清憂定 膠囊 30毫克
Cymta Capsule 30 mg

衛部藥製字第058802號
本藥須由醫師處方使用

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。(5.1)**
> - **監測自殺意念及行為的惡化及出現(5.1)**

【適應症】

Duloxetine為血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)，用於治療：
- 重鬱症(1)
- 廣泛性焦慮症(1)
- 糖尿病周邊神經痛(1)
- 纖維肌痛(1)

【用法用量】

Duloxetine一般為一天服用一次，不需考慮進食與否。Duloxetine應整粒吞服；不可壓碎、咀嚼亦不可打開膠囊。若忘記服藥應於記起時立即服用。若很接近下一次服藥時間，則跳過忘記的劑量，並待下次正確服藥時間再服藥。勿同時或短時內服用兩倍劑量的duloxetine。(2)

適應症	起始劑量	目標劑量	最大劑量
重鬱症(2.1)	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
廣泛性焦慮症(2.2) 成人 老年人 兒童或青少年(7到17歲)	 30mg/day* 30mg/day 30mg/day	 60mg/day (一天一次) 60mg/day (一天一次) 30至60mg/day (一天一次)	 120mg/day 120mg/day 120mg/day
糖尿病周邊神經痛(2.3)	60mg/day	60mg/day (一天一次)	60mg/day
纖維肌痛(2.4)	30mg/day	60mg/day (一天一次)	60mg/day

* 有些病人可能以30mg一天一次為起始劑量較佳(2)

- 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(2)
- 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(2.7, 5.7)

【劑型與劑量】
- 30毫克膠囊 (3)

【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來治療精神疾患。另外，正在接受linezolid治療或靜脈注射亞甲藍(methylene blue)的病人，不可使用duloxetine (4)。**

【警語及注意事項】
- 自殺：監測病況惡化或自殺風險。(5.1)
- 肝毒性：有肝衰竭，其中有些致死的案例發生於以duloxetine治療的病人中。當病人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的治療除非確認造成上述疾病的是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人或慢性肝病病人。(5.2)
- 姿勢性低血壓，跌倒及暈厥：曾有病人服用duloxetine發生姿勢性低血壓及暈厥的報告。(5.3)
- 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、三環抗鬱劑 (tricyclic antidepressants)、fentanyl、鋰、tramadol、tryptophan、buspirone、amphetamine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，應告知病人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(5.4)。
- 異常出血：Duloxetine可能增加出血的風險。病人併用duloxetine及NSAIDs、aspirin或其他會影響凝血的藥物時，應注意有關出血的風險。(5.5, 7.4)
- 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)及史帝芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)。當病人一發生水泡、脫皮性紅疹、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。(5.6)
- 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。(5.7)
- 曾發生誘發躁症或輕躁症的案例。(5.8)
- 狹角性青光眼: 有未治療之結構性狹角病人使用抗憂鬱劑曾發生狹角性青光眼。(5.9)
- 癲癇發作：Duloxetine應小心使用於有癲癇發作病史的病人。(5.10)
- 血壓：治療前應測量血壓，治療期間亦應定期測量血壓。(5.11)
- CYP1A2抑制劑或Thioridazine：不可與duloxetine併用。(5.12)
- 低血鈉症：曾有低血鈉症的案例報告。(5. 13)
- 肝功能損傷: 避免使用於慢性肝病或肝硬化之病人(5.14)
- 腎功能損傷: 避免使用於嚴重腎功能損傷之病人(GFR<30mL/min) (5.14)
- 糖尿病人之血糖控制：於糖尿病周邊神經痛的病人，曾觀察到空腹血糖值、HbA1c些微增加。(5.14)
- 胃排空速度慢的病人：應小心謹慎地使用duloxetine治療這些病人。(5.14)
- 排尿遲緩及尿滯留。(5.15)

【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。(6.3)

【藥物交互作用】
- 應避免併用duloxetine與強效CYP1A2抑制劑。(7.1)
- 併用duloxetine與強效CYP2D6抑制劑可能使duloxetine血中濃度升高。(7.2)
- Duloxetine為CYP2D6的中度抑制劑。(7.9)

【特殊族群用藥】
- 懷孕：根據動物試驗數據，可能會造成胎兒損傷(8.1)。
- 授乳婦女：當投藥予授乳婦女，應逕行提醒(8.3)。

參考第17節為醫師應告知病人的資訊。

仿單

> **警語：自殺意念及行為**
> **短期試驗中，發現小孩、青少年和年輕成人服用抗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的風險。[參閱警語及注意事項欄(5.1)]無論任何年齡層之病人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[參閱警語及注意事項欄(5.1)]。**

1 適應症
- 重鬱症[參閱臨床試驗欄(14.1)]
- 廣泛性焦慮症[參閱臨床試驗欄(14.2)]
- 糖尿病周邊神經痛[參閱臨床試驗欄(14.3)]
- 纖維肌痛[參閱臨床試驗欄(14.4)]

2 用法用量
Duloxetine應整粒吞服。不可咀嚼或壓碎。勿打開膠囊及將膠囊內容物與食物或液體混和服用。以上的行為將影響腸溶膜衣。不需考慮進食與否。如漏服一劑duloxetine，請於記起時立即服用。若很接近下一次服藥時間，則跳過忘記的劑量，並待下次正確服藥時間再服藥。勿同時或短時內服用兩倍劑量的duloxetine。

2.1 治療重鬱症之劑量
Duloxetine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)。有些病人可能必須以30mg一天一次開始治療一個星期，可讓病人在提高劑量至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。定期重複評估以決定是否需要繼續維持治療及其適當的治療劑量。[參閱臨床試驗欄(14.1)]

2.2 治療廣泛性焦慮症之劑量
成人—於開始治療的第一週以30mg一天一次給藥，病人得以在劑量調高至60mg一天一次以前適應本品。雖然120mg一天一次的劑量也顯示療效，尚未證實每日劑量大於60mg有額外的臨床效益。因此，若決定增加劑量至超過60mg一天一次，應以30mg一日一次的增加量緩慢增加劑量。使用劑量超過120mg一天一次的安全性尚未被充分的評估。定期重複評估以決定是否需要繼續維持治療及其適當的治療劑量。[參閱臨床試驗欄(14.2)]

老人—duloxetine起始劑量為30mg一天一次，兩星期後再考慮調升至目標劑量60mg。之後，病人或許會受益於每日一次大於60mg之劑量。若決定調升每日一次的劑量至超過60mg，則應以30mg每日一次的增加量調整。經過研究每日最大量為120mg。使用劑量超過一天一次120mg的安全性尚未被充分的評估。定期重複評估以決定是否需要繼續維持治療及其適當的治療劑量。[參閱臨床試驗欄(14.2)]

孩童及青少年 (年齡7至17歲) —Duloxetine起始劑量為30mg一天一次，兩星期後再考慮調升至60mg。建議劑量範圍為30mg至60mg一天一次。有些病人或許會受益於每日一次大於60mg之劑量。若決定調升每日一次的劑量至超過60mg，則應以30mg每日一次的增加量調整。經過研究每日最大劑量為120mg。使用劑量超過一天一次120mg的安全性尚未被充分的評估。定期重複評估以決定是否需要繼續維持治療及其適當的治療劑量。[參閱臨床試驗欄(14.2)]

2.3 治療糖尿病周邊神經痛之劑量
投予duloxetine的每日建議劑量為60mg一天一次。

尚未證實每日劑量大於60mg可表現更多顯著的臨床效益，且病人對高劑量的耐受性明顯較低[參閱臨床試驗欄(14.3)]。對於耐受性可能較差的病人，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人，應考慮投予較低起始劑量，再逐漸增加治療劑量。[參閱用法用量欄(2.6)，特殊族群用藥欄(8.10)及臨床藥理欄(12.3)]

2.4 治療纖維肌痛之劑量
投予duloxetine 60 mg一天一次。應以30mg一天一次開始治療一個星期，可以讓病人在提高劑量至60mg一天一次以前適應藥品。有些病人可能對起始劑量產生反應。即使是對60mg沒有治療反應的病人，亦沒有證據顯示劑量大於一天60 mg可以帶來更多的臨床效益，且較高的劑量與較高的不良反應發生率有關。[參閱臨床試驗欄(14.4)]

2.5 特殊族群劑量
肝功能障礙—避免使用在慢性肝病或肝硬化的病人。[參閱警語及注意事項欄(5.14)，特殊族群用藥欄(8.9)]

嚴重腎功能障礙—避免使用在嚴重腎功能障礙的病人(腎絲球過濾率< 30 mL/min)。[參閱警語及注意事項欄(5.14)，特殊族群用藥欄(8.10)]

2.6 Duloxetine停止治療
以突然停止或是逐漸降低劑量的方式停止服用duloxetine後的不良反應包括：頭暈、頭痛、噁心、腹瀉、皮膚感覺異常、易怒、嘔吐、失眠、焦慮、多汗及疲倦。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(5.7)]

2.7 與單胺氧化酶抑制劑(MAOI)的轉換以治療精神疾患
停止以MAOI治療精神疾患後至少14天，才能開始服用duloxetine。相反地，停用duloxetine後至少5天，才能開始服用MAOI來治療精神疾患。[參閱禁忌欄(4.1)]

