驗為陽性的結果。醫療保健機構在評估CgA濃度前應暫時停止以dexlansoprazole治療至少14天並且若最初測得的CgA濃度較高應考慮再檢測。如果執行連續的測試(例如，持續監測)，應於相同的檢驗室檢測，因各檢測間之參考的範圍可能會不同。*[請參閱藥物交互作用(7), 臨床藥理學(12.2)]*

5.9 得喜胃通與methotrexate的併用

有文獻顯示PPI併用methotrexate (高劑量主要使用於腫瘤病人)可能增加及延長methotrexate的血清濃度及/或代謝，有可能造成methotrexate的毒性。當使用高劑量methotrexate時，應考慮有些病人可能需要暫時停止使用PPI類藥品*[請參閱藥物交互作用(7)]*.。

5.10 胃底腺息肉

PPI使用與胃底腺息肉風險增加有關，風險會隨長期使用而升高(尤其是超過一年)。使用PPI後病人出現胃底腺息肉多沒有症狀，多在內視鏡檢查才發現胃底腺息肉。應採用適合其病況的PPI治療並減短至最短的療程。

5.11 未滿兩歲兒童病人的心臟瓣膜增厚風險

未滿兩歲的兒童病人不建議使用得喜胃通。非臨床試驗幼年大鼠使用lansoprazole出現心臟瓣膜增厚的不良反應。dexlansoprazole是lansoprazole的R式鏡像異構物。*[請參閱特殊族群的用法(8.4)]*

6 不良反應

以下的嚴重不良反應會說明於下及仿單其他章節:

- **急性腎小管間質性腎炎** *[請參閱警語及注意事項(5.2)]*
- **困難梭狀桿菌相關腹瀉 (*Clostridium difficile* Associated Diarrhea)** *[請參閱警語及注意事項(5.3)]*
- **骨折** *[請參閱警語及注意事項(5.4)]*
- **皮膚及全身性紅斑狼瘡(Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus)** *[請參閱警語及注意事項(5.5)]*
- **氣鈷胺(維生素 B12)缺乏症** *[請參閱警語及注意事項(5.6)]*
- **低鎂血症** *[請參閱警語及注意事項(5.7)]*
- **胃底腺息肉** *[請參閱警語及注意事項 (5.10)]*
- **未滿兩歲兒童病人的心臟瓣膜增厚風險** *[請參閱警語及注意事項 (5.11)]*

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗的執行條件非常不同，在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率無法直接比較2種不同藥物的不良反應發生率，而臨床試驗的結果也無法反映臨床實務所觀察到的不良反應發生率。

成人

已有對照及單一群組(single-arm)臨床試驗評估得喜胃通的安全性，共有4548位成人病人參與相關試驗，其中有863位病人至少接受6個月的治療，有203位病人接受1年的治療。病人的年齡介於18到90歲之間(年齡中位數為48歲)，其中54%為女性，85%為白種人，8%為黑人，4%為亞洲人，3%為其他種族。共有6項隨機分配的對照臨床試驗，探討EE的治療、已治癒EE的療效維持與有症狀的GERD，其中896位病人接受安慰劑治療，455位病人接受30 mg的得喜胃通治療，2218位病人接受60 mg的得喜胃通治療，另有1363位病人接受30 mg的lansoprazole治療(均為每天服藥1次)。

常通報的不良反應

表2列明在對照試驗中，得喜胃通組發生率高於對照組的最常見不良反應(≥2%)。

表2. 成人對照臨床試驗的常見不良反應發生率

不良反應	安慰劑 (N=896) %	得喜胃通 30 mg (N=455) %	得喜胃通 60 mg (N=2218) %	得喜胃通 總計 (N=2621) %	Lansoprazole 30 mg (N=1363) %
腹瀉	2.9	5.1	4.7	4.8	3.2
腹痛	3.5	3.5	4.0	4.0	2.6
噁心	2.6	3.3	2.8	2.9	1.8
上呼吸道感染	0.8	2.9	1.7	1.9	0.8
嘔吐	0.8	2.2	1.4	1.6	1.1
腸胃脹氣	0.6	2.6	1.4	1.6	1.2

導致停藥的不良反應

在對照臨床試驗中，導致中止得喜胃通治療的最常見不良反應為腹瀉(0.7%)。

較少通報的不良反應

下表依身體系統列明在對照試驗中發生率低於2%的其他不良反應：

血液與淋巴系統異常：貧血、淋巴結病

心臟異常：心絞痛、心律不整、心搏過慢、胸痛、水腫、心肌梗塞、心悸、心搏過速

耳朵與內耳迷路異常：耳痛、耳鳴、眩暈

內分泌異常：甲狀腺腫

眼睛異常：眼睛刺激、眼睛腫脹

腸胃道異常：腹部不適、腹部壓痛、糞便異常、肛門不適、巴氏食道症(Barrett's esophagus)、糞石、腸音異常、口臭、微小性結腸炎、大腸息肉、便秘、口乾、十二指腸炎、消化不良、吞嚥困難、腸炎、打嗝、食道炎、胃息肉、胃炎、胃腸炎、胃腸道疾病、胃腸道過動障礙、胃食道逆流疾病(GERD)、胃腸潰瘍與穿孔、吐血、便血、痔瘡、胃部排空受損、大腸激躁症、黏液便、噁心與嘔吐、口腔黏膜性水泡、排便疼痛、；直腸炎、感覺異常、口腔、直腸出血、乾嘔

全身性異常及給藥部位異常：不良的藥物反應、無力、胸痛、發冷、感到身體異常、發炎、黏膜發炎、節結、疼痛、發熱

肝膽異常：膽絞痛、膽結石、肝腫大

免疫系統異常：過敏

感染與寄生性疾病：念珠菌感染、流行性感冒、鼻咽炎、口腔疱疹、咽頭炎、鼻竇炎、病毒感染、外陰陰道感染

受傷、中毒與醫療行為傷害：跌倒、骨折、關節扭傷、服藥過量、處置痛(procedural pain)、曬傷

實驗室檢驗數值異常：鹼性磷酸酶(ALP)升高、丙胺酸轉胺酶(ALT)升高、天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高、膽紅素降低/升高、血中肌酸酐升高、血中胃泌素升高、血糖升高、血中鉀離子濃度升高、肝功能檢查異常、血小板數目減少、總蛋白質升高、體重增加

