

得喜胃通 30 毫克緩釋膠囊
DEXILANT[®] delayed release capsules 30 mg
得喜胃通 60 毫克緩釋膠囊
DEXILANT[®] delayed release capsules 60 mg
(dexlansoprazole delayed release capsules)

衛署藥輸字第 025886 號

衛署藥輸字第 025887 號

本藥需由醫師處方使用

初版:2013年12月

1 適應症與用法

1.1 治療糜爛性逆流性食道炎

可使用得喜胃通治療各種等級的糜爛性逆流性食道炎(EE)，使用達8週。

1.2 維持糜爛性逆流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，使用達6個月。

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，持續4週。

2 用量與用法

2.1 建議劑量

成人用的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 用藥建議		
適應症	建議劑量	頻率
治療EE	60 mg	每天1次，使用達8週
維持已治癒EE的療效及緩解心灼熱	30 mg	每天1次*
非糜爛性GERD之症狀治療	30 mg	每天1次，持續4週

*對照試驗的治療持續時間並未超過6個月。

2.2 肝功能不全

肝功能不全（Child-Pugh分級A）的患者，不需調整得喜胃通的劑量。中度肝功能不全（Child-Pugh分級B）的患者，每天最高劑量為30 mg。尚無任何試驗納入重度肝功能不全（Child-Pugh分級C）的患者〔請參閱*特殊族群的用法 (8.7)* 與*臨床藥理學 (12.3)*〕。若臨床考量重度肝功能不全患者需使用本品時，應考慮減少劑量。

2.3 重要的用藥資訊

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。

吞嚥膠囊有困難的患者，請依下列指示服用：

與蘋果醬一起服用：

- 將一湯匙的蘋果醬放入一個乾淨的容器。
- 打開膠囊。
- 將蘋果醬與細粒稍做攪拌。
- 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。

若以針筒經口注射投藥：

- 打開膠囊並將全部的細粒放入裝有20毫升開水的容器。
- 將全部混合物反抽至針筒。
- 輕輕搖動以免細粒沉降。
- 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。
- 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患者口中。
- 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患者口中。

鼻胃管灌食（≥ 16 French）

- 打開膠囊並將全部的細粒放入裝有20毫升開水的容器。
- 將全部混合物反抽至鼻胃管的針筒。
- 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。
- 以針筒抽取約10毫升開水，輕輕搖動後注入鼻胃管。
- 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，上面印有藍色和灰色的TAP和「30」字樣。
- 60 mg緩釋膠囊為不透明，上面印有藍色的TAP和「60」字樣。

4 禁忌症

若已知患者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)*〕。已有病例報告，使用得喜胃通後發生過敏及嚴重過敏性反應(anaphylaxis)〔請參閱*不良反應 (6.1)*〕。

5 警語和注意事項

5.1 胃痛

服用得喜胃通所得的療效，無法排除胃癌存在的可能性。

5.2 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Dexilant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。

應採用適合患者病況的 PPI治療，並使用最低的劑量及最短的治療期間。

5.3 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，造成腕骨、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，會使患者發生骨折的風險增高。應採用適合患者病況的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患者〔請參閱用量與用法 (2) 和不良反應 (6)〕。

5.4 低鎂血症

低鎂血症，有症狀及無症狀，很少有使用PPI至少三個月的通報。大多數的報告為治療一年以上。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)〕。

5.5 Dexilant與Methotrexate的併用

有文獻顯示PPIs併用Methotrexate(高劑量主要使用於腫瘤病人，詳見methotrexate仿單)可能上升及延長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。

6 不良反應

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。

已有對照及非對照臨床試驗評估過得喜胃通的安全性，共有4548位患者參與相關試驗，其中有863位患者至少接受6個月的治療，有203位患者接受1年的治療。患者的年齡介於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位患者接受安慰劑治療，455位患者接受 30 mg 的得喜胃通治療，2218 位患者接受 60 mg 的得喜胃通治療，另有 1363 位患者接受 30 mg 的lansoprazole 治療（均為每天服藥 1 次）。