2.8 Duloxetine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人，不可使用duloxetine，因為會造成血清素症候群的風險增加。病人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(4.1)]。

在某些情況下，已經接受duloxetine治療的病人可能會需要以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人使用linezolid或靜脈注射亞甲藍的潛在效益勝過血清素症候群風險，則應立即停用duloxetine並給予linezolid或靜脈注射亞甲藍。持續5天監測病人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治療[請見警語與注意事項欄(5.4)]。

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1 mg/kg，其與duloxetine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(5.4)]。

3 劑型與劑量
本品為：30mg膠囊為不透明白色和藍色膠囊。

4 禁忌 (依文獻記載)
單胺氧化酶抑制劑(MAOI)-合併duloxetine或在停止duloxetine治療後5天內，禁止使用MAOI以治療精神疾患，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於治療精神疾患[請見用法用量欄(2.7)及警語與注意事項欄(5.4)]。

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)治療的病人，亦禁用duloxetine[請見用法用量欄(2.8)及警語與注意事項欄(5.4)]。

5 警語及注意事項 (依文獻記載)

5.1 兒童、青少年與年輕成人的自殺意念與行為
重鬱症病人，包括成人與兒童，無論是否正在接受抗鬱劑治療，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。「抗鬱劑可能使某些治療初期病人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(18至24歲)，服用抗鬱劑(SSRIs和其他藥品)可能增加自殺意念及行為。短期研究對於大於24歲之成年人服用抗憂鬱劑相較於安慰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種抗憂鬱劑治療患有重鬱症(MDD)、強迫症(OCD, obsessive compulsive disorder)、或其他精神疾病的孩童和青少年(共24個臨床試驗，包含4400位病人)。安慰劑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)或其他精神疾病的成人(共295個短期臨床試驗，中位數治療時間為2個月，包含77,000位以上病人) 。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位接受治療病人中，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位接受治療病人中，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，一個以成年憂鬱症病人為研究對象的持續性治療、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。

所有接受抗鬱劑治療的病人，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)。

以抗鬱劑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、侵略性、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，仍顧慮這些症狀可能為出現自殺行為的前兆。

對於憂鬱症持續惡化、出現自殺行為、出現可能是憂鬱症惡化或自殺的徵狀之病人，尤其是當這些徵狀屬於嚴重、突然發作，或並非病人原有的症狀時，應考慮更改治療療程，包含停藥的可能。

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(2.6)，警語及注意事項欄(5.7)之duloxetine停止治療]

對於以抗鬱劑治療重鬱症或其他適應症(包括精神性及非精神性疾病)的病人，應提醒其家人與看護監測病人是否發生下列症狀：激躁不安(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duloxetine，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。對於有雙極性疾患風險之病人，一般相信(雖尚未經對照試驗證實)，以抗鬱劑單獨治療鬱症發作，可能增加混合型/躁症發作。上述任何症狀是否代表疾病的轉換目前仍未知。然而，在開始以抗鬱劑治療前，應充分篩檢具憂鬱症狀的病人是否有雙極性疾患的風險。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duloxetine 治療的病人中。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。當病人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的治療除非確認上述疾病是其他因素造成才可再度使用duloxetine。

膽汁鬱滯型黃膽伴隨輕微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病人。

在開發計畫之臨床試驗中，duloxetine會增加血清transaminase濃度升高的風險。Duloxetine治療組中有0.3% (92/34, 756) 的病人因肝臟transaminase升高而停藥。這些病人中，測得transaminase升高的中位時間約為2個月。於治療所有適應症的成人安慰劑對照試驗，在ALT基準值正常和異常的病人中，ALT (alanine transaminase)升高超過正常上限值3倍的比例，於duloxetine治療組為1.25% (144/11,496)，於安慰劑組為0.45% (39/8716)。成人安慰劑對照試驗中，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人或慢性肝病病人。

5.3姿勢性低血壓、跌倒及暈厥
曾有病人服用duloxetine治療劑量發生姿勢性低血壓、跌倒及暈厥的報告。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。跌倒的風險似乎與姿勢性的血壓降低程度和其他可能增加跌倒潛在風險的因素有關。在一個針對所有安慰劑對照試驗病人分析中指出，使用duloxetine治療的病人與使用安慰劑治療的病人相比下有較高的跌倒比率。其風險似乎和姿勢性血壓降低的出現有關。併用會誘導姿勢性低血壓的藥物(如降血壓藥)或強效CYP1A2抑制劑[參閱警語及注意事項欄(5.12)及藥物交互作用欄(7.1)]的病人，及服用duloxetine每日劑量超過60mg的病人，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、跌倒及/或暈厥症狀的病人，應考慮調降劑量或停止duloxetine治療。

跌倒的風險似乎也與病人的潛在跌倒風險成比例且隨著年齡不斷增加。年長的病人容易因其風險因子的盛行率較高，例如多重用藥、合併症、步伐不穩而有較高的潛在跌倒風險，而年齡本身所增加的影響未知。曾經通報過因跌倒造成之嚴重後果，包括骨折和住院[參閱不良反應欄(6.10) 及醫師應告知病人的資訊欄(17)]。

5.4血清素症候群(serotonin syndrome)
接受SSRIs或SNRIs (包含duloxetine)單獨治療時，曾報告發生可能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、三環抗鬱劑(tricyclic antidepressants)、fentanyl、鋰、tramadol、tryptophan、buspirone、amphetamine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)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、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)、神經肌肉徵狀(如震顫、僵硬、肌陣攣、過度反射、不協調)、癲癇及/或胃腸徵狀(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)治療的病人亦不可使用duloxetine。所有報告中提供的亞甲藍資訊，皆是以靜脈給藥做為投藥途徑，且劑量範圍為1到8 mg/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治療的病人，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[請見用法用量欄(2.7, 2.8)及禁忌欄(4)]。

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、buspirone、tryptophan、amphetamine及貫葉連翹(St. John's Wort)，應告知病人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。

5.5異常出血
SSRIs及SNRIs，包含duloxetine，可能增加出血的風險。病人併用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。

當併用duloxetine及NSAIDs、aspirin或其他會影響凝血的藥物時，應告知病人特別注意有關出血的風險。

5.6 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)及史帝芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)。與duloxetine有關的SJS報告率超過一般族群(general population)的SJS發生率(1-2例/百萬人年)。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。

當病人一發生水泡、脫皮性紅疹、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。

5.7 停止duloxetine的治療
服用duloxetine病人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、頭痛、噁心、腹瀉、皮膚異常感覺、易怒、嘔吐、失眠、焦慮、多汗、疲勞。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，停止藥物治療後，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、昏睡、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治療後，病人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，可考慮重新投予原本之處方劑量。再由醫師以更緩慢的速度逐漸調低劑量。[參閱用法用量欄(2.6)]

5.8誘發躁症/輕躁症
在治療重鬱症的成人安慰劑對照試驗中，發生躁症/輕躁症的比例，於duloxetine治療組為0.1% (4/3779)，於安慰劑組為0.04% (1/ 2536)。在治療糖尿病周邊神經痛、廣泛性焦慮疾患、纖維肌痛症候群或慢性肌肉骨骼痛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人，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應小心使用於有躁症病史的病人。

5.9狹角性青光眼
發生在使用抗憂鬱劑包括duloxetine後的瞳孔放大情形，可能觸發本身有結構性狹角且未接受虹膜切開術之病人其狹角性青光眼的急性發作。

5.10癲癇發作
Duloxetine尚未對有癲癇發作病史的病人進行系統性的評估。這些病人也排除參與臨床試驗。在成人安慰劑對照試驗中，癲癇/抽搐發作的比例，於duloxetine治療組為0.02% (3/12,722)，於安慰劑組為0.01% (1/9513)。Duloxetine應小心使用於有癲癇發作病史的病人。

5.11對血壓的影響
在所有成人安慰劑對照適應症的臨床試驗中，自基準線至試驗終點，duloxetine治療組平均增高收縮壓0.5 mmHg，平均增高舒張壓0.8 mmHg，安慰劑組收縮壓平均降低0.6 mmHg，舒張壓平均降低0.3 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(6.7)]

5.12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的可能性

CYP1A2抑制劑 - 應避免併用duloxetine與強效CYP1A2抑制劑。[參閱藥物交互作用欄(7.1)]

CYP2D6抑制劑 - 因為CYP2D6參與duloxetine的代謝，併用duloxetine與強效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(7.2)]

Duloxetine可能影響其他藥物

經由CYP2D6代謝的藥物 - 併用duloxetine與經由CYP2D6廣泛代謝且治療指數(Therapeutic Index)小的藥物時，包含某些抗鬱劑(三環抗鬱劑(tricyclic 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與TCA併服時，應監測TCA的血中濃度並降低TCA的投予劑量。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不可與thioridazine併服。[參閱藥物交互作用欄(7.9)]

其他臨床上重要的藥物交互作用

酒精 - Duloxetine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人服用duloxetine。[參閱警語及注意事項欄(5.2)，藥物交互作用欄(7.15)]

中樞神經作用藥物 - 因duloxetine主要作用於中樞神經，當duloxetine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(5.12)，藥物交互作用欄(7.16)]

