衛署藥製字第 050432 號(膠囊 30 毫克)
衛署藥輸字第 024272 號(口溶錠 15 毫克)
衛署藥輸字第 024273 號(口溶錠 30 毫克)

# 泰克胃通® 膠囊 30 毫克
# 泰克胃通® 口溶錠 15‧30 毫克
# Takepron® capsules 30mg
# Takepron® OD Tablets 15‧30mg

*Lansoprazole Capsule , OD Tablets*

*前修訂日期:2016. 7 月*
*修訂日期:2017.12 月*

## 1. 適應症:

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃食道逆流性疾病-糜爛性逆流性食道炎之治療，胃食道逆流性疾病之症狀治療、Zollinger-Ellison 症候群、合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori)*相關的消化性潰瘍、治療因 NSAID 類藥物引起之胃潰瘍。

**說明：**

### 1.1 短期治療活動性十二指腸潰瘍

泰克胃通適用於短期治療（4 週）活動性十二指腸潰瘍，以治癒及舒解症狀。

### 1.2 活動性良性胃潰瘍的短期治療

泰克胃通適用於短期治療（達 8 週）活動性良性胃潰瘍，以治癒及舒解症狀。

### 1.3 治療因 NSAID 類藥物引起之胃潰瘍

泰克胃通適用於治療持續使用 NSAID 之病人因 NSAID 類藥物引起之胃潰瘍。對照試驗未延長超過 8 週。

### 1.4 胃食道逆流性疾病 (GERD)

**短期治療有症狀的 GERD**

泰克胃通適用於治療胸口灼熱和其他 GERD 相關症狀。

**短期治療糜爛性逆流性食道炎**

泰克胃通適用於短期治療所有等級的糜爛性逆流性食道炎（達 8 週），以治癒及舒解症狀。
對於使用泰克胃通治療 8 週未癒合的病人(5-10%)，再治療 8 週可能有幫助。
如果糜爛性食道炎復發，可考慮再接受泰克胃通治療 8 週。

### 1.5 病理性分泌過量狀況，包括 Zollinger-Ellison 症候群

泰克胃通適用於長期治療病理性分泌過量狀況，包括 Zollinger-Ellison 症候群。

## 2. 用法用量:

本藥須由醫師處方使用

泰克胃通的劑型分為膠囊、口溶錠，劑量分為 15 毫克和 30 毫克。有關這些劑型的使用途徑和用法指示，請見下文。泰克胃通應於餐前服用。泰克胃通產品系列不可磨粉或嚼食。在臨床試驗中，制酸劑曾和泰克胃通同時使用 。1-17 歲兒童不建議使用超過 12 週。

### 2.1建議劑量

| 適應症 | 建議劑量 | 使用頻率 |
|---|---|---|
| **十二指腸潰瘍** | | |
| 短期治療 | 15毫克 | 每天一次使用 4 週 |
| **良性胃潰瘍** | | |
| 短期治療 | 30毫克 | 每天一次，使用達 8 週 |
| **NSAID 相關之胃潰瘍** | | |
| 癒合 | 30毫克 | 每天一次使用 8 週* |
| **胃食道逆流性疾病(GERD)** | | |
| 短期治療有症狀的GERD | 15毫克 | 每天一次，使用達 8 週 |
| 短期治療糜爛性逆流性食道炎 | 30毫克 | 每天一次，使用達 8 週** |
| **兒童（1到11歲）** | | |
| **短期治療有症狀的 GERD** | | |
| **和短期治療糜爛性食道炎** | | |
| ≤ 30 公斤 | 15毫克 | 每天一次，使用達 8 週，但不建議使用超過 12 週$^{+}$ |
| > 30 公斤 | 30毫克 | 每天一次，使用達 8 週，但不建議使用超過 12 週$^{+}$ |
| **兒童（12到17歲）** | | |
| **短期治療有症狀的 GERD** | | |
| 非糜爛性 GERD | 15毫克 | 每天一次，使用達 8 週但不建議使用超過（含）12 週 |
| 糜爛性逆流性食道炎 | 30毫克 | 每天一次，使用達 8 週但不建議使用超過（含）12 週 |
| **病理性分泌過量狀況包括 Zollinger-Ellison症候群** | 60毫克 | 每天一次*** |

* 對照試驗未延長超過指定期間。

** 對於使用泰克胃通治療 8 週未痊癒的病人(5-10%)，再治療 8 週可能有幫助。如糜爛性逆流性食道炎復發，可考慮再接受 8 週泰克胃通 療程。

*** 在一些治療兩周或更多週以上仍持續有病症的兒童病人，則會調高泰克胃通劑量(大於 30mg 一天兩次)。對於無法吞服整顆膠囊的兒童病人，詳見投與方式選擇。
依個別病人而變。成人的建議開始劑量為每天一次 60 毫克。劑量應依個別病人的需求調整，並視臨床需要持續給藥。劑量最高曾達 90 毫克一天兩次.。每日劑量若大於 120 毫克，應分次投予。有些 Zollinger-Ellison 症候群病人已使用泰克胃通持續治療超過 4 年。

應指示病人，如果錯過一次投與劑量，應當盡快投與藥品。然而，如果已屆下一個預定的投藥時間，則病人不應該投與錯過劑量，並指示應於下一個劑量確實需服藥時間投與。應指導病人在同一時間不要服用 2 個劑量，以彌補錯過的劑量。

### 2.2 特殊族群:

腎功能不全或老年病人不需調整劑量。重度肝臟損傷病人應考慮調整劑量。*[*參考使用於特殊族群*(8.4, 8.5* 與 *8.6)]*

### 2.3 投與方式資訊:

泰克胃通膠囊

泰克胃通膠囊應整顆吞服。

或者，吞嚥膠囊有困難的病人，可打開泰克胃通膠囊，依以下步驟服用：

- 打開膠囊。
- 將所有顆粒灑在一湯匙的蘋果汁、ENSURE®布丁、鄉村起司、優格或過濾後的洋梨上。
- 立即吞服。

泰克胃通膠囊也可倒在少量蘋果汁、柳橙汁或蕃茄汁中，依以下步驟服用：

- 打開膠囊。
- 將所有顆粒灑在少量蘋果汁、柳橙汁或蕃茄汁中（60 毫升，約 2 盎司）。
- 稍做攪拌。
- 立即吞服。
- 為確保服用完整劑量，應再用 2 倍以上份量的果汁沖入杯子，而後立即吞服內容物。

搭配其他食物和飲料服用並未經過臨床試驗，因此不建議採用。

泰克胃通口溶錠

泰克胃通口溶錠不應嚼食。請將藥錠置於舌上待其分解，可喝水或不喝水，直到顆粒可以吞服。通常藥錠不到 1 分鐘便會溶解。

或者，兒童或其他吞嚥藥錠有困難的病人，可以兩種不同方式服用泰克胃通口溶錠。

泰克胃通口溶錠——以針筒經口注射

若以針筒經口注射投藥，可依以下步驟服用泰克胃通口溶錠：

- 將一顆 15 毫克錠劑放在口服針筒中，抽取約 4 毫升清水，或將一顆 30 毫克錠劑放在口服針筒中，抽取約 10 毫升清水。
- 輕輕搖動以便快速溶解。
- 藥錠溶解後，在 15 分鐘內將內容物注入口中。
- 再以針筒抽取約 2 毫升清水（30 毫克錠劑則為 5 毫升），輕輕搖動後將所有殘餘內容物注入病人口中。

泰克胃通口溶錠——鼻胃管灌食 (≧8 French)

若經由鼻胃管投藥，可依以下步驟服用泰克胃通口溶錠：

- 將一顆 15 毫克錠劑放在針筒中，抽取 4 毫升清水，或將一顆 30 毫克錠劑放在針筒中，抽取 10 毫升清水。
- 輕輕搖動以便快速溶解。
- 藥錠溶解後，在 15 分鐘內經由鼻胃管注入胃中。
- 再以針筒抽取約 5 毫升清水，輕輕搖動後注入鼻胃管。

## 3. 劑型與劑量

泰克胃通膠囊 30 毫克、泰克胃通口溶錠 15 毫克與 30 毫克。

## 4. 禁忌症

已知對泰克胃通膠囊及泰克胃通口溶錠任何成分過敏的病人禁用。過敏反應可能包括過敏性反應，過敏性休克，血管神經性水腫，支氣管痙攣，急性間質性腎炎，蕁麻疹[參考不良反應(6)]
質子幫浦抑制劑(PPIs)，包括泰克胃通膠囊及泰克胃通口溶錠，禁止與含有 rilpivirine 成分的產品併用[見藥物交互作用（7）]。
關於泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠併用抗生素(Amoxicillin 及 clarithromycin)的禁忌症資訊，請參考其產品仿單”禁忌症“部分。

## 5. 警告與注意事項

### 5.1 胃癌

在成人，服用泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠所得的療效，無法排除胃癌存在的可能性。完成 PPI 類藥品療程後反應不佳或有早期症狀復發情形的成年病人須考慮給予額外的追蹤和診斷檢驗。對老年病人，也需考慮內視鏡檢查。

### 5.2 急性間質性腎炎

以質子幫浦抑制劑(PPIs)包含泰克胃通膠囊及泰克胃通口溶錠治療的病人曾觀察到急性間質性腎炎。急性間質性腎炎可能發生在 PPI 治療過程中的任何時間點，且一般歸因於特發性過敏性反應。如果發生急性間質性腎炎，須停止以泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠治療〔*參考*禁忌症*(4)*〕。

### 5.3 困難梭菌相關腹瀉(Clostridium difficile associated diarrhea;CDAD)

於發表的觀察性試驗中發現，PPI 類藥品如泰克胃通膠囊及泰克胃通口溶錠，可能與困難梭菌相關腹瀉的風險增加有關，特別是住院病人。當腹瀉情形未改善時應考慮此診斷*[參考*不良反應*(6.2)]*。
病人在使用 PPI 類藥品治療時應依當時的情況使用最低的劑量及最短的時間做合適的治療。
在被通報的困難梭菌相關腹瀉幾乎使用了所有的抗生素類藥品。關於抗生素類藥品(Clarithromycin 及 Amoxicillin)與泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠產品併用的詳細藥品資訊請參考仿單”警告與注意事項”部分。

### 5.4 骨折

由觀察的研究發現，以 PPI 類藥品治療時可能與增加臀部、脊椎或手腕等部位骨折的風險相關。在病人加接受高劑量,定義為每日多劑量或長時間使用(1 年或更久)則會增加骨折的風險。病人在使用 PPI 類藥品治療時應依當時的情況使用最低的劑量及最短的時間做合適的治療。有骨質疏鬆相關骨折風險之病人應依既定的治療準則處理[參考用法用量(2)與不良反應(6.2)].