代謝及營養異常：食慾改變、高血鈣症、低血鉀症

肌肉骨骼與結締組織異常：關節痛、關節炎、肌肉抽筋、肌肉骨骼疼痛、肌肉痛

神經系統異常：味覺改變、抽搐、頭暈、頭痛、偏頭痛、記憶力受損、感覺異常、精神運動過度活躍、顫抖、三叉神經痛

精神異常：異常夢魘、焦慮、憂鬱、失眠、性慾改變

腎臟及泌尿系統異常：排尿困難、急尿

生殖系統及乳房異常：月經困難、性交困難、月經過多、月經失調

呼吸道、胸部與縱膈異常：吸入異物、氣喘、支氣管炎、咳嗽、呼吸困難、打嗝、換氣過度、呼吸道充血、喉嚨痛

皮膚及皮下組織異常：粉刺、皮膚炎、紅斑、搔癢、出疹、皮膚損傷、蕁麻疹

血管異常：深層靜脈血栓、熱潮紅、高血壓

在一項長期的單一群組(single-arm)臨床試驗中，主治醫師認為與得喜胃通有關聯性的其他不良反應包括：過

敏性反應、聽幻覺、B細胞淋巴瘤、黏液囊炎、中央肥胖(central obesity)、急性膽囊炎、脫水、糖尿病、發聲困難、鼻出血、毛囊炎、痛風、帶狀疱疹、高血糖症、高血脂症、甲狀腺功能不足、嗜中性白血球增多、平均紅血球血紅素濃度(MCHC)降低、嗜中性白血球減少症、裡急後重(rectal tenesmus)、不寧腿症候群 (restless legs syndrome)、胭倦、血小板增多症、扁桃腺炎。

兒童

在控制與單一群組(controlled and single-arm)臨床試驗中評估得喜胃通膠囊的安全性，包括166名12~17歲兒童病人，用於非糜爛性胃食道逆流疾病(GERD)之症狀治療，治愈糜爛性食道炎(EE)，維持已治癒EE和緩解心灼熱感*[參見臨床研究(14.4)]*。

不良反應曲線與成人相似。在≥5%的病人中發生最常見的不良反應是頭痛、腹痛、腹瀉、鼻咽炎和口咽疼痛。

其他不良反應

其他服用得喜胃通未觀察到的不良反應，請參閱lansoprazole仿單「不良反應」內容。

6.2 上市後經驗

以下為取得核准後已經發現的得喜胃通之不良反應。由於這些反應是由不確定人數的群體主動通報，因此未必能依賴其估計發生率或建立與藥物暴露間的因果關係。

血液淋巴系統異常：自體免疫性溶血性貧血、特發性血小板缺乏性紫斑症(ITP)。

耳朵及內耳迷路異常：耳聾。

眼睛異常：視力模糊

腸胃道異常：口腔水腫、胰臟炎、胃底腺息肉

全身性異常及給藥部位異常：臉部水腫

肝膽異常：藥物引起的肝炎。

免疫系統異常：過敏性休克(需要緊急介入)、脫皮性皮膚炎、史蒂芬強生症候群、毒性表皮溶解症(有些會致命)。

感染及寄生性疾病：困難梭狀桿菌相關腹瀉(*Clostridium difficile* associated diarrhea)。

代謝及營養異常：低血鎂症、低血鈉。

肌肉骨骼系統異常：骨折

神經系統異常：腦血管意外，暫時缺血性中風。

腎臟及泌尿異常：急性腎臟衰竭。

呼吸道、胸部與縱膈異常：喉頭水腫、喉嚨緊

皮膚及皮下組織異常：全身出疹、白血球分解性血管炎

7 藥物交互作用

併用得喜胃通具臨床上重要的藥物交互作用及與診斷相關的交互作用與其預防或處理方式如表 3 及表 4 所列。

可參考併用藥物的仿單資訊以得到與 PPI 類藥物的交互作用更詳細的資料。

表 3. 藥物與得喜胃通併用所致之臨床上相關的藥物交互作用及與診斷相關的交互作用

抗逆轉錄病毒類藥物(Antiretrovirals)	
臨床上的影響	PPI 類藥物對抗逆轉錄病毒類藥物的作用是可變的。臨床的重要性和這些交互作用的機制並非總是已知的。 ● 併用 dexlansoprazole 可能會減少一些抗逆轉錄病毒藥物(如，rilpivirine, atazanavir 和 nelfinavir)的曝藥量降低抗病毒的作用，促使耐藥性的發生。 ● 併用 dexlansoprazole 可能會增加其他抗逆轉錄病毒藥物(如，saquinavir)的曝藥量增加其毒性。 ● 有其他的抗逆轉錄病毒藥物並不會與 dexlansoprazole 導致臨床上的相關的交互作用。
處置	含有 rilpivirine 的藥物:禁忌併用得喜胃通*[參閱禁忌症(4)]*。參考仿單。 atazanavir：參考 atazanavir 仿單劑量相關資料。 nelfinavir：避免與得喜胃通併用，參考 nelfinavir 仿單。 saquinavir：參考 saquinavir 仿單且監測 saquinavir 潛在毒性。 其他的抗逆轉錄病毒藥物: 參考仿單。
Warfarin	
臨床上的影響	併用 PPI 與 warfarin 會增加國際標準化比值(INR)與凝血時間。國際標準化比值(INR)與凝血時間增加可能導致異常出血甚至死亡。
處置	監測 INR 和凝血時間。可能需要調整 warfarin 劑量以維持 INR 目標範圍值內。見 warfarin 仿單資訊。
Methotrexate	
臨床上的影響	併用 PPI 類藥品與 methotrexate (主要是在高劑量)可能提高及延長 methotrexate 的血清濃度及/或其代謝物 hydroxymethotrexate，可能導致 methotrexate 的毒性。但並未正式執行的高劑量的 methotrexate 及 PPI 類藥品的藥物交互實驗*[詳見警語及注意事項(5.9)]*。
處置	有些投與高劑量 methotrexate 的病人可能須暫時停止服用得喜胃通。
Digoxin	
臨床上的影響	潛在增加 digoxin 的曝藥量。
處置	監測 digoxin 的濃度。可能需要調整 digoxin 的劑量以維持治療藥物的濃度。見 digoxin 仿單資訊。
吸收容易受酸鹼值(pH)影響的藥物(如 iron salts, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolate mofetil, ketoconazole/itraconazole)	
臨床上的影響	dexlansoprazole 因其減少胃酸分泌的作用，會降低其他藥物的吸收
處置	mycophenolate mofetil (MMF)：併用質子幫浦抑制劑於健康受試者和投與 MMF 的移植病人發現曾有減少活性代謝物 mycophenolic (MPA)曝藥量的報告，這可能是由於增加胃內 pH 值而降低 MMF 的溶解度。關於移植病人併用得喜胃通及 MMF 而減少 MPA 暴藥量的器官排斥之臨床相關性尚未建立。使用 MMF 的移植病人應慎用得喜胃通。 見吸收容易受酸鹼值(pH)影響的藥物相關仿單資訊。
Tacrolimus	
臨床上的影響	潛在增加 tacrolimus 的曝藥量，尤其是屬於 CYP2C19 中間型代謝或代謝不良的移植手術病人。
處置	監測 tacrolimus 全血濃度最低值.可能需要調整 tacrolimus 的劑量以維持治療藥物的濃度。見 tacrolimus 仿單資訊。
與神經內分泌腫瘤研究的交互作用	
臨床上的影響	血清嗜鉻粒蛋白 A (CgA)濃度增加繼發於藥物引起的胃酸減少。 血清嗜鉻粒蛋白 A (CgA)濃度的增加可能導致神經內分泌腫瘤診斷檢驗為陽性的結果。*[詳見警語及注意事項(5.7), 臨床藥理學(12.2)]*
處置	醫療保健機構在評估 CgA 濃度前應暫時停止以 dexlansoprazole 治療至少 14 天並且若最初測得的 CgA 濃度較高應考慮再檢測。如果執行連續的測試(例如，持續監測)，應於相同的檢驗室檢測，因各檢測間之參考的範圍可能會不同。
與胰液素刺激檢測的交互作用	
臨床上的影響	過度反應(hyper-response)所造成的胃泌素分泌會影響小腸內泌素刺激測試的結果，可能會誤診為胃泌素瘤。
處置	在評估前應暫時停止得喜胃通治療至少 30 天，讓胃泌素濃度回歸至基礎值[詳見臨床藥理學(12.2)].
偽陽性 THC 尿液檢測	
臨床上的影響	服用 PPI 病人曾有偽陽性 tetrahydrocannabinol (THC)尿液篩檢檢測報告。
處置	應考慮一種替代驗證方法，以確認其陽性結果。

