

千憂解[®] 膠囊 30公絲

60公絲

CYMBALTA[®] CAPSULES 30 mg 60 mg

警語：自殺與抗憂鬱藥物

重鬱症(Major depressive disorder, MDD)和其他**精神障礙**之短期研究，發現小孩、青少年和年輕成人服用抗憂鬱劑相較於**安慰劑**可能增加自殺意念及行為。任何人考慮使用千憂解或其他抗憂鬱劑於小孩、青少年和年輕成人時應評估臨床用藥之風險與效益。短期研究對於大於24歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並無顯示有增加自殺意念或行為之風險，而對於65歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而較服用安慰劑降低自殺之風險。憂鬱症或其他精神障礙疾病，本身即有自殺傾向之風險。無論任何年齡層之患者開始服用抗憂鬱劑時，家人和看護應嚴密監視其臨床病徵惡化、自殺意念或不尋常的行為改變，並隨時與醫師聯絡。Cymbalta 尚未被核准用於治療孩童病患。[參閱警語及注意事項欄 (5.1)，特殊族群用藥欄 (8.4)，病況惡化與自殺風險(17.2)]

1 適應症

重鬱症

1.1 重鬱症

Cymbalta 適用於治療重鬱症(MDD)。[參閱臨床試驗欄(14.1)]

重鬱症表現 (DSM-IV) 是一種明顯且相當持續性的(幾乎每天且持續 2 週)憂鬱或心情沮喪，因而影響日常生活，且應包含下列 9 項症狀中至少 5 項：心情沮喪；對日常生活喪失興趣；體重和/或食慾嚴重改變；失眠或嗜眠；精神運動性的減退或狂躁；過度疲勞；有罪惡感或無用感；思考減慢或不能集中；自殺的想法及意圖。

2 用法用量

Cymbalta 應完整吞服，不可咀嚼、壓碎，亦不可打開膠囊並將膠囊內容物與食物攪和或與液體混合。以上的行為將影響腸膜衣藥丸。不需考慮進食與否。

2.1 起始治療

重鬱症—Cymbalta 的每日建議劑量為 40mg (20mg 一天二次)至 60mg (60mg 一天一次或 30mg 一天二次)。有些病患可能必須以 30mg 一天一次開始治療一個星期，病患可在提高劑量至 60mg 一天一次以前適應藥品。雖然每日劑量 120mg 亦顯示療效，但尚未證實每日劑量大於 60mg 可表現更多的臨床效益。尚未充分評估每日劑量超過 120mg 之安全性。[參閱臨床試驗欄(14.1)]

2.2 維持/繼續/延長治療

重鬱症—般同意重鬱症的急性發作，需數月或更長時間的維持性藥物治療。Cymbalta 投與劑量應為 60mg 一天一次。應定期重新評估病患是否繼續維持治療的需要性，及維持治療應該投與的適當劑量。

2.3 特殊族群劑量

肝功能障礙—不建議任何程度之肝功能障礙的病患使用 Cymbalta。[參閱警語及注意事項欄(5.12)，特殊族群用藥欄(8.9)]

腎功能障礙—不建議末期腎臟疾病病患或嚴重腎功能障礙病患(肌酐酐廓清率< 30 mL/min)使用 Cymbalta。[參閱警語及注意事項欄(5.12)，特殊族群用藥欄(8.10)]

老年病患—不需因病患年齡調整老年人的使用劑量。如同其他藥物，治療老年人時應謹慎小心。當個別調整老年人的服藥劑量時，尤其是調高劑量，應格外小心。[參閱特殊族群用藥欄(8.5)]

懷孕婦女—對懷孕婦女，還沒有足夠且控制良好的臨床研究，因此懷孕期間不應使用 Cymbalta，除非認為治療的可能效益大於對胎兒造成的可能傷害。[參閱特殊族群用藥欄(8.1)]

授乳婦女—因尚未明瞭 duloxetine 對嬰兒的安全性，故不建議於服用 Cymbalta 期間授乳。[參閱特殊族群用藥欄(8.3)]

2.4 Cymbalta 停止治療

Cymbalta 與其他 SSRIs、SNRIs 的停藥相關症狀已被研究報導。可能的話，建議以逐漸調低劑量的方式停止治療，而不要突然停止治療。[參閱警語及注意事項欄(5.6)]

2.5 與單胺氧化酶抑制劑(MAOI)的轉換

停用 MAOI 後至少 14 天，才能開始服用 Cymbalta。此外，停用 Cymbalta 後至少 5 天，才能開始服用 MAOI。[參閱禁忌欄(4.1)，警語及注意事項欄(5.4)]

3 劑型與劑量

Cymbalta 為：

30mg 膠囊為不透明白色和藍色膠囊，膠囊上印有 30mg 及 9543。

60mg 膠囊為不透明綠色和藍色膠囊，膠囊上印有 60mg 及 9542。

4 禁忌

4.1 單胺氧化酶抑制劑 (MAOI)

正在接受 MAOIs 治療的病患不可併用 Cymbalta，因為血清素再吸收抑制劑與 MAOIs 併用有發生嚴重甚至致命藥物交互作用的風險。包括這些藥物交互作用包括體溫過高、僵直、肌陣攣、自律神經不穩定可能伴隨生命現象的快速波動、與心智功能的改變，包括極度激動形成精神錯亂及昏迷。這些反應也曾出現於剛停用血清素再吸收抑制劑，即接著服用 MAOI 的病患。有些病例出現類似抗精神病藥物惡性症候群的症狀。[參閱用法用量欄(2.5)，警語及注意事項欄(5.4)]

4.2 未控制之狹角性青光眼

臨床試驗中，服用 Cymbalta 可能增加散瞳的風險，因此患有未控制之狹角性青光眼的病患應避免服用本藥。[參閱警語及注意事項欄(5.12)]

5 警語及注意事項

5.1 病況惡化與自殺風險

重鬱症病人，包括成人與兒童，無論是否正在接受抗憂鬱症藥物治療，皆可能發生憂鬱症狀惡化和/或出現自殺意圖和行為(自殺行為)或行為異常改變，此風險將持續至病況顯著緩解為止。自殺是憂鬱症及某些其他精神疾病的已知風險，這些疾病本身為自殺風險最強烈的預測因子。「抗憂鬱症藥品可能使某些治療初期病患之憂鬱症狀惡化和發生自殺行為」乃是長久以來的醫療顧慮。

短期安慰劑對照試驗的綜合分析(pooled analyses)中，發現患有重鬱症(Major depressive disorder, MDD)和其他精神障礙的小孩、青少年和年輕成人，服用抗憂鬱劑(SSRIs 和其他藥品)相較於安慰劑可能增加自殺意念及行為。短期研究對於大於 24 歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並無顯示有增加自殺意念或行為之風險，而對於 65 歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而較服用安慰劑降低自殺之風險。

短期安慰劑對照對照試驗的綜合分析，包含以 9 種抗憂鬱劑(SSRIs 和其他藥品)治療患有重鬱症(MDD)、強迫症(OCD, obsessive compulsive disorder)、或其他精神病的孩童和青少年(共 24 個臨床試驗，包含 4400 位病患)。安慰劑對照對照試驗的綜合分析，包含以 11 種抗憂鬱劑治療患有重鬱症(MDD)或其他精神病的成人(共 295 個短期臨床試驗，中位數治療時間為 2 個月，包含 77,000 位以上病患)。不同藥品可能造成自殺的風險各具，但幾乎所有此類藥品皆呈現增加年輕人自殺風險的趨勢。自殺之絕對危險度因治療不同適應症而異，而重鬱症的發生率最高。然而，自殺風險的差異(用藥組相對於安慰劑組)於不同年齡層及不同適應症則相對的穩定。自殺風險的差異(比較用藥組與安慰劑組，每 1,000 位接受治療病患中，發生自殺意念或行為的案例數)列於表一。

表一

年齡範圍	比較用藥組與安慰劑組，每 1,000 位接受治療病患中，發生自殺意念或行為的案例數
	相較於安慰劑組，用藥組之增加案例
<18	增加 14 例
18-24	增加 5 例
	相較於安慰劑組，用藥組之減少案例
25-64	減少 1 例
≥ 65	減少 6 例

孩童的臨床試驗中沒有發生自殺事件。成人的臨床試驗則有發生自殺事件，然而案例數不足以歸納用藥與自殺的關係。尚未研究自殺風險在長期接受治療(例如治療數月之後)後是否會延續，然而，以成人為研究對象，維持憂鬱症療效的安慰劑對照對照試驗有充足資料佐證，接受抗憂鬱劑治療可延遲憂鬱症的復發。