### 5.5 皮膚及全身性紅斑狼瘡

曾經有服用 PPI 類藥品(包括 lansoprazole)的病人發生皮膚紅斑狼瘡（CLE）和全身性紅斑狼瘡（SLE）的報導。這些事件的發生包含新發病及現有自體免疫性疾病人的病情惡化。PPI 誘發的紅斑性狼瘡病例大部分為皮膚紅斑狼瘡（CLE）。
使用 PPI 治療的病人中最常發生的 CLE 類型是亞急性皮膚紅斑狼瘡（SCLE），其通常在接受連續藥物治療後數周至數年內發生，範圍從嬰兒到老年人都有。一般來說，組織學檢查結果並未觀察到有器官受影響。
接受 PPI 治療的病人發生全身性紅斑狼瘡（SLE）的報導不如 CLE 常見。相較於非藥物誘導的 SLE，與 PPI 相關的 SLE 通常病情較為溫和。其通常在開始治療後幾天至幾年內發生，主要範圍從年輕人到老年人都有。大多數病人出現皮疹; 然而，關節痛和血球減少也有報導。
避免使用 PPI 超過醫生指示的時間。如果接受泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠的病人有發現與 CLE 或 SLE 符合的徵候或症狀，應停用本藥並將病人轉介給適當的專家進行評估。大多數病人單獨停用 PPI 後 4 至 12 週內即可獲得改善。血清學檢驗結果（例如 ANA）可能會是陽性的，升高的血清學檢驗數值比臨床表現需要更長的時間來緩解。

### 5.6 氰鈷胺（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）可能導致胃酸減少或缺乏而引起氰鈷胺素（維生素 B12）的吸收障礙。文獻中曾報導因制酸劑治療而產生氰鈷胺素缺乏的罕見報告。如果臨床上觀察到與氰鈷胺缺乏相同的症狀發生在使用泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠的病人身上時，應該考量這個診斷。

### 5.7 低血鎂

曾有通報案件顯示，當長期使用 PPI 類成分藥品(至少使用 3 個月，大部分在使用 1 年以上)，可能出現罕見低血鎂之不良反應，可能無症狀或嚴重之不良反應症狀，包括手足抽搐、心律不整、癲癇發作等。大部分出現低血鎂之病人需要補充鎂離子予以治療，並停止使用 PPI 類成分藥品。針對使用 PPI 類成分藥品之病人，如將長期使用、併用 digoxin 或其他可能造成低血鎂之藥品(如利尿劑)時，醫療人員宜於用藥前及用藥後定期監測病人血中鎂濃度[參考不良反應(6.2)]。

### 5.8 與神經內分泌腫瘤檢查的交互作用

藥物引起的胃酸減少會引發血清嗜鉻粒蛋白 A（CgA）濃度升高。CgA 濃度的升高可能導致神經內分泌腫瘤的診斷出現偽陽性的結果。醫療檢查評估 CgA 濃度前應至少暫停 lansoprazole 的治療 14 天，如果初始 CgA 濃度偏高，亦應考慮重複檢驗。如果需進行連續檢驗（例如，持續監測），則應該在相同的實驗室進行檢驗，因為不同檢驗之間的參考範圍可能不同[見藥物交互作用（7），臨床藥理學（11.2）]。

### 5.9 與 Methotrexate 的交互作用

有文獻指出 PPIs 併用 Methotrexate(主要為高劑量)可能會提高及延長 methotrexate 的血清濃度及/ 或代謝，造成 methotrexate 的毒性。當病人使用高劑量 methotrexate 時，應考慮可能需要暫停使用 PPI 類藥品[參考藥物交互作用(7)]。

### 5.10 苯酮尿症病人

阿斯巴甜(Aspartame)可能對苯酮尿症（PKU）病人有害。泰克胃通口溶錠含有阿斯巴甜。每顆 15 毫克錠劑含有 1.5 毫克及每顆 30 毫克錠劑含有 3.0 毫克阿斯巴甜。在對 PKU 病人開立泰克胃通口溶錠處方之前，應考慮包括泰克胃通口溶錠在內的阿斯巴甜所有來源的每日總量。

## 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：

- 急性間質性腎炎[詳見警告與注意事項（5.2）]
- 困難梭菌相關腹瀉 [詳見警告與注意事項（5.3）]
- 骨折[詳見警告與注意事項（5.4）]
- 皮膚及全身性紅斑狼瘡[詳見警告與注意事項（5.5）]
- 氰鈷胺（維生素 B-12）缺乏症[詳見警告與注意事項（5.6）]
- 低鎂血症[詳見警告與注意事項（5.7）]

### 6.1 臨床試驗經驗

因為臨床實驗都在相當不同的情況下執行，臨床試驗副作用比例無法直接與其他藥品臨床試驗的比例相比及可能無法反映出臨床執行所觀察的比例。
全球有超過 10,000 人曾在第 II 至 III 期臨床試驗中使用泰克胃通治療，包括各種不同的劑量和治療期間。整體而言，泰克胃通的治療在短期和長期試驗中的耐受性都十分良好。
以下於表一中為治療醫師報告的不良反應，可能或很可能與藥物有關，發生於 1% 以上使用泰克胃通治療的病人，且使用泰克胃通治療的病人，發生率大於使用安慰劑治療的病人：

**表一：短期安慰劑對照試驗中可能或很可能與治療相關的不良反應事件發生率**

| 身體系統／不良反應 | 泰克胃通<br>(N= 2768)<br>% | 安慰劑<br>(N= 1023)<br>% |
|---|---|---|
| 全身 | | |
| 腹痛 | 2.1 | 1.2 |
| 消化系統 | | |
| 便秘 | 1.0 | 0.4 |
| 腹瀉 | 3.8 | 2.3 |
| 噁心 | 1.3 | 1.2 |

發現頭痛的發生率也大於 1%，但在安慰劑組更為常見。接受安慰劑的病人和接受 15 毫克和 30 毫克泰克胃通的病人，腹瀉發生率類似，但接受 泰克胃通 60 毫克的病人腹瀉發生率較高（分別為 2.9%、1.4%、4.2%和 7.4%）。
持續治療期間，最常報告的可能或很可能與治療相關的不良反應為腹瀉。
在泰克胃通用於降低因 NSAID 類藥物引起之胃潰瘍的風險臨床試驗中，使用泰克胃通，misoprostol，及安慰劑治療的病人腹瀉發生率分別為 5%，22%，和 3%。
於另一個研究相同適應症的臨床試驗，病人服用 COX-2 抑制劑或 lansoprazole 與 naproxen 顯示其安全性與先前的試驗相似。於先前其它的臨床試驗所沒有而在此臨床試驗觀察到額外的事件包括挫傷、十二指腸炎、上腹部不適、食道不適、疲倦、饑餓、疝氣、胃排空不良、組織變形及腎功能不良。
其他不到 1%的病人或美國國內試驗受試者所發生的不良經驗列舉如下。
全身——腹漲、過敏反應、無力、背痛、念珠菌病、癌症、胸痛（非特定）、發寒、水腫、發燒、流感症候群、口臭、感染（非特定）、全身不適、頸痛、頸部僵硬、疼痛、骨盆痛；
心血管系統——心絞痛、心律不整、心搏過緩、腦血管意外／腦梗塞、高血壓／低血壓、偏頭痛、心肌梗塞、心悸、休克（循環性衰竭）、暈厥、心搏過速、血管擴張；
消化系統——糞便異常、食慾減退、腸胃結石、賁門痙攣、膽結石、結腸炎、口乾、消化不良、吞嚥困難、腸炎、噯氣、食道狹窄、食道潰瘍、食道炎、糞便變色、放屁、胃結節／胃底腺息肉、胃炎、胃腸炎、胃腸畸形、胃腸失調、胃腸出血、舌炎、牙齦出血、吐血、食慾增加、唾液分泌增加、黑便、口腔潰瘍、噁心嘔吐、噁心嘔吐腹瀉、腸胃念珠菌病、直腸疾患、直腸出血、口炎、裏急後重、口渴、舌頭疾患、潰瘍性結腸炎、潰瘍性口炎；
內分泌系統——糖尿病、甲狀腺腫、甲狀腺功能低下；
血液淋巴系統——貧血、溶血、淋巴腺腫大；
代謝和營養疾患——維生素缺乏症、痛風、脫水、高血糖／低血糖、周邊水腫、體重增加／減輕；
肌肉骨骼系統——關節痛、關節炎、骨骼疾患、關節疾患、腿抽筋、肌肉骨骼疼痛、肌痛、肌無力、下垂、滑囊炎；
神經系統——異常夢、激動、失憶、焦慮、無感、混亂、痙攣、癡呆、人格解體、憂鬱、複視、頭暈、情緒不安定、幻覺、偏癱、敵意加劇、運動機能亢進、肌張力過強、知覺遲鈍、失眠、性慾減退／增加、神經緊張、神經官能症、感覺異常、睡眠障礙、嗜睡、思想異常、顫抖、暈眩；
呼吸系統——氣喘、支氣管炎、咳嗽增加、呼吸困難、鼻血、咳血、打嗝、喉贅瘤、咽炎、肋膜疾患、肺炎、呼吸疾患、上呼吸道發炎／感染、鼻炎、鼻竇炎、哮喘；
皮膚和附屬器官——面皰、禿髮、接觸性皮膚炎、皮膚乾燥、固定性疹塊、毛髮疾患、斑丘疹、指甲疾患、搔癢、紅疹、皮膚癌、皮膚疾患、流汗、蕁麻疹；
特殊感官——視覺異常、弱視、瞼緣炎、視力模糊、白內臟、結膜炎、耳聾、乾眼、耳朵/眼睛疾患、眼睛疼痛、青光眼、中耳炎、嗅覺倒錯、畏光、網膜變性、喪失味覺、味覺倒錯、耳鳴、視野缺陷；
泌尿生殖系統——月經異常、乳房增大、乳房疼痛、乳房壓痛、痛經、排尿疼痛、男性女乳症、性無能、腎結石、腎臟疼痛、白帶、經血過多、月經失調、陰莖疾患、多尿、睪丸疾患、尿道疼痛、頻尿、尿滯留、泌尿道感染、急尿、排尿障礙、陰道炎。