5.13低血鈉症
SSRIs及SNRIs，包含duloxetine，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停藥後恢復正常。老年病人服用SSRIs及SNRIs發生低血鈉症的風險較大。服用利尿劑的病人或體液流失的病人亦為高危險群[參閱特殊族群用藥欄(8.5)]。對於有低血鈉症徵狀的病人，應考慮停用duloxetine，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。

5.14治療伴有其他疾病的病人
Duloxetine用於治療伴有其他疾病病人的臨床經驗有限。胃蠕動改變對duloxetine腸膜衣藥丸的安定性的影響未知。在極酸環境下，duloxetine將不受腸膜衣保護，可能水解為naphthol。當投予duloxetine於胃排空速度慢的病人時應謹慎小心。(例如:某些糖尿病人)

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

肝功能障礙—避免使用在慢性肝病或肝硬化的病人。[參閱用法用量欄(2.5)，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—避免使用在嚴重腎功能障礙(腎絲球過濾率< 30 mL/min)的病人。Duloxetine治療末期腎疾患ESRD (需透析)病人時，duloxetine，特別是其代謝物的血中濃度會升高。[參閱用法用量欄(2.5)，特殊族群用藥欄(8.10)]

糖尿病人之血糖控制—於糖尿病周邊神經痛臨床試驗觀察到，某些糖尿病病人接受duloxetine治療後血糖控制較差。在以duloxetine控制糖尿病周邊神經病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%。於這些試驗之12週急性期治療中，與安慰劑組相較，duloxetine治療組的平均空腹血糖值些微增加。於長達52週的試驗延長期中，duloxetine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治療組的HbA1c增加0.5%，一般照護組則增加0.2%。

5.15排尿遲緩及尿滯留
Duloxetine為會影響尿道阻張力(urethral resistance)的藥物種類。若病人服用duloxetine期間發生排尿遲緩的徵狀，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。

5.16實驗室檢查
沒有建議做特定的實驗室檢查。

6.不良反應 (依文獻記載)
嚴重之不良反應敘述於下方及仿單他處：
- 孩童、青少年與年輕成人自殺意圖及行為[參閱加框警語，警語及注意事項欄(5.1)]
- 肝毒性[參閱警語及注意事項欄(5.2)]
- 姿勢性低血壓、跌倒及暈厥[參閱警語及注意事項欄(5.3)]
- 血清素症候群[參閱警語及注意事項欄(5.4)]
- 異常出血[參閱警語及注意事項欄(5.5)]
- 嚴重皮膚反應[參閱警語及注意事項欄(5.6)]
- 停止duloxetine治療[參閱警語及注意事項欄(5.7)]
- 活化躁症/輕度躁症[參閱警語及注意事項欄(5.8)]
- 狹角性青光眼[參閱警語及注意事項欄(5.9)]
- 癲癇[參閱警語及注意事項欄(5.10)]
- 影響血壓[參閱警語及注意事項欄(5.11)]
- 臨床上重要之藥物交互作用[參閱警語及注意事項欄(5.12)]
- 低血鈉[參閱警語及注意事項欄(5.13)]
- 排尿遲緩及尿滯留[參閱警語及注意事項欄(5.15)]

6.1臨床試驗資料來源
成人-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)，治療糖尿病周邊神經痛(N=906)及纖維肌痛(N=1294)。參與試驗之病人年齡為17-89歲。於重鬱症、廣泛性焦慮症、糖尿病周邊神經痛及纖維肌痛臨床試驗中，女性病人分別佔65.7%、60.8%、42.9%及94.4%；白種人分別佔81.8%、72.6%、74%及85.7%。大部份病人服用劑量為每天60-120mg[參閱臨床試驗欄(14)]。以下資料並無包含測試duloxetine用於65歲以上病人治療廣泛性焦慮症之藥效的試驗結果；然而，於此老年病人樣本觀察出的不良反應大致相似於整體成年族群。

孩童及青少年 —下述資料顯示兒科重鬱症(N=341)和廣泛性焦慮症(N=135)使用duloxetine 10週之安慰劑對照試驗。研究族群(N=476)年齡為7至17歲，其中42.4%孩童為7至11歲，50.6%為女性以及68.6%為白人。在安慰劑對照之急性治療研究期間，病人接受每日30-120mg的劑量。額外的數據來自於全體822位兒科病人(年齡7至17歲)使用duloxetine長達36週之重鬱症及廣泛性焦慮症臨床試驗，其中41.7%孩童為7至11歲，51.8%為女性，試驗中大部分病人接受每日30-120mg的劑量。

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。

6.2成人安慰劑對照試驗中，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治療組的病人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組病人停止治療，且比例至少為安慰劑組的2倍)。

廣泛性焦慮症—廣泛性焦慮症安慰劑對照試驗中，約13.7% (139/1018)服用duloxetine的病人因不良反應停止治療，相較於安慰劑組為5.0% (38/767)。噁心(duloxetine組3.3%；安慰劑組0.4%)及頭暈(duloxetine組1.3%；安慰劑組0.4%)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。

糖尿病周邊神經痛—糖尿病周邊神經痛安慰劑對照試驗中，約12.9%(117/906)服用duloxetine的病人因不良反應停止治療；相較於約5.1%(23/448)服用安慰劑的病人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。

纖維肌痛 - 在3到6個月纖維肌痛安慰劑對照試驗中，約17.5% (227/1294)服用duloxetine的病人因不良反應停止治療，相較於安慰劑組約10.1% (96/955)。噁心(duloxetine組2.0%，安慰劑組0.5%)、頭痛(duloxetine組1.2%，安慰劑組0.3%)、嗜睡(duloxetine組1.1%，安慰劑組0.0%)及疲勞(duloxetine組1.1%，安慰劑組0.1%)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。

6.3最常見的成人不良反應
所有核准適應症之臨床試驗的綜合分析—接受duloxetine治療的病人中，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、便秘、食慾降低、多汗。

糖尿病周邊神經痛—接受duloxetine治療的病人中，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治療的病人中，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、激動。

6.4安慰劑對照試驗中，duloxetine組病人的不良反應發生率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治療病人的發生率為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 (N=8100)	安慰劑 (N=5655)
噁心[c]	23	8
頭痛	14	12
口乾	13	5
嗜睡[e]	10	3
疲勞[b,c]	9	5
失眠[d]	9	5
便秘[c]	9	4
頭暈[c]	9	5
下痢	9	6
食慾降低[c]	7	2
多汗[c]	6	1
腹痛[f]	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、易醒、早醒。[e]包含睡眠過多及鎮靜。[f] 包含腹部不適，下腹痛，上腹痛，腹脹及消化道疼痛。

6.5成人安慰劑對照試驗中，duloxetine組病人的不良反應發生率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治療病人的發生率為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[a,b]，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 (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[c]	23	8
口乾	14	6
便秘[c]	9	4
下痢	9	6
腹痛[d]	5	4
嘔吐	4	2
一般疾病與投藥部位情況		
疲勞[e]	9	5
代謝與營養疾病		
食慾降低[c]	6	2
神經系統疾病		
頭痛	14	14
頭暈[c]	9	5
嗜睡[f]	9	3
顫抖	3	1
精神疾病		
失眠[g]	9	5
激動[h]	4	2
焦慮	3	2
生殖系統與乳房疾病		
勃起障礙	4	1
射精延遲[c]	2	1
性慾降低[i]	3	1
高潮異常[j]	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]對於廣泛性焦慮症，不良反應在≥65歲成人之治療中無顯著差異，<65歲成人亦無顯著差異。[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]包含上腹部疼痛、下腹部疼痛、腹脹、腹部不適及消化道疼痛。[e]包含無力。[f]包含睡眠過多及鎮靜。[g]包含入睡困難、易醒、早醒。[h]包含神經質, 緊張, 浮躁, 緊繃及精神運動性激動。[i]性冷感。[j]包含性高潮缺乏。

糖尿病周邊神經痛，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治療的病人，治療適應症為糖尿病周邊神經痛，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、糖尿病周邊神經痛，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[a]，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 (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
一般疾病與投藥部位異常		
疲勞[d]	11	5
感染與傳染		
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
肌肉骨骼與結締組織疾病		
骨骼肌疼痛[e]	3	3
抽筋	2	2
神經系統疾病		
頭痛	13	8
嗜睡[b,f]	11	3
頭暈	9	5
感覺異常[g]	2	2
顫抖[b]	2	< 1
精神性疾病		
失眠[b,h]	10	5
不安[i]	3	1
生殖系統與乳房疾病		
勃起障礙[b]	4	< 1
射精異常[j]	2	< 1
呼吸、胸腔與縱膈疾病		
咳嗽	2	2
皮膚與皮下組織異常		
多汗	6	1
血管異常		
潮紅[k]	3	1
血壓升高[l]	2	1

[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]每日120mg的發生率明顯大於每日60mg的發生率。[c]包含腹部不適，下腹痛，上腹痛，腹部壓痛(abdominal tenderness)及胃腸痛。[d]包含無力。[e]包含肌痛及頸痛。[f]包含睡眠過多及鎮靜。[g]包含感覺減退，臉部、陰部感覺減退及口腔感覺異常。[h]包含入睡困難、易醒、早醒。[i]包含神經過敏，神經質，不安，繃緊及精神運動活動增加(psychomotor hyperactivity)。[j]包含無法射精。[k]包含熱潮紅。[l]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(hypertensive crisis)、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。