所有接受抗憂鬱劑治療的病患，包含治療任何適應症，應被適當監測與緊密觀察是否發生病況惡化、自殺行為和行為異常改變，尤其是治療初期數月或劑量改變時(包括增加劑量或減低劑量)。

以抗憂鬱症藥品治療成人與兒童之重鬱症及其他適應症時(包括精神性及非精神性疾病)，曾發生下列症狀：焦慮、精神激動、恐慌發作、失眠、易怒、敵意(侵犯性)、衝動、靜坐困難 (精神運動性不安)、輕躁症及躁症。雖然上述症狀的發生與憂鬱症狀惡化和/或出現自殺意圖之間的關聯性未明，仍願慮這些症狀可能為出現自殺行為的前兆。

治療療程改變時應謹慎小心：包括停藥；病患的憂鬱症狀持續惡化；病患出現自殺行為或可能導致憂鬱症狀惡化或出現自殺行為的徵狀，尤其是當這些徵狀屬於嚴重、突然發作，或並非病患原有的症狀。

若決定停止治療，治療劑量應逐漸減少，於可接受的情形下儘快調降劑量，但必須確知突然停藥可能造成戒斷症狀。[參閱用法用量欄(2.4)，警語及注意事項欄(5.6)之 Cymbalta 停止治療]

對於以抗憂鬱症藥品治療重鬱症或其他適應症(包括精神性及非精神性疾病)的病患，應提醒其家人與看護監測病患是否發生下列症狀：不安(agitation)、易怒、行為異常改變、其他上述症狀及自殺意圖或行為，並立即將這些症狀通報醫事人員。這些監控包括家人與看護的每日觀察。應以最小數量處方 Cymbalta，並確認良好之病人管理系統，以降低服藥過量之風險。

雙極性疾患的篩檢—重鬱症發作可能為雙極性疾患之初期徵兆。對於雙極性疾患之病患，一般相信(雖尚未經對照試驗證實)，以抗憂鬱症藥品單獨治療鬱症發作，可能增加混合型/躁症發作的風險。上述任何症狀是否代表疾病的轉換目前仍未知。然而，以抗憂鬱症藥品治療前，應充分篩檢具憂鬱症狀的病患是否有轉變為雙極性疾患的風險。充分篩檢應包含詳細精神疾病病史，包括家族史中之自殺案例、雙極性疾患及憂鬱症。應注意 Cymbalta 尚未核准用於治療雙極性疾患。

5.2 肝毒性

有肝衰竭，有時致死的案例發生於以 Cymbalta 治療的病患中。這些案例報告有肝炎伴隨腹痛、肝腫大及 transaminase 升高超過正常上限二十倍並伴隨有或沒有黃膽，顯示有混合型或肝細胞型的肝損傷。當病患產生黃疸或有證據顯示產生临床上明顯的肝功能障礙，應該停止 Cymbalta 的治療直到確認造成上述疾病的其他因素才可再度使用 Cymbalta。

膽汁淤滯型黃膽伴隨輕微 transaminase 升高的案例也有被報告。其他上市後報告顯示 transaminase、膽紅素與 alkaline phosphatase 升高有發生在慢性肝病或肝硬化患者。

Cymbalta 增加血清 transaminase 濃度升高的風險。Cymbalta 治療組中有 0.3% (82/27,229) 的病患因肝臟 transaminase 升高而停

藥。這些病患中，測得 transaminase 升高的中位時間約為 2 個月。於治療所有適應症的安慰劑對照試驗中，ALT (ananine transaminase)升高超過正常上限值 3 倍的比例，於 Cymbalta 治療組為 1.1% (85/7,632)，於安慰劑組為 0.2% (13/5,578)。安慰劑對照對照試驗中，依固定劑量給藥，分別觀察 ALT 和 AST 升高超過正常上限值 3 倍與升高超過正常上限值 5 倍，發現 ALT 與 AST 升高與劑量有關。。

由於 Cymbalta 與酒精交互作用可能造成肝傷害或者 duloxetine 會使先前存在的肝疾惡化，通常 duloxetine 不用於治療大量酒精使用的病患或慢性肝病患者。

5.3 姿勢性低血壓及暈厥

曾有病患服用 duloxetine 治療劑量發生姿勢性低血壓及暈厥的報告。暈厥及姿勢性低血壓較常發生於治療的第一週，但也可能發生於接受 duloxetine 治療的任何時間，尤其是調高劑量以後。併用會誘導姿勢性低血壓的藥物(如降血壓藥)或 CYP1A2 抑制劑[參閱藥物交互作用欄(7.1)]的病患，及服用 duloxetine 每日劑量超過 60mg 的病患，發生血壓降低的風險可能較高。對於曾在接受 duloxetine 治療時發生姿勢性低血壓及/或暈厥症狀的病患，在停止 duloxetine 治療時應謹慎小心。

5.4 血清素症候群(serotonin syndrome)或類抗精神病藥物惡性症候群反應(Neuroleptic Malignant Syndrome(NMS)-like Reaction)

接受 SNRIs 及 SSRIs (包含 Cymbalta)治療時，特別是當併用血清素作用劑(serotonergic agents) (包含 triptans)及會降低血清素代謝的藥物(包含 MAOIs)或抗精神病藥物及其他多巴胺拮抗劑，可能發生危及生命的血清素症候群或類似抗精神病藥物惡性症候群反應(NMS-like reactions)。血清素症候群的徵狀可能包括：精神狀態改變(如躁動、幻覺、昏迷)、自律神經失調(如心跳過速、血壓不穩、體溫過高)、神經肌肉異常(如過度反射、不協調)及/或胃腸徵狀(如噁心、嘔吐、腹瀉)。血清素症候群，在其最嚴重的情況下可以很類似抗精神病藥物惡性症候群(包含高熱、肌肉僵硬、自主神經不穩定伴隨生命跡象的快速波動及精神狀態改變)。當病人產生緊急血清素症候群或類似抗精神病藥物惡性症候群徵兆時，應該監測病人狀況。

禁止併用 Cymbalta 及 MAOIs 治療憂鬱症。[參閱禁忌欄(4.1)]

若臨床需要併用 Cymbalta 與 5-hydroxytryptamine 受體作用劑(triptan)，則應小心謹慎觀察病患的狀況，特別是治療初期及劑量增加時[參閱藥物交互作用欄(7.15)]。

不建議併用 Cymbalta 及血清素前驅物(如 tryptophan) [參閱藥物交互作用欄(7.14)]。

如果上述情況發生，duloxetine 和血清素作用劑或多巴胺拮抗劑(包括抗精神病藥物)之併用治療應該要立刻停止，而且應該立即給予支持性症狀治療。

5.5 異常出血

SSRIs 及 SNRIs，包含 duloxetine，可能增加出血的風險。病患併用 duloxetine 及 aspirin、NSAIDs、warfarin 或其他抗凝血的藥物，可能增加此風險。通報案例及流病學(病例對照與隊列設計 case-control and cohort design)試驗顯示使用會影響血清素再吸收之藥物與發生腸胃道出血有關。與使用 SSRIs 及 SNRIs 有關的出血反應包括瘀血、血腫、鼻出血、點狀出血至危及生命的出血。

病患併用 duloxetine 及 NSAIDs、aspirin 或其他會影響凝血的藥物時，應特別注意有關出血的風險。

5.6 停止 Cymbalta 的治療

服用 duloxetine 病患之戒斷症狀已被系統性的評估。於安慰劑對照對照的臨床試驗中突然停藥或以劑量逐漸減少的方式停藥，發生以下症狀：頭暈、噁心、頭痛、疲勞、皮膚異常感覺、嘔吐、易怒、惡夢、失眠、腹瀉、焦慮、多汗、眩暈。這些症狀之發生率大於或等於 1%，且 duloxetine 治療組之發生率明顯高於安慰劑組。

其他 SSRIs 與 SNRIs(血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑)的上市後不良反應報告顯示，藥物停止治療後，尤其是突然停止治療，將可能產生以下不良反應： 不愉快感、易怒、精神激動、頭昏、知覺障礙 (皮膚感覺異常如觸電感覺)、焦慮、混淆、頭痛、昏迷、情緒不穩、失眠、輕躁、耳鳴、癲癇發作。雖然這些不良反應通常都是自限性(self-limiting)的，但有些為嚴重不良反應。停止 Cymbalta 治療後，病患應被監測是否發生上述症狀。可能的話，建議以逐漸調低劑量的方式停止治療，而不要突然停止治療。若調低劑量的過程中或停止治療後，發生難以耐受的症狀，可考慮重新投與原本之處方劑量。再由醫師以更緩慢的速度逐漸調低劑量。[參閱用法用量欄(2.4)]