### 6.2 上市後經驗

安全性監測進行中：自泰克胃通膠囊和泰克胃通口溶錠上市後曾有不良反應的報告。這些病例和泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠的關係尚未經過確認。這些事件是由大小未知的族群自訴，因此無法估算頻率。這些事件依身體系統列舉如下。
全身——類過敏性反應，全身性紅斑狼瘡；
消化系統——肝臟毒性、胰臟炎、嘔吐；
血液淋巴系統——顆粒性白血球缺乏症、再生不良貧血、溶血性貧血、白血球過低、嗜中性白血球過低、全血球過低、血小板過低和血栓性血小板過低紫斑；
細菌感染及寄生蟲感染－困難菌相關腹瀉。
骨骼肌肉系統－骨折、肌炎。
皮膚和附屬器官——嚴重皮膚反應，包括多形性紅斑、Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮壞死溶解（有時致命），皮膚紅斑狼瘡；
特殊感官——說話障礙；
泌尿生殖系統——尿液滯留。
代謝和營養方面異常ㄧ低血鎂。

### 6.3 合併 Amoxicillin 和 Clarithromycin 的綜合療法

使用泰克胃通加 amoxicillin 和 clarithromycin，及泰克胃通加 amoxicillin 綜合療法的臨床試驗中，未觀察到這些藥物組合特有的不良反應。所發生的不良反應，均為曾報告過的泰克胃通、amoxicillin 或 clarithromycin 不良反應。
三重療法：泰克胃通/amoxicillin/clarithromycin
接受三重療法 14 天的病人，最常報告的不良事件是腹瀉(7%)、頭痛(6%)和味覺錯亂(5%)。10 天和 14 天三重療法的報告不良事件頻率，無統計上顯著的差異。與三重療法治療相關的不良反應發生率並未明顯高於任何雙重療法。
雙重療法：泰克胃通/amoxicillin
接受泰克胃通一天三次加 amoxicillin 一天三次雙重療法的病人，最常報告的不良事件是腹瀉(8%)和頭痛(7%)。泰克胃通一天三次，加 amoxicillin 一天三次與雙重療法治療相關的不良反應發生率並未明顯高於單獨使用泰克胃通。
關於泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠併用抗生素藥物(amoxicillin 或 clarithromycin )的不良反應資訊，請參考仿單中的不良反應部分。

### 6.4 檢驗數值

以下的泰克胃通檢驗參數變化，報告為不良反應：
肝功能檢查結果異常、SGOT (AST) 升高、SGPT (ALT)升高、肌酸酐升高、鹼性磷酸酶升高、球蛋白升高、GGTP 升高、白血球升高／降低／異常、AG 比異常、紅血球異常、膽紅素血症、血鉀升高、血尿素升高、出現尿結晶、嗜伊紅白血球過多、血紅素降低、高血脂、電解質升高／降低、膽固醇升高／降低、醣皮質激素升高，LDH 升高、血小板升高／降低／異常，及胃泌素濃度升高及糞便潛血反應陽性。也曾報告發生尿液異常，如蛋白尿、糖尿和血尿。其他偶發檢驗異常也曾發生。
在安慰劑對照試驗中，測定 SGOT (AST)和 SGPT (ALT)時，0.4% (4/978)的安慰劑組病人和 0.4% (11/2677)的泰克胃通組病人，在最後一次治療看診時，酵素升高至超過正常範圍上限的 3 倍。在試驗期間，這些 lansoprazole 組病人未曾報告發生黃疸。
在使用泰克胃通加 amoxicillin 和 clarithromycin，及泰克胃通加 amoxicillin 的綜合療法臨床試驗中，未觀察到這些藥物組合特有的其他檢驗異常。
關於泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠併用抗生素藥物(amoxicillin 或 clarithromycin)的實驗室數值變化資訊，請參考仿單中的不良反應部分。

## 7. 藥物交互作用

表二和表三列出與泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠併用時會產生臨床上重要藥物相互作用和診斷干擾及此類狀況的預防或處置。
可參考相關併用藥物的仿單以獲得更多與 PPI 類藥品併用的資訊。

**表二：與泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠併用藥物之相關臨床交互作用及診斷干擾**

| | |
|---|---|
| **抗反轉錄病毒藥物(Antiretrovirals)** | |
| 臨床影響 | PPI 類藥品對抗反轉錄病毒藥物的影響為多變性。這些交互作用背後的臨床重要性和機制尚未完全被了解。<br>● 某些抗反轉錄病毒藥物（例如：rilpivirine, atazanavir, 和 nelfinavir）的暴露量在同時併用 lansoprazole 時會降低，可能降低其抗病毒作用並誘使抗藥性的產生。<br>● 其它抗反轉錄病毒藥物（例如：saquinavir）的暴露量在同時併用 lansoprazole 時會增加，可能增加該抗反轉錄病毒藥物的毒性。<br>● 另有其他抗反轉錄病毒藥物，不會與 lansoprazole 產生臨床相關的交互作用。 |
| 介入處置 | 含有 Rilpivirine 的產品：禁止與泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠同時使用 [見禁忌症（4）]。參閱仿單。<br>Atazanavir：請參閱 atazanavir 仿單的劑量資訊。<br>Nelfinavir：避免與泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠併用 。參閱 Nelfinavir 仿單。<br>Saquinavir：參閱 saquinavir 仿單並監控 saquinavir 的潛在毒性。<br>其他抗反轉錄病毒藥物：參閱其仿單資訊。 |
| **Warfarin** | |
| 臨床影響 | 同時使用 PPI 類藥品和 warfarin 的病人中，國際標準凝血時間比 (INR) 和凝血酶原時間增加。INR 和凝血酶原時間增加可能導致異常出血甚至死亡。 |
| 介入處置 | 監測 INR 和凝血酶原時間。Warfarin 的劑量調整可能需要以維持其目標 INR 範圍。參閱 Warfarin 仿單。 |
| **Methotrexate** | |
| 臨床影響 | Methotrexate(主要為高劑量)併用 PPI 類藥品可提高及延長 methotrexate 及/或其代謝物 hydroxymethotrexate 的血中濃度，可能引發 Methotrexate 毒性。目前尚未有正式執行高劑量 methotrexate 與 PPI 類藥品併用的藥物交互作用試驗。[參考警告與注意事項(5.9)] |
| 介入處置 | 有些接受高劑量 methotrexate 治療的病人可能須考慮暫時停用泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠。 |
| **Digoxin** | |
| 臨床影響 | 有增加 Digoxin 暴露量的可能性 |
| 介入處置 | 監控 Digoxin 濃度。可能需要調整 Digoxin 的劑量以維持治療藥物濃度。參閱 Digoxin 仿單。 |
| **Theophylline** | |
| 臨床影響 | 增加 theophylline 的清除率 |
| 介入處置 | 在開始服用或停用泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠時，個別病人可能需要再次調整其 theophylline 的劑量，以確保其臨床有效血中濃度。 |
| **受胃酸 pH 值影響吸收的藥物(如：iron salts, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolate mofetil, ketoconazole/itraconazole)** | |
| 臨床影響 | Lansoprazole 因為有降低胃酸的作用，而導致降低其他藥物的吸收。 |
| 介入處置 | Mycophenolate mofetil（MMF）：已有報導在健康受試者和移植病人其同時併用 MMF 與 PPI 類藥品時，可能因胃酸 pH 值升高，使得 MMF 溶解度下降，而降低活性代謝物 mycophenolic acid(MPA)的暴露量。接受泰克胃通和 MMF 的移植病人，尚未確立降低 MPA 暴露量對器官排斥的臨床相關性。接受 MMF 的移植病人須謹慎使用泰克胃通膠囊和泰克胃通口溶錠。<br>請參閱其他吸收受胃酸 pH 值影響之藥物的仿單。 |
| **與 Clarithromycin and Amoxicillin 合併治療** | |
| 臨床影響 | Clarithromycin 與其他藥物併用可能導致嚴重的不良反應，包括潛在的致命性心律不整，並且是禁忌的。Amoxicillin 也有藥物交互作用。 |
| 介入處置 | ● 參考 Clarithromycin 仿單之禁忌、警告與注意事項。<br>● 參考 Amoxicillin 仿單之藥物交互作用段落。 |
| **Tacrolimus** | |
| 臨床影響 | 潛在增加 Tacrolimus 的暴露量，尤其是屬於 CYP2C19 中度代謝功能或弱度代謝功能的器官移植病人。 |
| 介入處置 | 監測 Tacrolimus 的全血波谷濃度。可能需要調整 Tacrolimus 的劑量來維持藥物的治療濃度。參閱 Tacrolimus 仿單。 |
| **與神經內分泌腫瘤檢查的交互作用** | |
| 臨床影響 | PPI 類藥品誘導胃酸減少繼而使 CgA 的濃度升高。CgA 濃度升高可能會導致神經內分泌腫瘤的診斷檢查出現偽陽性結果[見警告與注意事項（5.8），臨床藥理學（11.2）] |
| 介入處置 | 在評估 CgA 濃度之前至少 14 天暫時停止泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠治療，如果初始 CgA 濃度偏高， 應考慮重複檢測。如果需進行連續檢驗（例如，持續監測），則應該在相同的實驗室進行檢驗，因為不同檢驗之間的參考範圍可能不同。 |
| **與胰泌素刺激試驗的交互作用** | |
| 臨床影響 | 胰泌素刺激試驗會引起胃泌素過度分泌，而引發胃泌素瘤的錯誤解讀。 |
| 介入處置 | 在試驗評估前暫時停止泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠治療最少 28 天，使胃泌素濃度回到基線 [參見臨床藥理學（11.2）]。 |
| **THC 的偽陽性尿檢** | |
| 臨床影響 | 曾有報導說在接受 PPIs 的病人中出現 tetrahydrocannabinol（THC）的偽陽性尿篩試驗結果。 |
| 介入處置 | 應該考慮以另一種替代方法來確認陽性結果。 |

