

萬憂停[®]膠囊 30 毫克，60 毫克

Duxetine[®] Capsules 30 mg, 60 mg

網號：B77，B85

成分：Each capsule contains：Duloxetine HCl ...33.7 mg(eq. to Duloxetine 30 mg)
Each capsule contains：Duloxetine HCl ...67.4 mg(eq. to Duloxetine 60 mg)

仿單摘要

仿單摘要並未包含安全有效使用Duloxetine 的全部資訊，完整資訊請見Duloxetine 仿單。Duloxetine 延遲控釋膠囊供口服使用。

警語：自殺意念及行為 完整加框警語請見仿單。 - 小孩、青少年和年輕成人服用抗憂鬱劑可能增加自殺意念及行為。 - 監測自殺意念及行為的惡化及出現(5.1) - Duloxetine 尚未被核准用於治療孩童病患。
--

【適應症】

Duloxetine 為血清素與腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)，用於治療：
• 重鬱症：療效經4 個短期試驗及1 個維持性試驗確立，試驗對象為成人病患。
• 糖尿病週邊神經痛
【用法用量】Duloxetine 一般應一天一次使用，不需考慮進食與否。Duloxetine 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。

適應症	起始劑量	目標劑量	最大劑量
重鬱症	40mg/day - 60mg/day*	急性治療：40mg/day (20mg一天二次) 至 60mg/day(60mg 一天一次或30mg一天二次) 維持治療：60mg/day	120mg/day
糖尿病週邊神經痛	60mg/day	60mg/day 60mg/day(一天一次)	60mg/day

• 有些病患可能以30mg一天一次為起始劑量較佳 (2.1)
• 尚未證實每日劑量大於60mg 有額外的臨床效益，但觀察發現有些不良反應具劑量相關性
• 停止Duloxetine 治療：建議以逐漸調低劑量的方式停止治療，以避免產生戒斷症狀

【劑型與劑量】 30.60毫克膠囊

【禁忌】

• 血清素症候群及單胺氧化酶抑制劑(MAOI)：請勿合併Duloxetine 或在停止Duloxetine治療後5天內，使用MAOI來治療精神疾患。請勿在停止MAOI治療後14天內，使用Duloxetine來治療精神病患。另外，正在接受linezolid治療或靜脈注射亞甲藍(methylene blue) 的病患，不可使用Duloxetine。
• 患有未控制之狹角性青光眼的病患。

【警語及注意事項】

• 自殺：監測病況惡化或自殺風險。
• 肝毒性：有肝衰竭，其中有些致死的案例發生於以Duloxetine 治療的病患中。

當病患產生黃疸或有證據顯示產生臨床上明顯的肝功能障礙，應該停止Duloxetine 的治療直到確認造成上述疾病的其他因素才可再度使用Duloxetine。Duloxetine 不應用於治療大量使用酒精的病患或慢性肝病病患。

• 姿勢性低血壓及暈厥：曾有病患服用duloxetine 發生姿勢性低血壓及暈厥的報告。
• 血清素症候群(serotonin syndrome)：接受SSRIs 或SNRIs(包含Duloxetine)治療時，可能發生血清素症候群，兩者皆是單獨服用，但特別是在併用其他血清素作用劑(serotonergic agents)(包括triptan、三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants)、fentanyl、鋰、tramadol、tryptophan、buspirone 及貫葉連翹(St. John’s Wort)時更易發生。如果上述病況發生，應該要停止使用Duloxetine，並立即給予支持性症狀治療。若因臨床使用需求併用Duloxetine與其他血清素活性藥物，應告知病患潛在增加血清素症候群的風險，特別是在開始治療初期及增加劑量時。
• 異常出血：Duloxetine 可能增加出血的風險。病患併用duloxetine 及NSAIDs、aspirin 或其他會影響凝血的藥物時，應注意有腦出血的風險。
• 嚴重皮膚反應：服用Duloxetine 可能發生嚴重皮膚反應，包括多形性紅斑(Erythema multiforme) 及史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)。當病患一發生水泡、脫水性紅腫、黏膜糜爛、或任何其他過敏反應症狀，且原因不明時，應停止使用Duloxetine。
• 停止Duloxetine 的治療：可能發生症狀包括：頭暈、頭痛、噁心、腹瀉、皮膚異常感覺、易怒、嘔吐、失眠、焦慮、多汗、疲勞。
• 曾發生誘發躁症或輕躁症的案例。
• 癲癇發作，Duloxetine 應小心使用於有癲癇發作病史的病患。
• 血壓：治療前應測量血壓，治療期間亦應定期測量血壓。
• CYP1A2 抑制劑成Thioridazine：不可與Duloxetine 併用。
• 低血鈉症：曾有低血鈉症的案例報告。
• 肝功能障礙與嚴重腎功能障礙：不建議Duloxetine 用於治療這些病患。
• 病情受控制之狹角性青光眼：應小心謹慎地使用Duloxetine 治療這些病患。
• 糖尿病患之血糖控制：於糖尿病週邊神經痛的病患，曾觀察到空腹血糖值、HbA1c 些微增加。
• 胃排空速度慢的病患：應小心謹慎地使用Duloxetine 治療這些病患。
• 排尿遲緩及尿滯留。

【副作用】

• 最常見的不良反應(發生率為5%以上且至少為安慰劑組的二倍)：噁心、口乾、嗜睡、便秘、食慾降低、多汗。
【藥物交互作用】

• 應避免併用duloxetine 與CYP1A2 抑制劑。
• 併用Duloxetine 與CYP2D6 抑制劑可能使duloxetine 血中濃度升高。
• Duloxetine 為CYP2D6 的中度抑制劑。