5.7 誘發躁症/輕躁症

在治療重鬱症的安慰劑對照對照試驗中，發生躁症/輕躁症的比例，於 Cymbalta 治療組為 0.1% (2/2,489)，於安慰劑組為 0.1% (1/1,625)。在治療糖尿病週邊神經痛、廣泛性焦慮疾患或纖維肌痛症候群的安慰劑對照對照試驗中，未發現誘發躁症或輕躁症的案例。報告指出，部分患有情感性疾病的病患，曾因服用其他已上市治療重鬱症的藥物，而發生躁症/輕躁症。如同其他藥物，Cymbalta 應小心使用於有躁症病史的病患。

5.8 癲癇發作

Duloxetine 尚未對有癲癇發作病史的病患進行系統性的評估。這些病患也排除參與臨床試驗。癲癇/抽搐發作的比例，於 Duloxetine 治療組為 0.03% (3/9,445)，於安慰劑組為 0.01% (1/6,770)。Cymbalta 應小心使用於有癲癇發作病史的病患。

5.9 對血壓的影響

在所有適應症的臨床試驗中，與安慰劑相較，duloxetine 治療組平均增高收縮壓 2.1 mmHg，平均增高舒張壓 2.3 mmHg。持續(連續三次看診)血壓升高的頻率無顯著差異。一個臨床藥理試驗研究 duloxetine 於不同情形下的作用，包括快速調高劑量至超高劑量對血壓的影響，結果證實服用 200mg 一天二次造成平躺時血壓上升。服用最高劑量 200mg 一天二次，在服藥後 12 小時，脈搏速率平均增加 5.0-6.8 下，血壓平均增加 4.7-6.8 mmHg (收縮壓)及 4.5-7 mmHg (舒張壓)。

治療前應測量血壓，治療期間亦應定期測量血壓。[參閱不良反應欄(6.6)]

5.10 临床上重要的藥物交互作用

CYP1A2 與 CYP2D6 負責 duloxetine 的代謝

其他藥物影響 Cymbalta 的可能性

CYP1A2 抑制劑—應避免併用 duloxetine 與 CYP1A2 抑制劑。[參閱藥物作用欄(7.1)]

CYP2D6 抑制劑—因為 CYP2D6 參與 duloxetine 的代謝，併用 duloxetine 與 CYP2D6 抑制劑推測會造成，且已曾發生，duloxetine 血中濃度升高(平均約 60%)。[參閱藥物作用欄(7.2)]

Cymbalta 可能影響其他藥物

經由 CYP2D6 代謝的藥物—併用 Cymbalta 與經由 CYP2D6 廣泛代謝且治療指數(Therapeutic Index)小的藥物時，包含某些抗憂鬱劑(三環抗憂鬱劑 [TCAs (Tri-Cyclic Antidepressants)]如 nortriptyline、amitriptyline、imipramine)，phenothiazines 及 Type 1C 抗心律不整藥(propafenone、flecainide)，需謹慎小心地處理。Cymbalta 與 TCA 併服時，應監測 TCA 的血中濃度並降低 TCA 的投與劑量。由於 thioridazine 血中濃度升高可能造成嚴重的心室性心律不整與猝死，故 Cymbalta 不可與 thioridazine 併服。[參閱藥物作用欄(7.9)]

其他临床上重要的藥物交互作用

酒精—Cymbalta 併用大量酒精可能造成嚴重肝臟傷害。因此，不建議大量飲用酒精的病患服用 Cymbalta。[參閱警語及注意事項欄(5.2)，藥物交互作用欄(7.16)]

中樞神經作用藥物—因 Cymbalta 主要作用於中樞神經，當 Cymbalta 併用或替代其他中樞神經作用藥物(包括作用機轉相似的藥物)，應謹慎小心。[參閱警語及注意事項欄(5.10)，藥物交互作用欄(7.17)]

5.11 低血鈉症

SSRIs 及 SNRIs，包含 Cymbalta，可能引起低血鈉症。在許多案例中，低血鈉症的發生乃為抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)的症狀。有一些案例的血中鈉離子濃度低於 110 mmol/L，這症狀於 Cymbalta 停藥後恢復正常。老年病患服用 SSRIs 及 SNRIs 發生低血鈉症的風險較大。服用利尿劑的病患或體液流失的病患亦為高危險群 [參閱特殊族群用藥欄(8.5)]。對於有全身性低血鈉症徵狀的病患，應考慮停用 Cymbalta，並給予適當的治療。低血鈉症的症狀和徵兆包括頭痛、不易專心、記憶衰退、混淆、虛弱及行走不穩並可能因此而跌倒。更嚴重且或急性的案例可能發生幻覺、昏倒、癲癇發作、昏迷、呼吸中止及死亡。

5.12 治療伴有其他疾病的病患

Cymbalta 用於治療伴有其他疾病病患的臨床經驗有限。胃蠕動改變對 Cymbalta 腸膜衣藥丸的安定性的影響未知。在極酸環境下，Cymbalta 將不受腸膜衣保護，可能水解為 naphthol。當投與 Cymbalta 於胃排空速度慢的病患時應謹慎小心。(例如:某些糖尿病患者)

Cymbalta 治療有心肌梗塞或不穩定冠狀動脈疾病病史病患的療效尚未經系統性評估。於 Cymbalta 上市前研究中，上述診斷的病患通常被排除參與臨床試驗。

肝功能障礙—不建議 Cymbalta 用於治療肝功能障礙的病患。[參閱用法用量欄(2.3)，警語及注意事項欄(5.2)，特殊族群用藥欄(8.9)]

嚴重腎功能障礙—不建議 Cymbalta 用於治療患有末期腎臟疾病 (End-stage renal disease)或嚴重腎功能不全(肌酐酐廓清率< 30 mL/min)的病患。Duloxetine 治療末期腎疾患 ESRD (需透析)病患時，duloxetine，特別是其代謝物的血中濃度會升高。(參閱臨床藥理與用法用量欄)

Duloxetine 治療肝功能障礙病患時，duloxetine 的全身暴露量亦明顯增加，故不建議 Cymbalta 用於這些病患。[參閱用法用量欄(2.3)，特殊族群用藥欄(8.10)]

病情受控制之狹角性青光眼—臨床試驗中，服用 Cymbalta 可能增加散瞳的風險，因此病情受控制之狹角性青光眼的病患應小心謹慎地服用本藥。[參閱禁忌欄(4.2)]

糖尿病患之血糖控制—於糖尿病週邊神經痛臨床試驗觀察到，某些糖尿病病患接受 Cymbalta 治療後血糖控制較差。在以 Cymbalta 控制糖尿病週邊神經痛變引起神經痛的三個臨床試驗中，病人平均糖尿病病程約 12 年，平均空腹血糖基值為 176 mg/dL，平均糖化血色素 A1c (HbA1c)基值為 7.8%。於 12 週愈性期治療的試驗中，與安慰劑組相較，Cymbalta 治療組的平均空腹血糖值些微增加。於長達 52 週的延長試驗中，Cymbalta 治療組的平均空腹血糖值增加 12 mg/dL，一般照護組則降低 11.5 mg/dL。Cymbalta 治療組的 HbA1c 增加 0.5%，一般照護組則增加 0.2%。

5.13 泌尿道緩及尿滯留

Cymbalta 為會影響尿道阻張力(urethral resistance)的藥物種類。若病患服用 Cymbalta 期間發生尿道遲緩的徵狀，須考慮此徵狀與藥物治療相關的可能性。上市後經驗中，曾有尿滯留的案例報告。部份尿滯留案例與服用 duloxetine 有關，需要住院治療和/或使用尿管。

5.14 實驗室檢查

沒有建議特別做實驗室檢查。

6.副作用

6.1 臨床試驗資料來源

下列資料為 duloxetine 用於安慰劑對照安慰劑對照臨床試驗之結果，包含治療重鬱症(N=2327)、治療糖尿病週邊神經痛(N=568)及治療廣泛性焦慮症(N=668)。參與試驗之病患年齡為 17-89 歲。於重鬱症、糖尿病週邊神經痛及廣泛性焦慮症臨床試驗中，女性病患分別佔 64.8%、38.7%及 64.7%；白種人分別佔 85.5%、77.6%及 84.6%。大部份病患服用劑量為每天 60-120mg。列出的不良反應發生頻率表示病人發生該項不良反應(至少一次且與治療相關)的百分比。被定義為與治療相關的不良反應為接受治療後第一次發生的反應，或接受治療後，相較於基期評估，徵狀惡化的反應。試驗期間，通報的不良反應不一定為治療所引起，不良反應發生頻率也未反映出臨床試驗醫師因關係的判斷。

由於臨床試驗執行時會有廣泛的變異因素，藥物於臨床試驗中觀察到的不良反應發生率無法直接與其他藥物於臨床試驗中觀察到的不良反應發生率相比較，且可能也不會反映實際醫療使用時觀察到的發生率。