**表三：與其他藥物併用時影響泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠的臨床相關交互作用**

| | |
|---|---|
| **CYP2C19 或 CYP3A4 誘導劑** | |
| 臨床影響 | 當與強誘導劑同時使用時，會降低 lansoprazole 的暴露量。 |
| 介入處置 | 使用 St John’s Wort, rifampin 及含 Ritonavir 的產品：避免同時使用泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠。 |
| **CYP2C19 或 CYP3A4 抑制劑** | |
| 臨床影響 | 預期與強效抑制劑同時使用時會增加 lansoprazole 的暴露量。 |
| 介入處置 | Voriconazole:：參閱仿單 |
| **Sucralfate** | |
| 臨床影響 | 降低並延緩 lansoprazole 的吸收。 |
| 介入處置 | 泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠必須在使用 Sucralfate 之前至少 30 分鐘服用。 |

## 8. 特殊族群

### 8.1 懷孕：

致畸胎效應;

懷孕危險分級為 B 級，然而，於懷孕婦女尚無適當或控制良好的試驗。由於動物生殖試驗不一定能預測人體反應，因此只在有確實需要時才在懷孕期間使用本藥物。[參考非臨床毒理學 (12.2)]
懷孕婦女在服用藥物前，應詳閱 clarithromycin 之完整處方資訊。

### 8.2 授乳婦女

Lansoprazole 或其代謝物會排泄於老鼠的乳汁中。Lansoprazole 是否會排泄於人類乳汁中，尚未確定。由於許多藥物均會排泄於人類乳汁中，而接受哺乳的嬰兒對 lansoprazole 可能潛在產生嚴重的不良反應，加上老鼠致癌性試驗中，lansoprazole 表現出致腫瘤的潛在可能性，因此應在考慮藥物對母親的重要性之後，決定是否停止哺乳或停用藥物。

### 8.3 兒童使用

泰克胃通膠囊和泰克胃通口溶錠對於 1 到 17 歲患有症狀性 GERD 和糜爛性食道炎兒童之短期治療的安全性和有效性已經確立。
然而，在一項多中心，雙盲，安慰劑對照的研究中顯示，lansoprazole 在對一個月到小於一歲的有症狀性 GERD 病人的治療是無效的。

1 至 11 歲

在一項無對照、開放的美國多中心臨床試驗中，66 位患有 GERD 的兒童病人（1 到 11 歲）根據體重分組，30 公斤以下的病人投與泰克胃通初始劑量每天 15 毫克，超過 30 公斤的病人，則投與泰克胃通每天 30 毫克，共治療 8 到 12 週。66 名兒童病人治療 2 週以上，如症狀持續，提高其中 24 人的泰克胃通劑量（最高 30 毫克一天兩次）。
85% 的病人於基線時有輕度至中度的症狀性 GERD（由試驗醫師問診評估），58%有非糜爛性 GERD，42%有糜爛性食道炎（由內視鏡檢查評估）。
經過 8 到 12 週的泰克胃通治療後，以治療意願分析顯示 GERD 症狀的發生頻率和嚴重度降低約 50%。
27 位糜爛性食道炎病人中，有 21 人於第 8 週的內視鏡檢查中發現痊癒，而 100%病人於 12 週時痊癒(表四)。

**表四：1 到 11 歲兒科病人中**
**GERD 症狀改善和糜爛性食道炎痊癒率**

| GERD | 最終看診$^{a}$ % (n/N) |
|---|---|
| 有症狀的 GERD | |
| 所有 GERD 症狀改善$^{b}$ | 76% (47/62$^{c}$) |
| 糜爛性食道炎 | |
| 所有 GERD 症狀改善$^{b}$ | 81% (22/27) |
| 癒合率 | 100% (27/27) |

a 第 8 週或第 12 週
b 根據照顧者記錄的病人日誌評估症狀。
c 4 位兒科病人無法取得資料。

一針對 66 位 1 到 11 歲年齡層的兒童病人的臨床試驗，以口服劑量每天 15 毫克至一天兩次的 30 毫克的泰克胃通治療後，血清胃泌素濃度上升的情形，與成人試驗的觀察結果類似。最後一次看診時，空腹血清胃泌素濃度中間值增加 89%，由基線的 51 pg/ mL 成為 97 pg/ mL〔四分位數間範圍（第 25 至 75 百分位數）為 71 至 130 pg/ mL〕。
已針對 66 位 1 到 11 歲的兒童病人，評估泰克胃通膠囊於兒童的安全性。66 位 GERD 病人中，85% (56/66) 服用泰克胃通達 8 週，而 15% (10/66) 服用 12 週。
在 1 到 11 歲病人(N=66)中，最常報告(2 人以上)與治療相關的不良反應是便秘(5%)和頭痛(3%)。

12 至 17 歲

在一開放、無對照的美國多中心臨床試驗中，87 位患有症狀性 GERD 的青少年（12 到 17 歲）病人接受泰克胃通治療 8 到 12 週。根據基線時的上消化道內視鏡檢查結果，將這些病人分為 2 組：64 人(74%)有非糜爛性 GERD，23 人(26%) 有糜爛性逆流性食道炎(EE)。非糜爛性 GERD 病人接受泰克胃通 15 毫克每天的治療 8 週，而 EE 病人接受泰克胃通 30 毫克 q.d.的治療 8 到 12 週。基線時，這些病人中 89% 有輕度至中度所有的 GERD 症狀（由試驗醫師問診評估）。在 8 週的泰克胃通治療期間中，根據病例記錄結果，青少年病人的 GERD 症狀發生頻率減少 63%，嚴重度減少 69%。
22 位青少年糜爛性逆流性食道炎病人中，有 21 人(95.5%)經過 8 週的泰克胃通治療後痊癒。治療 12 週後，有 1 位病人仍未痊癒(表五)。

**表五：12 到 17 歲兒童病人中**
**GERD 症狀改善和糜爛性逆流性食道炎痊癒率**

| GERD | 最終看診 % (n/N) |
|---|---|
| 症狀性GERD（所有病人） | |
| 於所有 GERD 症狀的改善$^{a}$ | 73.2% (60/82)$^{b}$ |
| 非糜爛性 GERD | |
| 於所有 GERD 症狀的改善$^{a}$ | 71.2% (42/59)$^{b}$ |
| 糜爛性逆流性食道炎 | |
| 於所有 GERD 症狀的改善$^{a}$ | 78.3% (18/23) |
| 癒合率$^{c}$ | 95.5% (21/22)$^{c}$ |

a 根據病人日誌（視需要由父母／照顧者填寫）評估症狀。
b 5 位病人無法取得資料。
c 1 位痊癒病人的數據，因最終內視鏡檢查的時間關係而排除於此項分析外。

在這 87 位青少年病人中，血清胃泌素濃度上升的情況，與成人試驗的觀察結果類似，最後一次看診時，空腹血清胃泌素濃度中間值增加 42%，由基線的 45 pg/ mL 成為 64 pg/ mL〔四分位數間範圍(第 25 至 75 百分位數)為 44 至 88 pg/ mL〕。(正常的血清胃泌素濃度為 25 到 111pg/mL。)
針對這 87 位青少年病人評估泰克胃通膠囊的安全性。在這 87 位青少年 GERD 病人中，6% (5/87) 服用泰克胃通不到 6 週，93%(81/87)服用 6 至 10 週，1% (1/87)服用超過 10 週。