【特殊族群用藥】

• 懷孕及授乳婦女：只有在可能治療效益大於可能對胎兒或幼兒造成的傷害時，才能使用Duloxetine。

參考醫師應告知病患的資訊。

仿單
警語： 自殺意念及行為(依文獻記載) 短期試驗中，發現小孩、青少年和年輕成人服用抗憂鬱劑可能增加自殺意念及行為的風險。這些研究對於大於 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，則會降低出現自殺意念和行為之風險。[參閱警語及注意事項欄]無論任何年齡層之病患開始服用抗憂鬱劑時，請密切監測自殺意念及行為的惡化與出現。告知家人和看護需密切觀察並隨時與醫師聯絡。Duloxetine 尚未被核准用於治療孩童病患。[特殊族群用藥欄]

警語：自殺與抗憂鬱藥物(依文獻記載)
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 Duloxetine HCl 或其他抗憂鬱劑於小孩、青少年和青年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，健康照護者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。Duloxetine HCl 尚未被核准用於治療孩童病患。[參閱警語及注意事項欄，特殊族群用藥欄，病況惡化與自殺風險]

依據隨機分派，有對照組的臨床試驗(Randomized controlled trial，RCT) 臨床試驗及回溯性世代研究(Retrospective cohort study)發現，抗精神病藥品，包括傳統(Conventional)與非典型 (Atypical)之抗精神病藥品用於治療老年失智症病患(dementia- related psychosis)的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高。

適應症：重鬱症、糖尿病週邊神經痛

重鬱症(依文獻記載)

Duloxetine HCl適用於治療重鬱症(MDD)。
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。

糖尿病週邊神經痛(依文獻記載)

Duloxetine HCl適用於控制糖尿病週邊神經病變引起的神經痛。[參閱臨床試驗欄]

用法用量(依文獻記載)：本藥須由醫師處方使用

Duloxetine HCl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。

起始治療

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

糖尿病週邊神經痛—Duloxetine 的每日建議劑量為60 mg一天一次。

尚未證實每日劑量大於60 mg可表現更多顯著的臨床效益，且病患對高劑量的耐受性明顯較低[參閱臨床試驗欄]。對於耐受性可能較差的病患，應考慮使用較低的起始劑量。糖尿病經常併發腎臟疾病，因此對於伴有腎功能不全的病患，應考慮投予較低起始劑量，再逐漸增加治療劑量。[參閱臨床藥理欄及特殊族群劑量欄]

維持/繼續/延長治療

重鬱症—一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。Duloxetine 投與劑量應為60 mg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。

糖尿病週邊神經痛—糖尿病週邊神經病變的病程變異性相當大，因此疼痛控制應依病患情況決定，Duloxetine HCl療效應依病患個別評估。治療12 週以上的療效尚未經安慰劑對照試驗系統性的研究。

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Duloxetine HCl。[參閱警語及注意事項欄，特殊族群用藥欄]

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(肌酸酐廓清率<30 ml/min)使用Duloxetine HCl[參閱警語及注意事項欄，特殊族群用藥欄]

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]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Duloxetine HCl，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]

授乳婦女—因尚未明瞭duloxetine對嬰兒的安全性，故不建議服用Duloxetine HCl期間授乳。[參閱特殊族群用藥欄]

Duloxetine HCl停止治療

Duloxetine HCl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]

單胺氧化酶抑制劑(MAOI)的轉換以治療精神疾患

停用MAOI後至少14天，才能開始服用Duloxetine HCl。相反地，停用Duloxetine HCl後至少5天，才能開始服用MAOI來治療精神疾患。[參閱禁忌欄，警語及注意事項欄]

Duloxetine HCl併用其他MAOI（例如Linezolid 或亞甲藍（methylene blue））

正在接受linezolid 治療或靜脈注射亞甲藍的病患，不可使用Duloxetine HCl，因為會造成血清素症候群的風險增加。病患的精神症狀需要更為緊急治療時，應考慮其他治療，包括入院治療[請見禁忌欄]。在某些情況下，已經接受Dulxoetine HCl治療的病患可能會需要以linezolid 或靜脈注射亞甲藍作緊急治療。若無法取得可接受的linezolid 或靜脈注射亞甲藍之替代治療方式，且經判斷在此特定病患使用linezolid 或靜脈注射亞甲藍的潜在效益勝過血清素症候群風險，則應立即停用Duloxetine HCl並給予linezolid 或靜脈注射亞甲藍。持續5 天監測病患是否出現血清素症候群的症狀，或是直到接受最後一劑linezolid 或靜脈注射亞甲藍24 小時後，以時序上先發生者為主。使用最後一劑linezolid 或靜脈注射亞甲藍24 小時後，可回復Duloxetine HCl 治療[請見警語與注意事項欄]。

亞甲藍以非靜脈途徑投予(如口服錠或局部注射)，或是以靜脈給藥但劑量遠低於1mg/kg，其與Duloxetine HCl併用的風險目前仍不清楚。然而，對於此類用法，臨床醫師仍應注意出現血清素症候群之緊急症狀的可能性[請見警語與注意事項欄]。

禁忌(依文獻記載)

單胺氧化酶抑制劑(MAOI)

合併Duloxetine HCl或在停止Duloxetine HCl治療後5天內，禁止使用MAOI以治療精神病患，因為會造成血清素症候群的風險增加。停止MAOI治療後14天內，亦禁用Duloxetine HCl於治療精神疾患。[參閱用法用量欄，警語及注意事項欄]

由於會造成血清素症候群的風險增加，正在接受MAOI(例如linezolid或靜脈注射亞甲藍)治療的病患,亦禁用Duloxetine HCl。[參閱用法用量欄，警語及注意事項欄]

未控制之狹角性青光眼

臨床試驗中，服用Duloxetine HCl可能增加眩暈的風險，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]

警語及注意事項(依文獻記載)

青少年與年輕成人的自殺意念及行為

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/或出現自殺意念圖和行為(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)。安慰劑對照試驗的綜合分析，包含 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異，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試驗有充足資料佐證，接受抗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(包含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/或出現自殺意念圖之間的關聯性未明，仍顧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，警語及注意事項欄之Duloxetine HCl停止治療]

對於以抗憂鬱症藥品治療重鬱症或其他適應症(包含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念或行為，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Duloxetine HCl，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Duloxetine HCl尚未核准用於治療雙極性疾患。

