

核准日期：2007年01月29日

修改日期：2009年03月20日

2013年02月27日

2014年06月27日

2016年07月11日

2017年10月09日

2019年01月01日

2019年11月01日

2020年12月30日

2022年05月27日

2023年12月18日

兰索拉唑肠溶胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：兰索拉唑肠溶胶囊

商品名称：达克普隆

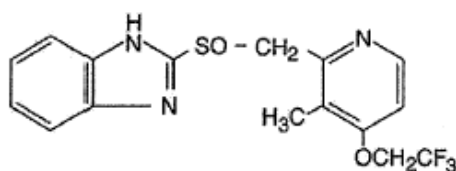
英文名称：Lansoprazole Enteric Capsules

汉语拼音：Lansuolazuo Changrong Jiaonang

【成份】

化学名称：(±)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚硫酸基]苯并咪唑

化学结构式：



分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：369.36

【性状】

本品为白色胶囊，内容物为白色或类白色肠溶小丸或球状颗粒。

【适应症】

胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征（Zollinger-Ellison 症候群）、吻合口溃疡。

【规格】

30mg

【用法用量】

○ 胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡，卓-艾综合征

通常成人每日一次，口服兰索拉唑 30mg。胃溃疡和吻合口溃疡，连续服用八周，十二指肠溃疡需连续服用六周。

○ 反流性食管炎

通常成人每日一次，口服兰索拉唑 30mg，连续服用八周。对反复发作和复发性反流性食管炎的维持治疗，每日一次，口服 15mg，如症状缓解不明显可加量至 30mg。

〈用法用量注意〉

对于反流性食管炎的维持治疗，只有在 15mg 治疗效果不佳或治疗期间复发时才改为 30mg 口服。

对于维持治疗、高龄者、有肝功能障碍者、肾功能低下的患者，每日一次，口服兰索拉唑 15mg。

【不良反应】

胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征：本品批准前临床试验 2295 例中，出现不良反应包括实验室检查异常者 349 例（占 15.2%），上市后药品使用调查的（到 2002 年 3 月兰索拉唑肠溶胶囊复检结束为止）6260 例中有 138 例（占 2.2%）出现不良反应。

下列不良反应来自于研究者报告和自发报告等途径。

（1）临床上重要的不良反应

1)速发严重过敏反应(全身皮疹,面部浮肿、呼吸困难等)($<0.1\%$),偶有休克($<0.1\%$)。

因此需密切观察,如有异常发生,应停药并进行适当处置。

2)全血细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血($<0.1\%$)、或粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少或贫血可能出现($0.1\% \sim 5\%$)。因此需密切观察,如有异常发生,应停药并进行适当处置。

- 3) 肝功能检查值异常、肝炎、黄疸、天门冬氨基转移酶 (AST) 升高、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高、碱性磷酸酶 (ALP) 升高、乳酸脱氢酶 (LDH) 与 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GTP) 升高; 伴有黄疸、AST、ALT 升高等的严重肝功能障碍 (<0.1%), 如有异常发生, 应停药。
- 4) 中毒性表皮坏死松解症 (TEN) 和 Stevens-Johnson 综合征 (SJS) (<0.1%)。因此需密切观察, 如有异常发生, 应停药并进行适当处置。
- 5) 间质性肺炎 (<0.1%)。如出现发热、咳嗽、呼吸困难、肺音异常 (捻发音) 等, 应进行胸部 X 线检查并停药, 给与皮质激素等处置。
- 6) 可能出现小管间质性肾炎 (TIN) (发生频率未知), 在一些病例中引发了肾功能衰竭。因此, 须密切注意肾功能检测值 (血尿素氮、肌酐等的升高), 一旦发现任何异常情况, 应立即停止服用兰索拉唑肠溶胶囊并采取适当措施。

(2) 其它不良反应

胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎及卓-艾综合征 (Zollinger-Ellison 综合征)