6.6對於成人男性與女性性功能的影響
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人，服用duloxetine病人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。憂鬱症病人常發生性功能障礙，而負數表示性功能障礙，相較於基期，獲得改善。醫師應定期詢問病人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

	男性病人[a]		女性病人[a]	
	Duloxetine (N=175)	安慰劑 (N=83)	Duloxetine (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分數記錄之病人人數。
[b]與安慰劑相比p=0.013。
[c]與安慰劑相比p<0.001。

6.7成人生命跡象變化
在所有安慰劑對照適應症的臨床試驗中，自基準線至試驗終點之變化，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(5.3, 5.11)]

在為期26週、針對所有適應症的安慰劑對照試驗中，自基準線至試驗終點之變化，與安慰劑組相較，duloxetine治療組造成心跳些微增快達每分鐘1.37下(duloxetine治療的病人每分鐘增加1.20下，安慰劑治療的病人每分鐘減少0.17下)。

6.8成人實驗室檢查值變化
於針對duloxetine所有適應症的安慰劑對照臨床試驗顯示，duloxetine治療與ALT、AST、CPK、alkaline phosphatase自基準線至試驗終點平均值些微升高有關；與安慰劑組比較，duloxetine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)]。相較於安慰劑組，接受duloxetine治療的病人中，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)。

6. 9成人心電圖變化
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，評估了duloxetine 160 mg及200 mg一天給藥兩次直至穩定狀態的作用。沒有檢測到QT間期延長。Duloxetine與QT縮短之間似乎為劑量相關但不具臨床意義。

6.10 Duloxetine於上市前及上市後臨床試驗評估中成人發生的其他不良反應
以下所列為臨床試驗中病人接受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位病人接受duloxetine治療。這些病人中，有26.9%(9337)位病人服用duloxetine至少6個月，有12.4%(4,317)位病人服用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名病人至少有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、章魚壺心肌病變(Takotsubo cardiomyopathy)。

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。

感染與傳染-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：性冷感/性高潮異常；不常見：更年期症候、性功能障礙、睪丸痛；罕見：經期異常。

呼吸、胸腔與縱膈疾患-常見：哈欠、口咽痛；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。

6.11 在孩童及青少年安慰劑對照試驗中觀察到之不良反應
在兒科(孩童及青少年)臨床試驗中觀察出的藥物不良反應數據和其在成人臨床試驗中觀察到的一致。在成人病人中觀察到的特定藥物不良反應可以預期在兒科病人(孩童及青少年)中亦觀察得到。[參閱不良反應欄(6.5)]在兒科臨床試驗中最常被觀察出的不良反應(≥5%且為安慰劑的兩倍)包括:噁心、腹瀉、體重減輕及頭暈。

表六提供重鬱症及廣泛性焦慮症的兒科安慰劑對照試驗之治療後不良反應發生率，其中所列的不良反應發生率在使用duloxetine治療之病人為2%以上且大於安慰劑者。

表六、治療後不良反應:三個為期10週之兒科安慰劑對照試驗a中，發生率≥2%且大於安慰劑者

系統器官分類/不良反應	兒科病人不良反應發生率	
	Duloxetine (N=476)	安慰劑 (N=362)
消化道異常		
噁心	18	8
腹痛[b]	13	10
嘔吐	9	4
下痢	6	3
口乾	2	1
一般疾病與投藥部位異常		
疲勞[c]	7	5
研究報告		
體重減輕[d]	14	6
代謝與營養疾病		
食慾降低	10	5
神經系統疾病		
頭痛	18	13
嗜睡[e]	11	6
頭暈	8	4
精神疾病		
失眠[f]	7	4
呼吸、胸腔與縱膈疾病		
咽喉痛	4	2
咳嗽	3	1

[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]亦包含上腹痛、下腹痛、腹部壓痛(abdominal tenderness)、腹部不適及胃腸痛。[c]亦包含無力。[d]頻率是根據可能達到具有臨床意義門檻(減輕原體重3.5%以上)之體重測量值決定 (N=467於duloxetine; N=354於安慰劑)。[e]包含睡眠過多及鎮靜。[f]亦包含入睡困難、失眠、易醒、早醒。

其他不良反應雖發生率不超過2%，但使用duloxetine治療之病人通報情形較安慰劑多之治療相關不良反應:夢境異常(包含惡夢)、焦慮、潮紅(包含熱潮紅)、多汗、心悸、脈搏增加及顫抖。

中止治療後產生的症狀曾經在停用duloxetine時被通報。兒科臨床試驗中，在停止duloxetine治療後最常通報之症狀包括:頭痛、頭暈、失眠及腹部疼痛。[參閱警語及注意事項欄(5.7)及不良反應欄(6.2)]

發育(身高及體重) —曾觀察到與使用SSRIs和SNRIs相關之食慾減退和體重減輕。臨床試驗中，相對於使用安慰劑後體重平均大約增加0.9公斤之病人，使用duloxetine治療之兒科病人在10週間平均體重減輕0.1公斤。體重減輕達臨床意義(≥3.5%)之病人比例，duloxetine組多於安慰劑組(分別為14%和6%)。接著，於4-6個月無對照組的延長期間，比照相同年齡及性別之族群資料，使用duloxetine治療之病人其體重通常朝應有之基準體重百分位數回復。在一個長達9個月的研究中，使用duloxetine治療之兒科病人，身高平均增加1.7公分(孩童增加2.2公分[7至11歲]而青少年增加1.3公分[12至17歲])。雖然在這些研究期間觀察到身高的增加，但亦觀察到身高百分位數平均下降1%(孩童[7-11歲]下降2%而青少年增加0.3%[12-17歲])。必須定期監測使用duloxetine治療之孩童及青少年的身高與體重。

6.12上市後自發性不良反應報告

下列為duloxetine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: 急性胰臟炎、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、狹角性青光眼、結腸炎(顯微鏡下或非特定性)、皮膚血管炎 (有時涉及全身)、錐體外症狀、乳液漏、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。

7藥物交互作用 (依文獻記載)

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強效抑制劑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(t1/2)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(5.12)]

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(5.12)]

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。已有報告顯示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），服用warfarin（每日一次2-9mg）達穩定狀態下與duloxetine每日一次60或120mg同時併用達14天時並無自基準值顯著改變INR（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（$AUC_{\tau,ss}$，$C_{max,ss}$ 或$t_{max,ss}$）不受duloxetine影響。因duloxetine對血小板有潛在的作用，正在接受warfarin治療的病人，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

本品具有腸膜衣，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duloxetine，可能會水解為naphthol。胃排空較慢的病人(例如:某些糖尿病人)服用duloxetine應謹慎小心。使胃腸PH值增加的藥物，可能也會使duloxetine提早釋出。然而，併服40mg duloxetine與鋁鎂制酸劑(51mEq)或famotidine，對duloxetine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的吸收，目前仍未知。[參閱警語及注意事項欄(5.14)]。

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(5.12)]。

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。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的影響[參閱藥物交互作用欄(7.4)]。

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(MAOIs)

[參閱用法用量欄(2.7, 2.8)，禁忌欄(4)與警語及注意事項欄(5.4)]

7.14血清素作用劑

[參閱用法用量欄(2.7, 2.8), 禁忌欄(4), 與警語及注意事項欄(5.4)].

7.15酒精

當duloxetine與酒精間隔數小時投予，使二者的最高血漿濃度同時發生的情形下，duloxetine並不會加劇酒精對心智及行動能力造成的損傷。

Duloxetine的臨床資料中，曾有三名服用duloxetine的病人發生肝損害(藉由ALT與總膽紅素上升診斷)，伴隨肝阻塞。治療期間，這三名病人皆大量飲用酒精，可能是造成異常的原因。[參閱警語及注意事項欄(5.2, 5.12)]

7.16中樞神經作用藥物

[參閱警語及注意事項欄(5.12)]

7.17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人再使用duloxetine，可能會增加其他藥物的游離濃度，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(7.4)]。

8特殊族群用藥 (依文獻記載)

8.1懷孕

懷孕分級C

危害摘要—尚未有以懷孕婦女進行適當且控制良好的duloxetine給藥試驗。在duloxetine之動物研究中，胎兒體重減輕，但在大鼠及兔懷孕期間(器官形成期)分別口服給予達人體最高建議劑量(120mg/day)之4和7倍的劑量下，並無證據指出會有致畸胎性。於大鼠懷孕期及哺乳期全程口服給予duloxetine人體最大建議劑量之2倍下，發現幼鼠出生時體重及出生後第一天之存活率皆降低。於此劑量下，觀察出幼鼠出現反應性增加的行為，包括對噪音的驚嚇反應增加、移動習慣的降低。對幼鼠斷乳後的發育未造成不良影響。只有在可能的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。

臨床考量

胎兒/新生兒不良反應—於懷孕時期接觸SNRIs或SSRIs的新生兒會發生併發症，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SNRIs或SSRIs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症候群相同。[參閱警語及注意事項欄(5.4)]