肝毒性

有肝衰竭，有時致死的案例發生於以Duloxetine HCl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疸，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臨床上明顯的肝功能障礙，應該停止Duloxetine HCl的治療直到確認造成上述疾病的其他因素才可再度使用Duloxetine HCl。

膽汁鬱滯型黃疸伴隨輕微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。

Duloxetine HCl增加血清transaminase濃度升高的風險。Duloxetine HCl治療組中有 0.3%(92/34,756)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Duloxetine HCl治療組為1.25%(144/11,496)，於安慰劑組為0.45%(39/8716)。安慰劑對照試驗中，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Duloxetine HCl與酒精交互作用可能造成肝傷害或者duloxetine會使先前存在的肝炎惡化，通常duloxetine不用於治療大量酒精使用的病患或慢性肝病患者。

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]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。

血清素症候群(serotonin syndrome)

接受SSRIs 或SNRIs （包含Duloxetine HCl）單獨治療時，可能發生危及生命的血清素症候群，但特別是當併用其他的血清素作用劑(serotonergic agents) （包含triptan、三環抗憂鬱劑tricyclic antidepressants）、fentanyl、鋰、tramadol、tryptophan、buspirone、及貫葉連翹（St. John’s Wort）及會降低血清素代謝的藥物（特別是用以治療精神疾患或其他症狀的MAOIs （例如linezolid 或靜脈注射亞甲藍）合併使用時更易發生）。

血清素症候群的徵狀可能包括：精神狀態改變（如躁動、幻覺、譫妄及昏迷）、自律神經失調（如心跳過速、血壓不穩、頭暈、出汗、潮紅、體溫過高）、神經肌肉徵狀（如震顫、僵硬、肌陣孿、過度反射、不協調）、癲癇及/或腸胃徵狀（如噁心、嘔吐、腹瀉）。應該監測病人是否出現血清素症候群狀況。

禁止併用Duloxetine HCl與MAOI 於治療精神疾患。正在接受MAOI（例如linezolid 或靜脈注射亞甲藍）治療的病患亦不可使用Duloxetine HCl 。所有報告中提供的亞甲藍資訊，皆是於靜脈給藥做為投藥途徑，且劑量範圍為1到8mg/kg。沒有報告涵蓋以其他途徑（像是口服錠或是局部組織注射）或以較低劑量給藥的亞甲藍。正接受Duloxetine HCl治療的病患在某些情況下可能必須要開始以MAOI（如linezolid 或靜脈注射亞甲藍）進行治療。在開始MAOI治療之前，應先停止使用Duloxetine HCl [請見用法用量欄及禁忌欄] 。若臨床需要併用Duloxetine 與其他血清素活性藥物，包括triptan、三環抗鬱劑(tricyclic antidepressants)、fentanyl、鋰、tramadol、buspione、tryptophan 及貴葉連翹(St. John’s Wort)，應告知病患潛在增加血清素症候群的風險，特別是治療初期及劑量增加時。如果上述病況發生，Duloxetine和血清素作用劑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。

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(病例对照與隊列設計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。

嚴重皮膚反應

服用Duloxetine HCl可能發生嚴重皮膚反應,包括多形性紅斑(Erythema multiforme)及史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome,SJS) 。與Duloxetine HCl有關的SJS報告超過一班族群(general population)的SJS發生率(1-2人/百萬入年) 。一般普遍認同報告率可能被低估,因為不良反應可能沒有完全被通報。

當病患一發生水泡、脫皮性紅腫、黏膜糜爛或任何其他過敏反應症狀,且原因不明時，應停止使用Duloxetine HCl。

停止Duloxetine HCl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。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、昏暈、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Duloxetine HCl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]

誘發躁症/輕躁症

在治療重鬱症的安慰劑對照試驗中，發生躁症/輕躁症的比例，於Duloxetine HCl治療組為0.1%(4/3779)，於安慰劑組為0.04%(1/2536)。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，Duloxetine HCl應小心使用於有躁症病史的病患。

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0.02%(3/12,772)，於安慰劑組為0.01%(1/9513)。Duloxetine HCl應小心使用於有癲癇發作病史的病患。

對血壓的影響

在所有安慰劑對照適應症的臨床試驗中，duloxetine治療組平均增高收縮壓0.5 mmHg，平均增高舒張壓0.8mmHg，安慰劑組收縮壓平均降低0.6mmHg，舒張壓平均降低0.3mmHg。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至高劑量對血壓的影響，結果證實服用200 mg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血壓。[參閱不良反應欄]

臨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Duloxetine HCl的可能性

*CYP1A2*抑制劑—應避免併用duloxetine與*CYP1A2*抑制劑。[參閱藥物交互作用欄]

*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%)。[參閱藥物交互作用欄]

Duloxetine HCl可能影響其他藥物

經由*CYP2D6*代謝的藥物—併用Duloxetine HCl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。Duloxetine HCl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Duloxetine HCl不可與thioridazine併服。[參閱藥物交互作用欄]

其他臨床上重要的藥物交互作用

酒精—Duloxetine HCl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Duloxetine HCl。[參閱警語及注意事項欄]，藥物交互作用欄]

中樞神經作用藥物—因Duloxetine HCl主要作用於中樞神經，當Duloxetine HCl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，藥物交互作用欄]

低血鈉症

SSRIs及SNRIs，包含Duloxetine HCl，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Duloxetine HCl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]。對於有全身性低血鈉症徵狀的病患，應考慮停用Duloxetine HCl，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。

治療伴有其他疾病的病患

Duloxetine HCl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Duloxetine HCl腸膜藥丸的安定性的影響未知。在極酸環境下，Duloxetine HCl將不受腸膜衣保護，可能水解為naphthol。當投與Duloxetine HCl於胃排空速度慢的病患時應謹慎小心。(例如：某些糖尿病患)

Duloxetine HCl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Duloxetine HCl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Duloxetine HCl用於治療肝功能障礙的病患。[參閱用法用量欄，警語及注意事項欄，特殊族群用藥欄]