表 4. 當與其他藥物及成份併用會影響得喜胃通臨床上相關的交互作用

CYP2C19 或 CYP3A4 誘導劑	
臨床上的影響	當與強力誘導劑併用會減少 dexlansoprazole 的曝藥量。*[詳見臨床藥理學(12.3)]*
處置	聖約翰草(St. John's Wort)、rifampin：避免與得喜胃通併用。 含 ritonavir 的藥物：見仿單資訊。
CYP2C19 或 CYP3A4 抑制劑	
臨床上的影響	當與強效抑制劑併用預期會增加 dexlansoprazole 的曝藥量。*[詳見臨床藥理學(12.3)]*
處置	voriconazole：見仿單資訊。

8 特殊族群的用法

8.1 孕婦

風險概要

並未有針對孕婦進行dexlansoprazole試驗以確認藥物相關的風險。dexlansoprazole是lansoprazole的R式鏡像異構物，在懷孕期間使用lansoprazole的已發表觀察性試驗中，並未顯示不良懷孕相關結果與lansoprazole之間具有關聯性*(請參閱數據資料)*。

在動物生殖試驗中，於大鼠器官形成期至哺乳期間口服給予人體dexlansoprazole最高建議劑量的1.8倍，會造成子代的出生後第21天股骨重量、股骨長度、頭臀長與生長板厚度(僅公鼠)下降。這些現象與體重增幅減少有關聯。應向懷孕婦女告知此項對胎兒的潛在風險。

對此族群中發生的重大出生缺陷與流產的估算背景風險不明。所有懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。

數據資料

人體數據資料

dexlansoprazole是lansoprazole的R式鏡像異構物。目前發表的觀察性試驗未顯示懷孕相關的不良反應與lansoprazole之間有關聯性，這些觀察性研究由於方法學上的限制無法明確建立或排除懷孕期間的其他藥物可能風險。在歐洲畸胎學資訊服務網絡(European Network of Teratology Information Services)的一項前瞻性試驗中，62名懷孕女性服用lansoprazole每日劑量中位數30mg與868名未曾服用任何PPI的懷孕女性比較，重大畸形比率在暴露於PPI組與對照組之間無差異，相對風險為(RR)=1.04，[95%信賴區間(CI) 0.25-4.21]。一項從1996年至2008年所有丹麥活產兒的人口回溯性世代研究中，794名於第一孕期暴露於lansoprazole的活產兒發生重大先天缺陷風險未有顯著升高。一項比較1,530名至少在第一孕期暴露於PPI的懷孕女性與133,410名未暴露懷孕女性的統合分析，暴露於PPI的先天畸形或自然流產風險，兩者均無顯著升高(重大畸形勝算比(OR)=1.12，[95% CI 0.86-1.45]，自然流產勝算比(OR)=1.29，[95% CI 0.84-1.97])。

動物數據資料

在兔子進行了胚胎及胎兒發育研究試驗，以口服dexlansoprazole劑量達30毫克/公斤/天(依據體表面積相當於人體lansoprazole最高建議劑量(每天60 mg)的9倍]顯示dexlansoprazole在器官形成期對胎兒無影響。

另在大鼠以口服lansoprazole劑量達150毫克/公斤/天(依據體表面積相當於人體lansoprazole建議劑量的40倍)以及在兔子以口服lansoprazole劑量達30毫克/公斤/天(依據體表面積相當人體lansoprazole建議劑量的16倍)進行了胚胎及胎兒發育研究試驗，顯示lansoprazole在器官形成期對胎兒無影響。

一項針對大鼠進行的產前與產後毒性試驗中，在大鼠器官形成至哺乳期間，口服給予lansoprazole劑量10至100毫克/公斤/天[依據dexlansoprazole曲線下面積(AUC；血漿濃度與時間曲線下面積)相當於人體dexlansoprazole最高建議劑量60mg的0.2至1.8倍]，以額外的指標來評估骨骼發育。在100毫克/公斤/天(以dexlansoprazole AUC為依據，相當於人體dexlansoprazole最高建議劑量60mg的1.8倍)所觀察到的母體效應，包括妊娠期延長、妊娠期間體重增幅減少，以及食物攝取量下降。於此劑量的死胎數增加，可能繼發於母體毒性。劑量為100毫克/公斤/天時，幼鼠體重自出生後第11天開始下降，出生後第21天的股骨重量、股骨長度與頭臀長也下降。100毫克/公斤/天這組在17至18週齡時的股骨重量仍減低，並且公鼠的生長板厚度在出生後第21天減低，而劑量為30與100毫克/公斤/天時，公鼠的生長板厚度在17至18週齡時增加。該等針對骨骼參數的效應與體重增幅減少具有關聯性。