數據

動物數據-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4倍[120mg/day]，以mg/m²為計量基礎；於兔，為MRHD的7倍)，沒有致畸胎性的報告。然而，投予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/day (於大鼠，等於MRHD；於兔，為MRHD的2倍)。

大鼠懷孕與授乳期間，口服投予duloxetine劑量30mg/kg/day (為MRHD的2倍)，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/day。此外，投予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。

8.3授乳婦女

風險摘要

Duloxetine會分泌於人類乳汁中。一個已發表的研究中，給予正停止哺乳的授乳婦女duloxetine。於穩定狀態下，duloxetine於乳汁中濃度約為在母體血漿中濃度的25%。預估嬰兒每日之接受量(mg/kg)約為母親劑量的0.14%。哺乳對發育及健康的助益應與母親對於duloxetine的臨床需求以及藥物或潛在的母體狀況可能對接受母乳的孩童造成之任何不良影響一同考慮。當授乳婦女服用duloxetine時須非常小心謹慎。

數據

研究duloxetine於產後至少12週且已停止哺乳嬰兒的六位授乳女性的分佈情形。給予這些女性duloxetine 40mg一天兩次共3.5天。在給予此劑量後3小時(中位數)於乳汁中測得最高濃度。於該劑量下，乳汁中duloxetine的含量大約是7μg/day;預估嬰兒每日接受量為近2 μg/kg/day。尚未研究duloxetine代謝物質於乳汁中的分佈情形。

8.4孩童

廣泛性焦慮症- 對於7至17歲的兒科病人，其療效在一個為期10週之安慰劑對照試驗中得到證實。

此研究包含272位患有廣泛性焦慮的兒科症病人，其中47%為7至11歲。Duloxetine在廣泛性焦慮症嚴重度評分上，使用兒科焦慮評分量表(PARS)，證實改善程度優於安慰劑[參閱臨床試驗欄(14.2)]。未滿7歲之兒科病人其安全性與療效尚未確立。

重鬱症-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)兒科病人的試驗中得到證實。不論是duloxetine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優於安慰劑。用於未滿7歲之兒科病人之安全性與療效尚未確立。

臨床試驗中最常被觀察到的不良反應包含噁心、頭痛、體重減輕及腹痛。觀察到食慾減少及體重下降與使用SSRI及SNRI有關。對於接受SNRI，如duloxetine，治療的兒童與青少年，需規律監測體重與生長發育情況[參閱不良反應欄(6.11)]。

對於孩童或青少年，使用duloxetine須權衡其潛在風險與臨床需求[參閱加框警語欄與警語及注意事項欄(5.1)]。

動物數據-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沒有再觀察到。這些作用是在45 mg/kg/day(孩童最高建議劑量之2倍)的高劑量下觀察到；不具作用之劑量值(no-effect-level)為20 mg/kg/day(約等同於孩童最高建議劑量)。

8.5老年人

2418位參與duloxetine上市前重鬱症臨床試驗的病人中，5.9% (143)為65歲以上的病人。1074位參與duloxetine上市前糖尿病周邊神經痛臨床試驗的病人中，33% (357)為65歲以上的病人。1761位參與上市前纖維肌痛研究的病人中，7.9%(140)為65歲或65歲以上。在重鬱症、廣泛性焦慮症、糖尿病周邊神經痛及纖維肌痛的試驗中，整體而言，這些老年病人與年輕病人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人與年輕病人有治療上的差異，但不能排除有些老年病人對藥物的敏感性較高。SSRIs及SNRIs，包含duloxetine，與年長病人(對於此不良事件有較高風險)出現臨床上顯著的低血鈉症案例有關。[參閱警語及注意事項欄(5.13)]

於所有安慰劑對照試驗之數據分析中，發現使用duloxetine治療之病人相對於使用安慰劑者有較高的跌倒機率。其增加的風險似乎與病人跌倒的潛在風險成比例。潛在風險則似乎隨著年齡持續穩定增加。雖然年長的病人於跌倒風險因子上具較高的普遍性(如:藥物、合併症及步伐不穩)，然而在duloxetine治療期間，年齡增加本身對跌倒的影響並不清楚。曾有跌倒後發生嚴重情況包括骨折與住院的報告[參閱警語及注意事項欄(5.3)及不良反應欄(6.10)]。

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。群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人間差異的原因。不需因病人年齡調整劑量。

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抽菸

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

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

肝功能障礙病人將減緩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)病人，投予duloxetine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。雖然肝硬化病人之最高血漿濃度與健康受試者相似，但肝硬化病人之半衰期較健康受試者長約3倍[參閱用法用量欄(2.5)，警語及注意事項欄(5.14)]。

8.10嚴重腎功能障礙

Duloxetine使用於末期腎臟疾病(ESRD)病人之資料有限。投予duloxetine單次劑量60mg，接受長期間歇性血液透析的末期腎臟疾病(ESRD)病人，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。群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(2.5)，警語及注意事項欄(5.14)]。

9藥物濫用及依賴性 (依文獻記載)

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duloxetine的藥物濫用傾向，臨床試驗中也沒有相關跡象顯示病人發生尋求藥物行為。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，醫師應小心評估病人是否有藥物濫用病史，嚴密追蹤這類病人，並觀察其是否有誤用或濫用duloxetine。(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未顯示出藥物依賴性之可能。

10服藥過量 (依文獻記載)

10.1 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，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、暈厥、心跳過速、低血壓、高血壓和嘔吐。

10.2過量的處理

Duloxetine沒有特定的解毒劑，若接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。

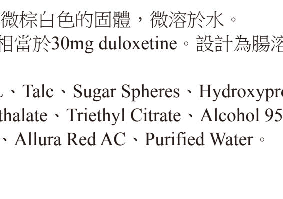
確保呼吸道通暢，給予氧氣及換氣支持。監測心跳速率與生命跡象。不建議催吐。對服藥後不久或出現症狀的病人，如果有需要，可以在呼吸道有適當保護下，以大孔徑的胃管洗胃。

活性碳可有效限制duloxetine於胃腸道的吸收。投予活性碳平均可降低AUC與C_{max}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duloxetine的病人，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 (依文獻記載)

Duloxetine 延遲控釋膠囊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$C_{18}H_{19}NOS•HCl$，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的腸溶膜衣顆粒相當於30mg duloxetine。設計為腸溶膜衣顆粒乃為防止藥物於胃酸環境下降解。

賦形劑: Hydroxylpropylcellulose-L、Talc、Sugar Spheres、Hydroxypropyl Methylcellulose、Sucrose、Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate、Triethyl Citrate、Alcohol 95%、Gelatin、Titanium Dioxide、Brilliant Blue FCF、Sodium Lauryl Sulfate、Allura Red AC、Purified Water。

12臨床藥理 (依文獻記載)

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)。Duloxetine為會影響尿道阻張力(urethral resistance)的藥物種類。若病人服用duloxetine期間發生排尿遲緩的徵狀，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。開始吸收前之中位延遲時間(T_{lag})為2小時，服藥後6小時可達最高血漿濃度(C_{max})。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^{14}C-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，及之後的螯合與進一步氧化。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。

孩童及青少年(7至17歲)—Duloxetine穩定狀態血漿濃度在孩童(7-12歲)、青少年(13-17歲)及成人中是類似的。Duloxetine平均穩定狀態濃度在兒科群體中(孩童及青少年)相對於成人約少30%。

於孩童及青少年，由模式推導出的duloxetine穩定狀態血漿濃度大部分都落於成人病人中所觀察到的濃度範圍內，且並無超出成人的濃度範圍。

13臨床前毒理 (依文獻記載)

13.1致癌性、突變性及生育傷害

致癌性—將duloxetine放入食物中，投予小白鼠與大鼠達2年。雌性小白鼠服用duloxetine約140 mg/kg/day (為人體最高建議劑量[MRHD] 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/day (為MRHD的2倍)。雄性小白鼠服用duloxetine最高劑量達100mg/kg/day (為MRHD的4倍)，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2倍)，或雄性大鼠服用36 mg/kg/day (為MRHD的3倍)，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/day (為人體最高建議劑量的4倍)，不影響其交配或生育能力。

14臨床試驗 (依文獻記載)

Duloxetine之療效已被確立於下列適當且有良好對照的試驗:

- 重鬱症(MDD): 於成人執行的4個短期試驗及1個維持試驗[參閱臨床試驗欄(14.1)]。
- 廣泛性焦慮症(GAD): 3個成人短期試驗、1個成人維持試驗及1個於孩童及青少年進行的短期試驗[參閱臨床試驗欄(14.2)]。
- 糖尿病周邊神經痛(DPNP): 2個為期12週之成人試驗[參閱臨床試驗欄(14.3)]。
- 纖維肌痛(FM): 2個成人試驗(分別為3個月及6個月) [參閱臨床試驗欄(14.4)]。

14.1重鬱症

Duloxetine治療重鬱症(MDD)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人（18-83歲），且符合DSM-IV診斷重鬱症之標準。其中2個試驗，病人隨機分組服用duloxetine 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，病人隨機分組服用duloxetine 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，病人隨機分組服用duloxetine 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可提供額外效益。