嚴重腎功能障礙—不建議Duloxetine HCl用於治療患有末期腎臟疾病(End-stage renal disease)或嚴重腎功能不全(肌酸酐清除率<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Duloxetine HCl用於這些病患。[參閱用法用量欄，特殊族群用藥欄]

病情受控制之狹角性青光眼—臨床試驗中，服用Duloxetine HCl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]

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Duloxetine HCl治療後血糖控制較差，在以Duloxetine HCl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週急性期治療的試驗中，與安慰劑組相較，Duloxetine HCl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，Duloxetine HCl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，Duloxetine HCl治療組的HbA1c增加0.5%，一般照護組則增加0.2%。

排尿遲緩及尿滯留

Duloxetine HCl為會影響尿道阻張力(urethral resistance)的藥物種類。若病患服用Duloxetine HCl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/或使用導尿管。

實驗室檢查

沒有建議特別做實驗室檢查。

副作用(依文獻記載)

臨床試驗資料來源

下列資料為duloxetine用於安慰劑對照臨床試驗之結果，包含治療重鬱症(N=3779)、治療廣泛性焦慮症(N=1018)、骨關節炎(N=503)、慢性下背疼痛(N=600)，治療糖尿病週邊神經痛(N=906)及肌纖維瘤(N=1294)。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65.7%、60.8%、60.6%及94.4%；白種人分別佔81.8%、72.6%、85.3%、74%及85.7%，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果關係的判斷。

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。

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8.4%(319/3779) duloxetine治療組的病患因不良反應中斷治療，相較於安慰劑組為4.6%(117/2536)。噁心(duloxetine組1.1%；安慰劑組0.4%)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)。

糖尿病週邊神經痛—糖尿病週邊神經痛安慰劑對照試驗中，約12.9%(117/906)服用Duloxetine HCl的病患因不良反應停止治療；相較於約5.1%(23/448)服用安慰劑的病患因不良反應停止治療。噁心(duloxetine組3.5%；安慰劑組0.7%)、頭暈(duloxetine組1.2%；安慰劑組0.4%)、嗜睡(duloxetine組1.1%；安慰劑組0.0%)皆為造成停止治療且被認為與藥物相關(如上述定義)的常見不良反應。

最常見的不良反應

所有核准適應症之臨床試驗的綜合分析—接受Duloxetine HCl治療的病患中,最常見的不良反應(發生率為5%以上且至少為安慰劑組的二倍)為噁心、口乾、嗜睡、疲勞、便秘、食慾降低、多汗。糖尿病週邊神經痛—接受Duloxetine HCl治療的病患中，最常見的不良反應(如同上述定義)為噁心、嗜睡、食慾降低、便秘、多汗、口乾。

纖維肌痛—接受Duloxetine HCl治療的病患中，最常見的不良反應(如同上述定義)為噁心、口乾、便秘、嗜睡、食慾降低、多汗、不安。

骨關節炎慢性疼痛—接受Duloxetine HCl治療的病患中，最常見的不良反應(如同上述定義)為噁心、疲勞、便秘、口乾、失眠、嗜睡、頭暈。

慢性下背疼痛—接受Duloxetine HCl治療的病患中，最常見的不良反應(如同上述定義)為噁心、口乾、失眠、嗜睡、便秘、頭暈、疲勞。

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^a，發生率5%以上且高於安慰劑。

不良反應	不良反應發生率	
	Duloxetine HCl(N=8100)	安慰劑(N=5655)
噁心 ^a	23	8
頭痛	14	12
口乾	13	5
嗜睡 ^a	10	3
疲勞 ^b	9	5
失眠 ^b	9	5
便秘 ^c	9	4
頭暈 ^c	9	5
下痢	9	6
食慾降低 ^{c,f}	7	2
多汗	6	1
腹痛	5	4

^a表中所列不良反應是依據四捨五入前之百分比所決定的，但陳列於表上的百分比是四捨五入至最接近的整數。^b包含無力。^c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。^d包含入睡困難、中度失眠、早晨易醒。^e包含睡眠過多及鎮靜。^f包含腹部不適、下腹痛、腹脹及消化道疼痛。

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%以上且高於安慰劑。

系統器官分類/不良反應	不良反應發生率	
	Duloxetine HCl(N=4797)	安慰劑(N=3303)
心臟疾病		
心悸	2	1
眼睛疾病		
視力模糊	3	1
消化道疾病		
噁心 ^a	23	8
口乾	14	6
便秘 ^b	9	4
下痢	9	6
腹痛 ^c	5	4
嘔吐	4	2
一般疾病與投藥部位情況		
疲勞 ^d	9	5
代謝與營養疾病		
食慾降低 ^b	6	2
神經系統疾病		
頭痛	14	14
頭暈 ^b	9	5
嗜睡 ^b	9	3
顫抖	3	1
精神性疾病		
失眠 ^e	9	5
激動 ^f	4	2
性慾降低 ^h	3	1
焦慮	3	2
高潮障礙 ⁱ	2	<1
生殖系統與乳房疾病		
勃起障礙 ^g	4	1
射精延遲 ^h	2	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

^a表中所列不良反應是依據四捨五入前之百分比所決定的，但陳列於表上的百分比是四捨五入至最接近的整數。^b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。^c包含上腹部疼痛、下腹部疼痛、腹脹、腹部不適及消化道疼痛。^d包含無力。^e包含睡眠過多及鎮靜。^f包含入睡困難、中度失眠、早晨易醒。^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。糖尿病週邊神經痛，纖維肌痛，骨關節炎，及慢性下背疼痛—表四明列與治療相關的不良反應發生率。這些不良反應發生於上市前安慰劑對照試驗中，接受Duloxetine HCl治療的病患，治療適應症為糖尿病週邊神經痛，纖維肌痛，骨關節炎，及慢性下背疼痛急性期。這些不良反應的發生率為2%以上(四捨五入前)。