8.2 哺乳的婦女

風險概要

無法得知dexlansoprazole是否會出現於母乳中及對於母乳哺乳嬰兒或對乳汁分泌的影響。不過，可在大鼠乳汁中發現lansoprazole及其代謝物*[請參考以下數據資料]*。故應考慮母乳哺育對嬰兒發育和健康的益處、哺乳婦女對得喜胃通的臨床需求；以及服用得喜胃通對於母乳哺育的嬰兒可能存在的不良反應或母體本身的健康情況來決定是否使用得喜胃通。

8.4 兒科病人

已確立12~17歲兒童病人使用得喜胃通於治療各種等級糜爛性食道炎(EE)的安全與療效。已確立12~17歲兒童病人使用得喜胃通於維持已治癒EE、緩解心灼熱及治療有症狀的非糜爛性胃食道逆流疾病(GERD)所引起心灼熱的安全與療效。支持此年齡族群使用的證據為來自於成人之適當且控制良好的臨床試驗，以及額外於12~17歲兒童病人族群的安全、療效證據和藥物動力學資料12~17歲兒童病人族群的不良反應概況與成人病人是相似的*[請參閱用量與用法(2.1)、不良反應(6.1)、臨床藥理學(12.3)與臨床試驗(14)]*。

尚未確立得喜胃通於小於12歲兒童病人的療效與安全性。

未滿兩歲的兒童病人不建議使用得喜胃通*[請參閱警語及注意事項(5.11)]*。幼年大鼠接受lansoprazole治療(消旋混合物)的非臨床試驗顯示，在dexlansoprazole暴露量預期近似於或高於一歲至兩歲兒童病人的dexlansoprazole暴露量之下，有心臟瓣膜增厚及骨骼變化之不良效應，如下方的幼年動物毒性數據資料所述。

由於在一項多中心、雙盲對照試驗中並未顯示lansoprazole有效，因此不建議一個月大至未滿一歲齡兒童病人使用得喜胃通治療具有症狀的GERD。

幼年動物毒性數據資料

心臟瓣膜增厚

在兩項口服毒性試驗中，接受lansoprazole治療的幼年大鼠曾出現心臟二尖瓣增厚。心臟瓣膜增厚主要發生於在出生後第7天(年齡相當於人類新生兒)及出生後第14天(相當於人類年齡約一歲)開始以口服250毫克/公斤/天和以上(依據一歲至兩歲齡兒童病人的AUC，出生後第7天與出生後第14天分別是預期dexlansoprazole暴露量的2.5與1.8倍)劑量用藥。與心臟瓣膜增厚有關的治療持續時間範圍介於5天至8週。經過4週停藥恢復期後，該發現逆轉或有可逆的趨勢。開始用藥後在出生後第21天(相當於人類年齡約兩歲)發生心臟瓣膜增厚的事件，僅限於給予500毫克/公斤/天為期4或8週(依據一歲至兩歲齡兒童病人的AUC相當於預期dexlansoprazole暴露量的2.1倍)組的單一隻大鼠(1/24)。根據21天齡大鼠以及相應人類年齡中心臟瓣膜增厚的低發生率，此心臟瓣膜損傷的風險對於年齡兩歲以上的病人並不顯得有關緊要。

骨骼變化

在一項為期八週的口服毒性試驗，於出生後第7天開始對幼年大鼠投與lansoprazole劑量等於或大於100毫克/公斤/天(依據AUC約與一歲至兩歲齡兒童病人相等的dexlansoprazole暴露量)造成生長遲滯，且早在出生後第10天(年齡相當於人類新生兒)即觀察到體重增加障礙。治療結束時，在100毫克/公斤/天和更高劑量下出現的生長障礙徵兆，包括體重下降(相較於對照組為14至44%)、多重器官絕對重量下降、股骨重量下降、股骨長度與頭臀長下降。股骨生長板厚度減低僅發生在公鼠，而且只在500毫克/公斤/天的劑量下。該等與生長遲滯有關的效應直到四週恢復期結束仍然持續；並未收集更長期的數據資料。

8.5 老年病人

在得喜胃通的臨床試驗中的總病人數(n=4548)，有11%的病人年齡大於或等於65歲。這些病人的安全性或療效，與年輕病人並無整體差異，且其他臨床經驗也未發現老年病人與年輕病人的反應有顯著差異，但不排除有些老年病人比較敏感*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。

8.6 肝功能不全

輕度肝功能不全(Child-Pugh 分級 A)的病人，不需調整得喜胃通的劑量。在一項以中度肝功能不全(Child-Pugh 分級 B)病人單次口服 60 mg 劑量的得喜胃通的試驗，相較於具正常肝功能之健康受試者其全身曝藥量具有顯著的增加*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。因此，對於成年中度肝功能不全(Child-Pugh 分級 B)的病人，治療 EE 建議劑量為每天一次 30 mg 劑量的得喜胃通達 8 週*[請參閱用法用量(2.2)]*。

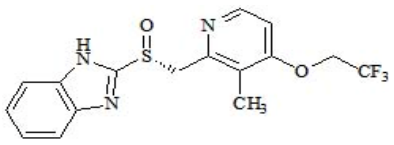
目前尚無納入重度肝功能不全(Child-Pugh分級C)病人的試驗*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。重度肝功能不全病人不建議使用本品*[請參閱用法用量(2.2)]*。

10 服藥過量

並無得喜胃通大量服藥過量的報告。多次服用120 mg劑量的得喜胃通與單次服用300 mg的得喜胃通，沒有發生死亡或其他嚴重不良事件。然而，曾有一天兩次服用60mg的得喜胃通造成高血壓的嚴重不良事件的通報。曾觀察到，一天兩次服用60mg的得喜胃通造成的非嚴重不良反應包括熱潮紅、挫傷、口咽疼痛及體重減輕。預料無法利用血液透析將dexlansoprazole移出血液循環，若發生服藥過量的情形，應採用症狀及支持性療法。