	0.1- <5%	<0.1%	发生频率未知
1) 超敏反应 ^{注1)}	皮疹、瘙痒		多形性红斑
2) 肝脏 ^{注2)}	AST、ALT、AL-P、LDH、 γ -GTP 升高		
3) 血液系统	嗜酸性粒细胞增多		
4) 胃肠道	便秘、腹泻、口渴、腹胀、结肠炎 (包括胶原性结肠炎等) ^{注3)}	恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、念珠菌病或味觉异常、口腔黏膜炎	艰难梭菌相关性腹泻、舌炎
5) 精神神经系统	头痛或嗜睡	抑郁、失眠、头晕或震颤	
6) 皮肤及皮下结缔组织系统			皮肤型红斑狼疮、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状 (DRESS)、急性全身发疹性脓包性皮病
7) 其它	发热、血总胆固醇和尿酸升高	男性乳腺发育 ^{注1)} 、水肿、倦怠、舌、口唇或四肢麻木、肌肉痛或脱发	视觉模糊、乏力或关节痛、骨折、低钠血症、低镁血症、低钙血症、低钾血症

注1) 如出现上述症状应停止使用本品。

注2) 应密切观察, 若出现异常应采取适当措施如停止服用本品。

注3) 如果发生持续腹泻,可能提示有胶原性结肠炎,应立即停药。因可能导致肠粘膜纵行溃疡、糜烂、易出血等异常,如出现肛门出血、便血情况,应采取适当的处理措施。

下表为在海外进行的临床研究中发现的不良反应(发生率 $\geq 1\%$)

	$\geq 5\%$	1% - <5%
胃肠道	腹泻(13.2%)、味觉异常(8.7%)	恶心、呕吐、口腔黏膜炎、腹痛、排便次数增加
肝脏		AST、ALT 升高
超敏反应		皮疹
其它		头痛、头晕或念珠菌性阴道炎

表中发生率是基于在胃溃疡或者十二指肠溃疡患者中给予兰索拉唑、阿莫西林及克拉霉素三种药时的临床试验结果。

兰索拉唑制剂上市后还监测到如下不良反应/事件(发生频率未知):低镁血症、骨折、艰难梭菌相关性腹泻。

【禁忌】

本品禁用于如下患者。

- (1) 对本制剂成份有过敏史者禁用。
- (2) 正在服用人免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂(如阿扎那韦,奈非那韦)的患者(见

【药物相互作用】)。

【注意事项】

1. 警告

胃癌:

经兰索拉唑治疗症状有改善时也不能排除胃癌的存在。

骨折:

一些已经公布的研究报告表明:质子泵抑制剂(PPI)治疗可能使髋关节、腕关节及脊椎的骨质疏松性骨折的危险性增加。质子泵抑制剂高剂量、长期治疗(一年或更长时间)的患者骨折的危险性增加。患者应该使用最低剂量、最短期限的质子泵抑制剂治疗。有骨质疏松性骨折危险性的患者应该根据相关治疗指南处理。

艰难梭菌腹泻:

已发表观察性研究表明,PPI治疗可能会增加艰难梭状芽胞杆菌性腹泻的风险,尤其

是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的 PPI 治疗。

低镁血症：

在接受 PPI 治疗至少 3 个月的患者中出现有或无症状的低镁血症罕见病例报告，大多数症状出现于治疗一年后。严重的不良事件包括手足抽搐、心律不齐以及癫痫发作。低镁血症可能导致低钙血症和/或低钾血症，并可能加重高危患者的潜在低钙血症。大多数患者治疗低镁血症需要镁替代治疗以及停用质子泵抑制剂。预期需延长 PPI 治疗或有合并用药如地高辛或可能导致低镁血症的药物（如利尿剂），需要考虑定期监测血镁浓度。

对有低钙血症风险的患者（如甲状旁腺功能减退症），考虑在开始使用本品前及治疗时定期监测血镁和血钙的浓度。必要时，补充镁和/或钙。如果低钙血症治疗无效，考虑停止使用 PPI。

维生素 B12 缺乏：

长期（例如超过 3 年）每日接受抑酸药物治疗可能导致胃酸过低或胃酸缺乏继而引起维生素 B₁₂ 吸收不良。有罕见的抑酸治疗引起维生素 B₁₂ 缺乏的文献报告。如果观察到维生素 B₁₂ 缺乏相应的临床症状，则应考虑该诊断。