品名 18-A-3台灣向け Takepron ODリーフレット
作成日 2018.6.6
本コード
仮コード 0696T0521902
二校
朝日印刷株式会社 rj676 APP.TB

這些病人最常報告（至少 3%）與治療相關的不良反應，是頭痛(7%)、腹痛(5%)、噁心(3%)和頭暈(3%)。根據本產品仿單，低於 1%的成人病人發生與治療相關的頭暈，而在本試驗中，有 3 位非糜爛性 GERD 青少年病人發生與治療相關的頭暈，且同時併發其他不良反應（如偏頭痛、呼吸困難和嘔吐）。

### 8.4 老年病人使用

泰克胃通臨床研究總病人數（n = 21,486）中，65 歲及以上的病人占 16%，75 歲及以上的病人占 4%。整體上在這些病人和年輕病人之間沒有觀察到有安全性或有效性的差異，其他的臨床報導也沒有發現老年病人與年輕病人之間的反應有顯著差異。與泰克胃通相關的不良反應和實驗室檢查異常的發生率與年輕病人相似，但不能排除某些年齡較大的病人會有較高的敏感性。.

### 8.5 腎功能不全

Lansoprazole 於不同程度腎功能不全病人的藥物動力學數據與腎臟健康者並無差異，因此腎功能不全病人不需調整劑量。

### 8.6 肝功能不全

在不同程度的慢性肝功能不全病人中，與正常肝功能的健康受試者相比，lansoprazole 的暴露量有增加的情形。對於輕度（Child-Pugh A 級）或中度（Child-Pugh B 級）肝功能不全病人，泰克胃通膠囊或泰克胃通口溶錠無需調整劑量。對於嚴重肝功能不全病人（Child-Pugh C 級）建議給與劑量每天口服 15 毫克。[詳見用法用量（2.2）]。

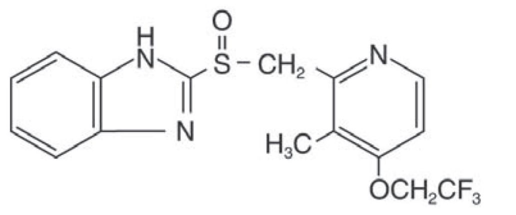
## 9. 過量

使用血液透析無法將 泰克胃通 自循環中移除。在一藥劑過量的報告病例中，病人服用 600 毫克的 泰克胃通，並未發生不良反應。高達 5000 mg/kg 的 lansoprazole 口服劑量用於老鼠（依體表面積計算，約為人體建議劑量的 1,300 倍）和小鼠（依體表面積計算，約為人體建議劑量的 675.7 倍），未造成死亡或任何臨床徵象。

在過度暴露的情況下，應針對症狀給予支持性治療。

## 10. 產品說明

泰克胃通膠囊 30 毫克與泰克胃通口溶錠 15‧30 毫克之主成份(lansoprazole)，均為取代基為 benzimidazole 類藥物，亦即 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2- trifluoroethoxy)-2-pyridyl] methyl] sulfinyl] benzimidazole，這種化合物可抑制胃酸分泌，化學式為 $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$，分子量 369.37，結構式如下：



Lansoprazole 為白色至淡棕色無臭結晶粉末，約在 166°C 融化分解。Lansoprazole 可完全溶解於 dimethylformamide；可溶於甲醇；略溶於乙醇；微溶於乙基乙酸、二氯甲烷和 acetonitrile；極微溶解於醚；幾乎不溶於己烷和水。

於曝光下，Lansoprazole 應可維持穩定達 2 個月時間。它在水溶液中降解的速率隨 pH 值下降而增加。25°C 時在水溶液中的降解半衰期於 pH 5.0 約為 0.5 小時，於 pH 7.0 時約為 18 小時。

泰克胃通的劑型包括膠囊劑、口溶錠劑（口服用）。

泰克胃通膠囊每膠囊內含有主成分 lansoprazole 30 毫克，為每顆膠囊內為腸衣顆粒含有 30 毫克的 lansoprazole(主成分)及以下的原料成分: 碳酸鎂、玉米粉、低取代羥丙基纖維素、羥丙基纖維素、蔗糖、甲基丙烯酸共聚合物 LD、滑石粉、聚乙二醇 6000、氧化鈦、聚山梨醇酐脂肪酸酯 80、輕無水矽酸。

泰克胃通口溶錠具二種劑量:有每錠含 lansoprazole 15 毫克及 30 毫克，內含有效成分 lansoprazole，每錠口溶錠為腸衣微顆粒含有 15 毫克和 30 毫克 lansoprazole(主成分)及以下的原料成分: 聚山梨醇酐脂肪酸酯 80、阿斯巴甜、香料、乳糖、微晶性纖維素、碳酸鎂、低取代羥丙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素 2910、滑石粉、二氧化鈦、D-甘露醇、甲基丙烯酸共聚合物 LD、丙烯酸甲酯甲基丙烯酸共聚合物(Ethyl Acrylate methyl methacrylate copolymer)、檸檬酸三乙酯、聚乙二醇 6000、單硬脂酸甘油酯、黃色氧化鐵、紅色氧化鐵、無水檸檬酸、交聯聚維酮、硬脂酸鎂。

## 11. 臨床藥理學

### 11.1 作用機制

泰克胃通® (Lansoprazole) 屬於取代基為 benzimidazole 之抗分泌化合物類，是經由特異抑制胃壁細胞表面分泌的($H^+$,$K^+$)-ATPase 的酵素系統以抑制胃酸分泌。由於該酵素系統可說是壁細胞內的酸（質子）幫浦，而 lansoprazole 會阻斷胃酸製造的最後步驟，因此歸類為胃酸幫浦抑制劑。藥效與劑量相關，且能抑制基礎和刺激性胃酸分泌，不受刺激影響。Lansoprazole 不具有抗膽鹼或組織胺 $H_2$-受體拮抗劑的活性。

### 11.2 藥效學

抗分泌活性

口服後，lansoprazole 大幅降低基礎胃酸產生量，且大幅提高胃 pH 平均值和胃 pH 值大於 3 和 4 的時間百分比。Lansoprazole 也明顯降低進食刺激的胃酸產生和分泌量，以及五肽促胃酸激素(pentagastrin)刺激的胃酸產生量。對於胃酸過度分泌的病人，lansoprazole 能顯著降低基礎和五肽促胃酸激素刺激的胃酸分泌。Lansoprazole 能抑制由胰島素引發的分泌量、酸性和酸產生量的正常增加。

在一為期 5 天，每日劑量 15 毫克和 30 毫克 lansoprazole 的藥效交叉試驗中，發現對胃中 pH 值有以下影響：

**表六：單次和多次每日給藥後的平均抗分泌效果**

| 參數 | 基線值 | 泰克胃通 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 15 mg | | 30 mg | |
| | | 第1天 | 第5天 | 第1天 | 第5天 |
| 平均 24 小時 pH 值 | 2.1 | 2.7⁺ | 4.0⁺ | 3.6* | 4.9* |
| 平均夜間 pH 值 | 1.9 | 2.4 | 3.0⁺ | 2.6 | 3.8* |
| 胃 pH 值 >3 的時間 % | 18 | 33⁺ | 59⁺ | 51* | 72* |
| 胃 pH 值 >4 的時間 % | 12 | 22⁺ | 49⁺ | 41* | 66* |

註：胃中 pH 值>4 反映胃酸降低 99%。

*(p<0.05)相對於基線

⁺(p<0.05)相對於基線和 lansoprazole 15 毫克。

在本試驗的最初劑量後，服用 lansoprazole 30 毫克於 1 至 2 小時內看到胃 pH 值上升，而 lansoprazole 15 毫克則為 2 至 3 小時。在多次每日給藥後，使用 lansoprazole 30 毫克可在給藥後 1 小時內看到胃 pH 值上升，而 lansoprazole 15 毫克則為 1 至 2 小時。

制酸作用可增強抗生素根除幽門螺旋桿菌(H. pylori)的效果。一項以每天、一天兩次、一天三次給與泰克胃通的交叉試驗，評估胃 pH 值升高至 5 和 6 以上的時間百分比(表七)。

**表七：以一天兩次及一天三次給藥5天後的平均抗分泌效果**

| 參數 | 泰克胃通 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 30 mg 每天 | 15 mg一天兩次 | 30 mg一天兩次 | 30 mg一天三次 |
| 胃pH值>5的時間% | 43 | 47 | 59⁺ | 77* |
| 胃pH值>6的時間% | 20 | 23 | 28 | 45* |

⁺(p<0.05)相對於 泰克胃通(PREVACID) 30 mg q.d.