11 產品說明

得喜胃通(dexlansoprazole)緩釋型膠囊中的有效成分為(+)-2-[(R)-{[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridin-2-yl] methyl}sulfinyl]-1H-benzimidazole，是一種抑制胃酸分泌的化合物。dexlansoprazole是lansoprazole (一種R式與S式鏡像異構物的消旋混合物)的R式鏡像異構物。實驗式為：$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$，分子量為369.36。結構式為：



dexlansoprazole是一種白色或接近白色的結晶粉末，在140°C時會熔化並分解，可大量溶解於二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷、乙醇和乙酸乙酯；可溶於乙腈；略溶於乙醚；在水中的溶解量極少；尤其不溶於己烷。dexlansoprazole在光線下很穩定，其在中性及鹼性環境下比在酸性環境更為穩定些。得喜胃通為雙倍緩釋配方的口服緩釋膠囊，緩釋膠囊內所含的dexlansoprazole為2種腸溶性顆粒的混合物，分別具有不同的pH依存性溶解特性[請參閱臨床藥理學(12.3)]。得喜胃通有2種劑量：每顆緩釋膠囊30 mg或60 mg。每顆緩釋膠囊均含由dexlansoprazole(有效成分)構成的腸溶性顆粒及下列非活性成分：蔗糖球形顆粒、碳酸鎂、蔗糖、低取代羥丙基纖維素、二氧化鈦、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素2910、滑石、甲基丙烯酸共聚物、聚乙二醇8000、檸檬酸三乙酯、聚山梨醇酯80及膠態二氧化矽。緩釋膠囊外殼的成分包含下列非活性原料：羥丙甲纖維素、鹿角菜膠和氯化鉀。至於緩釋膠囊外殼的顏色，藍色含色素FD&C Blue No. 2 aluminum lake；灰色則含黑色的氧化鐵；此外二者皆含二氧化鈦。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

dexlansoprazole是一種抗分泌化合物，可藉由專門抑制胃壁細胞的(氫離子，鉀離子)腺核苷三磷酸酶來抑制胃酸的分泌。因為這種酶被認為是胃壁細胞內胃酸(質子)幫浦，dexlansoprazole可阻斷胃酸製造的最後一個步驟屬氫離子幫浦抑制劑。。

12.2 藥效學

抑制分泌活性

某項多次用藥的交叉試驗，曾評估每天服用1次得喜胃通60 mg (n=20)或lansoprazole 30 mg (n=23)持續5天，對於健康受試者的24小時胃內pH值的影響。表5列出了上述試驗的結果。

表 5. 於第 5 天時得喜胃通或 lansoprazole 對 24 小時胃內 pH 值的影響	
得喜胃通 60 mg	Lansoprazole 30 mg
平均胃內 pH 值	
4.55	4.13
胃內 pH 值 >4 的時間百分比 (%)（小時）	
71 (17 小時)	60 (14 小時)

對血清胃泌素的影響

曾有臨床試驗針對3460位病人評估得喜胃通對血清胃泌素的影響，參與試驗的病人接受8週的治療，其中有1023位病人接受長達6到12個月的治療。在使用30 mg與60 mg劑量得喜胃通治療期間，病人的空腹胃泌素平均濃度高於基準點。治療期間超過6個月的病人，在接受治療的前3個月內血清胃泌素平均濃度增高，但在之後的治療期間則維持穩定。中止治療後1個月內，病人的血清胃泌素平均濃度會恢復為治療前的濃度。

胃泌素增加會引起腸嗜鉻樣細胞(enterochromaffin-like cell)的增生和增加血清CgA的濃度。CgA濃度的增加可能造成神經內分泌腫瘤診斷測試中產生的偽陽性結果*[參見警語及注意事項(5.8)]*。

對腸類嗜鉻細胞(enterochromaffin-like cell, ECL)的影響

653位接受30 mg、60 mg或90 mg得喜胃通治療長達12個月之病人的胃部組織切片檢體，並未發現ECL細胞增生的現象。

至於終生接受每天每公斤體重150 mg劑量lansoprazole的大鼠，則出現ECL細胞增生後的高胃泌素血症及類癌形成的現象，尤其是母大鼠*[請參閱非臨床毒物學(13.1)]*。

心電圖學

在最大建議劑量5倍的劑量下dexlansoprazole不會造成任何臨床相關程度的QT間期延長。

12.3 藥物動力學

此種雙倍緩釋配方的得喜胃通，會使dexlansoprazole的血漿濃度時間曲線產生2個不同的峰值；第1個峰值出現在服藥後1到2小時，第2個峰值則發生在服藥後4到5小時內(請參閱圖1)。對健康的受試者及有症狀的GERD病人而言，dexlansoprazole的排除半衰期約為1到2小時。雖然第5天時dexlansoprazole的平均時間曲線下面積(AUC_t)和最高濃度(C_{max})略高於第1天(低於10%)，但每天服用1次30 mg或60 mg劑量的得喜胃通多天後，並未造成dexlansoprazole累積的現象。

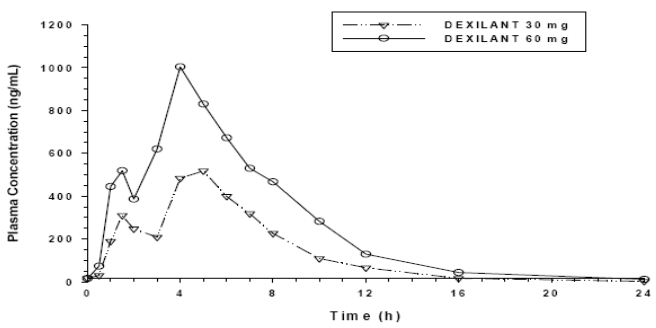


圖1：口服30或60 mg得喜胃通後的平均血漿dexlansoprazole濃度時間曲線
健康的成人受試者每天服藥1次持續5天

dexlansoprazole的藥物動力學變異極大，C_{max}、AUC和擬似清除率(CL/F)的變異係數百分比(CV%)超過30%(請參閱表6)。

表 6. 使用得喜胃通後第 5 天，成人受試者的平均(CV%)藥物動力學參數			
劑量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
30	658 (40%) (N=44)	3275 (47%) (N=43)	11.4 (48%) (N=43)
60	1397 (51%) (N=79)	6529 (60%) (N=73)	11.6 (46%) (N=41)

吸收

健康受試者和有症狀的GERD病人口服30 mg或60 mg劑量的得喜胃通後，dexlansoprazole的平均C_{max}和AUC約與劑量成比例增加(請參閱圖1)。

得喜胃通60毫克細粒與水混合後經鼻胃管灌食或以針筒經口注射投藥與吞服整顆得喜胃通60毫克其生體可用率(C_{max}和AUC)相似。

食物的影響

讓健康受試者在各種飲食條件下服用得喜胃通的食物影響試驗發現，伴隨食物服藥的受試者，其C_{max}較空腹服藥的受試者增加12%到55%、AUC增加9%到37%，而達血清最高濃度的時間(t_{max})則不盡相同(範圍介於減少0.7小時到增加3小時)*[請參閱用法用量(2.3)]*。

分布

健康受試者的dexlansoprazole血漿蛋白質結合率介於96.1%與98.8%之間，且與介於每毫升0.01到20 mcg的濃度無關。有症狀的GERD病人服用多劑藥物後，擬似分布體積(V_z/F)為40.3L。