急性小管间质性肾炎：

在服用 PPI（包括本品）的患者中观察到急性小管间质性肾炎。急性小管间质性肾炎可能发生在 PPI 治疗期间任何时候，通常由特发性超敏反应引起。如发生急性小管间质性肾炎，应停药。

严重皮肤不良反应

已报告与 PPI 使用相关的严重皮肤不良反应，包括 Stevens-Johnson 综合征（SJS）、中毒性表皮坏死松解症（TEN）、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS）、急性全身发疹性脓疱性皮炎（AGEP）和多形性红斑。在出现严重皮肤不良反应的体征或症状或其他超敏反应体征时，应停用兰索拉唑并考虑进一步评估。

氯吡格雷：

健康受试者同时服用兰索拉唑与氯吡格雷，对氯吡格雷活性代谢物的暴露量或氯吡格雷引起的血小板抑制无临床显著影响。氯吡格雷与批准剂量的兰索拉唑合并给药时，无需调整前者的剂量。

氯吡格雷经 CYP2C19 部分代谢为其活性代谢物。在一项研究中，40 位 CYP2C19 代谢较强的健康受试者接受了氯吡格雷 75mg 每日一次给药，或与兰索拉唑 30mg 合用，连续给药九天。将氯吡格雷与兰索拉唑合用时，与单独使用氯吡格雷相比，氯吡格雷活性代谢物的平均曲线下面积减少约 14%（几何平均比值为 86%，90%CI：80%-92%）。药效学参数的测量表明，血小板聚集抑制（由 5 微摩尔 ADP 诱导）的变化与氯吡格雷活性代谢物的变化有关，这一

发现的临床意义尚不清楚。

实验室检查的干扰

嗜铬粒蛋白 A (CgA) 水平升高可能会干扰神经内分泌瘤的检查。为避免这种干扰，在进行 CgA 水平检测前，应在停止 PPI 治疗 14 天后检查。

亚急性皮肤红斑狼疮 (SCLE)

质子泵抑制剂在罕见病例中与发生亚急性皮肤型红斑狼疮 (SCLE) 相关。如果发生病变（尤其是在暴露于日光的皮肤区域）以及伴随关节痛，患者应及时就医，且医疗保健专业人士应考虑停用该产品。

胃底腺息肉

PPI 的长期使用（尤其超过 1 年）与胃底腺息肉风险增加相关。多数 PPI 使用者出现胃底腺息肉时无症状，经内镜下偶然发现。应根据医疗情况使用最短疗程的 PPI 治疗。

2. 下列患者慎用用药：

- 1) 曾发生过药物过敏症的患者
- 2) 在不同程度慢性肝损伤患者中，兰索拉唑平均血浆半衰期从 1.5 小时延长至 3.2-7.2 小时。与健康受试者相比，稳态时观察到肝损伤患者平均 AUC 最高增加 500%。在重度肝损伤患者中考虑减少剂量。
- 3) 老年患者（见【老年用药】）

3. 重要的注意事项

- 1) 在治疗过程中，应充分观察，按其症状使用治疗上所需最小剂量。
- 2) 对于胃溃疡、十二指肠溃疡和吻合口溃疡，由于缺乏足够的长期使用经验，建议不要使用本品进行维持治疗。
- 3) 维持治疗仅限于反复发作和复发性反流性食管炎，如果经 30mg/日或 15mg/日治疗的患者症状长期缓解，减量或停药不会造成复发，应减量至 15mg/日或停药。维持治疗期间建议定期内窥镜检查随诊。

4. 其它注意事项

- 1) 有报道在类似药物的使用过程中可能会出现视觉障碍（奥美拉唑）。
- 2) 动物实验研究 52 周强制喂饲大鼠兰索拉唑，剂量为 50mg/kg/日（约为临床用量的 100 倍），一例大鼠发生睾丸良性间质细胞瘤。另一项研究 24 个月强制喂饲大鼠 15mg/kg/日以上的兰索拉唑，睾丸良性间质细胞瘤发生率增高，5mg/kg/日以上喂饲大鼠，可能出现胃类癌。此外，以兰索拉唑 15mg/kg/日以上喂饲雌性大鼠和 50mg/kg/日以上喂饲雄性大鼠，大鼠视网膜萎缩发生率升高。但睾丸间质细胞瘤和视网膜萎缩在小鼠致癌研究和犬、猴的毒性试验中均未发现，因此上述病变认为可能是大鼠