最常通報的不良反應

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:對照組實驗的不良反應發生情形

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%）。

其他不良反應

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：

血液與淋巴系統障礙：貧血、淋巴結病

心臟疾病：心絞痛、心律不整、心悸過慢、胸痛、水腫、心肌梗塞、心悸、心悸過速

耳朵與內耳迷路障礙：耳痛、耳鳴、眩暈

內分泌疾病：甲狀腺腫

眼睛疾病：眼睛刺激、眼睛腫脹

腸胃道障礙：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；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狀況：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

肝膽疾病：膽絞痛、膽結石、肝腫大

免疫系統障礙：過敏

感染與寄生蟲病：念珠菌感染、流行性感冒、鼻咽炎、口腔疱疹、咽喉炎、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、手術疼痛、曬傷

實驗室檢驗：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

代謝及營養障礙：食慾改變、高血鈣症、低血鉀症

肌肉骨骼與結締組織疾病：關節痛、關節炎、肌肉抽筋、肌肉骨骼疼痛、肌肉痛

神經系統障礙：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

精神障礙：異常夢魘、焦慮、憂鬱、失眠、性慾改變

腎臟及泌尿系統障礙：排尿困難、急尿

生殖系統及乳房疾病：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

皮膚及皮下組織障礙：粉刺、皮膚炎、紅斑、搔癢、出疹、皮膚損傷、蕁麻疹

血管障礙：深層靜脈血栓、熱潮紅、高血壓

在一項長期非對照試驗中，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、馳幻覺、B細胞淋巴瘤、黏液囊炎、中心肥胖、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、不寧腿症候群 (restless legs syndrome)、睏倦、血小板增多症、扁桃腺炎。其他服用得喜胃通未觀察到，但使用racemate lansoprazole會發生的不良反應，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。

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

耳朵及內耳迷路疾病:耳聾。

眼睛疾病：視力模糊

腸胃道障礙：口腔水腫、胰臟炎

全身性異常及給藥部位狀況：臉部水腫

肝膽疾病:藥物引起的肝炎。

免疫系統障礙：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。

代謝及營養障礙:低血鎂症、低血鈉。

肌肉骨骼系統障礙：骨折

神經系統障礙:腦血管意外，暫時缺血性中風。

腎臟及泌尿障礙:急性腎臟衰竭。

呼吸道、胸部與縱膈異常：喉頭水腫、喉嚨緊

皮膚及皮下組織障礙：全身出疹、白血球分解性血管炎

7 藥物交互作用

7.1 吸收容易受酸鹼值 (pH) 影響的藥物

得喜胃通會抑制胃酸分泌。由於atazanavir必須仰賴胃酸才能吸收，因此得喜胃通可能大幅降低HIV蛋白酶抑制劑atazanavir的全身濃度，致使atazanavir失去療效並產生HIV抗藥性。所以切勿同時併用得喜胃通與atazanavir。

理論上，當藥物生體可用率主要受胃酸pH值影響(例如：ampicillin esters、digoxin、鐵鹽、ketoconazole,erlotinib)時，得喜胃通可能干擾此類藥物的吸收。

7.2 Warfarin

同時併用得喜胃通90 mg與warfarin 25 mg不會影響warfarin的藥物動力學或國際標準化比值(INR)〔請參閱臨床藥理學 (12.3)〕。

不過已有報告指出，同時併用PPI與warfarin治療，會使患者的INR與凝血酶原時間增加。INR與凝血酶原時間增加，可能導致異常出血甚至死亡。故須監測同時接受得喜胃通與warfarin治療患者的INR和凝血酶原增加的時間。

7.3 Tacrolimus

同時併用dexlansoprazole和tacrolimus可能導致tacrolimus的血中濃度增高，尤其是屬於CYP2C19中間型代謝或代謝不良的移植手術患者。

7.4 Clopidogrel

在健康受試者中dexlansoprazole與clopidogrel的併用，並不會對clopidogrel的活性代謝物或clopidogrel所引起的血小板抑制有臨床顯著性影響 [詳見臨床藥理學(12.3)]。因此，使用得喜胃通時，無須調整clopidogrel劑量。