代謝

dexlansoprazole是在肝臟利用氧化作用和還原作用廣泛代謝，並形成與硫酸鹽、glucuronide與穀胱甘肽結合的非活性代謝物。氧化代謝物是經由細胞色素P450(CYP)酵素系統所形成，包括主要由CYP2C19負責的羥基化作用和由CYP3A4負責的氧化作用(形成sulfone)。

CYP2C19屬於多形態的肝臟酵素，具有3種CYP2C19受質代謝表現型，即廣泛型代謝者(*1/*1)、中間型代謝者(*1/突變體)與代謝不良者(突變體/突變體)。不論CYP2C19代謝者的狀態如何，dexlansoprazole都是循環血漿中的主要成分。對CYP2C19中間型與廣泛型代謝者而言，主要的血漿代謝物為5-hydroxy dexlansoprazole及其glucuronide結合物，但 CYP2C19代謝不良者的主要血漿代謝物則為dexlansoprazole sulfone。

排除

投與得喜胃通後並未在尿液中發現原型的dexlansoprazole。讓6位健康的男性受試者服用[^{14}C] dexlansoprazole後，攝入體內的放射性約有50.7%(標準差[SD]：9.0%)排入尿液，有47.6% (SD:7.3%)排入糞便。健康受試者每天服用1次30 mg劑量的5天後擬似清除率(CL/F)為11.4，服用60 mg劑量的健康受試者則為11.6 L/h。

特殊族群

年齡：兒童

尚未研究dexlansoprazole在12歲以下病人的藥物動力學。

12~17歲的病人

在多中心試驗中，對36名12~17歲的有症狀GERD病人研究dexlansoprazole的藥物動力學。病人隨機接受得喜胃通30mg或60mg膠囊，每日一次，持續7天。相較於成年人在30mg劑量下觀察到的數據，12~17歲的病人dexlansoprazole的平均C_{max}和AUC分別為105%和88%，在60mg劑量下分別為81%和78% (參見表6與表7)

表 7. 12-17 歲有症狀性 GERD 病人，以得喜胃通膠囊每天一次治療後 7 天，在第 7 天的平均（%CV）藥物動力學參數			
劑量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
30 (N=17)	691 (53)	2886 (47)	12.8 (48)
60 (N=18)	1136 (51)	5120 (58)	15.3 (49)

年齡：老年病人

老年人(2.2個小時)的dexlansoprazole最終排除半衰期顯著高於年輕人(1.5個小時)；但此差異並不具臨床意義。老年人的dexlansoprazole全身暴露量(AUC)較年輕人高34%。*[請參閱特殊族群的用法(8.5)]*。

性別

有項收錄12位男性與12位女性健康受試者的試驗，讓他們單次口服60 mg的得喜胃通，結果發現女性的全身暴露量(AUC)較男性高43%。不需根據病人的性別調整劑量。

腎功能不全

dexlansoprazole會在肝臟廣泛代謝為非活性代謝物，且在口服dexlansoprazole後也未在病人尿液中發現原型藥，因此預料腎功能不全並未改變病人的dexlansoprazole藥物動力學，也未有執行腎功能不全病人的試驗。此外，與具正常腎功能的健康受試者比較，輕度、中度或重度功能不全病人的藥物動力學於臨床上並無不同。

肝功能不全

在一項12位肝功能中度不全(Child-Pugh分級B)的病人單次口服60 mg劑量的得喜胃通的試驗，結果發現肝功能不全病人的結合與未結合dexlansoprazole血漿暴露量(AUC)，較肝功能正常的受試者高2倍左右。上述的暴露量差異，並非因於蛋白質結合差異造成的。目前尚無納入重度肝功能不全(Child-Pugh分級C)病人的試驗*[請參閱特殊族群的用法(8.6)]*。

藥物交互作用

與細胞色素P 450的交互作用

dexlansoprazole部分藉由CYP2C19和CYP3A4代謝*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。

體外試驗證實得喜胃通較不可能抑制CYP同功酶1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1或3A4，因此，預料得喜胃通與上述CYP酵素代謝的藥物之間，不會產生具臨床意義的交互作用。此外，於體內臨床試驗顯示，得喜胃通不會影響、phenytoin (CYP2C9的受質)或theophylline (CYP1A2的受質)的藥物動力學。不過，theophylline的藥物交互作用試驗，並未確認受試者的CYP1A2基因型。即使在體外實驗顯示得喜胃通在體內仍有可能抑制CYP2C19，另一個CYP2C19廣泛型代謝者及中間型代謝者的於體內藥物交互作用臨床試驗顯示，得喜胃通不會影響 diazepam (CYP2C19的受質)的藥物代謝。

Clopidogrel

clopidogrel主要經由CYP2C19形成活性代謝物。一項針對CYP2C19廣泛型代謝健康受試者的試驗中，連續九天接受每天75毫克的clopidogrel或併用得喜胃通60毫克(n=40)。clopidogrel併用得喜胃通相較於單獨使用，clopidogrel的活性代謝物的平均AUC大約下降9%(平均AUC比值為91%，90%信賴區間為86-97%)。藥效評估顯示血小板的凝集抑制(包括5mcM ADP)與clopidogrel活性代謝物的暴露量改變有關，對暴露於clopidogrel活性代謝物與clopidogrel誘導的血小板抑制的作用不具臨床上的重要性。

其他藥物對於 dexlansoprazole 的作用

因dexlansoprazole由CYP2C19與CYP3A4代謝，這些酵素的誘導劑與抑制劑可能會改變dexlansoprazole曝藥量。

12.5 藥物基因學

CYP2C19多型性對dexlansoprazole全身暴露量的影響

中間型代謝者與代謝不良者的dexlansoprazole全身暴露量通常較高。對單次服用得喜胃通30 mg或60 mg (每組含2到6位受試者)的日本男性受試者而言，中間型代謝者的平均dexlansoprazole C_{max}和AUC較廣泛型代謝者高2倍；代謝不佳者的平均C_{max}較廣泛型代謝者高4倍，平均AUC則高12倍。儘管並未針對白種人和非裔美國人進行此等試驗，但預料這些種族的dexlansoprazole暴露量應該也會受到CYP2C19表現型的影響。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌、致突變、生育力受損

dexlansoprazole的致癌潛力是使用lansoprazole試驗來評估。在2項為期24個月的致癌性試驗中，大白鼠(Sprague-Dawley rats)每天以口服給予5到150 mg/kg/天劑量的lansoprazole，相當於以中等身高、體重50公斤[體表面積(BSA)為1.46 m^2]成人體表為基準之(mg/m^2)暴露量的1到40倍(人體的lansoprazole建議劑量為每天30 mg)。lansoprazole在公鼠和母鼠會造成劑量關聯性胃部ECL細胞增生與ECL細胞類癌*[請參閱臨床藥理學(12.2)]*。lansoprazole也會使公鼠和母鼠的胃部上皮腸化生發生率增高，並導致公鼠的睪丸間質細胞腺瘤發生率，與劑量成比例升高。每天服用15到150 mg/kg劑量(根據BSA，相當於人體lansoprazole建議劑量的4到40倍)的大鼠，上述腺瘤的發生率超過此種大鼠的低背景發生率(範圍介於1.4到10%之間)。