*(p<0.05)相對於 泰克胃通(PREVACID) 30 mg 每天 15 mg 一天兩次和 30 mg 一天兩次

多次給藥 2 至 4 天後，根據胃中 pH 值測量結果發現，胃酸分泌抑制逐漸回復正常，沒有出現胃酸性回升現象。

腸嗜鉻 (ECL) 細胞的影響

每週給藥 7 天使老鼠終生暴藥於 150 mg/kg/day 的 lansoprazole 下，發現血中促胃酸激素明顯過高，之後則發生 ECL 細胞增生和類癌腫瘤形成，尤其容易發生在雌鼠身上[參考非臨床毒性(12.1)]。

從約 150 位接受lansoprazole持續治療至少一年的病人，取得胃活體組織切片加以檢驗，結果並無發現有類似鼠隻試驗的ECL細胞效應的證據。需要長期的資料以排除病人長期接受lansoprazole治療導致胃腫瘤發生風險增加的可能性。

其他對人體胃臟的影響

Lansoprazole 不會明顯影響胃底的黏膜血流。抑制胃酸分泌引起的正常生理效應，會導致胃竇、幽門和十二指腸球囊中的血流減少約17%。Lansoprazole 會大幅減緩胃中可消化固體的排空速度，並使血清胃蛋白酶原(pepsinogen)濃度升高，降低基礎狀態下和進食刺激或胰島素注射時的胃蛋白酶(pepsin)活性。和其他提高胃中pH 值的藥物一樣，胃pH值上升會伴隨硝酸還原菌增加和胃潰瘍病人胃液中的亞硝酸濃度升高。但未發現亞硝胺濃度明顯上升。

血清胃泌素的影響

超過 2,100 位病人接受 15 毫克到 60 毫克劑量的口服 lansoprazole 治療後，空腹血清胃泌素濃度中間值高於基線值 50%至 100%，但仍在正常範圍內。這種升高幅度在治療 2 個月內達到高原期，而在停止治療 4 週內回到治療前的水準。

胃泌素增加導致腸嗜鉻細胞增生和血清 CgA 濃度升高。CgA 濃度升高可能會導致神經內分泌腫瘤的診斷檢查出現偽陽性結果[詳見警告與注意事項（5.8）]。

內分泌的影響

長達 1 年的人體試驗未發現對內分泌系統有任何臨床上的重大影響。試驗中研究的荷爾蒙包括睪固酮、黃體激素(LH)、濾泡激素(FSH)、性激素結合球蛋白(SHBG)、dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)、泌乳激素、皮質固醇、雌二醇(estradiol)、胰島素、醛固酮、甲狀旁腺激素、增糖激素(glucagons)、甲狀腺刺激素(TSH)、三碘甲腺原氨酸(T3)、甲狀腺素(T4)、和生長激素(STH)。口服劑量 15 至 60 毫克的 lansoprazole 一年，對性功能沒有臨床重大影響，而連續 2 到 8 週口服劑量 15 至 60 毫克的 lansoprazole，對甲狀腺功能亦無臨床重大影響。

在連續24個月對Sprague-Dawley鼠隻每日投與劑量達150 mg/kg的致癌性試驗中，睪丸Leydig細胞中的增生性變化，包括良性贅瘤，高於對照鼠隻。

其他影響

未發現 lansoprazole 對人體的中樞神經系統、淋巴、造血、腎臟、肝臟、心血管或呼吸系統有系統性影響。56 位在基線接受廣泛眼睛評估的病人，使用的 lansoprazole(高達 180 mg/day)治療 58 個月後，未發現視覺方面的毒性。其他針對老鼠所做的終生暴藥試驗，則發現局部胰臟萎縮、胸腺瀰漫性淋巴組織增生和自發性網膜萎縮。

### 11.3 藥物動力學

**吸收:**

泰克胃通膠囊、泰克胃通口溶錠含有 lansoprazole 腸衣顆粒的配方(lansoprazole 在酸性下不穩定)。因此，只有在顆粒離開胃部後，人體才開始吸收 lansoprazole。約 1.7 小時後達到 lansoprazole 最平均血漿濃度。單次口服 lansoprazole 15 毫克至 60 毫克，lansoprazole 的最高血漿濃度 ($C_{max}$) 和血漿濃度曲線下面積 (AUC) 大約與投與劑量成正比。Lansoprazole 不會蓄積，其藥物動力學參數不會因多次給藥而改變。絕對生體可用率超過 80%。在健康受試者中，平均 (±SD) 血漿半衰期為 1.5 (±1.0) 小時。相較於空腹服用，於進食後 30 分鐘服用，$C_{max}$ 和 AUC 可下降約 50% 到 70%。餐前服藥並無明顯的食物效應。

**分佈:**

Lansoprazole 於血漿蛋白的結合率為 97%。血漿蛋白結合常態保持在 0.05 至 5.0 mcg/mL 的濃度範圍中。

**排除:**

代謝: Lansoprazole 主要由肝臟代謝。血漿中已發現兩種數量可測量的代謝物（lansoprazole 的 hydroxylated sulfinyl 和 sulfone 衍生物）。這些代謝物只有極小的或無抗分泌活性。認為 lansoprazole 經轉化成兩種活性物質，能夠抑制胃壁細胞表面質子幫浦中的 [($H^+$,$K^+$)-ATPase 酵素系統]分泌胃酸，但不會出現在體循環中。Lansoprazole 的血漿清除半衰期並未反映其抑制胃酸分泌的持續時間，因此雖然血漿清除半衰期不到 2 小時，但制酸效果可維持 24 小時以上。

排泄：單次口服 泰克胃通 後，尿液中幾乎沒有未改變的 lansoprazole。在一項試驗中，單次口服 $^{14}$C-lansoprazole 後，在尿液中發現約 1/3 的服用放射物，糞便中發現 2/3，顯示 lansoprazole 的代謝物主要透過膽汁排泄。

### 11.4 微生物學

Lansoprazole、clarithromycin及／或amoxicillin已證明在體外和臨床感染中，都能對抗多數幽門螺旋桿菌菌株，相關內容請參見**適應症章節**[參考**適應症**(1.2)]。

**螺旋桿菌治療前抗藥性**

Clarithromycin治療前抗藥性在雙重和三重療法臨床試驗中(M93-125、M93-130、M93-131、M95-392、和 M95-399)，clarithromycin 的治療前抗藥性 (≥2.0mcg/mL) 經 E-test 測定為 9.5%(91/960)，以培養基稀釋法測定則為11.3% (12/106)。

在雙重和三重療法臨床試驗中，經 E-test 和培養基稀釋法測定，有 97.8% (936/957)和 98.0% (98/100)的病人發現有 amoxicillin 治療前感受性隔離株(≤0.25 mcg /mL)。E-test 測定發現 957 個病人中有 21 人(2.2%)，培養基稀釋法測定發現 100 個病人中有 2 人(2.0%)的 amoxicillin 治療前 MIC 高於 0.25 mcg /mL。有 1 個病人接受 14 天三重療法，以 E-test 測定發現未確認有治療前 amoxicillin 最小抑制濃度(MIC)大於 256 mcg /mL，而該病人的幽門螺旋桿菌得到根除(表八)。

**表八：Clarithromycin 感受性測試結果和臨床／細菌學結果[a]**

| Clarithromycin 治療前結果 | | Clarithromycin 治療後結果 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 幽門螺旋桿菌陰性-已根除 | 幽門螺旋桿菌陽性-未根除 | | | |
| | | | 治療後感受性結果<br>$S^b$ | $I^b$ | $R^b$ | 無MIC |
| 14 天三重療法 (lansoprazole 30 mg b.i.d./amoxicillin 1 gm b.i.d./clarithromycin 500 mg b.i.d.) (M95-399, M93-131, M95-392) | | | | | | |
| 感受性[b] | 112 | 105 | | | | 7 |
| 中間性[b] | 3 | 3 | | | | |
| 抗藥性[b] | 17 | 6 | | | 7 | 4 |
| 10天三重療法(lansoprazole 30 mg b.i.d./amoxicillin 1 gm b.i.d./clarithromycin 500 mg b.i.d.) (M95-399) | | | | | | |
| 感受性[b] | 42 | 40 | 1 | | 1 | |
| 中間性[b] | | | | | | |
| 抗藥性[b] | 4 | 1 | | | 3 | |

[a] 只包括測試結果顯示有治療前 clarithromycin 感受性的病人

[b] 感受性(S) MIC ≤0.25 mcg /mL，中間性(I) MIC 0.5 - 1.0 mcg /mL，抗藥性(R) MIC≥2 mcg /mL

幽門螺旋桿菌未根除的病人經過lansoprazole/amoxicillin/clarithromycin三重療法後，可能有clarithromycin抗藥性幽門螺旋桿菌。因此，對於治療失敗的病人，應盡可能進行clarithromycin感受性測試。具有 clarithromycin 抗藥性幽門螺旋桿菌的病人，不應接受lansoprazole/amoxicillin/clarithromycin三重療法，或以clarithromycin為唯一抗生素的療法。

Amoxicillin感受性測試結果和臨床／細菌學結果:在雙重和三重療法的臨床試驗中，治療前有amoxicillin感受性MIC (≤0.25 mcg /mL)的病人中，82.6%(195/236)得到幽門螺旋桿菌根除。至於治療前 amoxicillin MIC>0.25 μg/mL的病人，6人中有3人的幽門螺旋桿菌得到根除。接受lansoprazole 30 毫克一天三次./amoxicillin 1 gm一天三次雙重療法的病人中，共有30% (21/70)的病人治療失敗，而接受10天和14天的三重療法的病人中，共有12.8% (22/172)治療失敗。未從11位治療失敗的病人取得治療後感受性結果。在有amoxicillin治療後MIC的11位三重療法失敗病人中，有9人同時也有clarithromycin抗藥性幽門螺旋桿菌隔離株。