6.2 安慰劑對照試驗中，因不良反應而中斷治療

重鬱症—重鬱症安慰劑對照試驗中，約 9% (209/2327)duloxetine 治療組的病患因不良反應中斷治療，相較於安慰劑組為 4.7% (68/1460)。噁心(duloxetine 組 1.3%；安慰劑組 0.5%)是唯一一個被通報為造成治療中斷且為與藥物相關的常見不良反應(即至少 1%的 duloxetine 組病患停止治療，且比例至少為安慰劑組的 2 倍)。

6.3 安慰劑對照試驗中，Duloxetine 組病患的不良反應發生率 5%以上且至少為安慰劑組的 2 倍

所有核准適應症之臨床試驗的綜合分析—接受 Cymbalta 治療的病患中，最常見的不良反應(發生率為 5%以上及至少安慰劑組的二倍)為噁心、口乾、嗜睡、便秘、食慾降低、多汗。除了上列的不良反應外，在 DPNP 的試驗中還包括頭暈及無力的不良反應。

6.4 安慰劑對照試驗中，Duloxetine 組病患的不良反應發生率 5%以上

表二明列已核准適應症之安慰劑對照試驗綜合分析中，與治療相關的不良反應發生率，接受 duloxetine 治療病患的發生率為 5%以上，且發生率大於安慰劑組。

表二、已核准適應症之安慰劑對照試驗綜合分析中，與治療相關的不良反應，發生率 5%以上

不良反應	不良反應發生率	
	Cymbalta (N=4843)	安慰劑 (N=3048)
噁心	25	9
頭痛	16	15
口乾	14	6
疲勞 ^b	11	6
失眠 ^{a,c}	11	7
頭暈	11	6
嗜睡 ^{a,d}	11	3
便秘 ^a	11	4
下痢	10	7
食慾降低 ^{a,e}	8	2
多汗	7	2

^a於固定劑量試驗中，這些不良反應具顯著劑量相關性。不包含發生於沒有安慰劑導入期或無劑量調整的三個重鬱症臨床試驗。^b包含無力。^c包含中度失眠、早晨易醒、入睡困難。^d包含睡眠過多及鎮靜。^e包含厭食症。

6.5 安慰劑對照試驗中，Duloxetine 組病患的不良反應發生率 2%以上

彙整重鬱症與廣泛性焦慮疾患臨床試驗—表三明列重鬱症或廣泛性焦慮疾患安慰劑對照試驗中，與治療相關的不良反應發生率，接受 duloxetine 治療病患的發生率為 2%以上，且發生率大於安慰劑組。

表三、重鬱症及廣泛性焦慮疾患安慰劑對照試驗中，與治療相關的不良反應，發生率 2%以上

系統器官分類 / 不良反應	不良反應發生率	
	Cymbalta (N=2995)	安慰劑 (N=1955)
心臟疾病 心悸	2	2
眼睛疾病 視力模糊	3	2
消化道疾病 噁心 口乾 下痢 便秘 ^a 腹痛 ^b 嘔吐	25 15 10 10 4 5	9 6 7 4 4 2
一般疾病與投藥部位情況 疲勞 ^c	10	6
調查報告 體重減輕 ^a	2	<1
代謝與營養疾病 食慾降低 ^d	7	2
神經系統疾病 頭暈 嗜睡 ^d 顫抖	10 10 3	6 4 <1
精神性疾 失眠 ^e 激動 ^f 焦慮 性慾降低 ^h 高潮障礙 ⁱ 異常的夢 ^j	10 5 3 4 3 2	6 3 2 1 <1 1
生殖系統與乳房疾病 勃起障礙 ^k 射精延遲 ^{a,k} 射精障礙 ^{k,l}	5 3 2	1 <1 <1
呼吸、胸腔與縱膈疾病 打呵欠	2	<1
皮膚與皮下組織疾患 多汗	6	2
血管疾病 熱紅潮	2	<1

^a於固定劑量試驗中，這些不良反應具顯著劑量相關性。不包含沒有安慰劑導入期或無劑量調整的三個重鬱症臨床試驗。^b包含上腹部疼痛、下腹部疼痛、腹脹、腹部不適及消化道疼痛。^c包含無力。^d包含厭食症。^e包含睡眠過多及鎮靜。^f包含中度失眠、早晨易醒、入睡困難。^g包含神經質、緊張，浮躁，緊繃及精神運動性激動。^h性冷感。ⁱ包含性高潮缺乏。^j包含惡夢。^k僅男性病患。^l包含射精失敗或射精功能障礙。

6.6 對於男性與女性性功能的影响

性慾、性功能表現與性滿意度的改變常為精神性疾病或糖尿病的表現形式之一，這些改變也可能是藥物治療引起。關於性功能不良反應，自發性的報告的數量可能較真實發生的數量為少，所以 4 個重鬱症安慰劑對照試驗皆預先使用 ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) 為評量標準。ASEX 為已驗證的評量方法，用以鑑別性功能不良反應。這些臨床試驗中，以 ASEX 總分評估性功能障礙，相較於服用安慰劑病患，服用 Cymbalta 病患有較明顯的性功能障礙，如表四所示。性別分析顯示，這項差異僅發生於男性。相較於以安慰劑治療的男性，以 Cymbalta 治療的男性較難達到性高潮(ASEX 第 4 項)。以 ASEX 總分做為評量標準，Cymbalta 治療的女性的性功能障礙，沒有多於安慰劑治療的女性。憂鬱症病患常發生性功能障礙，而負數表示性功能障礙，相較於基期，獲得改善。醫師應定期詢問病患是否發生性功能不良反應。

表四、重鬱症安慰劑對照試驗中，依性別列出 ASEX 總分的平均變化

	男性病患 ^a		女性病患 ^a	
	Cymbalta (N=175)	安慰劑 (N=83)	Cymbalta (N=241)	安慰劑 (N=126)
ASEX 總分(第 1-5 項)	0.56 ^b	-1.07	-1.15	-1.07
第 1 項 — 性衝動	-0.07	-0.12	-0.32	-0.24
第 2 項 — 性慾激發	0.01	-0.26	-0.21	-0.18
第 3 項 — 勃起能力 (男性) 潤滑功能 (女性)	0.03	-0.25	-0.17	-0.18
第 4 項 — 達性高潮之容易度	0.40 ^c	-0.24	-0.09	-0.13
第 5 項 — 性高潮滿意度	0.09	-0.13	-0.11	-0.17

^a n=完成 ASEX 分數記錄之病患人數。

^b 與安慰劑相比 p=0.013。

^c 與安慰劑相比 p<0.001。

6.7 生命跡象變化

在所有適應症的臨床試驗中，與安慰劑組相較，duloxetine 治療組造成血壓升高，收縮壓平均升高 2.1 mmHg，舒張壓平均升高 2.3 mmHg。持續性的(連續三次看診)血壓升高的頻率，於治療組與對照組沒有顯著差異。[參閱警語及注意事項欄(5.3, 5.9)] 在為期 13 週安慰劑對照試驗中，與安慰劑組相較，duloxetine 治療組造成心跳些微增快約每分鐘 3 下。

6.8 體重變化

安慰劑對照臨床試驗中，服用 Cymbalta 達 10 週的重鬱症與廣泛性焦慮疾患病患，體重平均減輕約 0.5 公斤，服用安慰劑的病患，體重平均增加約 0.2 公斤。糖尿病週邊神經病變安慰劑對照臨床試驗中，服用 Cymbalta 長達 13 週的病患，體重平均減輕約 1.1 公斤，相較於服用安慰劑的病患，體重平均增加約 0.2 公斤。纖維肌痛症候群安慰劑對照臨床試驗中，服用 Cymbalta

長達 26 週的病患，體重平均減輕約 0.4 公斤，服用安慰劑的病患，體重平均增加約 0.3 公斤。在一個非對照之長期(60 週)纖維肌痛症候群的試驗中，服用 duloxetine 的病患平均體重增加 0.7 公斤。

6.9 實驗室檢查值變化

Cymbalta 的安慰劑對照臨床試驗顯示，Cymbalta 治療與 ALT、AST、CPK 及 alkaline phosphatase 平均值些微升高有關；與安慰劑組比較，Cymbalta 治療組有發現不常見、中度、暫時、異常的實驗室檢查值。[參閱警語及注意事項欄(5.2)]

6.10 心電圖變化

於為期 13 週的臨床試驗中，收集 duloxetine 治療組病患及安慰劑組病患的心電圖。發現 duloxetine 治療組病患與安慰劑組病患的 QTc、QT、PR 及 QRS 區間皆無臨床上顯著差異。發生臨床上有意義的 QTcF 上升的情況在安慰劑組及 duloxetine 組亦無差異。在一個 positive-control 試驗中，健康受試者服用 duloxetine 達 200mg 一天二次，並無發現校正後的 QT 區間延長。