表四、糖尿病週邊神經痛，纖維肌痛，骨關節炎，及慢性下背疼痛安慰劑對照試驗中，與治療相關的不良反應，發生率2%以上且高於安慰劑。。

系統器官分類/不良反應	不良反應發生率	
	Duloxetine HCl(N=3303)	安慰劑(N=2352)
消化道異常		
噁心	23	7
口乾 ^b	11	3
便秘 ^b	10	3
下痢	9	5
腹痛 ^c	5	4
嘔吐	3	2
消化不良	2	1
一般疾病與投藥部份異常		
疲勞 ^d	11	5
感染與寄生		
鼻咽炎	4	4
上呼吸道感染	3	3
流行性感冒	2	2
代謝與營養疾病		
食慾降低 ^b	8	1
肌肉骨骼與關節組織疾病		
骨骼肌疼痛 ^e	3	3
抽筋	2	2
背痛	3	3
神經系統疾病		
頭痛	13	8
嗜睡 ^f	11	3
頭暈	9	5
周邊神經麻 ^g	2	2
顫抖 ^h	2	<1
精神性疾病		
失眠 ^{i,j}	10	5
不安	3	<1
生殖系統與乳房疾病		
勃起障礙 ^k	4	<1
射精異常 ^l	2	<1

呼吸、胸腔與縱隔疾病		
 咳嗽	 2	 2
 咽喉痛 ^a	 2	 2
皮膚與皮下組織異常		
 多汗	 6	 1
血管異常		
 潮紅 ^a	 3	 <1
 血壓升高	 2	 1

^a表中所列不良反應是依據四捨五入前的百分比所決定的，但陳列於表上的百分比是四捨五入至最接近的整數。^{*} 每日 120mg 的發生率明顯大於每日 60mg 的發生率。^{*} 包含腹部不適，下腹痛，上腹痛，腹部壓痛(abdominal tendemess) 及胃腸痛。^{*}包含麻痺。^{*}包含肌痛及頭痛。包含睡眠過多及鎮靜。^{*} 包含感覺減退，臉部、陰部感覺減退及口腔感覺異常。^{*} 包含中度失眠、早晨易醒、入睡困難。^{*} 包含神經過敏，神經質，不安， 繃緊及精神運動活動增加 (psychomotorhyperactivity)。^{*} 包含無法射精。^{*} 包含熱潮紅。^{*} 亦包括舒張壓上升、收縮壓上升、舒張期高血壓、原發性高血壓、高血壓、高血壓危象(hypertensivecrisis)、不穩定性高血壓、姿勢性高血壓、續發性高血壓及收縮期高血壓。

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Duloxetine HCl病患有較明顯的性功能障礙，如表五所示，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Duloxetine HCl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，Duloxetine HCl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。

表五、重鬱症安慰劑對照試驗中，依性別列出 ASEX 總分的平均變化

表五	男性病患 ^a		女性病患 ^a	
	Duloxetine HCl (N=175)	安慰劑 (N=83)	Duloxetine HCl (N=241)	安慰劑 (N=126)
ASEX 總分(第 1 ~ 5 項)	0.56 ^c	-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)	0.03	-0.25	-0.17	-0.18
潤滑功能(女性)				
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=完全ASEX分數記錄之病患人數。^{*}與安慰劑相比p=0.013。^{*}與安慰劑相比p<0.001。

生命跡象變化

在所有安慰劑對照適應症的臨床試驗中，duloxetine治療組收縮壓平均增高0.23 mmHg，舒張壓平均增高0.73 mmHg。安慰劑組收縮壓平均降低1.09 mmHg，舒張壓平均降低0.55 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]

在為期26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1.37下。(Duloxetine HCl治療的病患每分鐘增加1.20下，安慰劑治療的病患每分鐘減少0.17下)。

體重變化

安慰劑對照臨床試驗中，服用Duloxetine HCl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。糖尿病週邊神經痛安慰劑對照臨床試驗中，服用Duloxetine HCl長達26週的病患，體重平均減輕約0.6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Duloxetine HCl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。

實驗室檢查值變化

Duloxetine HCl的安慰劑對照臨床試驗顯示，Duloxetine HCl治療與ALT、AST、CPK、alkaline phosphatase平均值些微升高有關；與安慰劑組比較，Duloxetine HCl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]相較於安慰劑組，接受Duloxetine治療的病患中，較常觀察到高碳酸鹽(bicarbonate)，高膽固醇及鉀離子異常(過高或過低)。

心電圖變化

一項隨機分配、雙盲、雙向交叉試驗.針對117位健康女性受試者.評估duloxetine 160mg及200mg一天給予兩次直至穩定狀態的作用，沒有檢測到QT間期延長。Duloxetine與QT縮短之間似乎劑量相關但不具臨床意義。

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34,756位病患接受duloxetine治療。這些病患中，有26.9%(9337)位病患服用duloxetine至少6個月，有12.4%(4,317)位病患服用duloxetine至少十年，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响；(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、心悸過速

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、乾眼、視覺障礙

消化系統疾患—常見：胃腸脹氣；*不常見：*吞嚥困難、打嗝、胃炎、胃腸出血、口臭、口炎；*罕見：*胃潰瘍。

一般疾病與投藥部位情況—常見：寒顫/寒冷；*不常見：*跌倒、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、體重減輕；*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—常見：頻尿；*不常見：*排尿困難、尿急、夜尿、多尿、尿味異常。

生殖系統與乳房疾患—常見：性冷淡/性高潮異常；*不常見：*更年期症候、性功能障礙、舉丸痛；*罕見：*經期異常。

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—常見：搔癢；*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。

上市後自發性不良反應報告

下列為Duloxetine HCl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、乳液漏、青光眼、婦科出血、幻覺、高血糖、高泌乳血症、過敏、高血壓危象、肌肉痙攣、紅疹、腿腳躁動症(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)及尋麻疹。

藥物交互作用(依文獻記載)

CYP1A2與CYP2D6負責duloxetine的代謝

CYP1A2抑制劑

男性受試者(14位)併服duloxetine 60 mg與CYP1A2抑制劑 fluvoxamine 100 mg，duloxetine全身暴露量(AUC)增加約6倍，最高血中濃度(Cmax)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]