7.5 Methotrexate

個案報告已發表之族群藥物動力學試驗及回溯性分析建議，併用PPI類藥品可能提高及延長methotrexate的血清濃度及/ 或代謝的hydroxymethotrexate，尤其高劑量的methotrexate。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[詳見警語與注意事項(5.4)]。

8 特殊族群的用法

8.1 孕婦

畸形影響

懷孕用藥安全分類B。並未有針對孕婦進行適當且控制良好的dexlansoprazole試驗。在兔子的 dexlansoprazole動物生殖試驗中，並未發現對胎兒有不良反應發生。由於動物生殖試驗的結果並非能完全預測人類的反應。因此，除非顯然需要時，否則懷孕期間不應使用得喜胃通。

在生殖試驗中，給兔子口服高於人體最高建議劑量（每天60mg）大約9倍的dexlansoprazole，結果並未發現任何證據顯示dexlansoprazole損及生育力或傷害胎兒。此外，另在生殖試驗時，給懷孕的兔子口服高於人體建議劑量40倍的lansoprazole，及高於人體劑量16倍的lansoprazole，均未發現lansoprazole損及生育力或傷害胎兒的任何證據〔請參閱非臨床毒物學 (13.2)〕。

8.3 哺乳的婦女

無法得知dexlansoprazole是否會排入母乳。不過，在投與lansoprazole後，可在大鼠乳汁中發現lansoprazole 及其代謝物。由於許多藥物都會排入母乳，再加上大鼠致癌性試驗指出lansoprazole可能致癌〔請參閱致癌、突變、生育力受損 (13.1)〕，因此必須考慮藥物對於母親的重要性後，再決定是否中止哺乳或停藥。

8.4 兒科患者

尚未確立得喜胃通對兒科患者（18 歲以下兒童）的安全性及療效。

8.5 老年患者

在得喜胃通的臨床試驗中，有11%的患者年齡大於或等於65歲。這些患者的安全性或療效，與年輕患者並無整體差異，且其他臨床經驗也未發現老年患者與年輕患者的反應有顯著差異，但不排除有些老年患者比較敏感〔請參閱臨床藥理學 (12.3)〕。

8.6 腎功能不全

腎功能不全的患者，不需調整得喜胃通的劑量。由於dexlansoprazole是在肝臟廣泛代謝為無活性的代謝物，且患者口服dexlansoprazole後也未在尿液中發現原形藥，因此預料腎功能不全並未改變患者的 dexlansoprazole藥物動力學〔請參閱臨床藥理學 (12.3)〕。

8.7 肝功能不全

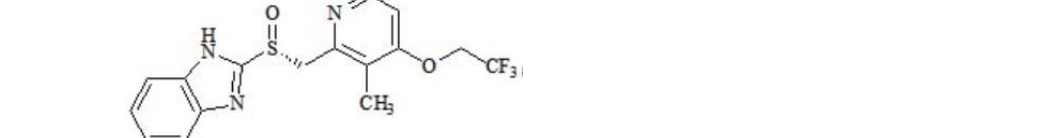
輕度肝功能不全（Child-Pugh分級A）的患者，不需調整得喜胃通的劑量。中度肝功能不全（Child-Pugh分級B）的患者，應考慮使用30 mg 劑量的得喜胃通。目前尚無納入重度肝功能不全（Child-Pugh分級C）患者的試驗〔請參閱臨床藥理學(12.3)〕。若臨床考量重度肝功能不全患者需使用本品時，應考慮減少劑量。

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：C16H14F3N3O2S，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是一種氫離子幫浦阻斷劑(PPI)，可藉由專門抑制胃壁細胞的（氫離子，鉀離子）腺苷甘三磷酸酶來抑制胃酸的分泌。Dexlansoprazole專一作用在氫離子幫浦上，可阻斷胃酸製造的最後一個步驟。