為期24個月的致癌性試驗中，給CD-1小鼠每天口服每公斤體重15到600 mg/kg劑量的lansoprazole (根據BSA，相當於人體lansoprazole建議劑量的2到80倍)，結果發現lansoprazole不但導致胃部ECL細胞增生的發生率隨劑量增加而增高，也會導致肝腫瘤(肝細胞腺瘤加肝細胞癌)的發生率升高。每天給予300到600 mg/kg的lansoprazole (根據BSA，相當於人體lansoprazole建議劑量的40到80倍)的公小鼠，和每天給予150到600 mg/kg的lansoprazole (根據BSA，相當於人體lansoprazole建議劑量的20到80倍)的母小鼠，其腫瘤發生率，均超過此種小鼠在歷史對照組的背景發生率範圍。每天給予75到600 mg/kg的lansoprazole (根據BSA，相當於人體lansoprazole建議劑量的10到80倍)治療的公小鼠，會發生睪丸網腺瘤。

在p53(+/-)基因轉殖鼠為期26週的lansoprazole致癌性試驗，並未出現陽性結果。

lansoprazole的艾姆氏試驗及體外人類淋巴細胞染色體異常分析結果呈陽性反應。大鼠的離體肝細胞非程序性DNA合成(UDS)試驗、小鼠的體內微核試驗或大鼠的骨髓細胞染色體變異分析結果，均顯示lansoprazole不具基因毒性。

dexlansoprazole在艾姆氏試驗及使用中國倉鼠的肺細胞的體外染色體異常分析結果均呈陽性反應。

dexlansoprazole在體內的小鼠微核試驗結果呈陰性反應。

利用lansoprazole試驗評估，dexlansoprazole對生育力和生殖表現可能有影響性。

每天給予150 mg/kg劑量的lansoprazole (根據BSA，相當於人體lansoprazole建議劑量的40倍)，對公鼠和母鼠的生育力及生殖表現並無影響。

14 臨床試驗

14.1 成人的治癒糜爛性食道炎

2項為期8週的多中心合作、雙盲、活性對照、隨機分配試驗，納入經內視鏡確診為EE的病人，並根據洛杉磯類別分級系統(A-D級)歸類疾病的嚴重度。研究者將病人隨機分配到下列3個治療組之一：每天服用60 mg的得喜胃通、每天服用90 mg的得喜胃通，或每天服用30 mg的lansoprazole。上述試驗均排除於基準點時幽門螺旋桿菌檢驗結果呈陽性、患有巴氏食道症，及/或有明確增生不良變化的病人。共計納入4092位病人，年齡介於18到90歲之間(年齡中位數為48歲)，其中有54%為男性。種族分布如下：87%為白種人、5%為黑人，8%為其他種族。根據洛杉磯分類，在治療前有71%的病人為輕度EE (A級與B級)，有29%的病人為中度到重度EE (C級與D級)。

上述試驗設計旨在檢驗非劣性，若證實具非劣性，則再檢驗較優性。儘管2項試驗均證實非劣性，但其中一項試驗的較優性結果未能在另一項試驗中得到複製。

表8列明第4週或第8週時已治癒EE的病人比例。

表8. 成人EE的治癒率:全部等級					
試驗	病人 人數(N)[b]	治療組 (每天)	第 4 週 已治癒病人比例(%)	第 8 週 [c] 已治癒病人比例(%)	第 8 週時的療效(得喜胃通-Lansoprazole)差異 (95% CI)
1	657	得喜胃通膠囊	70	87	(-1.5, 6.1) [d]

		60mg			
	648	Lansoprazole 30mg	65	85	
2	639	得喜胃通膠囊 60mg	66	85	(2.2, 10.5) [d]
	656	Lansoprazole 30mg	65	79	

CI 為信賴區間的縮寫
a 根據粗發生率估計值，未經內視鏡檢查證實已治癒EE及提前中止治療的病人，視為未治癒病例。
b 病人在基準點後至少接受1次內視鏡檢查。
c 主要療效評估指標。
d 已證實不劣於lansoprazole

相較於得喜胃通60 mg，得喜胃通膠囊90 mg並未提供更多臨床效益。

14.2 成人維持已治癒糜爛性食道炎的療效及緩解心灼熱感

某項多中心合作、雙盲、安慰劑對照、隨機分配試驗，納入了成功完成EE試驗並經內視鏡檢查證實已治癒EE的多位病人，評估每天服用1次30 mg的得喜胃通、60 mg的得喜胃通或安慰劑，對療效維持和症狀解除的效果，試驗期為6個月。共計納入445位病人，年齡介於18到85歲之間(年齡中位數為49歲)，其中有52%為女性。種族分布如下：90%為白種人、5%為黑人，5%為其他種族。
經內視鏡檢查證實，接受30 mg得喜胃通治療的病人中，有66%的人治癒療效持續6個月(請參閱表9)。

表 9. 成人於第 6 個月時已治癒 EE 的維持率 [a]

病人人數 (N) [b]	**治療組（每天）**	**維持率 (%)**
125	得喜胃通 30 mg	66.4 [c]
119	安慰劑	14.3

a 根據粗發生率估計值，未經內視鏡檢查證實復發及提前停藥的病人，均視為復發病例。
b 病人在基準點後至少接受 1 次內視鏡檢查
c 相較於安慰劑的統計顯著性

相較於得喜胃通30 mg，得喜胃通60 mg並未提供更多的臨床效益。
得喜胃通30 mg於維持緩解心灼熱的效果亦同時被評估。於納入試驗時，大多數病人的心灼熱嚴重程度基礎值皆評定為無，在六個月的治療期間對於24小時無心灼熱症狀天數的評估，相較於安慰劑組，得喜胃通30 mg顯示出具有顯著統計意義的較高百分比(請參閱表10)。大多數以安慰劑組治療的病人於第兩個月至第六個月期間因EE復發而停止治療。