所特有。

- 3) 因本药会掩盖胃癌的症状，所以须先排除胃癌，方可给药。
- 4) 对长期使用本品的安全性尚未确立（缺乏长期用药的经验）。

5. 药物交付时：PTP 包装的药物应从 PTP 薄板中取出后服用（有报道因误服 PTP 薄板坚硬的锐角刺入食道粘膜，进而发生穿孔，并发纵隔炎等严重的合并症）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠 - 已确认兰索拉唑在大白鼠胎仔的血浆浓度比在母鼠中高，又在兔子（经口给药 30mg/kg/日）的实验发现胎仔死亡率增加，故对孕妇或有可能怀孕的妇女，仅在有需要并事先判断治疗上的获益超过风险时，方可谨慎用药。

哺乳期妇女 - 曾有报告指出，在动物实验（大白鼠）中本品会转移到乳汁中。兰索拉唑是否分泌到人母乳中尚不清楚。所以本药品不适合用于正在哺乳期中的妇女。如不得已需服药时，应避免哺乳。

【儿童用药】

对儿童用药的安全性尚未确立（由于在小儿的临床经验极少）。

【老年用药】

一般而言，老年患者的胃酸分泌能力和其他生理机能均会降低，故应慎重使用，如从较低剂量开始。

【药物相互作用】

兰索拉唑肠溶胶囊主要通过肝药物代谢酶 CYP2C19 和 CYP3A4 进行代谢。

兰索拉唑肠溶胶囊的胃分泌抑制作用可能会促进或抑制伴随药物的吸收。

- (1) **禁忌同时服用的药物**（兰索拉唑肠溶胶囊不得与下列药物同时服用。）

药物	体征、症状和治疗	机制和危险因素
HIV 蛋白酶抑制剂 (如阿扎那韦, 奈非那韦)	可能会降低 HIV 蛋白酶抑制剂的疗效。	HIV 蛋白酶抑制剂的吸收依赖胃内 pH 值, 兰索拉唑肠溶胶囊可抑制胃酸分泌, 因此会导致 HIV 蛋白酶抑制剂的生物利用度降低。

(2) 合并用药时需注意 (当与下列药物同时服用时, 应谨慎给予兰索拉唑肠溶胶囊。)

药物	体征、症状和治疗	机制和危险因素
茶碱类	使茶碱血药浓度下降, 应对患者进行监测。	兰索拉唑肠溶胶囊被认为能诱导肝脏药物代谢酶, 使茶碱代谢增强。
他克莫司水合物	可能会造成他克莫司血药浓度的增加。	兰索拉唑肠溶胶囊被认为能竞争性抑制肝脏药物代谢酶对他克莫司的代谢。
地高辛 甲基地高辛	可能会增强这些药物的作用。	兰索拉唑肠溶胶囊的胃分泌抑制作用可能会抑制地高辛的水解, 导致地高辛血药浓度的增加。
依曲康唑 吉非替尼	可能会削弱这些药物的作用。	兰索拉唑肠溶胶囊的胃分泌抑制作用可能会导致这些药物血药浓度的降低。
苯妥英钠和安定	据报道兰索拉唑的同类药物 (奥美拉唑) 使苯妥英钠和安定的代谢和排泄延迟。	
华法林	有报导在接受质子泵抑制剂 (包括兰索拉唑) 和华法林同时治疗时, 国际标准化比值 (INR) 和凝血酶原时间增加。因此同时接受质子泵抑制剂和华法林治疗的患者需要监测 INR 和凝血酶原时间。	
硫酸铝	在单剂量交叉研究中发现, 单独使用兰索拉唑30mg或奥美拉唑20mg与联合使用硫酸铝1g相比, 联合使用会延迟质子泵抑制剂的吸收, 减少17%和16%的生物利用度。因此, 在使用质子泵抑制剂至少30分钟后, 才可服用硫酸铝。	
对乙酰氨基酚	使对乙酰氨基酚的血药浓度峰值升高, 达峰值时间缩短。	
有 pH 依赖型吸收药代动力学特点的药物	对于胃内 pH 是口服生物利用度的重要决定因素的药物, 兰索拉唑可能影响其吸收。	
甲氨蝶呤	与大剂量甲氨蝶呤合并用药可能增加并延长血清甲氨蝶呤和 (或) 其代谢物的浓度, 可能导致甲氨蝶呤中毒。	
氯吡格雷	详见【注意事项】	