6.11 Duloxetine 於上市前及上市後臨床試驗評估中發生的其他不良反應

以下所列為臨床試驗中病患接受 duloxetine 治療後出現的治療相關不良反應。在所有適應症的臨床試驗中，共 27,229 位病患接受 duloxetine 治療。這些病患中，有 29%(7,886)位病患服用 duloxetine 至少 6 個月，有 13.3%(3,614)位病患服用 duloxetine 至少 1 年。下列五種情形的不良反應將不列於此段落：(1)已列於此仿單中的表格或其他部份；(2)與用藥的關係微乎其微；(3)普遍的不良反應以致於不足以提供訊息；(4)不認為會造成臨床上顯著的影響；(5)發生率與安慰劑組相同或更少。

不良反應依身體系統分類，發生率定義如下：常見的不良反應為每 100 名病患至少有 1 名發生；不常見的不良反應為發生率 1/100-1/1000；罕見的不良反應為發生率小於 1/1000。

心臟疾患 — 常見：心悸；不常見：心肌梗塞、心搏過速

耳與內耳疾患 — 常見：眩暈；不常見：耳痛、耳鳴。

內分泌疾患 — 不常見：甲狀腺功能不足。

眼部疾患 — 常見：視力模糊；不常見：雙重影像、視覺障礙

消化系統疾患 — 常見：胃腸脹氣；不常見：打嗝、胃炎、口臭、口炎；罕見：胃潰瘍、血便、黑便。

一般疾病與投藥部位情況 — 常見：寒顫/寒冷；不常見：感覺異常、冷/熱感覺、不適及口渴；罕見：步履不穩。

感染 — 不常見：腸胃炎、喉炎。

調查報告 — 常見：體重增加；不常見：血中膽固醇增加。

代謝與營養疾患 — 不常見：脫水、高脂血症；罕見：血脂異常。

肌肉骨骼與結締組織疾患 — 常見：骨骼肌疼痛；不常見：肌肉緊張及肌肉抽動。

神經系統疾患 — 常見：味覺障礙、昏睡、感覺異常/感覺麻痺。不常見：注意力不集中、運動困難、肌陣攣、睡眠品質不良；罕見：口齒不清。

精神性疾患 — 常見：異常的夢、睡眠疾患；不常見：冷漠、磨牙、方向感障礙/精神混亂、易怒、心情不定、自殺企圖；罕見：自殺死亡。

腎臟及泌尿系統疾患 — 不常見：排尿困難、頻尿與尿急、夜尿、尿味異常。

生殖系統與乳房疾患 — 常見：性冷感/性高潮異常；不常見：更年期症候、性功能障礙。

呼吸、胸腔與縱膈疾患 — 常見：哈欠；不常見：咽喉緊繃。

皮膚與皮下組織疾患 — 不常見：冒冷汗、接觸性皮膚炎、紅斑、容易瘀傷、夜汗、光敏感反應；罕見：瘀血。

血管疾患 — 常見：熱潮紅；不常見：潮紅、姿勢性低血壓、週邊冰冷。

6.12 上市後自發性不良反應報告

下列為 Cymbalta 核准上市後發生的不良反應。這些不良反應是由不特定人數的群體自發性的回報，因此這些資料無法確實估計發生的頻率，或建立與用藥的因果關係。

上市後不良反應報告暫時認為與 duloxetine 治療有關，且於此仿單尚未被提及者包括：過敏性反應、具侵犯性且易怒(尤其是治療初期或停藥後)，血管神經性水腫、多形性紅斑、錐體外症狀、青光眼、婦科出血、幻覺、高血糖、過敏、高血壓危象、肌肉痙攣、紅疹、腿部躁動症(restless legs syndrome)、停藥後癲癇發作、上心室性心律不整、耳鳴(發生於治療後)、牙關緊閉(trismus)及蕁麻疹。

曾有 duloxetine 引起嚴重皮膚不良反應的報告，包括史蒂芬-強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome)，發生此情形需停藥且/或住院治療。

7 藥物交互作用

CYP1A2 與 CYP2D6 負責 duloxetine 的代謝

7.1 CYP1A2 抑制劑

男性受試者(14 位)併服 duloxetine 60mg 與 CYP1A2 抑制劑 fluvoxamine 100mg，duloxetine 全身暴露量(AUC)增加約 6 倍，最高血中濃度(C_{max})增加約 2.5 倍，duloxetine 半衰期(t_{1/2})增加約 3 倍。其他抑制 CYP1A2 代謝活性的藥物包括 cimetidine 與 quinolone 類抗生素，如 ciprofloxacin 與 enoxacin。[參閱警語及注意事項欄(5.10)]

7.2 CYP2D6 抑制劑

併用 duloxetine (40mg 一天一次)與 paroxetine (20mg 一天一次)會增加 duloxetine AUC 約 60% 且推測 paroxetine 劑量愈高，抑制作用愈明顯。類似的作用可能發生於與其他強效 CYP2D6 抑制劑併用(如 fluoxetine，quinidine)。[參閱警語及注意事項欄(5.10)]

7.3 同時抑制 CYP1A2 及 CYP2D6 的情形

14 位 CYP2D6 代謝功能不足的受試者，併服 duloxetine 40mg 一天二次與強效 CYP1A2 抑制劑 fluvoxamine 100mg，發現 duloxetine 之全身暴露量(AUC)與最高血中濃度(C_{max})皆增加 6 倍。

7.4 影響止血反應的藥物(如 NSAIDs、Aspirin 及 Warfarin)

血小板釋出血清素為止血反應的重要因子。流病學(病例對照與隊列設計 case-control and cohort design)試驗顯示，使用會影響血清素再吸收之精神科藥物與發生上腸胃道出血有關。這些研究亦顯示併用 NSAID 或 aspirin 可能增加出血反應的風險。已有報導顯示 SSRIs 或 SNRIs 併用 warfarin 會改變凝血反應，包括增加出血反應。正在接受 warfarin 治療的病患，當開始服用 duloxetine 或即將停用 duloxetine 時，應小心謹慎監測其狀況。[參閱警語及注意事項欄(5.5)]

7.5 Lorazepam

Duloxetine (60mg，每 12 小時服藥一次) 與 lorazepam (2mg，每 12 小時服藥一次)達穩定狀態下，duloxetine 之藥動參數不受併用影響。

7.6 Temazepam

Duloxetine (20mg，睡前使用) 與 temazepam (30mg，睡前使用)達穩定狀態下，duloxetine 之藥動參數不受併用影響。

7.7 影響胃酸的藥物

Cymbalta 具有腸膜衣，可以抵抗崩解，直到到達胃腸環境 PH 值大於 5.5 的部位。在極酸的環境下，沒有腸膜衣保護的 Cymbalta，可能會水解為 naphthol。胃排空較慢的病患(例如:某些糖尿病患)服用 Cymbalta 應謹慎小心。使胃腸 PH 值增加的藥物，可能也會使 Cymbalta 提早釋出。然而，併服 40mg duloxetine 與鋁鎂制酸劑(51mEq)或 famotidine，對 Cymbalta 吸收的速度與程度無顯著影響，併服氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors)是否會影響 Cymbalta 的吸收，目前仍未知。[參閱警語及注意事項欄(5.12)]。

7.8 經由 CYP1A2 代謝的藥物

體外藥物交互作用試驗證實，duloxetine 不會誘導 CYP1A2 的活性。因此，雖然尚未進行相關的臨床試驗，可推估 duloxetine 也不會增加 CYP1A2 受質（例如 theophylline 及 caffeine）的代謝。體外試驗顯示 duloxetine 為 CYP1A2 同質酶的抑制劑，於二個臨床試驗中發現，併服 duloxetine 60mg 一天二次與 theophylline 後，theophylline 的全身暴露量(AUC)平均(90%信賴區間)增加 7% (1%-15%)及 20% (13-27%)。

7.9 經由 CYP2D6 代謝的藥物

Duloxetine 為 CYP2D6 的中效抑制劑。當 duloxetine (60mg 一天二次)與 CYP2D6 受質 desipramine 50mg 單一劑量併用，desipramine 之 AUC 增加三倍[參閱警語及注意事項欄(5.10)]。

7.10 經由 CYP2C9 代謝的藥物

體外試驗結果顯示 duloxetine 不會抑制 CYP2C9 酵素的活性。因此，雖然尚未進行相關的臨床試驗，可推估 duloxetine 不會抑制 CYP2C9 受質的代謝。