在全部4個試驗中，duloxetine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(表七之試驗1-4)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，發現這些病人的基本特性並未影響治療的結果。

表七、重鬱症試驗主要療效結果之摘要

試驗號碼	治療組	主要療效測量: HAMD-17		
		平均基準線分數 (SD)	自基準線之最小平方均值的變化(SE)	扣除安慰劑後之差距[a] (95% CI)
試驗1	Duloxetine (60 mg/day)[b] 安慰劑	21.5 (4.10) 21.1 (3.71)	-10.9 (0.70) -6.1 (0.69)	-4.9 (-6.8, -2.9) --
試驗2	Duloxetine (60 mg/day)[b] 安慰劑	20.3 (3.32) 20.5 (3.42)	-10.5 (0.71) -8.3 (0.67)	-2.2 (-4.0, -0.3) --
試驗3	Duloxetine(20 mg BID)[b] Duloxetine (40 mg BID)[b] 安慰劑	18.6 (5.85) 18.1 (4.52) 17.2 (5.11)	-7.4 (0.80) -8.6 (0.81) -5.0 (0.81)	-2.4 (-4.7, -0.2) -3.6 (-5.9, -1.4) --
試驗4	Duloxetine (40 mg BID)[b] Duloxetine (60 mg BID)[b] 安慰劑	19.9 (3.54) 20.2 (3.41) 19.9 (3.58)	-11.0 (0.49) -12.1 (0.49) -8.8 (0.50)	-2.2 (-3.6, -0.9) -3.3 (-4.7, -1.9) --

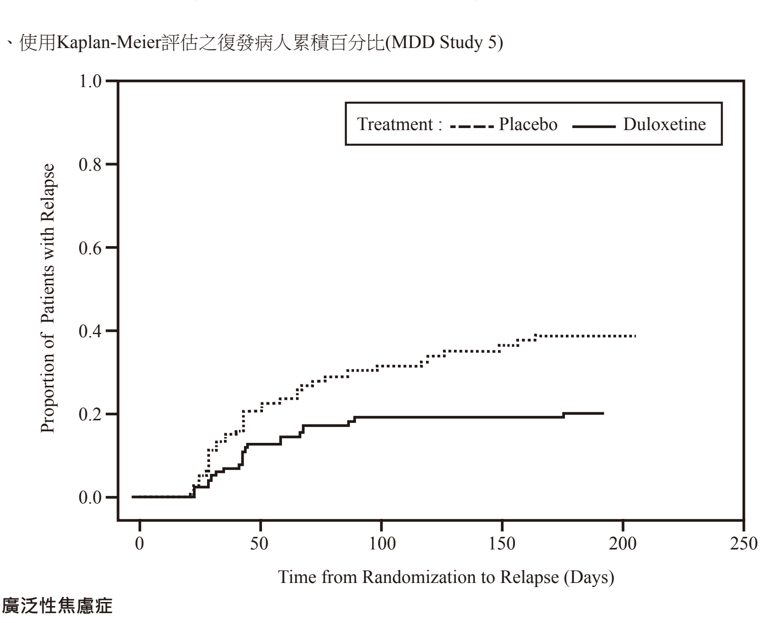
SD: 標準差; SE: 標準誤差; CI:信賴區間，並未針對試驗內包含多次劑量群組之多樣性作調整。

[a] 自基準線的變化之最小平方均值的差距(藥物減去安慰劑) [Difference (drug minus placebo) in least squares mean change from baseline]

[b] 統計上顯著優於安慰劑之劑量

另一臨床試驗中，有533位符合DSM-IV診斷重鬱症標準的病人接受duloxetine 60mg一天一次治療，於12週開放標記起始治療期。其中278位病人對於開放標記試驗有療效反應(定義為病人在第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)，這些病人隨機分配至繼續接受duloxetine相同劑量治療(N=136)或安慰劑治療(N=142)，為期6個月。相較於安慰劑組病人，duloxetine治療組病人發生憂鬱症復發的時間統計上明顯較長(圖一之試驗5)。憂鬱症復發定義為：與第12週CGI-S分數相較，病人之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。duloxetine對住院病人重鬱症的療效尚未研究。

圖一、使用Kaplan-Meier評估之復發病人累積百分比(MDD Study 5)



14.2廣泛性焦慮症

Duloxetine治療廣泛性焦慮症(generalized anxiety disorder, GAD)的療效，經1個固定劑量、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗及2個可調整劑量、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗證實，試驗對象為成年門診病人（18-83歲），且符合DSM-IV診斷廣泛性焦慮症(GAD)之標準。

於一個可調整劑量試驗及一個固定劑量試驗中，起始劑量為60mg一天一次，若因耐受性因素，可允許降低劑量至30mg一天一次治療後，再增加劑量至60mg一天一次。15%的病人曾降低治療劑量。另一個可調整劑量試驗之起始劑量為30mg一天一次為期一週，接著調高劑量至60mg一天一次。

二個可調整劑量試驗比較duloxetine治療組(duloxetine劑量可調整為60mg一天一次(N=168)或120mg一天一次(N=162))與安慰劑組(N=159及N=161)之療效，為期10週。在可調整劑量試驗中，完成試驗之受試者的平均劑量為104.75mg/day。固定劑量試驗比較duloxetine劑量60mg一天一次(N=168)、duloxetine劑量120mg一天一次(N=170)及安慰劑組(N=175)的療效，為期9週。雖然120mg/day劑量顯示具有療效，但無證據顯示大於60mg/day劑量有額外的治療效益。

在三個試驗中，duloxetine比安慰劑具顯著療效，這個結果是以HAM-A (Hamilton Anxiety Scale)總分(表8之試驗1-3)及SDS(Sheehan Disability Scale)總體機能損害分數的改善程度做為評估標準。SDS是一個複合式的評量方法，評估情感表徵影響病人生活中三個象限的程度，三個象限包括工作/學校，社交生活/休閒生活及家庭生活/居家責任。

另一個試驗收錄887位符合DSM-IV-TR診斷為廣泛性焦慮症(GAD)的病人，在26週開放標記的起始治療期，接受duloxetine60-120mg一天一次治療。其中429位對開放標記試驗有療效反應(定義為病人在第24週及第26週符合下列標準：HAM-A總分自基準線降低至少50%且不高於11，及CGI-改善程度(Clinical Global Impressions of Improvement)分數為1或2)的病人被隨機分配至繼續延用原劑量duloxetine治療組(N=216)或安慰劑組(N=213)，且被觀察其病況是否復發。這些隨機分配的病人中，73% 維持於有療效反應的狀態至少10週。復發乃定義為CGI-嚴重程度由至少2分增加至≥ 4分，且經迷你國際神經精神會談工具(MINI, Mini-International Neuropsychiatric Interview)診斷為廣泛性焦慮症(復發時間長短不列入考慮)，或因缺乏療效而停止治療。相較於安慰劑組病人，duloxetine治療組病人發生廣泛性焦慮症復發的時間統計上明顯較長(圖二之試驗4)。

次群體分析並未顯示治療結果因年齡或性別有異。

使用duloxetine治療≥65歲廣泛性焦慮症病人之療效已被確立於一個為期10週且劑量可調整的隨機雙盲之安慰劑對照試驗，其中收納之病人為≥65歲且符合廣泛性焦慮症DSM-IV診斷之成人。在該研究中，起始劑量為30mg一天一次，為期兩週，依照臨床試驗醫師判斷其臨床反應及耐受性，允許在治療達2週、4週及7週時以每次30mg之增加量進一步調升至120mg一天一次。完成此為期10週急性治療期之病人所使用的平均劑量為50.95mg。使用duloxetine治療之病人(N=151)與使用安慰劑者(N=140)相比，以Hamilton Anxiety Rating Scale總分測得自基準線至終點之平均變化值，顯示其具明顯地改善(表8之試驗5)。

使用duloxetine治療7-17歲廣泛性焦慮症兒科病人之療效被確立於一個劑量可調整的隨機雙盲之安慰劑對照試驗，其中收案是根據DSM-IV診斷為廣泛性焦慮症之兒科門診病人。

該研究中，起始劑量為30mg一天一次，持續兩週。依照臨床試驗醫師判斷其臨床反應及耐受性，允許以每次30mg之增加量進一步調升至120mg一天一次。完成此為期10週治療期之病人所使用的平均劑量為57.6 mg/day。此研究中，自基準線至終點，以兒科焦慮評分量表[PARS]進行廣泛性焦慮症之嚴重度評分，證實duloxetine (N=135)改善程度優於安慰劑(N=137) (表8之試驗6)。