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3列出了上述試驗的結果。

表 3：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		60
（17 小時）		（14 小時）

對血清胃泌素的影響

曾有臨床試驗針對3460位患者評估得喜胃通對血清胃泌素的影響，參與試驗的患者接受8週的治療，其中有1023位患者接受長達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，患者的空腹胃泌素平均濃度高於基準點。治療期間超過6個月的患者，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，患者的血清胃泌素平均濃度會恢復為治療前的濃度。

對腸類嗜鉻細胞 (ECL) 的影響

653 位接受 30 mg·60 mg 或 90 mg 得喜胃通治療長達 12 個月之患者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)〕。

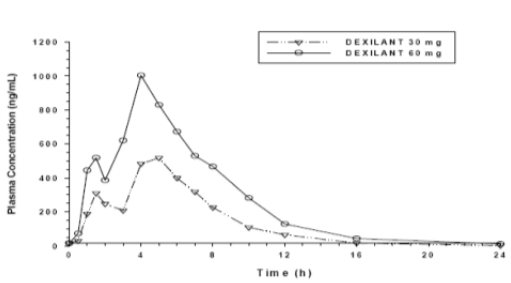
對心臟再極化的影響

一項以健康成人受試者為對象的試驗，評估得喜胃通造成QT/QTc間期延長的可能性。相較於安慰劑，使用90 mg或300 mg劑量的得喜胃通並不會延緩心臟再極化的時間。陽性對照組(moxifloxacin)的平均最大及時量平均QT/QTc期間，在統計學上顯著大於安慰劑。

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患者而言，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) 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



每天服藥 1 次持續 5 天的健康受試者

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4）。

表 4：使用 得喜胃通 後第 5 天，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患者口服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。

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患者服用多劑藥物後，擬似分布體積（V_z/F)為40.3 L。

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 [¹⁴C]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。

食物對於藥物動力學和藥效學的影響

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（tmax）則不盡相同（範圍介於減少0.7小時到增加3小時）。空腹及各種飲食條件之間的平均胃內pH值並無顯著差異，不過在24小時的給藥間隔內，餐後服用得喜胃通的受試者(57%)，胃內pH值超過4的時間百分比略低於空腹服用 得喜胃通(64%)的受試者，主要是導因於投藥後前4小時受試者的胃內pH值反應降低。因此，雖然不一定要伴隨食物一起服用得喜胃通，但若餐後服藥並未改善餐後症狀，或許可改為餐前服藥。

特殊族群

兒科患者

並未有針對18歲以下的患者執行dexlansoprazole藥物動力學研究。

老年患者

老年人（2.23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34.5%。老年患者不需調整劑量〔請參閱*特殊族群的用法* (8.5)〕。

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後也未在患者尿液中發現原型藥，因此預料腎功能不全並未改變患者的dexlansoprazole藥物動力學，也未有執行腎功能不全患者的試驗〔請參閱*特殊族群的用法* (8.6)〕。此外，已有試驗探討輕度、中度和重度功能不全患者的lansoprazole藥物動力學；證實此病患族群不需調整用藥劑量。

肝功能不全

在一項12位肝功能中度不全的患者單次口服60 mg劑量的得喜胃通的試驗，結果發現肝功能不全患者的結合與未結合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2個肝功能組受試者的蛋白質結合差異造成的。輕度肝功能不全（Child-Pugh分級A）的患者，不需調整 得喜胃通的劑量。中度肝功能不全（Child-Pugh分級B）的患者，應考慮使用30 mg劑量的得喜胃通。目前尚無納入重度肝功能不全（Child-Pugh分級C）患者的試驗〔請參閱*特殊族群的用法* (8.7)〕。

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42.8%。不需根據患者的性別調整劑量。

藥物交互作用

Warfarin

一項收錄20位健康受試者的試驗，除了讓受試者持續11天，每天服用1次90 mg的得喜胃通，並於第6天時讓受試者口服單次25 mg的warfarin，結果發現受試者的warfarin藥物動力學或INR，與服用warfarin和安慰劑的受試者之間，並未出現任何顯著差異。不過已有報告指出，同時併用PPI與warfarin治療會使患者的INR與凝血酶原時間增加〔請參閱*藥物交互作用* (7.2)〕。