7.11 經由 CYP3A 代謝的藥物

體外試驗結果顯示 duloxetine 不會抑制或誘導 CYP3A 酵素的活性。因此，雖然尚未進行相關的臨床試驗，可推估 duloxetine 不會增加或減緩 CYP3A 受質（例如口服避孕藥及其他固醇類藥物）的代謝。

7.12 經由 CYP2C19 代謝的藥物

體外試驗結果顯示達治療濃度的 duloxetine 不會抑制 CYP2C19 酵素的活性。因此，雖然尚未進行相關的臨床試驗，可推估 duloxetine 不會抑制 CYP2C19 受質的代謝。

7.13 單胺氧化酶抑制劑

[參閱用法用量欄(2.5)，禁忌欄(4.1)與警語及注意事項欄(5.4)]

7.14 血清素作用劑

考量 SNRIs 及 SSRIs (包含 Cymbalta)的作用機轉及可能發生血清素症候群的風險，併用 Cymbalta 及其他可能影響血清素神經傳導系統的藥物時，應謹慎小心，如 triptans、linezolid (抗生素，為可逆性非選擇性 MAOI)、鋰、tramadol 或貫葉連翹(St. John's Wort)。不建議併用 Cymbalta 及其他 SSRIs、SNRIs、或 tryptophan [參閱警語及注意事項欄(5.4)]。

7.15 Triptans

上市後不良反應報告中，併用 SSRI 及 triptan 發生血清素症候群的案例罕有被通報。若臨床需要併用 Cymbalta 及 triptan，特別在治療初期及劑量增加時，應小心謹慎觀察病患的狀況[參閱警語及注意事項欄(5.4)]。

7.16 酒精

Cymbalta 與酒精間隔數小時投與，二者的最高血漿濃度仍可能同時發生，然而 Cymbalta 不會加劇酒精對心智及行動能力造成的傷害。

Cymbalta 的臨床資料中，曾有三名服用 Cymbalta 的病患發生肝損害(藉由 ALT 與總膽紅素上升診斷)，伴隨肝阻塞。治療期間，這三名病患皆大量飲用酒精，可能是造成異常的原因。[參閱警語及注意事項欄(5.2, 5.10)]

7.17 中樞神經作用藥物

[參閱警語及注意事項欄(5.10)]

7.18 高血漿蛋白結合藥物

由於 duloxetine 為高血漿蛋白結合藥物，若已服用其他高蛋白結合藥物的病患再使用 Cymbalta，可能會增加其他藥物的血漿濃度，因而造成不良反應。

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

畸胎反應，懷孕分級 C—動物生殖試驗顯示，duloxetine 對胚胎/胎兒及其出生後的發展具不良影響。

大鼠與兔懷孕期間(器官形成期)服用 duloxetine 劑量達 45mg/kg/day (於大鼠，為人體最高建議劑量(the maximum recommended human dose, MRHD)的 7 倍 [60mg/day])，亦為人體劑量 120mg/day 的 4 倍，以 mg/m² 為計量基礎；於兔，為 MRHD 的 15 倍，亦為人體劑量 120mg/day 的 7 倍，以 mg/m² 為計量基礎)，沒有致畸胎性的報告。然而，投與上述劑量造成胎兒體重減輕，不影響胎兒體重的劑量為 10mg/kg (於大鼠，為 MRHD 的 2 倍，亦為人體劑量 120mg/day 的近 1 倍，以 mg/m² 為計量基礎；

於兔，為MRHD的3倍，亦為人體劑量120mg/day的2倍，以mg/m²為計量基礎）。

大鼠懷孕與授乳期間，口服投與duloxetine 劑量30mg/kg/day (為MRHD的5倍，亦為人體劑量120mg/day的2倍，以mg/m²為計量基礎)，發現幼鼠存活率(出生後第一天的存活率)與幼鼠體重(出生時及授乳期間的體重)皆降低，對幼鼠不造成影響的劑量為10mg/kg。此外，投與duloxetine 劑量30mg/kg/day於母鼠，其幼鼠也出現反應性增加的行為，包括對噪音驚嚇的反應增加、移動習慣的降低。母鼠暴露於Duloxetine，其對幼鼠斷乳後的成長與生殖能力未造成不良影響。

尚未以懷孕婦女進行適當且控制良好的試驗。因此，只有在可能治療效益大於可能對胎兒造成的傷害時，才能於懷孕期間服用duloxetine。

無胎反應—於妊娠第三期以後接觸SSRIs或SNRIs的嬰兒會發生併發症，因而需要延長住院時間、呼吸支持與管灌餵食。這些併發症可能於分娩後立即發生。臨床試驗曾發生：呼吸窘迫、發紺、窒息、癲癇發作、體溫不穩定、餵食困難、嘔吐、低血糖、肌張力不足、肌張力過高、肌肉過度反射、顫抖、緊張不安、易怒、持續哭泣。這些徵狀可能為SSRIs或SNRIs的直接毒性，也可能為藥物戒斷症狀。必須注意的是，某些案例的臨床反應與血清素血症候群相同。[參閱警語及注意事項欄(5.4)]以Cymbalta治療妊娠第三期懷孕婦女，醫師應謹慎考慮治療效益與可能的風險。醫生可以考慮逐漸降低劑量於妊娠第三期懷孕婦女[參閱用法用量欄(2.3)]

8.2 分娩

Duloxetine 對人體分娩的影響未知。只有在可能治療效益大於可能對胎兒造成的傷害時，才能於分娩期間服用 duloxetine。

8.3 授乳婦女

Duloxetine 可分泌至授乳婦女的乳汁中。預估嬰兒每日之接受量(mg/kg)約為母親劑量的0.14%。因尚未明瞭 duloxetine 對嬰兒的安全性，故不建議於服用 Cymbalta 期間授乳。然而，若醫師評估 duloxetine 對於授乳母親的治療效益大於對嬰兒可能造成的危險，則治療劑量不需調整，因授乳不影響 duloxetine 的藥動性質。

研究 duloxetine 於產後至少 12 週的六位授乳女性的分佈情形。Duloxetine 40mg 一天兩次給予 3.5 天。與許多藥物一樣，duloxetine 可於乳汁被偵測到，其穩定期乳汁中的濃度約為血漿濃度的四分之一。於 40mg 一天兩次劑量下，乳汁中 duloxetine 的含量大約是 7µg/day。尚未研究 duloxetine 代謝物質於乳汁中的分佈情形。由於尚未明瞭 duloxetine 對嬰兒的安全性，不建議授乳期間服用 Cymbalta。[參閱用法用量欄(2.3)]

8.4 孩童

孩童服用 Cymbalta 的安全性與療效尚未被建立[參閱加框警語，警語及注意事項欄(5.1)]。考慮使用 Cymbalta 治療孩童或青少年時，應評估其治療效益與潛在風險。

8.5 老年人

2418 位參與 Cymbalta 上市前重鬱症臨床試驗的病患中，5.9% (143)為 65 歲以上的病患。1074 位參與 Cymbalta 上市前糖尿病週邊神經病變臨床試驗的病患中，33% (357)為 65 歲以上的病患。上市前廣泛性焦慮疾患臨床試驗未收錄足夠的 65 歲以上病患，因此無法評估老年病患及年輕病患是否有療效上的差異。在重鬱症及糖尿病週邊神經痛的試驗中，整體而言，這些老年病患與年輕病患沒有安全或療效上的差異，其他臨床經驗也沒有發現老年病患與年輕病患冇治療上的差異，但不能排除有些老年病患對藥物的敏感性較高。SSRIs 及 SNRIs，包含 Cymbalta，可能引起臨床上顯著的低血鈉症案例。[參閱警語及注意事項欄(5.11)]

以健康年長女性（65-77 歲）與健康中年女性（32-50 歲）評估單次劑量 duloxetine 40mg 的藥物動力學。二組受試者之藥物最高血漿濃度無差異，但年長女性的全身暴露量(AUC)較高(約 25%)，半衰期較中年女性長約 4 小時。總體藥動參數分析推估，25-75 歲之間，廓清率之值約隨年齡遞增 1 歲而遞減 1%，然而以年齡為預測因子僅能說明一小部分造成病患間差異的原因。不需因病患年齡調整劑量。[參閱用法用量欄(2.3)]

8.6 性別

女性與男性之 duloxetine 半衰期相似。不需因性別調整劑量。

8.7 抽煙

抽煙者的 duloxetine 生體可用率(AUC)約減低 1/3。對抽煙者不建議調整劑量。

8.8 種族

尚未執行特殊藥動試驗，研究種族對藥動參數的影響。

8.9 肝功能障礙

肝功能障礙病患將減緩 duloxetine 的代謝與排除。6 名肝硬化伴隨中度肝功能障礙(Childe-Pugh Class B)病患，投與 Cymbalta 單次劑量 20mg，其平均血漿廓清率約為同年齡、同性別健康受試者的 15%，其平均全身暴露量(AUC)增加 5 倍。雖然肝硬化病患之最高血漿濃度與健康受試者相似，但肝硬化病患之半衰期較健康受試者長約 3 倍[參閱用法用量欄(2.3)，警語及注意事項欄(5.12)]。