表八、廣泛性焦慮症試驗主要療效結果之摘要

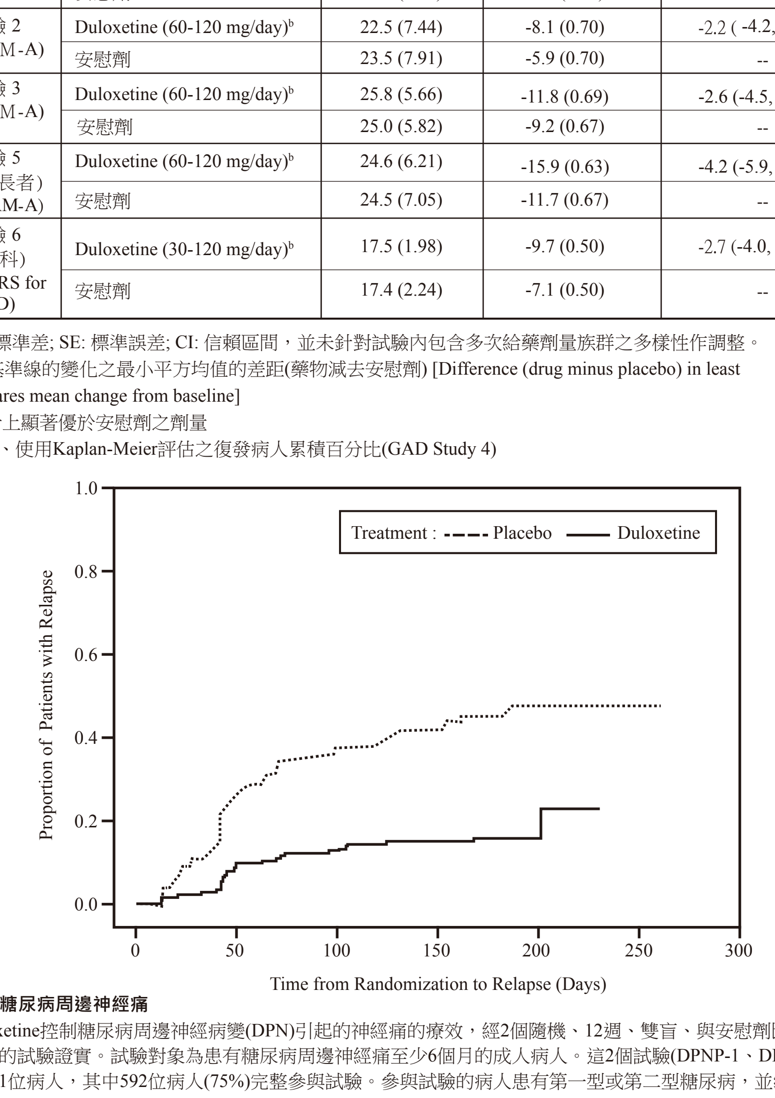
試驗號碼	治療組	主要療效測量		
		平均基準線分數 (SD)	自平基準線之最小方均值的變化(SE)	扣除安慰劑後之差距[a] (95% CI)
試驗 1 (HAM-A)	Duloxetine (60 mg/day)[b]	25.1 (7.18)	-12.8 (0.68)	-4.4 (-6.2, -2.5)
	Duloxetine (120 mg/day)[b]	25.1 (7.24)	-12.5 (0.67)	-4.1 (-5.9, -2.3)
	安慰劑	25.8 (7.66)	-8.4 (0.67)	--
試驗 2 (HAM -A)	Duloxetine (60-120 mg/day)[b]	22.5 (7.44)	-8.1 (0.70)	-2.2 (-4.2, -0.3)
	安慰劑	23.5 (7.91)	-5.9 (0.70)	--
試驗 3 (HAM -A)	Duloxetine (60-120 mg/day)[b]	25.8 (5.66)	-11.8 (0.69)	-2.6 (-4.5, -0.7)
	安慰劑	25.0 (5.82)	-9.2 (0.67)	--
試驗 5 (年長者) (HAM-A)	Duloxetine (60-120 mg/day)[b]	24.6 (6.21)	-15.9 (0.63)	-4.2 (-5.9, -2.5)
	安慰劑	24.5 (7.05)	-11.7 (0.67)	--
試驗 6 (兒科) (PARS for GAD)	Duloxetine (30-120 mg/day)[b]	17.5 (1.98)	-9.7 (0.50)	-2.7 (-4.0, -1.3)
	安慰劑	17.4 (2.24)	-7.1 (0.50)	--

SD: 標準差; SE: 標準誤差; CI: 信賴區間，並未針對試驗內包含多次給藥劑量族群之多樣性作調整。

[a] 自基準線的變化之最小平方均值的差距(藥物減去安慰劑) [Difference (drug minus placebo) in least squares mean change from baseline]

[b] 統計上顯著優於安慰劑之劑量

圖二、使用Kaplan-Meier評估之復發病人累積百分比(GAD Study 4)



14.3糖尿病周邊神經痛

duloxetine控制糖尿病周邊神經病變(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周邊神經痛至少6個月的成人病人。這2個試驗(DPNP-1、DPNP-2)共收錄791位病人，其中592位病人(75%)完整參與試驗。參與試驗的病人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)評估病人疼痛，分別以0分代表不痛，以10分代表最痛，參與試驗的病人的疼痛分數基準線為≥ 4。除了服用duloxetine，必要時允許病人服用acetaminophen，每天至多4公克。病人每天紀錄其疼痛狀況於治療日誌。

這二個試驗比較duloxetine 60mg一天一次或一天二次與安慰劑的療效。試驗一(DPNP-1)進一步比較duloxetine 20mg與安慰劑的療效。試驗一共收錄457位病人(342位服用duloxetine，115位服用安慰劑)，試驗二(DPNP-2)共收錄334位病人(226位服用duloxetine，108位服用安慰劑)。Duloxetine60mg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%的病人比例。

圖三及圖四顯示不同疼痛改善程度的病人比例。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%的病人，也被包含於各個疼痛改善程度小於50%的病人中。未完整參與試驗的病人，定義其疼痛改善程度為0%。有些病人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。

圖三、依據病人之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人百分比(試驗一)

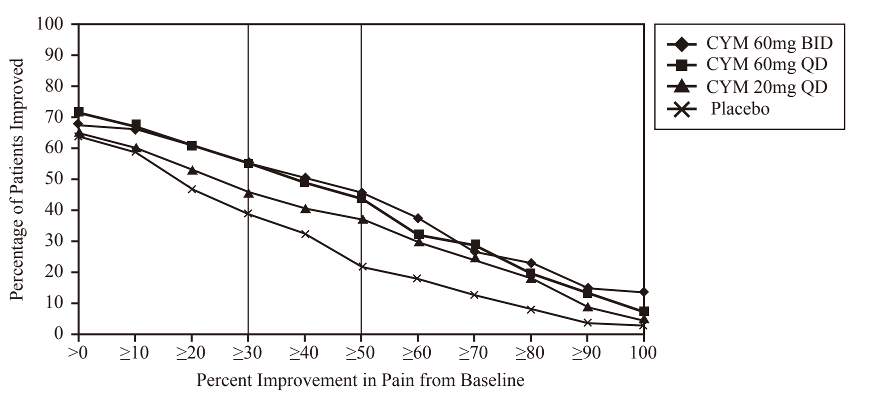


Figure 3: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity -DPNP-1

圖四、依據病人之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人百分比(試驗二)

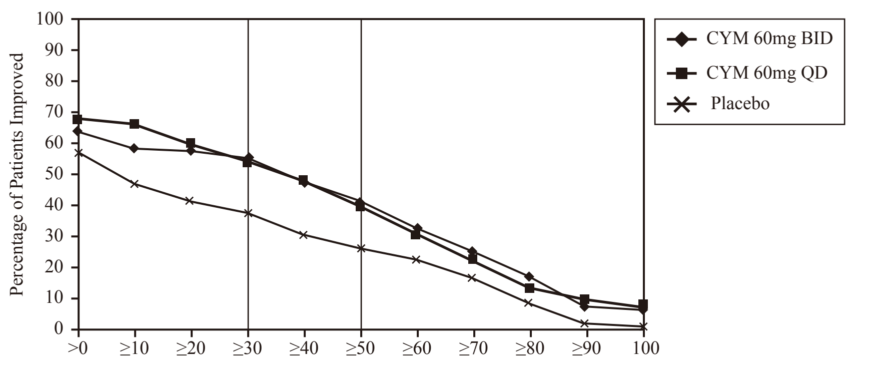


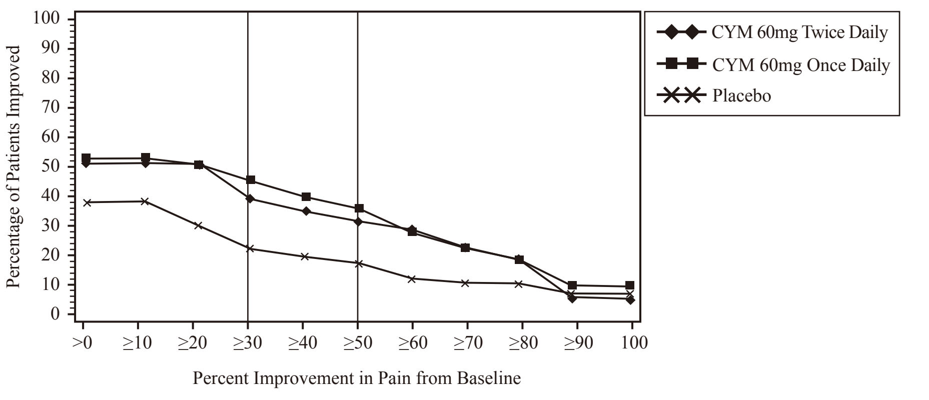
Figure 4: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity -DPNP-2