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]

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(Cmax)皆增加6倍。

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 會改變抗凝血反應，包括增加出血反應。於健康受試者(n=15)，在穩定狀態下，同時服用 warfarin(每日 2-9mg)與 duloxetine 每日 60 或 120mg 達 14 天時並無顯著改變 INR 的基準值(INR 變化平均值範圍為 0.05 至+0.07)。Warfarin 總量，包括 R-與 S-warfarin(蛋白質結合藥與游離藥)之藥物動力學(AUC_{0-∞}，C_{max,ss} 或 t_{max,ss})不受 duloxetine 影響。因 duloxetine 對血小板有相當的作用，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]

Lorazepam

Duloxetine(60 mg，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。

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。

影響胃酸的藥物

Duloxetine HCl 具有腸膜衣，可以抵抗崩解，直到達胃腸環境 PH 值大於 5.5 的部位。在極酸的环境下，沒有腸膜衣保護的 Duloxetine HCl，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 Duloxetine HCl 應謹慎小心。使胃腸 PH 值增加的藥物，可能也會使 Duloxetine HCl 提早釋出。然而，併服 40 mg duloxetine 與鋁鎂制酸劑(51mEq)或 famotidine，對 Duloxetine HCl 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 Duloxetine HCl 的吸收，目前仍未知。[參閱警語及注意事項欄]。

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 60 mg 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%)。

經由 CYP2D6 代謝的藥物

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

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。在一項臨床試驗，S-warfarin，CYP2C9 的一種受質，其藥物動力學沒有明顯地受到 duloxetine 的影响[參閱藥物交互作用欄]。

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。

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。

單胺氧化酶抑制劑

[參閱用法用量欄，禁忌欄與警語及注意事項欄]

血清素作用劑

[參閱用法用量欄，禁忌欄與警語及注意事項欄]

酒精

Duloxetine HCl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 Duloxetine HCl不會加劇酒精對心智及行動能力造成的傷害。

Duloxetine HCl的臨床資料中，曾有三名服用Duloxetine HCl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]

中樞神經作用藥物 [參閱警語及注意事項欄]

高血壓蛋白結合藥物

由於duloxetine為高血壓蛋白結合藥物，若已服用其他高蛋白結合藥物的病患再使用Duloxetine HCl，可能會增加其他藥物的血漿濃度，因而造成不良反應。但是，同時服用duloxetine(60或120mg)與warfarin(2-9mg)，一種與蛋白質高度結合藥物，沒有明顯改變INR及S-warfarin或R-warfarin總量(蛋白質結合藥與游離藥)的藥物動力學[參閱藥物交互作用欄]。

特殊族群用藥(依文獻記載)

懷孕

騎胎反應，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。

大鼠與免懷孕期間(器官形成期)服用duloxetine劑量達45 mg/kg/day(於大鼠，為人體最高建議劑量(the maximum recommended human dose, MRHD)的7倍[60 mg/day]，亦為人體劑量120 mg/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10 mg/kg(於大鼠，為MRHD的2倍，亦為人體劑量120 mg/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120 mg/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30 mg/kg/day(為MRHD的5倍，亦為人體劑量120 mg/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10 mg/kg，此外，投與duloxetine劑量30 mg/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。

無騎胎反應—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。必須注意的事，某些案例的臨床反應與血清素症候群相同。[參閱警語及注意事項欄]以Duloxetine HCl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]

分娩

Duloxetine對人體分娩的影响未知。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。

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Duloxetine HCl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40 mg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Duloxetine HCl。[參閱用法用量欄]

孩童

效益並未在兩個為期10 週、安慰劑對照，800 位7-17 歲之重鬱症（MDD）兒科病患的試驗中得到證實。不論是Duloxetine HCl或是活性對照組（用以治療兒科憂鬱症）與安慰劑組相比皆沒有出現統計上地差別。 在兒童（7-12歲）、青少年（13-17歲）與成人的duloxetine穩定狀態血漿濃度相當。 尚未針對小於7 歲的病患使用Duloxetine HCl進行研究。因此，孩童服用Duloxetine HCl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】。

觀察到食慾減少及體重下降與使用SSRI 及SNRI 有關。在MDD 臨床試驗中，以Duloxetine HCl治療的兒科病患，在第10 週時體重平均減少0.2 公斤，相較於安慰劑治療的病患,體重平均增加約0.6 公斤。在Duloxetine HCl治療組中，出現臨床顯著體重下降（≥3.5 % ）的病患比例，比安慰劑治療組高（分別為11％及6％）。隨後，在超過6個月的非對照延伸期間，大多數以Duloxetine HCl治療的病患，趨向回覆到預期的基準體重百分比，為根據與他們同年齡且同性別之同儕人口資料所得出。對於接受SNRI,如Duloxetine HCl，治療的兒童與青少年，需規律監測體重與生長發育情況。

在2個兒科MDD 試驗的安全性結果與已知的Duloxetine HCl安全性與耐受性資料相符。

從出生後21天(離乳時期)到出生後90 天(成鼠)給與年輕老鼠duloxetine，會導致體重下降並持續到成年期，不過藥物治療停止便會恢復；女性性成熟稍微延後(~1.5 天)，對生育能力沒有影響；成年期對複雜任務的學習延遲，但停止藥物治療後就無法再觀察到。這些作用是在45mg/kg/day的高劑量下觀察到；不具作用之劑量值（no-effect-level）為20 mg/kg/day

老年人

2418位參與Duloxetine HCl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Duloxetine HCl上市前糖尿病週邊神經痛臨床試驗的病患中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Duloxetine HCl，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]對所有安慰劑對照之臨床試驗中65歲以上之群組作分析(N=3278)，duloxetine治療組有1.1%患者跌倒一次或多次，相較於安慰劑組為0.4%患者。然而多數跌倒的患者具有潛在跌倒的因子(如，藥物，醫療共病症；步伐不穩)，這些因子對跌倒的影響仍不清楚。曾有跌倒後發生嚴重情況包括骨折與住院的報告[參閱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欄]