【药物过量】

血液透析不能清除循环中的兰索拉唑。如果出现药物过量, 应给予对症治疗与支持治疗。

【临床试验】

据日本及欧美的临床研究结果表明:

1. 临床效果

(1) 胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征

上述疾病患者共 1137 例, 每日一次口服 30mg, 一般临床试验 2-8 周, 双盲对

照研究胃溃疡 8 周，十二指肠溃疡 6 周，最终经内窥镜检查判定愈合，治愈率见下表。

疾病	患者人数	愈合人数（治愈率）
胃溃疡	604	535（88.6）
十二指肠溃疡	445	418（93.9）
吻合口溃疡	19	17（89.5）
反流性食管炎	66	61（92.4）
卓-艾综合征	3	3（100）
总计	1137	1034（90.9）

数值表示患者人数，括号内数值为百分率。

患有胃溃疡或十二指肠溃疡患者的双盲对照试验已经证明了本药的有效性。

同样，对于每日口服 30mg 兰索拉唑治疗反流性食管炎 8 周后治愈的患者进行 24 周的每日一次每次 15mg 的维持治疗的双盲对照试验，也已经证明了本药的有效性。

2. 对血清胃泌素、内分泌功能和胃粘膜内分泌细胞的影响

- （1）胃溃疡患者连续 8 周，十二指肠溃疡患者连续 6 周，服用兰索拉唑 30mg，每日一次，发现血清胃泌素水平明显升高，停药 4 周可恢复正常。
- （2）胃溃疡或十二指肠溃疡患者服用兰索拉唑 30mg，每日一次，连续 8 周，对各种激素水平如泌乳素、皮质激素、生长激素(GH)、促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸（T₃）、甲状腺素（T₄）、促黄体生成激素(LH)、促卵泡生成激素(FSH)、脱氢表雄酮硫酸酯(DHEA-S)、睾丸酮、雌二醇均无影响。
- （3）胃溃疡或十二指肠溃疡患者服用兰索拉唑 30mg，每日一次，连续 8 周，对胃粘膜壁分泌细胞的分布密度没有影响。

【药理毒理】

1. 作用机制

本药转移到胃粘膜壁细胞的酸分泌细管后，在酸性条件下，转变为活性体结构，此种活性物与分布于该区域的质子泵((H⁺+K⁺)-ATPase)的 SH 基结合，从而抑制该酶的活性，故能抑制胃酸的分泌。

2. 胃酸分泌抑制作用

1) 五肽胃泌素刺激胃酸分泌:

健康成人, 单次口服给药或每日一次兰索拉唑 30mg 口服给药, 连续 7 天, 可明显地抑制由胃泌素引起的酸分泌, 且此作用在给药后能持续 24 小时。

2) 胰岛素刺激引起的酸分泌:

健康成人, 每日一次兰索拉唑 30mg 口服给药, 连续 7 天, 可明显地抑制由胰岛素引起的酸分泌。

3) 夜间的酸分泌:

健康成人, 每日一次兰索拉唑 30mg 口服给药, 连续 7 天, 具有明显地抑制夜间胃酸分泌的作用。

4) 24 小时的酸分泌:

健康成人, 以每日一次兰索拉唑 30mg 口服给药连续 7 天, 通过 24 小时胃液采样试验, 可观察到 24 小时的胃酸分泌明显地受到抑制。

5) 24 小时胃内 pH 值的监测:

健康成人以及十二指肠溃疡患者, 以每日一次兰索拉唑 30mg 口服给药连续 7 天, 24 小时的胃酸分泌皆明显地受到抑制。

6) 24 小时食道下段 pH 值的监测:

反流性食管炎患者, 以每日一次兰索拉唑 30mg 口服给药连续 7 天~9 天, 对胃食管反流现象, 有明显地抑制作用。

【药代动力学】

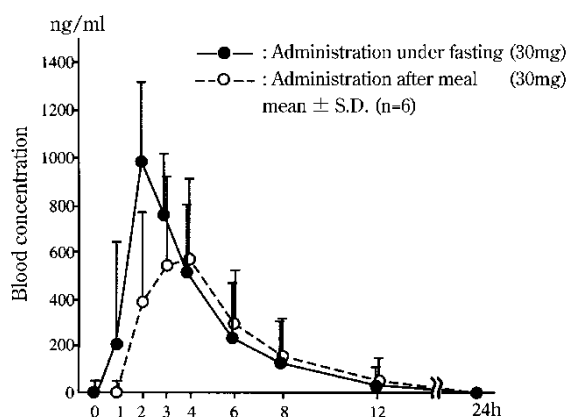
1. 血中浓度

兰索拉唑肠溶胶囊的生物利用度存在个体差异。在一项国外的交叉研究中, 健康成人 (6 名受试者) 在空腹或餐后单次口服 30mg (1 号胶囊) 兰索拉唑后, 以及在其他的健康成人 (6 名受试者) 空腹口服 15mg 兰索拉唑后, 检测到本品在血中基本上未发生改变, 同时也检测到了代谢产物。下图显示了单次口服 30mg 本药物后原形化合物的血药浓度, 提示了个体差异。

剂量	30mg (交叉)		15mg
	空腹	餐后	空腹
给药时间			
T _{max} (h)	2.2 ± 0.4	3.5 ± 0.8	2.2 ± 0.8
C _{max} (ng/ml)	1,038 ± 323	679 ± 359	530 ± 267
T _{1/2} (h)	1.44 ± 0.94	1.60 ± 0.90	1.37 ± 1.09

AUC (ng·h/ml)	3,890 ± 2,484	3,319 ± 2,651	2,183 ± 2,195
---------------	---------------	---------------	---------------

6名受试者的平均值±标准差



另外，来自日本以外地区的研究显示，兰索拉唑与硫糖铝或氢氧化铝凝胶/氢氧化镁同时服用，会降低兰索拉唑的血药浓度。

下表显示了在了一项交叉研究中，强代谢型的成年健康受试者（48例）空腹口服30mg兰索拉唑（3号或1号胶囊）后，原形化合物的药代动力学参数。3号或1号胶囊中制剂的生物等效性已经确定。

剂量	30mg (交叉)	
	No.3	No.1
C _{max} (ng/ml)	907 ± 334	1,022 ± 442
AUC (ng·h/ml)	2,444 ± 1,080	2,475 ± 1,241

48例受试者的平均值±标准差

2.尿中排泄

6例健康成人空腹或餐后一次口服30mg或空腹口服15mg兰索拉唑后，尿中未检测到药物原形，只检出药物代谢产物。服药后24小时尿排泄率为13.1~23.0%。

3.连续用药的药代动力学

6例健康成人每日晨起空腹给与兰索拉唑30mg或15mg，连续7天，观察血药浓度和尿排泄率，本品不会引起体内蓄积。

【贮藏】

密封，在干燥处保存。

【包装】

铝塑泡罩包装（聚氯乙烯固体药用复合硬片及药品包装用铝箔）

7 粒×1 板；7 粒×2 板；14 粒×1 板。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

《中国药典》2020 年版二部

【批准文号】

国药准字 H10980035

【上市许可持有人】

名称：天津武田药品有限公司

注册地址：天津市西青区兴华道 11 号

邮政编码：300385

电话号码：400-069-0980

传真号码：022-23972240

【生产企业】

企业名称：天津武田药品有限公司

生产地址：天津市西青区兴华道 11 号