14.4纖維肌痛

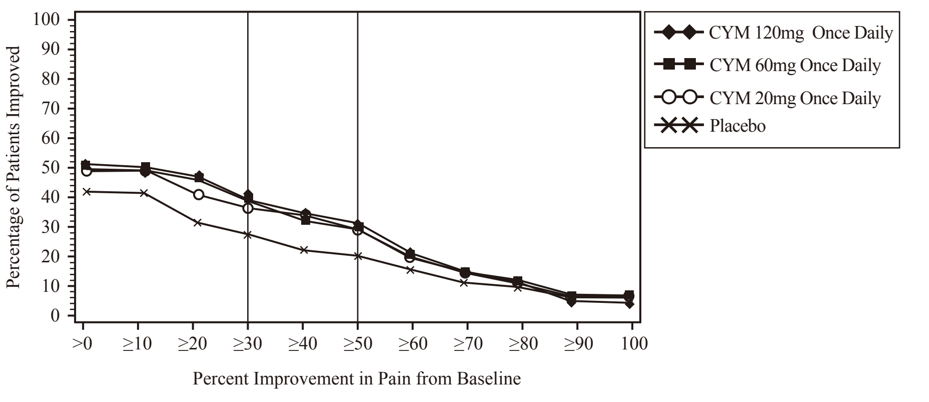
Duloxetine控制纖維肌痛(FM)的療效經兩個隨機、雙盲、安慰劑對照、固定劑量的試驗證實。試驗對象為符合美國風濕病學會(American College of Rheumatology)之纖維肌痛診斷標準(持續3個月以上的廣泛性疼痛病史，在18個特定的壓痛點有11個或以上出現疼痛)的成人病人。FM-1試驗為期三個月，只收納女性病人。FM-2試驗為期六個月，收納男女性病人。約25%的受試者有重鬱症(MDD)共病診斷。FM-1及FM-2試驗共收納874位病人，其中541位(62%)完成試驗。以11分量表(11-point scale)評估病人疼痛，分別以0分代表不痛，以10分代表最痛，病人基線的疼痛分數為6.5分。

兩個試驗皆以duloxetine60 mg一天一次或每天120 mg(在FM-1為分次給藥，在FM-2為每日單一劑量給藥)與安慰劑做比較。在為期6個月的試驗中，FM-2額外在前3個月對duloxetine20 mg與安慰劑進行比較。FM-1共收納354位病人(duloxetine 234位，安慰劑120位)，FM-2 (5%男性，95%女性)共收納520位病人(duloxetine 376位，安慰劑144位)。每天以duloxetine 60 mg或120 mg治療可顯著且具統計意義的改善自基線到試驗終點平均疼痛分數，並增加疼痛分數自基線降低至少50%的病人比例。不論病人是否有MDD共病，都可觀察到疼痛減輕。然而，在有MDD共病的病人疼痛減輕的程度可能較多。圖五與圖六顯示不同疼痛改善程度的病人比例。疼痛改善程度根據試驗前基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%的病人，也被包含於各個疼痛改善程度小於50%的病人中。未完整參與試驗的病人，定義其疼痛改善程度為0%。有些病人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。改善程度亦顯示於評估功能(纖維肌痛影響問卷；Fibromyalgia Impact Questionnaires)及病人整體改善印象量表(PGI)中。兩個試驗皆未顯示120 mg的效益優於60 mg，且較高的劑量與較多的不良反應及提早中止治療有關。

圖五、依據病人之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人百分比(FM-1)



圖六、依據病人之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人百分比(FM-2)



此外，另一個試驗以開放標示(open-label)的方式，針對duloxetine 60 mg一天一次沒有治療反應的病人調升劑量進行效益評估。病人接受duloxetine每天60 mg起始治療並維持8週。隨後，完成此階段者經隨機分配，以duloxetine 60 mg一天一次或是120 mg一天一次的雙盲方式進行治療。被判定為無治療反應的病人(具治療反應的定義為：從基線到8週的治療結束時，疼痛分數至少降低30%)，以盲性方式增加duloxetine到120 mg相較於以盲性方式持續使用duloxetine 60 mg，在60週治療結束時沒有增加更多機會達到治療反應標準。

16 包裝及儲存

16.1 包裝

Duloxetine為膠囊劑型，其劑量及顏色如下：

特徵	劑量
	30mg*
膠囊體顏色	白色
膠囊帽顏色	藍色

*相當於duloxetine含量

16.2 儲存

一般儲存溫度允許於25°C以下。

17 醫師應告知病人的資訊

- 藥物指導指南的資訊-告知病人、病人家人及病人看護關於duloxetine治療的效益與風險，並教導他們正確的服藥方式。

  告知病人下列狀況，並要求病人當服用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-提醒病人、病人家人及病人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。告知病人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人的處方醫師或醫療專業人員，尤其當症狀是嚴重的、突然的或非病人原有的症狀時。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)]
- 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，病人可能感覺到病況改善，告知病人應遵照醫師指示持續治療。
- 肝毒性-告知病人，在使用duloxetine治療的病人中，曾出現嚴重的肝臟問題，有時甚至會致命。建議病人，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。告知病人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[請見警語與注意事項欄(5.2)]。
- 酒精-雖然duloxetine不會加劇酒精對心智及行動能力造成的損傷，但併用duloxetine與大量酒精可能造成嚴重肝傷害。因此，大量飲用酒精的病人不可服用duloxetine。[參閱警語及注意事項欄(5.2)及藥物交互作用欄(7.15)]
- 姿勢性低血壓、跌倒及暈厥-告知病人可能發生姿勢性低血壓、跌倒及暈厥的風險，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)]
- 血清素症候群-對於併用duloxetine及其他血清素活性藥物，包括triptan、三環抗鬱劑(tricyclic antidepressants)、fentanyl、鋰、tramadol、buspirone、tryptophan、amphetamine及貫葉連翹(St. John's Wort)的病人，告知他們發生血清素症候群的風險。[參閱禁忌欄(4)，警語及注意事項欄(5.4)及藥物交互作用欄(7.14)]

  告知病人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)、癲癇及/或胃腸徵狀(如噁心、嘔吐、腹瀉)。提醒病人注意，若出現這些症狀請立即尋求醫療照顧。
- 異常出血-病人併用duloxetine及NSAIDs、aspirin、warfarin或其他會影響凝血反應的藥物，特別提醒他們注意，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)]
- 嚴重皮膚反應-告知病人，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。告知病人，若發生水泡、脫皮性紅疹、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-吩咐病人，停用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，並建議病人不可更改用藥或在沒有與醫師諮詢的情況下停用duloxetine[請見警語與注意事項欄(5.7)]。
- 躁症或輕躁症的誘發-具有憂鬱症狀的病人在開始duloxetine治療之前，充分篩檢雙極性疾患的風險(例如：自殺的家族史、雙極性疾患及憂鬱症病史)。告知病人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、跳躍性思考、行為魯莽、說話比平時多或快、不尋常的誇大意念、過度的快樂或易怒[請見警語與注意事項欄(5.8)]。
- 狹角性青光眼-告知病人服用duloxetine可能會造成輕微瞳孔擴張，因而在敏感的個體中可能會導致狹角性青光眼發作。先前已存在之青光眼幾乎都是廣角性青光眼，因為當被診斷為狹角性青光眼時可以明確地使用虹膜切開術治療。廣角性青光眼非狹角性青光眼之風險因子。病人不妨進行檢查以判定他們是否易有狹角症狀(angle-closure)，如果是，則可以做預防性處理(例如虹膜切除術) [參閱警語及注意事項欄(5.9)]。
- 癲癇-建議病人，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(5.10)]。
- 對血壓的影響-提醒病人注意，duloxetine可能會造成血壓上升[請見警語與注意事項欄(5.11)]。
- 併用藥物-告知病人，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(2.7, 2.8)，禁忌欄(4.1) ，警語及注意事項欄(5.4, 5.12)及藥物交互作用欄(7)]
- 低血鈉症-告知病人，以SNRI及SSRI治療，包括duloxetine，曾發生低血鈉。告知病人低血鈉的徵候與症狀[請見警語與注意事項欄(5.13)]。
- 同時患有其他疾病-建議病人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(5.14)]。
- Duloxetine屬於一種可能會影響排尿的藥物。吩咐病人，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(5.15)]。
- 懷孕及授乳婦女

告知病人，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[特殊族群用藥欄(8.1, 8.3)]
- 兒科使用- duloxetine用於治療7-17歲廣泛性焦慮症病人之安全性及療效已確立。Duloxetine於孩童及青少年之不良反應類型大致和成人中觀察到的類似。在其他適應症上，duloxetine用於未滿18歲兒科病人之安全性與有效性尚未確立[參閱特殊用藥族群欄(8.4)]。
- 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，病人操作危險器械(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。

衛部藥製字第058802號
本藥須由醫師處方使用
4-1000粒PTP加乾燥劑/鋁箔袋盒裝

藥商/製造廠
PIC/S GMP藥廠
生達化學製藥股份有限公司二廠
台南市新營區開元路154號

2215620 20200401