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比值为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，但其臨床相關性尚不明。

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（每組合 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 m²〕成人體表為基準之(mg/m²)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瘤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。

13.2 動物毒理學及／或藥理學

生殖毒理學試驗

在兔子進行的生殖試驗，每天給予30 mg/kg的dexlansoprazole（根據BSA，相當於人體lansoprazole最高建議劑量〔每天60 mg〕的9倍），結果並未發現dexlansoprazole損及生育力或對胎兒造成傷害的相關證據。此外，在懷孕的大鼠進行的生殖試驗，每天給予150 mg/kg的lansoprazole（根據BSA，相當於人體 lansoprazole建議劑量的40倍）以及在懷孕的兔子每天給予30 mg/kg的lansoprazole（根據BSA，相當人體lansoprazole建議劑量的16倍），結果並未發現lansoprazole 損及生育力或對胎兒造成傷害的相關證據。

14 臨床試驗

14.1 治療糜爛性食道炎

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的患者，並根據洛杉磯類別分級系統（A-D級）歸類疾病的嚴重度。研究者將患者隨機分配到下列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患者。共計納入4092位患者，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% 的患者為輕度EE（A級與B級），有29%的患者為中度到重度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5列明第4週或第8週時已治癒EE的患者比例。

試驗	患者人數 (N) ^b	治療組（每天）	第 4 週已治癒患者比例 (%)	第 8 週 ^c 已治癒患者比例 (%)	第 8 週時的療效(得喜胃通-Lansoprazole)差異 (95% CI)
1	657	得喜胃通 60 mg	70	87	(-1.5, 6.1) ^d
	648	Lansoprazole 30 mg	65	85	
2	639	得喜胃通 60 mg	66	85	(2.2, 10.5) ^d
	656	Lansoprazole 30 mg	65	79	

CI 為信賴區間的縮寫

- 根據粗發生率估計值，未經內視鏡檢查證實已治癒 EE 及提前中止治療的患者，視為未治癒病例。
- 患者在基準點後至少接受 1 次內視鏡檢查。
- 主要療效評估指標。
- 已證實不劣於 lansoprazole.

相較於得喜胃通60 mg，得喜胃通90 mg並未提供更多臨床效益。

14.2 維持糜爛性食道已治癒後的療效

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的多位患者，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位患者，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 治療的患者中，有66%的人治癒療效持續6個月（請參閱表6）。

表 6：第6個月時已治癒EE的維持率^a

患者人數 (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

- 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患者，均視為復發病例。
- 患者在基準點後至少接受 1 次內視鏡檢查
- 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。

試驗結果證實，在6個月的治療期內，得喜胃通30 mg的24小時無胃灼熱天數百分比中位數，高於安慰劑。

14.3 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為主要診斷症狀的患者。納入條件為主要症狀是胃灼熱、胃灼熱病史為6個月或以上、即將接受隨機分配前，7天中至少有4天出現胃灼熱症狀，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患者。研究者將患者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位患者，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組患者的24小時無胃灼熱症狀天數百分比，顯著高於安慰劑組患者（請參閱表7）。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7：於有症狀的非糜爛性GERD試驗中，4週治療期內的24小時無胃灼熱症狀天數百分比中位數

N	治療組（每天）	24 小時無胃灼熱症狀天數 (%)
312	得喜胃通 30 mg	54.9 ^a
310	安慰劑	18.5

- 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小時無胃灼熱症狀患者比例，就高於安慰劑組，並持續整個治療期間（第3天的患者百分比：得喜胃通治療組為38%，安慰劑組為15%；第28天的患者百分比：得喜胃通治療組為63%，安慰劑組為40%）。

儲存條件：請儲存於30℃以下。

製 造 廠(Bulk Capsule)：Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka Plant

廠 址：17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-Ku Osaka, Japan

委託分裝廠(blistering)：Packaging Coordinators, LLC

廠 址： 2200 Lake Shore Drive, Woodstock, IL 60098, USA

委託包裝廠：聯亞生技開發股份有限公司新竹廠

廠 址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路1號