幽門螺旋桿菌感受性測試:有關幽門螺旋桿菌感受性測試詳見 Clarithromycin 和 amoxicillin 仿單的微生物學敘述。

## 12. 非臨床毒理學

### 12.1 致癌性，致突變性，生育力損害

在 2 個 24 個月的致癌性試驗中，Sprague-Dawley 鼠隻接受口服劑量 5 至 150 mg/kg/day 治療，若依體表面積($mg/m^2$) 計算，暴藥量相當於一名一般身高、體重 50 公斤的人（體表面積 1.46 $m^2$）建議劑量 30 mg/day-(22.2 mg/ $m^2$)的約 1 到 40 倍。Lansoprazole 在雄鼠和雌鼠身上，都造成劑量相關的胃中類腸嗜鉻(ECL)細胞增生和 ECL 細胞類癌，也導致雄、雌鼠的胃上皮發生腸間質組織增生的比率上升。在雄鼠中，lansoprazole 造成劑量相關的睪丸間質細胞腺瘤增加。在接受 15 至 150 mg/kg/day 劑量（根據體表面積計算，為人體建議劑量的 4 至 40 倍）的鼠隻中，這些腺瘤的發生率超出這種老鼠底自然發生率的低值（範圍= 1.4 到 10%）。

在一項 24 個月的致癌性試驗中，CD-1 小鼠接受口服劑量 15 至 600 mg/kg/day 治療，若依體表面積計算，為人體建議劑量的 2 到 80 倍。Lansoprazole 造成劑量相關的胃中 ECL 細胞增生發生率上升，也造成肝臟腫瘤發生率上升（肝細胞腺瘤加上肝細胞癌）。接受 300 至 600 mg/kg/day（依體表面積計算，為人體建議劑量的 40 到 80 倍）治療的雄鼠，和接受 150 到 600 mg/kg/day（依體表面積計算，為人體建議劑量的 20 到 80 倍）治療的雌鼠，腫瘤發生率均超出這種小鼠在歷史性對照中自然發生率的範圍。接受 75 至 600 mg/kg/day（依體表面積計算，為人體建議劑量的 10 到 80 倍）lansoprazole 治療的雄鼠，發生睪丸腺瘤。

一個 26 週 p53(+/-)基因轉殖鼠的致癌性試驗結果非陽性。

Lansoprazole在Ames 測驗、前體內老鼠肝細胞未安排的 DNA合成(UDS)測驗、活體內小鼠微細胞核測驗或老鼠骨髓細胞染色體變異試驗中，並未出現基因毒性。體外人體淋巴球染色體變異測定結果為陽性。

Lansoprazole口服劑量高達150 mg/kg/day（依體表面積計算，為人體建議劑量的40倍）的，對雄鼠和雌鼠的生育力和生殖表現沒有影響。

### 12.2 生殖毒理學試驗

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。

## 13. 臨床試驗

### 13.1 十二指腸潰瘍

在一項美國的多中心、雙盲、安慰劑對照、劑量反應（每天 1 次 15、30 和 60 毫克的 泰克胃通）臨床試驗中，有 284 位經內視鏡檢查確認罹患十二指腸潰瘍的病人參與試驗，結果發現，相較於安慰劑組，接受各劑量泰克胃通治療 2 週和 4 週後，病人的痊癒率明顯較高。相較於泰克胃通 15 毫克的劑量，沒有證據顯示其他 2 個較高劑量具較好或較早反應。根據此試驗和以下的第二個試驗，泰克胃通治療十二指腸潰瘍的建議劑量為每天 15 毫克(表九)。

**表九：十二指腸潰瘍痊癒率**

| 週數 | 泰克胃通 | | | 安慰劑 |
|---|---|---|---|---|
| | 15 mg 每天<br>(N=68) | 30 mg每天<br>(N=74) | 60 mg每天.<br>(N=70) | (N=72) |
| 2 | 42.4%* | 35.6%* | 39.1%* | 11.3% |
| 4 | 89.4%* | 91.7%* | 89.9%* | 46.1% |

* (p≤0.001)相對於安慰劑。

相較於安慰劑，15毫克的泰克胃通®於緩解日、夜間腹痛及減低每日制酸劑服用量的效果明顯較高。

在第二個美國多中心、雙盲、安慰劑對照、劑量比較（每天一次 15 和 30 mg 的泰克胃通），並與 ranitidine 比較的臨床試驗中，在 280 位經內視鏡確認罹患十二指腸潰瘍的病人中，分別接受兩種泰克胃通劑量治療 4 週的病人，痊癒率都明顯高於安慰劑組。沒有證據顯示較高劑量的泰克胃通®反應較好或較早。雖然 15 毫克劑量的泰克胃通，在第 4 週時優於 ranitidine，但在第 2 週時則無明顯差異，且 30 毫克的泰克胃通® 和 ranitidine 並無差異，因此無法確定這兩種藥物療效的比較結果(表十) *[參考適應症(1.1)]*。

**表十：十二指腸潰瘍痊癒率**

| 週數 | 泰克胃通® | | Ranitidine | 安慰劑 |
|---|---|---|---|---|
| | 15 mg每天<br>(N=80) | 30 mg每天.<br>(N=77) | 300 mg 睡前<br>(N=82) | (N=41) |
| 2 | 35.0% | 44.2% | 30.5% | 34.2% |
| 4 | 92.3%* | 80.3%** | 70.5%** | 47.5% |

* (p≤0.05) 相對於安慰劑和 ranitidine。

** (p≤0.05) 相對於安慰劑。

### 13.2 胃潰瘍

於一美國多機構、雙盲、安慰劑對照試驗，以253位經內視鏡檢查確認罹患胃潰瘍的病人為對象，每天一次服用泰克胃通15毫克和30毫克的病人，在4週和8週時的痊癒人數百分比明顯高於安慰劑組(表十一) *[參考適應症(1.2)]*。

**表十一：胃潰瘍痊癒率**

| 週數 | 泰克胃通® | | | 安慰劑 |
|---|---|---|---|---|
| | 15 mg 每天<br>(N=65) | 30 mg 每天<br>(N=63) | 60 mg 每天<br>(N=61) | (N=64) |
| 4 | 64.6%* | 58.1%* | 53.3%* | 37.5% |
| 8 | 92.2%* | 96.8%* | 93.2%* | 76.7% |

* (p≤0.05)相對於安慰劑。

以任何劑量的泰克胃通®治療的病人，回報發生日、夜間腹痛的次數明顯少於安慰劑組，且使用制酸劑的天數和每天使用量也較少。

泰克胃通® 30毫克有效性的確立，來自於已發表和未發表資料的統合分析。

### 13.3 治療因 NSAID 類藥物所引起胃潰瘍

在 2 個美、加多中心、雙盲、活性對照臨床試驗中，以經內視鏡檢查確認有 NSAID 類藥物所引起的胃潰瘍且持續使用 NSAID 的病人為對象，結果顯示連續 8 週使用 30 毫克泰克胃通®後，痊癒病人的百分比在統計上明顯高於活性對照組。共 711 人加入試驗，其中 701 人接受治療。病人年齡介於 18 到 88 歲（中位年齡 59 歲），女性病人佔 67%，男性佔 33%。種族的分佈如下：87%白種人，8%黑人，5% 其他種族。泰克胃通® 30 毫克 每天和活性對照組，在症狀舒解（即腹痛）上統計上沒有明顯的差異(表十二) *[參考適應症(1.3)]*。

**表十二：NSAID類藥物所引起胃潰瘍的痊癒率 1**

| | 試驗 #1 | |
|---|---|---|
| | 泰克胃通®<br>30 mg 每天 | 活性對照 2 |
| 4 週 | 60% (53/88) 3 | 28% (23/83) |
| 8 週 | 79% (62/79) 3 | 55% (41/74) |
| | 試驗 #2 | |
| | 泰克胃通®<br>30 mg 每天. | 活性對照 2 |
| 4 週 | 53% (40/75) | 38% (31/82) |
| 8 週 | 77% (47/61) 3 | 50% (33/66) |

1 實際發現潰瘍痊癒的時間點±2 天

2 治癒胃潰瘍所使用的劑量

3 (p≤0.05)相對於活性對照組

### 13.4 症狀性胃食道逆流性疾病 (GERD)

症狀性 GERD：一美國多中心、雙盲、安慰劑對照臨床試驗，以 214 位有頻繁 GERD 症狀但內視鏡檢查無食道糜爛的病人為對象，結果發現連續 8 週，每天一次使用 lansoprazole 15 毫克後，與 GERD 相關的胸口灼熱舒解程度，明顯大於安慰劑組。每天一次使用 lansoprazole 30 毫克，並無明顯額外效果。