表 10. 成人維持治癒 EE 的臨床試驗中，24 小時無心灼熱症狀天數百分比中位數

	治療期間*		第一個月		第六個月	
治療組 (每天)	病人人數 (N)	24 小時無心灼熱症狀天數 (%)	病人人數 (N)	24 小時無心灼熱症狀天數 (%)	病人人數 (N)	24 小時無心灼熱症狀天數 (%)
得喜胃通 30 mg	132	96.1†	126	96.7	80	98.3
安慰劑	141	28.6	117	28.6	23	73.3

*次要療效評估指標
†相較於安慰劑的統計顯著性

14.3 成人有症狀的非糜爛性 GERD

有項為期4週的多中心合作、雙盲、安慰劑對照、隨機分配試驗，納入非糜爛性GERD為主要診斷症狀的病人。納入條件為主要症狀是心灼熱、心灼熱病史為6個月或以上、即將接受隨機分配前，7天中至少有4天出現心灼熱症狀，且內視鏡檢查並未發現食道糜爛。無論如何，上述納入條件並未排除症狀與胃酸無關的病人。研究者將病人隨機分配到下列治療組之一：每天服用30 mg的得喜胃通、每天服用60 mg的得喜胃通或安慰劑。共計收錄947位病人，年齡介於18到86歲之間(年齡中位數為48歲)，其中有71%為女性。種族分布如下：82%為白種人、14%為黑人，4%為其他種族。
根據4週的每天評估，在統計上得喜胃通30 mg組病人的24小時無心灼熱症狀天數百分比，顯著高於安慰劑組患EE者(請參閱表11)。相較於得喜胃通30 mg，得喜胃通60 mg並未提供更多臨床效益。

表 11. 於成人有症狀的非糜爛性 GERD 試驗中，4 週治療期內的 24 小時無心灼熱症狀天數百分比中位數

N	治療組(每天)	24 小時無心灼熱症狀天數(%)
312	得喜胃通 30 mg	54.9 [a]
310	安慰劑	18.5

a 顯著的統計與安慰劑

在治療開始後第3天，得喜胃通30 mg治療組的24小時無心灼熱症狀病人比例，就高於安慰劑組，並持續整個治療期間(第3天的病人百分比：得喜胃通治療組為38%，安慰劑組為15%；第28天的病人百分比：得喜胃通治療組為63%，安慰劑組為40%)。

14.4 兒童的GERD

根據得喜胃通膠囊在成人的設計嚴密及控制良好試驗研究證據以及在兒童病人中進行額外的安全性、療效和藥物動力學研究的數據可支持在12~17歲的兒童病人使用得喜胃通。
<u>治療EE、維持治癒的EE和緩解心灼熱感</u>
在一項多中心，36週的試驗中，納入62例12~17歲具有GERD病史至少3個月且經內視鏡檢查具糜爛性食道炎(EE)以評估EE的癒合，維持治愈的EE並緩解心灼熱感，然後於無治療情況下再追蹤12週。年齡中位數為15歲，男性佔61%。根據洛杉磯分類等級量表，在治療前97%的病人有輕度EE (A和B級)，3%的病人有中度至重度EE (C和D級)。
在前8週，62名兒童病人以得喜胃通60mg膠囊每日一次治療以評估EE的癒合。在62例兒童病人中，58例完成了8週的試驗，在8週的治療中，51例(88%)兒童病人經由內視鏡檢查證實了EE的癒合(參見表12)。

表 12. 於第 8 週治癒 EE 之 12~17 歲兒童病人

	得喜胃通 60mg 膠囊
治癒病人隨機分配的比率 n (%) 95% CI	51/62 (82%) (70, 91)*
治癒病人評估的比率† n (%) 95% CI	51/58 (88%) (77, 95)*

†僅包括進行基線後內視鏡檢查的病人。
* 報告的為確實的信賴限值

在最初的8週治療後，所有51名治癒的EE兒童病人隨機接受得喜胃通30mg膠囊或安慰劑治療，每日一次，額外持續16週，以評估治癒和症狀消退的維持。於第24週以內視鏡檢查來評估癒合的維持性。在51名隨機分配的兒童病人中，有13名兒童病人早期停止治療。其中，5名兒童病人未接受基線後內視鏡檢查。使用得喜胃通30mg膠囊治療的22名可評估的兒童病人中，18位(82%)經內視鏡檢查確認在16週治療期間保持癒合，相較於安慰劑組中為24名中有14位(58%) *(參見表13)*。

表 13. 於 24 週*維持治癒 EE 之 12~17 歲兒童病人

	得喜胃通 30mg 膠囊	安慰劑
維持治癒 EE 病人隨機分配的比率 n (%) 95% CI	18/25 (72%) (51, 88) [†]	14/26 (54%) (33, 73) [†]
維持治癒 EE 病人評估的比率** n (%) 95% CI	18/22 (82%) (60, 95)	14/24 (58%) (37, 78)

* 8週的初始治療和16週的維持治療。
**包括至少進行一次基線內視鏡檢查的病人。
†報告的是為確實的信賴限值。

在隨機分配的兒童病人中於16週維持期期間評估心灼熱感的緩解。接受得喜胃通30 mg膠囊的兒童病人的24小時無心灼熱感的中位百分比為87%，而接受安慰劑的病人為68%。
在16週維持期結束時維持癒合的32名兒童病人中，27名兒童病人(在雙盲階段用得喜胃通治療的16名兒童病人和用安慰劑治療的11名兒童病人)在沒有治療的情況下再追蹤12週。27例兒童病人中的24例完成了12週的追蹤期。有一例病人需用制酸劑治療。

<u>有症狀的非糜爛性GERD的治療</u>
在單一群組、開放的多中心試驗中，使用得喜胃通30mg膠囊每日一次治療104例具有症狀性非糜爛性GERD的12-17歲兒童病人，治療4週，以評估安全性和有效性。兒童病人在篩選前有至少已有三個月的GERD症狀的病史，在篩選期間的7天中至少3天報告有心灼熱感，並未經內視鏡檢查證實的食道糜爛。年齡中位數為15歲，女性佔70%。
在4週治療期間，24小時無心灼熱感的中間值比率為47%。

儲存條件：請儲存於30°C以下。
版本：US202011TW01

製造廠(Bulk Capsule)：Takeda GmbH, Production site Oranienburg
廠址：LEHNITZSTR. 70-98, 16515 ORANIENBURG, GERMANY
委託分包裝廠：歐帕生技醫藥股份有限公司
廠址：新竹縣湖口鄉光復路1號
藥商: 台灣武田藥品工業股份有限公司
地址: 台北市信義區松高路1號17樓
電話 :0800-008-999