以健康老年女性(65-77歲)與健康中年女性(32-50歲)評估單一劑量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]

性別

女性與男性之duloxetine半衰期相似。不需因性別調整劑量。

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。

種族

尚未執行特殊藥動試驗，研究種族對藥動參數的影响。

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Duloxetine HCl單次劑量20 mg，其平均血漿濃清率約為同年齡、同性別健康受試者的15%，其平均全身暴露量(AUC)增加5倍。雖然肝硬代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，警語及注意事項欄]。

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 60 mg，接受長期間歇性血液透析的末期腎臟疾病(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，警語及注意事項欄]。

藥物濫用及依賴性(依文獻記載)

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Duloxetine HCl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Duloxetine HCl。(例如：出現藥物耐受性、劑量增加、尋求藥物行為)。

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。

服藥過量(依文獻記載)

症狀與徵兆: 上市後經驗中，曾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1000 mg。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。

過量的處理: Duloxetine HCl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。活性炭可有效限制duloxetine於胃腸道的吸收。投與活性炭平均可降低AUC與Cmax約1/3，然而活性炭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Duloxetine HCl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及藥物交互作用欄]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。

性質

Duloxetine HCl(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-naphthylxy)-2-thiophenepropylamine hydrochloride，分子式為 C₁₈H₁₈NOS · HCl，分子量為 333.88。結構式如右：
Duloxetine hydrochloride為白色至微棕白色的固體，微溶於水。每膠囊含 33.7 mg 或 67.3 mg duloxetine hydrochloride 的腸膜衣藥丸分別相當於 30 mg 或 60 mg duloxetine。

臨床藥理(依文獻記載)

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。

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)。Duloxetine HCl 為會影響尿道阻力(urethral resistance)的藥物種類。若病患服用 Duloxetine HCl 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。

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_{90w})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 α₂-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。大部份(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。

臨床前毒理(依文獻記載)

致癌性、突變性及生育傷害

致癌性—將 duloxetine 放入食物中，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,60 mg/day])，亦為人體劑量 120 mg/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 120 mg/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 120 mg/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 120 mg/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 45 mg/kg(為人體最高建議劑量 60 mg/day 的 7 倍，亦為人體劑量 120 mg/day 的 4 倍，以 mg/m² 為計量基礎)，不影響其交配或生育能力。

臨床試驗(依文獻記載)

重鬱症

Duloxetine HCl 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 Duloxetine 60 mg 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 Duloxetine 20 mg 或 40 mg 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 Duloxetine 40 mg 或 60 mg 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 60 mg 可達成更好的治療效益。

在全部 4 個試驗中，Duloxetine HCl 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 Duloxetine 60 mg 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 Duloxetine HCl 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，Duloxetine HCl 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，這兩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，Duloxetine HCl 對住院病患重鬱症的療效尚未研究。

糖尿病週邊神經痛

Duloxetine HCl 控制糖尿病週邊神經病變(DPN)引起的神經痛的療效，經 2 個隨機、12 週、雙盲、與安慰劑比較、固定劑量的試驗證實。試驗對象為患有糖尿病週邊神經痛至少 6 個月的成人病患。這 2 個試驗共收錄 791 位病患。其中 592 位病患(75%)完整參與試驗。參與試驗的病患患有第一型或第二型糖尿病，並經診斷伴有疼痛性遠端對稱性感覺運動多發性神經病變(painful distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy)至少 6 個月。以 11 分量表(11-point scale)評估病患疼痛，分別以 0 分代表不痛，以 10 分代表最痛，參與試驗的病患的疼痛分數基準線為≥4。除了服用 Duloxetine HCl，必要時允許病患服用 acetaminophen，每天至多 4 公克。病患每天記錄其疼痛狀況於治療日誌。

這二個試驗比較 Duloxetine 60 mg 一天一次或一天二次與安慰劑的療效。試驗一進一步比較 Duloxetine 20mg 與安慰劑的療效。試驗一共收錄 457 位病患(342 位服用 Duloxetine HCl，115 位服用安慰劑)，試驗二共收錄 334 位病患(226 位服用 Duloxetine HCl，108 位服用安慰劑)。Duloxetine HCl 60 mg 一天一次或一天二次的治療組，顯著且據統計意義的改善自基準線至試驗終點平均疼痛分數，且增加疼痛分數自基準線降低至少 50%的病患比例。圖

一及圖二顯示不同疼痛改善程度的病患比例。疼痛改善程度根據試驗前基準線與試驗後之疼痛分數計算。圖中數值採累積計算，舉例而言，疼痛程度改善 50%的病患，也被包含於各個疼痛改善程度小於 50%的病患中。未完整參與試驗的病患，定義其疼痛改善程度為 0%。有些病患於治療第一週即感覺疼痛減輕，且於參與試驗期間持續感覺疼痛減輕。

圖一、依據病患之 24 小時平均疼痛劇烈程度測量所得各種程度疼痛緩解的病患百分比(試驗一)

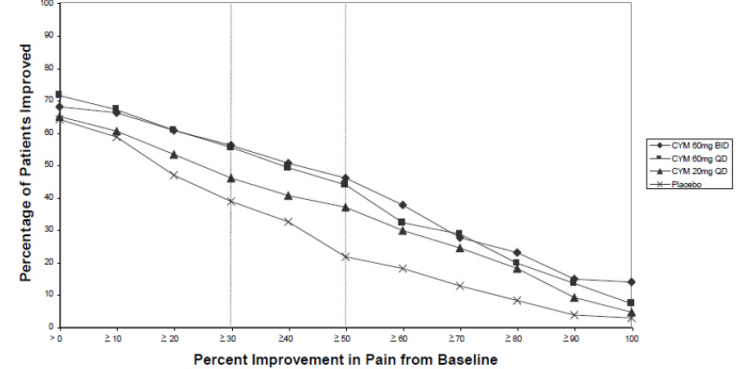


Figure 1: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity

圖二、依據病患之 24 小時平均疼痛劇烈程度測量所得各種程度疼痛緩解的病患百分比(試驗二)