8.10 嚴重腎功能障礙

Duloxetine 使用於末期腎臟疾病(ESRD)病患之資料有限。投與 duloxetine 單次劑量 60mg，接受長期間歇性血液透析的本期腎臟疾病(ESRD)病患，其 duloxetine 最高血漿濃度與全身暴露量，比腎功能正常者多 1 倍。然而，上述二族群的排除半衰期相似。循環系統中主要代謝物(4-hydroxy duloxetine glucuronide 與 5-hydroxy, 6-methoxy duloxetine sulfate，二者皆大量經尿液排出)的全身暴露量(AUCs)約增加 7-9 倍，且預期多次劑量後將增加更多。總體藥動參數分析推估，輕微至中度腎功能異常(推估肌酸酐廓清率 30-80mL/min)對 duloxetine 廓清率應無顯著影響[參閱用法用量欄(2.3)，警語及注意事項欄(5.12)]。

9 藥物濫用及依賴性

9.2 藥物濫用

動物試驗中，duloxetine 未出現類巴比妥鹽類(鎮靜劑)的藥物濫用傾向。

尚未於人體系統性的研究 Cymbalta 的藥物濫用傾向，臨床試驗中也沒有相關跡象顯示病患發生尋求藥物行為。然而，很難根據上市前經驗推估中樞神經作用藥物上市後是否會被誤用、挪用及/或濫用。因此，醫師應小心評估病患是否有藥物濫用病史，嚴密追蹤這類病患，並觀察其是否有誤用或濫用 Cymbalta。(例如：出現藥物耐受性、劑量增加、尋求藥物行為)。

9.3 生理和心理依賴性

以大鼠進行的藥物依賴性試驗中，duloxetine 未出現藥物依賴性傾向。

10 服藥過量

10.1 症狀與徵兆

上市後經驗中，則有因急性服藥過量發生危及生命的案例被報導，這些案例主要為併用他藥服藥過量，也有單獨服用 duloxetine 過量，這些案例中劑量最低的為 1000mg。服藥過量的症狀與徵兆(包括單獨服用 duloxetine 或併用他藥)包括疲倦、昏迷、血清素症候群、癲癇發作、嗜睡、心跳過速、低血壓、高血壓和嘔吐。

10.2 過量的處理

Cymbalta 沒有特定的解毒劑，若持續出現血清素症候群應考慮特定治療(比如給予 cyproheptadine 及/或體溫控制)。若發生急性服藥過量，處理方式應同於處理其它藥物過量的方法。

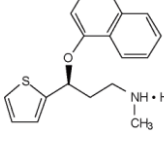
確保呼吸道通暢，給予氧氣及換氣支持。監測心跳速率與生命跡象。不建議催吐。對服藥後不久或出現症狀的病人，如果有需要，可以在呼吸道有適當保護下，以大孔徑的胃管洗胃。

活性碳可有效限制 duloxetine 於胃腸道的吸收。投與活性碳平均可降低 AUC 與 Cmax 約 1/3，然而活性碳對有些物質的影響有限。由於 duloxetine 的分佈體積大，因此強迫利尿、透析、血液灌流和換血等方法並無幫助。

處理服藥過量時，應考慮多種用藥過量的可能性。特別注意正在服用或最近有服用過 Cymbalta 的病患，是否曾服用過量的三環抗憂鬱劑。在這種情況下，三環抗憂鬱劑及/或其活性代謝物的蓄積，可能增加臨床上明顯後遺症的發生率，並延長需嚴密觀察的時間（參閱注意事項欄之藥物交互作用）。[參閱警語及注意事項欄(5.4)及藥物交互作用欄(7)]醫師應考慮聯絡毒物管制中心以取得治療用藥過量的額外資料。

11 性質

Cymbalta (duloxetine hydrochloride) 為口服選擇性血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑 (SSNRI)。化學名為 (+)-(S)-*N*-methyl-γ-(1-naphthyloxy)-2-thiophenepropylamine hydrochloride，分子式為 C₁₈H₁₉NOS•HCl，分子量為 333.88。結構式如下：



Duloxetine hydrochloride 為白色至微棕白色的固體，微溶於水。

每膠囊含 33.7mg 或 67.3mg duloxetine hydrochloride 的腸膜衣藥丸分別相當於 30mg 或 60mg duloxetine。設計為腸膜衣藥丸乃為防止藥物於胃酸環境下降解。不具活性成分包括 FD&C 藍色 2 號色素、膠質、hypromellose、hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate、sodium lauryl sulfate、蔗糖、糖球、滑石、二氧化鈦及 triethyl citrate。另外，60mg 膠囊含 iron oxide yellow。

12 臨床藥理

12.1 作用機轉

Duloxetine 於人體的抗憂鬱、中樞性疼痛抑制及抗焦慮的確實作用機轉仍未知，相信這些作用與其增強中樞神經之血清素活性 (serotonergic)與正腎上腺素活性(noradrenergic)有關。

12.2 藥效學

臨床前試驗顯示 duloxetine 可有效阻斷血清素與正腎上腺素的再吸收，而僅些微抑制多巴胺(dopamine)的再吸收。體外試驗顯示，Duloxetine 對多巴胺性(dopaminergic)、腎上腺素性(adrenergic)、膽鹼性(cholinergic)、組織胺性(histaminergic)、opioid、glutamate、GABA 接受器無顯著親合力。Duloxetine 不抑制單胺氧化酶(MAO)。

Cymbalta 為會影響尿道阻張力(urethral resistance)的藥物種類。若病患服用 Cymbalta 期間發生尿道遲緩的徵狀，須考慮此徵狀與藥物治療相關的可能性。

12.3 藥物動力學

Duloxetine 之排除半衰期約 12 小時(8-17 小時)。於治療劑量範圍內，其藥動性質與劑量成正比。一般投藥 3 天後達穩定血漿濃度。Duloxetine 主要經肝臟的二個 P450 異構酶(CYP2D6 及 CYP1A2)代謝排除。

吸收與分佈—口服 duloxetine hydrochloride 吸收良好。吸收前之中位延遲時間(T_{1/2})為 2 小時，服藥後 6 小時可達最高血漿濃度(Cmax)。食物不影響 duloxetine 的最高血漿濃度，但食物會延遲達最高血漿濃度的時間，由 6 小時延至 10 小時，且些微減少吸收程度 (AUC) 約 10%。相較於早上服藥，晚上服藥將延遲 duloxetine 的吸收 3 小時，且增加其擬似廓清率 1/3。

擬似分佈體積平均約 1640 L。Duloxetine 與人體血漿蛋白高度結合 (> 90%)，主要與白蛋白及α₁-acid glycoprotein 結合。尚未完整評估 duloxetine 與其他高度蛋白結合藥物的交互作用。Duloxetine 與血漿蛋白結合，不受腎臟或肝臟功能異常影響。

代謝與排泄—利用口服 ¹⁴C-標記的 duloxetine，研究 duloxetine 於人體的生物轉換及清除。血漿中 3%的放射性標記物質為 duloxetine，表示 duloxetine 經廣泛代謝成許多代謝產物。Duloxetine 主要生物轉換方式包括 naphthyl ring 氧化，及之後的整合與進一步氧化。於體外，CYP2D6 與 CYP1A2 皆可催化 naphthyl ring 氧化。於血漿發現的代謝產物為 4-hydroxy duloxetine glucuronide 與 5-hydroxy, 6-methoxy duloxetine sulfate。許多尿液中發現的代謝產物已被確認，一些代謝產物則經由次要途徑排

出。僅少量(<1%) duloxetine 以原型藥經尿液排出。大部分(約 70%) duloxetine 以代謝產物經尿液排出，約 20%經糞便排出。Duloxetine 經廣泛代謝，但尚未發現其主要代謝物顯著具有 duloxetine 的藥理活性。

13 臨床前毒理

13.1 致癌性、突變性及生育傷害

致癌性—將 duloxetine 放如食物中，投與小白鼠與大鼠達 2 年。雌性小白鼠服用 duloxetine 約 140 mg/kg/day (為人體最高建議劑量的 11 倍 [MRHD, 60mg/day])，亦為人體劑量 120mg/day 的 6 倍，以 mg/m² 為計量基礎)，發現肝細胞腺瘤與惡性腫瘤的發生率增加；對雌性小白鼠不造成影響的劑量 50 mg/kg (為 MRHD 的 4 倍，亦為人體劑量 120mg/day 的 2 倍，以 mg/m² 為計量基礎)。雄性小白鼠服用 duloxetine 最高劑量達 100mg/kg/day (為 MRHD 的 8 倍，亦為人體劑量 120mg/day 的 4 倍，以 mg/m² 為計量基礎)，未發現腫瘤發生率增加。