以治療意願分析顯示，日、夜間胸口灼熱的發生頻率和嚴重性明顯下降。8 週治療期間的發生頻率和嚴重性數據如表十三及圖一與圖二：

**表十三：胸口灼熱發生頻率**

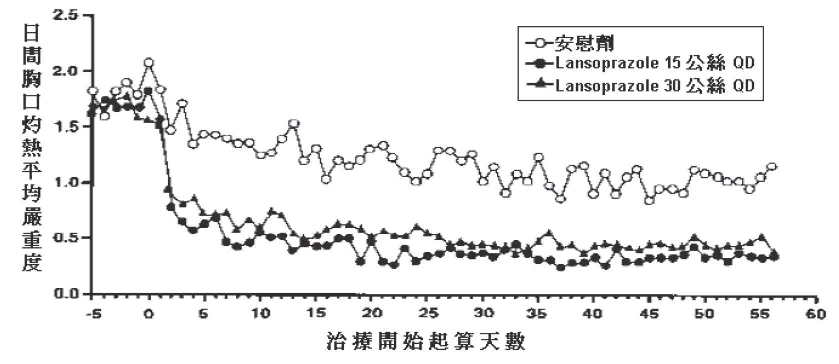
| 變異項 | 安慰劑<br>(n=43) | 泰克胃通® 15 mg<br>(n=80) | 泰克胃通® 30 mg<br>(n=86) |
|---|---|---|---|
| | ------------ | 中位數 | ------------ |
| 日間無胸口灼熱 % | | | |
| 1 週 | 0% | 71%* | 46%* |
| 4 週 | 11% | 81%* | 76%* |
| 8 週 | 13% | 84%* | 82%* |
| 夜間無胸口灼熱 % | | | |
| 1 週 | 17% | 86%* | 57%* |
| 4 週 | 25% | 89%* | 73%* |
| 8 週 | 36% | 92%* | 80%* |

* (p<0.01) 相對於安慰劑

**圖一**

**試驗期間可評估病人日間胸口灼熱平均嚴重度**

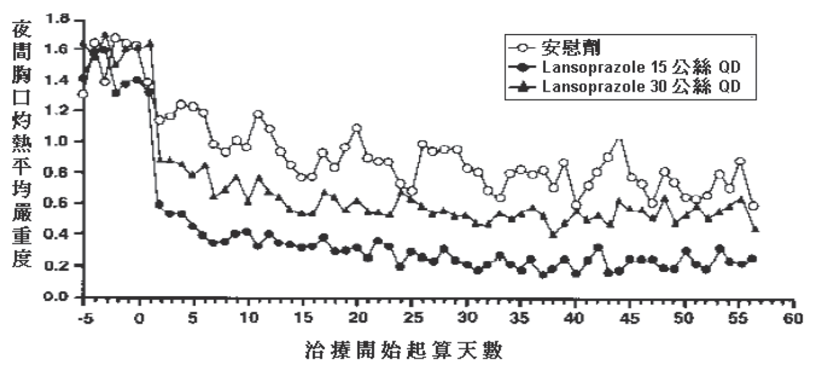
**（3＝重度，2＝中度，1＝輕度，0＝無）**



**圖二**

**試驗期間可評估病人夜間胸口灼熱平均嚴重度**

**（3＝重度，2＝中度，1＝輕度，0＝無）**



於 2 個美國多中心、雙盲、ranitidine 對照臨床試驗，總試驗對象為 925 位有頻繁 GERD 症狀但內視鏡檢查無食道糜爛的病人，結果顯示以 lansoprazole 15 毫克治療 8 週後，GERD 相關的日、夜間胸口灼熱發生頻率和嚴重度降低幅度，大於 ranitidine 150 毫克(一天二次)。每天一次使用 lansoprazole 30 毫克，並無明顯額外效果*[參考適應症(1.4)]*。

### 13.5 糜爛性逆流性食道炎

一項美國多中心、雙盲、安慰劑對照臨床試驗，試驗對象為 269 位於進入試驗時內視鏡診斷為食道炎且黏膜分級在 2 以上（3 和 4 級表示有糜爛性疾病）的病人，痊癒病人的百分比如表十四：

**表十四：糜爛性逆流性食道炎痊癒率**

| 週數 | 泰克胃通 | | | 安慰劑 |
|---|---|---|---|---|
| | 15 mg<br>每天<br>(N=69) | 30 mg<br>每天<br>(N=65) | 60 mg<br>每天<br>(N=72) | (N=63) |
| 4 | 67.6%* | 81.3% *† | 80.6%*† | 32.8% |
| 6 | 87.7%* | 95.4%* | 94.3%* | 52.5% |
| 8 | 90.9%* | 95.4%* | 94.4%* | 52.5% |

* (p≤0.001) 相對於安慰劑。

† (p≤0.05) 相對於 泰克胃通 15 毫克。

在該試驗中，所有泰克胃通組回報胸口灼熱的舒解程度，明顯大於安慰劑組，且日、夜間腹痛發生次數較少，使用制酸劑天數和每日服用劑量也較少。

雖然所有劑量都有效，但 2 個較高劑量組的病人較早痊癒，因此建議劑量為 30 毫克 q.d.。

另一美國多中心、雙盲臨床試驗，也比較泰克胃通和低劑量 ranitidine 治療 242 位糜爛性逆流型食道炎病人的效果。結果顯示如下，30 毫克劑量的泰克胃通明顯比 ranitidine 150 毫克一天兩次有效(表十五)：

**表十五：糜爛性逆流性食道炎癒合率**

| 週 | 泰克胃通<br>30 mg 每天.<br>(N=115) | Ranitidine<br>150 mg 一天兩次<br>(N=127) |
|---|---|---|
| 2 | 66.7%* | 38.7% |
| 4 | 82.5%* | 52.0% |
| 6 | 93.0%* | 67.8% |
| 8 | 92.1%* | 69.9% |

* (p≤0.001) 相對於 ranitidine。

此外，使用泰克胃通治療的病人，回報發生日、夜間胸口灼熱的次數，少於服用 ranitidine 150 毫克一天二次的病人，且制酸劑的服用劑量和天數也較少。

雖然該試驗證明泰克胃通治療糜爛性逆流性食道炎的有效性，但由於 ranitidine 用於治療食道炎的建議劑量為 150 毫克一天四次，是該試驗使用劑量的兩倍，因此該試驗的比較結果不具代表性。在上述 2 個試驗和多項關於中度至重度糜爛性逆流性食道炎病人的較小型試驗中，泰克胃通的癒合率與以上數據類似。

於一美國多中心、雙盲、以有效藥物對照之臨床試驗，比較 30 毫克泰克胃通和 150 毫克 ranitidine 一天二次用於 151 位糜爛性逆流性食道炎病人的效果，這些病人接受至少一種 $H_2$ 受體拮抗劑治療至少 12 週，服用劑量為舒解症狀所需劑量或更大劑量，即每日服用 cimetidine 800 毫克、ranitidine 300 毫克、famotidine 40 毫克或 nizatidine 300 毫克，但治療反應不佳。30 毫克的泰克胃通治癒逆流食道炎的療效優於 ranitidine 150 毫克一天二次.，痊癒病人的百分比如下。由於所有病人已表現對組織胺 $H_2$ 受體拮抗劑的治療模式沒有反應，因此本試驗並非在於比較組織胺 $H_2$ 受體拮抗劑和泰克胃通的有效性。不過，本試驗確實顯示，泰克胃通對於使用組織胺 $H_2$ 受體拮抗劑治療失敗的病人有助益(表十六) *[參考適應症(1.4)]*。

**表十六：對組織胺 $H_2$ 受體拮抗劑治療反應不佳的病人**

**逆流型食道炎痊癒率**

| 週數 | 泰克胃通<br>30 mg 每天<br>(N=100) | Ranitidine<br>150 mg 一天兩次<br>(N=51) |
|---|---|---|
| 4 | 74.7%* | 42.6% |
| 8 | 83.7%* | 32.0% |

* (p≤0.001) 相對於 ranitidine。

### 13.6 病理性分泌過量狀況，包括 Zollinger-Ellison 症候群

針對 57 位有病理性分泌過量狀況的病人（如 Zollinger-Ellison (ZE)症候群合併或不合併多重內分泌腺瘤病人）所做的開放性試驗中，泰克胃通能明顯抑制胃酸分泌，並控制腹瀉、食慾不振和疼痛等相關症狀。劑量介於每 2 天 15 毫克到每天 180 毫克之間，可使未曾接受胃部手術的病人基礎胃酸分泌保持在 10 mEq/hr 以下，而曾接受胃部手術的病人則在 5 mEq/hr 以下。

起始劑量依個別病人需求以滴定法計量，某些病人需要隨時間調整劑量。（參見**用法用量**）在這些高劑量下，長期（有些病人在 4 年以上）使用泰克胃通的耐受性良好。多數 ZE 病人的血清胃泌素濃度並不會因泰克胃通而改變，但有些病人的血清胃泌素濃度，會增加到高於開始接受 lansoprazole 治療之前的濃度*[參考適應症(1.5)]*。

## 14. 貯存

貯存於25˚C; 短途旅行可容許貯存於15-30˚C (59-86˚F).

## 15. 包裝

2-1000 錠鋁箔盒裝

版本 : USPI R48 (October 2017)

**泰克胃通口溶錠15毫克、30毫克**
製造廠(Enteric Coated Microgranules)：Takeda Pharmaceutical Company Limited (Osaka plant)
廠　　址：17-85, Juso-honmachi 2-chome, Yodogawa-Ku, Osaka, Japan
製造廠(bulk & blistering)：Kokando Co., Ltd.
廠　　址：9-1, 2-chome, Umezawacho, Toyama, Japan
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

**泰克胃通膠囊30毫克**
製　造　廠：Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka Plant
廠　　址：17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-Ku Osaka, Japan
膠囊充填分裝廠：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：0800-008999

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 品　名 | 18-A-3台湾向けTakepron ODリーフレット | 制作日 | MC | 色調 | スミ | | | | | トラップ |
| | | 2018.6.6 | Ⓝ | | ■ | | | | | （　） |
| 本コード | | 校 | 作業者印 | AC | | | | | | 角度 |
| 仮コード | 0696T0521902 | 二校 | 稲生 | | 朝日印刷株式会社 | rj676 | APP.TB | | | |