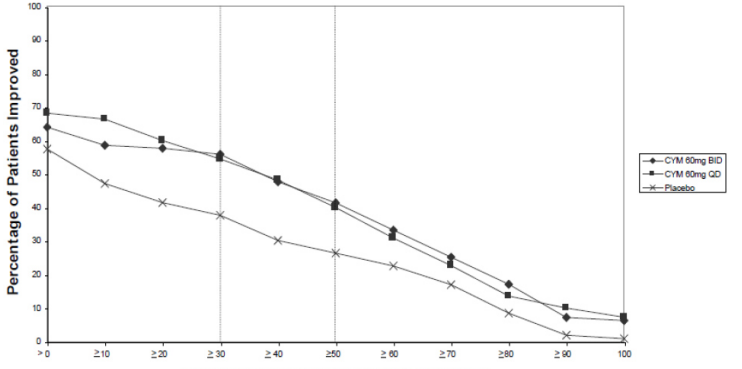


Figure 2: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity

醫師應告知病患的資訊(依文獻記載)

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 Duloxetine 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 Duloxetine 而發生這些狀況時應主動通報其處方醫師。

自殺意念與行為: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、恐慌症發作、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、其他行為異常改變、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〕

服藥方式:Duloxetine 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。

依處方繼續治療:以 Duloxetine 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。

肝毒性:應告知病患，在使用 Duloxetine 治療的病患中，曾出現嚴重的肝臟問題，有時甚至會致命。應建議病患，若在服用 Duloxetine 時出現皮膚發癢、右上腹疼痛、深色尿或皮膚/眼球發黃等可能是肝臟問題的徵兆，請與醫療專業人員討論。病患應與他們的醫療專業人員討論他們的飲酒狀況。嚴重的肝臟損傷可能與在使用 Duloxetine 時大量飲酒有關〔請見警語及注意事項欄〕

酒精:雖然 Duloxetine 不會加劇酒精對心智及行動能力造成的傷害，但併用 Duloxetine 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 Duloxetine。[參閱警語及注意事項欄及藥物交互作用欄]

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]

血清素症候群:對於併用 Duloxetine 及其他血清素活性藥物，包括 triptan、三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants)、fentanyl、鋰、tramadol、buspirone、tryptophan 及買萊連酮(St. John's Wort)的病患，應被告知發生血清素症候群的風險。[參閱禁忌欄，警語及注意事項欄及藥物交互作用欄]

應告知病患血清素症候群的相關徵候與症狀，其可能包括精神狀態改變(如躁動、幻覺、瞻妄及昏迷)、自律神經失調(如心跳過速、血壓不穩、頭暈、出汗、潮紅、體溫過高)、神經肌肉的改變(例如:震顫、僵硬、肌陣攣、過度反射、不協調)、癱瘓及/或胃腸徵狀(如噁心、嘔吐、腹瀉)。應提醒病患注意，若出現這些症狀請立即尋求醫療照顧。

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]

嚴重皮膚反應:應告知病患，Duloxetine 可能造成嚴重皮膚反應。這樣的不良反應可能需住院治療且可能危及生命。應告知病患，若發生水泡、脫皮性紅腫、口腔潰瘍、蕁麻疹、或任何其他過敏反應症狀，應立刻打電話給醫師或至急診尋求協助。[參閱警語及注意事項欄(5.6)]

停藥:應吩咐病患，Duloxetine 可能與頭暈、頭痛、噁心、腹瀉、皮膚感覺異常、易怒、嘔吐、失眠、焦慮、多汗、及疲勞等症狀有關，並建議病患不可更改用藥或在沒有與醫師諮詢的情況下停用 Duloxetine。[參閱警語及注意事項欄]

躁症或輕躁症的誘發:具有憂鬱症狀的病患在開始 Duloxetine 治療之前，應充分篩檢雙極性疾患的風險(例如:家族的自殺、雙極性疾患及憂鬱症病史)。應告知病患要通報任何躁症反應的徵候或症狀，例如:活力大增、嚴重睡眠障礙、躁躍性思考、行為魯莽、說話比平時多或快、異常宏偉的構想、過度的快樂或易怒[請見警語與注意事項欄]

癲癇:應建議病患，若有癲癇疾患病史請告知他們的醫師[請見警語與注意事項欄]

對血壓的影響:應提醒病患注意，Duloxetine 可能會造成血壓上升[請見警語與注意事項欄]

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，禁忌欄，警語及注意事項欄及藥物交互作用欄]

低血鈉症:應告知病患，以 SNRI 及 SSRI 治療，包括 Duloxetine，曾發生低血鈉。應告知病患低血鈉的徵候與症狀[請見警語與注意事項欄]

同時患有其他疾病:應建議病患告知醫師他們所有的醫療健康狀況[請見警語與注意事項欄]

排尿困難與尿液滯留:Duloxetine 屬於一種可能會影響排尿的藥物。應吩咐病患，若出現任何的排尿問題，請諮詢他們的醫療專業人員[請見警語與注意事項欄]

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[參閱用法用量欄及特殊族群用藥欄]

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。雖然對照試驗中未顯示 Duloxetine 會影響技能表現、認知功能或記憶力，但 Duloxetine 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 Duloxetine 的治療不會影響他們從事這些活動的能力為止。

包裝及儲存

包裝：30mg：4~1000 粒塑膠瓶裝，PTP 鋁箔盒裝。60mg：2~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

儲存條件：請密封保存於室溫 30℃ 以下及小孩接觸不到之處所。

賦形劑：Sugar spheres, HPMC 6 cps，P.E.G. 6000，Talc micronized，Ethyl cellulose 10 cps，Pharmacoc 603，Sucrose，Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 200731 (HPMCP)，Hypromellose phthalate 220824 (HPMCP)，Triethyl citrate，Alcohol (不殘留於最終產品)，Water purified (不殘留於最終產品)



中國化學製藥股份有限公司 新豐工廠

CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.

總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200

新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號

⑥