雌性大鼠服用 duloxetine 最高劑量達 27 mg/kg/day (為 MRHD 的 4 倍，亦為人體劑量 120mg/day 的 2 倍，以 mg/m² 為計量基礎)，或雄性大鼠服用 36 mg/kg/day (為 MRHD 的 6 倍，亦為人體劑量 120mg/day 的 3 倍，以 mg/m² 為計量基礎)，皆未增加腫瘤發生率。

突變性—體外細菌突變性試驗(Ames test)顯示 duloxetine 沒有致突變性；以老鼠骨髓細胞進行體內染色體異常分析試驗，亦顯示 duloxetine 不會使染色體變異。此外，以小鼠淋巴瘤細胞進行體外哺乳動物基因變異試驗(mammalian forward gene mutation assay)，或以初級(Primary)大鼠肝細胞進行體外非排定 DNA 合成測定(unscheduled DNA synthesis, UDS)，皆顯示 duloxetine 沒有基因毒性。以中國倉鼠骨髓細胞進行體內試驗，亦顯示 duloxetine 不會誘導細胞姐妹染色互換。

生育傷害—交配前或交配期間，雄大鼠或雌大鼠服用 duloxetine 劑量達 45mg/kg (為人體最高建議劑量 60mg/day 的 7 倍，亦為人體劑量 120mg/day 的 4 倍，以 mg/m² 為計量基礎)，不影響其交配或生育能力。

14 臨床試驗

14.1 重鬱症

Cymbalta 治療憂鬱的療效，經 4 個隨機、雙盲、安慰劑對照、固定劑量的試驗證實，試驗對象為成年門診病患（18-83 歲），且符合 DSM-IV 診斷重鬱症之標準。其中 2 個試驗，病患隨機分組服用 Cymbalta 60mg 一天一次(分別為 123 位及 128 位)或安慰劑(分別為 122 位及 139 位)，為期 9 週；第 3 個試驗，病患隨機分組服用 Cymbalta 20mg 或 40mg 一天二次（分別為 86 位及 91 位）或安慰劑（89 位），為期 8 週；第 4 個試驗，病患隨機分組服用 Cymbalta 40mg 或 60mg 一天二次（分別為 95 位及 93 位）或安慰劑（93 位），為期 8 週。尚無證據顯示，每日劑量超過 60mg 可達成更好的治療效益。

在全部 4 個試驗中，Cymbalta 比安慰劑具顯著療效，這個結果是以 HAMD-17 (17-item Hamilton Depression Rating Scale)總分的改善程度做為評估標準。

分析這些臨床試驗的治療結果與年齡、性別或種族的關係，發現這些病患的基本特性並未影響治療的結果。

另一臨床試驗中，有 533 位符合 DSM-IV 診斷重鬱症標準的病患接受 Cymbalta 60mg 一天一次治療，於 12 週開放標記起始治療期。其中 278 位病患對於開放標記試驗有療效反應(定義為病患在第 10 週及第 12 週符合下列標準：HAMD-17 總分≤ 9、CGI-S(Clinical Global Impressions of Severity)分數≤ 2 及不符合 DSM-IV 診斷重鬱症標準)，這些病患隨機分配至繼續接受 Cymbalta 相同劑量治療(N=136)或安慰劑治療(N=142)，為期 6 個月。相較於安慰劑組病患，Cymbalta 治療組病患發生憂鬱症復發的時間統計上明顯較長。憂鬱症復發定義為：與第 12 週 CGI-S 分數相較，病患之 CGI-S 分數增加≥ 2 分，且連續二次回診皆符合 DSM-IV 診斷重鬱症標準，這二次回診間隔至少二週，且僅在第二次回診有符合這些暫時性的標準。Cymbalta 對住院病患重鬱症的療效尚未研究。

16 包裝及儲存

16.1 包裝

Cymbalta 為膠囊劑型，其劑量、顏色及膠囊上印字如下：

特徵	劑量	
	30mg*	60mg*
膠囊體顏色	不透明白色	不透明綠色
膠囊帽顏色	不透明藍色	不透明藍色
膠囊上印字	30mg 及 9543	60mg 及 9542

*相當於 duloxetine 含量

16.2 儲存

一般儲存溫度允許於 30°C 以下。

17 醫師應告知病患的資訊

17.1 藥物指導指南的資訊

處方醫師或醫療專業人員應告知病患、病患家人及病患看護關於 Cymbalta 治療的效益與風險，並應教導他們正確的服藥方式。應告知病患下列狀況，並要求病患當服用 Cymbalta 而發生這些狀況時應主動通報其處方醫師。

17.2 病況惡化與自殺風險

應提醒病患、病患家人及病患看護注意下列症狀的發生：焦慮、激動、背痛、失眠、易怒、具敵意、有攻擊性、易衝動、靜坐不能(精神運動性焦躁)、輕躁症、躁症、其它行為異常改變、憂鬱加重及自殺意圖，尤其是以抗憂鬱劑治療初期及當劑量調高或調低時。應告知病患的家人及看護需每天觀察是否發生這些症狀，因為症狀可能突然發生。發生上述症狀應告知病患的處方醫師或醫療專業人員，尤其當症狀是嚴重的、突然的或非病患原有的症狀時。這些症狀可能增加自殺意圖與行為的風險，因此必須非常緊密的被監控，必要時必須改變用藥。[參閱加框警語，警語及注意事項欄(5.1)]

17.3 服藥方法

Cymbalta 應完整吞服，不可咀嚼、壓碎，亦不可打開膠囊並將膠囊內容物與食物攪和或與液體混合。以上的行為將影響藥品的腸膜衣。

17.4 依處方繼續治療

以 Cymbalta 治療 1-4 週後，病患可能感覺到病況改善，必須告知病患應遵照醫師指示持續治療。

17.5 異常出血

病患併用 duloxetine 及 NSAIDs、aspirin、warfarin 或其他會影響凝血反應的藥物，應特別注意，因為併用上述藥物及會影響血清素再吸收之精神科藥物可能增加出血的風險。[參閱警語及注意事項欄(5.5)]

17.6 併用藥物

應告知病患，將其正在服用或計畫服用的處方藥物或 OTC 藥物，向醫師報告，因為不同的藥物間可能發生藥物交互作用。[參閱用法用量欄(2.5)，禁忌欄(4.1)，警語及注意事項欄(5.4, 5.10)及藥物交互作用欄(7)]

17.7 血清素症候群

對於併用 Cymbalta 及 triptans、tramadol 或血清素作用劑的病患，應被告知發生血清素症候群的風險。[參閱警語及注意事項欄(5.4)及藥物交互作用欄(7.14)]

17.8 懷孕及授乳

應告知病患，若有下列情形應告知醫師：

- 治療期間懷孕
- 治療期間計畫懷孕
- 正在授乳[參閱用法用量欄(2.3)及特殊族群用藥欄(8.1, 8.2, 8.3)]

17.9 酒精

雖然 Cymbalta 不會加劇酒精對心智及行動能力造成的傷害，但併用 Cymbalta 與大量酒精可能造成嚴重肝傷害。因此，大量飲用酒精的病患不可服用 Cymbalta。[參閱警語及注意事項欄(5.2)及藥物交互作用欄(7.16)]

17.10 姿勢性低血壓及暈厥

應告知病患可能發生姿勢性低血壓及暈厥的風險，尤其於治療初期和劑量調高階段，及併用其他藥物，這些藥物和 duloxetine 併用後可能加強 duloxetine 造成姿勢性低血壓的可能性。[參閱警語及注意事項欄(5.3)]

17.11 對技能表現的影響

任何對心理或精神有影響的藥物都可能影響判斷、思考或行動能力。雖然控制試驗中未顯示 Cymbalta 會影響技能表現、認知功能或記憶力，但 Cymbalta 可能引起鎮靜及頭暈。因此，病患操作危險器械(包括開車)時應謹慎小心，直到確定 Cymbalta 的治療不會影響他們從事這些活動的能力為止。

本藥須由醫師處方使用

2-1000 顆以下鋁箔盒裝

千憂解 30 公絲 衛署藥輸字第 024240 號

千憂解 60 公絲 衛署藥輸字第 024239 號

製造廠：Eli Lilly and Company
廠 址：Indianapolis Indiana 46285 USA
包裝廠：Lilly S.A.
廠 址：Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid Spain.
藥 商：台灣禮來股份有限公司
住 址：台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised：May 25, 2009

Marketed by: