

普憂寧[®] 膠囊30毫克

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膠囊仿單。Duloxetine-延遲控制膠囊供口服使用。

警告：自發意念及行為
完全加蓋標誌請見仿單。

- 小孩、青少年和年輕成人服用抗憂鬱劑可能增加自發意念及行為(5.1)。
- 監測自發意念及行為的惡化及進行(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)
- 纖維肌痛症(1)

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

Duloxetine膠囊一般為一天服用一次，不需考慮進食與否。Duloxetine膠囊應整粒吞服；不可壓碎、咀嚼亦不可打開膠囊。若忘記服藥應於忘記時立即服用。若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再服藥。勿同時或短時間內服用兩倍劑量的duloxetine膠囊(2)。

適應症	起始劑量	目標劑量	最大劑量
重鬱症(2.1)	40 mg/day – 60 mg/day*	急性治療：40 mg/day (20 mg一天二次至60 mg/day (60 mg一天一次或30 mg一天二次) <p>維持治療：60 mg/day</p>	120 mg/day
廣泛性焦慮症(2.2) <p>成人 老年人 兒童或青少年(7-17歲)</p>	30 mg/day* 30 mg/day 30 mg/day	60 mg/day (一天一次) 60 mg/day (一天一次) 30至60 mg/day (一天一次)	120 mg/day 120 mg/day 120 mg/day
糖尿病周邊神經痛(2.3)	60 mg/day	60 mg/day (一天一次)	60 mg/day
纖維肌痛(2.4)	30 mg/day	60 mg/day (一天一次)	60 mg/day

- 有些病人可能以30 mg一天一次為起始劑量較佳(2)。
- 尚未證實每日劑量大於60 mg有額外的臨床效益。但觀察發現有些不良反應與劑量相關性(2)。
- 停止duloxetine治療：建議以逐漸降低劑量的方式停止治療，以避免產生斷症或(2.5, 5.5)。

【劑型與劑量】

- 30毫克膠囊(3)

Each capsule contains Duloxetine hydrochloride..... 33.7 mg

(as Duloxetine..... 30 mg)

【藥 形 函】

No Pencil, Calcium phosphate dibasic, H.P.M.C., Starch, Avicel 105 , Titanium dioxide , H.P.M.C.P, Triethyl citrate, & TALC

【組成成分】

Chemical formula:
Titanium dioxide , Brilliant Blue FCF , Sodium Lauryl Sulfate , New Cocain , Tartrazine

【禁 忌】

血清素能候群及單胺氧化酶抑制劑(MAOI)：請勿合併duloxetine在停止duloxetine治療後5天內，使用MAOI來治療精神疾患。請在停止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)。
- 肝惡症：有肝衰竭，其中有些惡化的案例發生於於duloxetine治療的病人中。當病人產生黃疸或有證據顯示產生膽红素明顯的上升或膽障，應停止duloxetine的治療除非確定上述疾病不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)。
- 血清素能候群(serotonin syndrome)：接受SSRIs/SNRIs (包含duloxetine)治療時，可能發生血清素能候群，兩者皆是嚴重副作用，但特別是在併用其他血清素作用劑(serotonergic agents)(包括triptan、三環抗抑郁劑(tricyclic antidepressants)、fentanyl、替、tramadol、tryptophan、buspirone、amphetamines及質素運體(St. John’s Wort))時更易發生。如果上述副作用發生，應停止使用duloxetine，並立即給予支持性治療措施。若因血清素能候群服用duloxetine與其他血清素活性藥物，應告知病人潛在增加血清素能候群的風險，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)及史蒂芬森症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)。當病人一發生水泡、脫皮性紅斑、黏膜腐爛，或任何其他過敏反應症狀，且原發不迴時，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、瀉瀉、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)。
- 肝血鈉症：曾有低血鈉症或低鈉血症的案例報告(5.14)。
- 有功能損傷：避免使用於嚴重腎功能損傷之病人(CrClr < 30 mL/min) (5.14)。
- 糖尿病病人之血糖控制：於糖尿病周邊神經痛之病人中，曾觀察到血清血糖、HbA1c些微增加(5.14)。
- 腎空室速度增慢之病人：應小心謹慎地使用duloxetine治療這些病人(5.14)。
- 糖尿病及尿管阻塞(5.15)。

【副作用】

- 最常見的不良反应(發生率為5%以上且至少為安慰劑組之二倍)：噁心、口乾、嗜睡、便秘、食慾降低、多汗(6.3)。

【藥物交互作用】

- 避免合併用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：曾接受母乳哺育，應停止授乳(8.2)。
- 參看第17節為醫師告知病人的資訊。

仿單

警語：自發意念及行為

仿單摘要中，發現小孩、青少年和年輕成人服用抗憂鬱劑可能增加自發意念及行為之風險。這些研究對於大於24歲以上之成人服用抗憂鬱劑並無顯示增加自發意念及行為之風險；而對於65歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，則曾降出出現自發意念及行為的風險。(參閱警語及注意事項(5.1))無論任何年齡層之病人服用抗憂鬱劑時，請密切監測自發意念及行為的惡化及行為。(告知病人有關嚴重副作用觀察與醫師聯絡(參閱警語及注意事項(5.1))。

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

2.用法用量

Duloxetine膠囊應整粒吞服，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。以上的行為將影響膠囊溶液力。不需考慮進食與否。如崩服一劑duloxetine膠囊，請於忘記時立即服用。若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。勿同時或短時間內服用兩倍劑量的duloxetine膠囊。

2.1適應症之劑量

Duloxetine的每日建議劑量為40 mg (20 mg一天二次至60 mg 一天一次或30 mg一天二次)。有些病人可能必須以30 mg一天一次開始治療一個星期，可讓病人在提高劑量至60 mg一天一次以前適應藥品。有些病人可能對起始劑量更敏感。開始服用60 mg劑量，有治療反應的病人，亦不建議顯示劑量大於一天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(14.1))。

2.2治療廣泛性焦慮症之劑量

成人一開始治療的第一週以30 mg一天一次給藥，病人得以在劑量漸進至60 mg 一天一次以前適應本品。雖然120 mg一天一次劑量也顯示有療效，尚未證實每日劑量大於60 mg有額外的臨床效益。因此，決定增加劑量至超過60 mg一天一次，應以30 mg一天一次的增加劑量增加劑量。使用劑量超過120 mg一天一次的安全性尚未被充分的評估。在劑量增加時應密切注意副作用。(參閱臨床試驗(14.2))
劑量增加時應密切注意副作用。雖然120 mg一天一次的增加劑量顯示有療效，尚未證實每日劑量大於60 mg有額外的臨床效益。因此，決定增加劑量至超過60 mg一天一次，應以30 mg一天一次的增加劑量增加劑量。使用劑量超過120 mg一天一次的增加劑量顯示有療效，尚未充分評估的評估。定期重複評估以決定是否需要繼續維持治療及其適當的劑量(參閱臨床試驗(14.1))。

2.3治療糖尿病周邊神經痛之劑量

臨床試驗顯示每日劑量大於60 mg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(14.3))。對於耐受性可能較差的起始劑量，病人應考慮使用較低的起始劑量。應根據常伴發臨床疾病，而對具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(2.4))。特殊族群用藥(8.1)及臨床藥理(2.3)。

2.4治療纖維肌痛之劑量

服用duloxetine 60 mg一天一次，應以30 mg一天一次開始治療一個星期，可讓病人在提高劑量至60 mg一天一次以前適應藥品。有些病人可能對起始劑量更敏感。開始服用60 mg劑量，有治療反應的病人，亦不建議顯示劑量大於一天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(14.1))。

2.5特殊族群用藥

- 肝血鈉症—避免使用於慢性肝病或肝硬化的病人(參閱警語及注意事項(5.14))。特殊族群用藥(8.1)。
- 嚴重腎功能障礙—避免使用於嚴重腎功能障礙的病人(腎絲球過濾速率 < 30 mL/min) (參閱警語及注意事項(5.14))。特殊族群用藥(8.1)。
- 2.6.Duloxetine停止治療
 - 以突然停止或逐漸降低劑量的方式停止服用duloxetine後的不利反應包括：頭暈、頭痛、噁心、腹瀉、皮膚感覺異常、易怒、嘔吐、失眠、焦慮、多汗及疲勞。可能的話，建議以逐漸降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(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(4))。

2.8.正在接受linezolid治療或靜脈注射亞甲藍(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，因為會造成血清素能候群的風險增加。病人的精神病情應更為緊急治療時，應考慮其他治療，包括入院治療(參閱禁忌(4))。

在有些情況下，已接受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。若無法取得可接受劑量的linezolid靜脈注射劑量之替代治療方式，且醫師對在特定病人使用linezolid或靜脈注射亞甲藍的療效存有疑慮時，血清素能候群風險則應立即使用duloxetine並靜注linezolid或靜脈注射亞甲藍。持續一天應密切注意病人是否出現血清素能候群的症狀，或是直到接受後一劑linezolid或靜脈注射亞甲藍24小時後，以時序先發生者為主。使用最後一劑linezolid或靜脈注射亞甲藍不久小時後，可恢復duloxetine治療(參閱警語及注意事項(5.14))。

亞甲藍用於靜脈途徑注射(如口服錠劑或局部注射)或是以靜脈給藥但劑量低於於1 mg/kg，其副作用與靜脈注射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血血清素能候群之緊急治療的可能性(參閱警語及注意事項(5.14))。

3.劑型與劑量

30 mg膠囊為不透明白色和藍色膠囊。膠囊上印有30 mg及B-40。

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治療精神疾患。因為會造成血清素能候群的風險增加。停止MAOI治療後14天內，亦禁用duloxetine於治療精神疾患(參閱用法用量(2.6)及警語及注意事項(5.1))。

由於會造成血清素能候群的風險增加，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 (參閱用法用量(2.7))及警語及注意事項(5.4)。

5.警語及注意事項(依文獻記載)

- 5.1兒童、青少年和年輕成人之自發意念及行為
重鬱症病人，包括成人與兒童，無論是否正在接受抗抑郁劑治療，皆可發生自發性惡化或成出現自發意念和行為(自發行為)或行為異常改變。此風險將隨著症狀緩解而減少。自發性惡化及某些其他精神疾病的已知風險。這些疾病本身為自發風險強烈的預置因子。“抗抑郁劑可能使某些治療初期病人之黃疸症狀和行為自發行為，乃是長久以來的醫療常識。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)及短期精神障礙的小孩、青少年和年輕成人(18至24歲)。服用抗抑郁劑(SSRIs和其他藥品)可增加自發意念及行為。短期研究對於大於24歲之成人人服用抗憂鬱劑對照於安慰劑並無顯示增加自發意念或行為之風險。對於65歲以上之老年人服用抗抑郁劑，反而較服用安慰劑降低自發之風險。短期安慰劑對照試驗的綜合分析，包含以1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1種抗憂鬱劑治療患有重鬱症(MDD)或其他精神疾病的成人(共29個短期臨床試驗)。中位較治療時為2個月。以上述病人為病人，不同劑量可能造成不同的風險各異，但幾乎所有此類藥劑量皆呈增加劑量(劑量自發風險的劑量)。自發之不利危險隨治療不同適應症而異。而重鬱症的發生率最高。然而，自發風險的劑量與劑量對照於安慰劑組之間年齡層及不同適應症相等的程度，與重鬱症的發生率比較用藥組與安慰劑組，每1,000位接受治療病人中，發生自發意念或行為的藥物數列於表一。

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，發生自發意念或行為的藥物數	安慰劑組
<6	增加14例	8
18-24	增加5例	3
>65	減少1例	5
≥65	減少6例	1

孩童臨床試驗中沒有發生自發事件，成人的臨床試驗則有發生自發事件。然而案例數不足以歸納用藥與自發的關係。尚未研究自發風險在長期接受治療(例如治療數月之後)是否會延緩。然而，一個成人自發症病人為研究對象的持續治療，安慰劑對照試驗有充足資料佐證，接受抗憂鬱劑可能延緩重鬱症的復發。

所有接受抗抑郁劑治療的病人，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、自發行為或行為異常改變，尤其是治療初期數月或劑量更改時(包括增加劑量或減低劑量)。以抗抑郁劑治療成人與兒童之重鬱症及其他適應症(包括精神性及非精神性疾病的)會發生以下副作用：焦慮、精神激動、躁症發作、失眠、易怒、散漫、便秘、嗜睡、疲勞、頭暈、頭痛(嚴重神經毒性不受)、輕躁症及躁症。雖然上述副作用與血清素能候群惡化或成出現自發意念之間關聯性不明，但嚴重副作用可能為自發化行為的預置因子。對於憂鬱症伴躁惡化，出現自發行為，出現可能是憂鬱症惡化或自發的徵狀之病人，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，應考慮更改治療劑量，包含停藥的可能性。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減劑量，但必須確認突然停藥可能造成戒斷症狀(參閱用法用量(2.5))、警語及注意事項(5.7))。duloxetine停止治療。對於以抗抑郁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，應提醒病人及其家屬監測病人是否發生以下症狀：躁鬱不安(agitation)、易怒、行為異常改變、其他上述症狀及自發意念或行為。並立即將這些症狀通知醫師人員。這些症狀包括病人與看護的每日觀察。應以最小數量服用duloxetine，並確認良好之病人管理系統，以降復發藥劑量。

雙極性疾患的重鬱症發作可能為雙極性疾患之初始發作，對於雙極性疾患風險之病人，一般相信應避免對照試驗。對於具有單極性治療事件者，可能增加急性型復發事件。上述任何症狀或代表疾病的轉機目前尚未知。然而，在開始以抗抑郁劑治療前，應先對給與憂鬱症狀的病人是否有雙極性疾患的風險，充分檢查應包含詳細精神疾病病史，包括家族史之自殺案例、雙極性疾患及躁症。應注意藥物未核准用於治療雙極性疾患。

5.2肝毒性

有許案例，有時致死的案例發生於duloxetine治療的病人中。這些案例報告有肝炎伴隨瀉瀉、肝腫大及transaminase升高超過正常上限二十倍以上伴隨有或沒有黃疸。顯示有混合性肝細胞型的肝損傷。當病人產生黃疸或有證據顯示產生臨床明顯的肝功能障礙，應停止服用duloxetine的治療除非確定上述疾病不是其他因素造成才可再度服用duloxetine。膽汁鬱滯性黃疸伴隨慢性transaminase升高的案例也有被報告。其他上述後報告顯示transaminase、膽紅素與alkaline phosphatase升高發生在慢性肝病或肝硬化病人。

在開始注射之臨床試驗中，duloxetine會增加血清transaminase濃度升高的風險。Duloxetine治療組中有0.3% (9/234, 756)的病人因肝腫大服用duloxetine升高而停藥。這些病人中，測得transaminase升高的中位時間為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)升高超過正常上限的比率，於duloxetine治療組為1.25% (14/411, 498)；於安慰劑組為0.45% (39/8716)。成人安慰劑對照試驗中，在服用duloxetine組，分別觀察ALT和AST升高超過正常上限值為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會使先存於的肝惡化，通常duloxetine不用於治療大量酒精使用過量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治療期間發生姿勢性低血壓、跌倒及暈厥的報告。嚴重及姿勢性低血壓最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，及於跌倒似乎與姿勢性的血壓降低劑量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有較高的風險發生此類事件。其風險似乎與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(6.12)及藥物交互作用(7.1))的病人，及服用duloxetine每日劑量超過60 mg的病人，發生血壓降低的風險可能較高。對於曾接受duloxetine治療時發生姿勢性低血壓、跌倒及成重篤症病人的病人，應考慮調劑劑量或停止duloxetine治療。跌落的風險似乎與病人的潛在跌倒風險成正比且隨年齡而增加。年長的病人容易因風險因子的運行率較高，例如多病、步態不穩、步不穩或平衡力不足、視力障礙、而年齡本身所增加的影響未知。曾經通過因跌倒造成之嚴重傷害，包括骨折和住院，曾與藥物不良反應(6.10)及醫師告知病人的資訊(8.17))。

5.4血清素能候群(serotonin syndrome)

接受SSRIs或SNRIs (包含duloxetine)藥劑治療時，曾報告發生可能危及生命的血清素能候群，但特別是當用其他的血清素作用劑(serotonergic agents) (包含triptan、三環抗抑郁劑(tricyclic antidepressants)、fentanyl、替、tramadol、tryptophan、buspirone、amphetamines及質素運體(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疾病的MAOIs (例如linezolid或靜脈注射亞甲藍)時更易發生。血清素能候群的徵狀可能包括：精神狀態改變(如躁動、幻覺、嗜妄及昏迷)、自律神經失調(如心跳過速、血壓、頭痛、出汗、潮紅、體溫過高)、神經肌肉過度興奮、僵硬、肌陣攣、過度反射、不協調、痙攣及胃腸痙攣(如噁心、嘔吐、腹瀉)。應該監測病人是否出現血清素能候群症狀。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，應是以靜脈給藥為治療途徑，且劑量高達1到8 mg/kg。沒有報告顯示以口服途徑給藥(如口服或靜脈注射)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開始以MAOI (例如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 (參閱用法用量(2.6, 2.7)及禁忌(4))。

若病人需要併用duloxetine與其他血清素活性藥物，包括triptan、三環抗抑郁劑(tricyclic antidepressants)、fentanyl、替、tramadol、buspirone、tryptophan、amphetamines及良莠運體(St. John’s Wort)，應告知病人潛在增加血清素能候群的風險，特別是治療初期及劑量增加時。

如果上述病狀發生，duloxetine和高劑量作用劑併用治療應該立刻停止，而且應該立即給予支持性症狀治療。

5.5異常出血

服用duloxetine、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。服用duloxetine可能發生嚴重皮膚反應，包括多形性紅斑(erythema multiforme)及史蒂芬森症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)。嚴重皮膚反應的發生率約為0.3 mmHg。持續性三次看到血壓升高的病人，一般會選擇服用報告可能較佳。因為不良反應可能沒有完全被描述。當病人一發生水泡、脫皮性紅斑、黏膜腐爛，或任何其他過敏反應症狀，且原發不明時，應停止使用duloxetine。

5.7停止duloxetine的治療

服用duloxetine病人之漸進性已被系統性的評估。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：頭痛、頭暈、噁心、瀉瀉、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。

其他的SSRIs及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，可能產生以下不良反應：失眠、輕躁、精神激動、頭痛、知覺障礙或異常知覺(如觸電感)、焦慮、混淆、頭痛、易怒、情緒不穩、失眠、輕躁、耳鳴、痙攣發作。雖然這些不良反應通常都來自限制(self-limiting)的，但有些為嚴重且長期的。

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。若需降低劑量的過程中或停止治療，應小心對付的症狀。應考慮提前給予本之處方劑量。再由醫師以突然降低劑量或降低劑量(參閱用法用量(2.5))。

5.8誘發躁症/輕躁症

在接受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1.0% (4/3779)；於安慰劑組為0.04% (1/2536)。在接受糖尿病周邊神經痛、廣泛性焦慮症、纖維肌痛候群或慢性肌肉骨骼病的安慰劑對照試驗中，未發覺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含duloxetine的瞳孔放大情形。可能發展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血壓

在接受成人安慰劑對照適應症的臨床試驗中，自基準線至試驗結束時，duloxetine治療組平均增加收縮壓0.5 mmHg，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。持續性三次看到血壓升高的病人，一般會選擇服用報告可能較佳。因為不良反應可能沒有完全被描述。當病人一發生水泡、脫皮性紅斑、黏膜腐爛，或任何其他過敏反應症狀，且原發不明時，應停止使用duloxetine。

5.12臨床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(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，且已會發生，duloxetine血中濃度升高(平均約60%) (參閱藥物交互作用(7.2))。

Duloxetine可能影響其他藥物

經CYP2D6代謝的藥物—併用duloxetine與經由CYP2D6代謝且副作用治療(Therapeutic Index)小的藥物時，包含某些抗抑郁劑(三環抗抑郁劑(tricyclic antidepressants)如nortriptyline、imipramine)、phenothiazines及Type 1C 1c 心律不整藥(oropafone、flaccinide)。需謹慎小心地處理。Duloxetine與TCA併用時，應監測TCA的血中濃度並降低TCA的投予劑量。由於linezolid與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併用(參閱藥物交互作用(9))。

其他臨床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(5.2))。藥物交互作用(7.15)。

中樞神經作用藥物—因duloxetine主要作用於中樞神經，duloxetine併用與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(5.2))。藥物交互作用(7.16))。

5.13低鈉血症

SSRIs及SNRIs，包含duloxetine，可能引起低鈉血症。在許多案例中，低鈉血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)的結果，有一些案例的血中鈉離子濃度低於110 mmol/L。這些狀況於duloxetine停藥後恢复正常。老年病人服用SSRIs及SNRIs發生低鈉血症的風險較大。服用利尿劑的病人發生低鈉血症的風險亦高。應密切注意服用duloxetine病人(8.4))。對於有低血鈉症徵兆的病人，應考慮停藥或調整duloxetine劑量。

低鈉血症的症狀和徵兆包括頭痛、不尋常心、記憶喪失、混淆、虛弱及行走不穩並可能因此而跌倒，更嚴重且或為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的臨床試驗中，有證據顯示duloxetine顯現藥物動力學特性的影響未能在極端環境下，duloxetine不受嚴重疾病治療，可能較為naphthol。當對duloxetine腎排空速度性的病人時應謹慎小心(例如：某些癲癇藥物)。

Duloxetine應小心使用於心臟衰竭或各種急性狀態臨床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，上述症狀的病人通常被排除參與臨床試驗。參閱警語及注意事項(5.2)。

肝血鈉症—避免使用於慢性肝病或肝硬化的病人(參閱用法用量(2.4))、警語及注意事項(5.2)、特殊族群用藥(8.1))。

嚴重腎功能障礙—避免使用於嚴重腎功能障礙(腎絲球過濾速率 < 30 mL/min)的病人。Duloxetine治療末期患者ESRD (需透析病人)服用duloxetine，特別是其代謝物之血中濃度會升高(參閱用法用量(8.2))。特殊族群用藥(8.1))。

在duloxetine控制糖尿病周邊神經痛及纖維肌痛臨床試驗中，某些糖尿病病人接受duloxetine治療後血糖控制變差。在duloxetine控制糖尿病周邊神經痛及纖維肌痛三個臨床試驗中，病人平均血糖病程約12年，平均空腹血糖值為176 mg/dL，平均糖化血色素A1c(HbA1c)值為7.8%。於這些試驗之12週性治療期中，與安慰劑相比較，duloxetine治療組的平均空腹血糖值微幅增加。於接受52週的試驗結束時，duloxetine治療組的平均空腹血糖值增加12 mg/dL，一般則照組增加11.5 mg/dL。duloxetine治療組的HbA1c增加0.5%。一般則照組增加0.2%。

5.15排尿遲緩及尿瀉閉

Duloxetine為會影響尿道括約(urethral resistance)的藥物種類。若病人服用duloxetine期間發生排尿遲緩的徵狀，須有這些狀況與藥物治療相關的可能性。上市後經驗中，曾有尿瀉閉的案例報告。部份尿瀉閉案例與服用duloxetine有關。需住院治療和或使用導尿管。

5.16實驗室檢查

沒有建議做特定實驗室檢查。

5.17依據藥物分類，有對照的臨床試驗(Randomized controlled trial,

*表中所列不良反應係指超過五入之百分比所決定的；但相對列出的百分比則四捨五入至接近的整數。*亦包含上述藥物、下腹痛、腹部疼痛(abdominal tenderness) 腹部不適及胃痛。*亦包含無力。*頻率是指可能導致具有臨床意義門劑(較輕程度者3.5%以上)之體量測量決定。(N=467於duloxetine；N=354於安聖劑)。*包含睡眠過多或減少。*亦包含入睡困難、失眠、易醒、早晨早醒。

其他不良反應發生率不超過2%。但使用duloxetine治療之病人長期併發較安聖劑多之治療相關不良反應：夢魘異相(包含惡夢)、焦慮、流汗(包含盜汗)、多汗、心悸、脈搏增加及心悸。中止治療後產生的症狀曾經在使用duloxetine時被通報。與臨床試驗中，在服用duloxetine治療後最常通報之症狀包括：頭痛、頭暈、失眠及腹部疼痛(參閱參照語及注意事項欄(6.7))及不良反應(6.2)。

發育(身高及體重)一曾觀察到與使用SSRI及SNRI相關之食慾減退和體重減輕。臨床試驗中，相對於使用安聖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。體重減輕與臨床意義(≥3.5%)之病人比例，duloxetine多於安聖劑組(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治療之病人其體重增加應有之基準體重百分比數目僅。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)每年增加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比數均下降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. 上市后自發性不良反應報告

下列為duloxetine經上市後發生之不良反應，這些不良反應不是由特定人數的群體自發性的回報，因此這些資料無法確實評估發生的頻率，或建立與劑量的因果關係。
上市後不良反應的因果關係，或建立與劑量的因果關係。上市後不良反應報告暫列於duloxetine治療有關，且於此仿尚未被提及包括：急性腦膜炎、過敏性反應、具體慢性和自發性(尤其是治療期間或後果後)、血管神經性水腫、鼻內性青光眼、結核及非特異性、皮膚血管炎(有疹及全身)、纖維化皮膚炎、乳糜瀉、尿血、高尿酸、高血鈣血症、高血壓、高血壓急症、肌肉疼痛、紅斑、過敏性腸道(reactless leg syndrome)、傳染性腸菌性作用、急性室性心律不整、耳鳴(發生於治療後)、耳鳴期間(trismus)及哮喘風。

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

男性性伴侶(14位)併服duloxetine 60 mg與CYP1A2強效抑制劑fluvoxamine 100 mg 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(參閱參照語及注意事項欄(5.12))。

7.2 CYP2D6抑制劑

併用duloxetine 40 mg一天一次與paroxetine 20 mg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其他強效CYP2D6抑制劑併用(如fluoxetine、quindine)(參閱參照語及注意事項欄(5.12))。

7.3 同時服用CYP1A2與CYP2D6的情形

14位CYP2D6代謝功能不良的受試者，併服duloxetine 40 mg一天一次與強效CYP1A2抑制劑fluvoxamine 100 mg，導致duloxetine之全身暴露量(AUC)與最高血中濃度(C_{max})增加約6倍。

7.4 影響止血反應的藥物(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(病例对照與队列研究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可能增加出血的風險。已有報告指出SSRI或SNRI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2-9 mg)穩定狀態下服用duloxetine每日一次60或120 mg同時併用達14天時並無自基準值顯著改變INR(INR變化平均範圍從0.05至-0.07)。Warfarin總量，包括口服S-warfarin(蛋白質結合與游離劑)之藥物動力學(AUC_{0-∞}、C_{max}或t_{1/2})不受duloxetine影響。因duloxetine對S-warfarin有潛在的作用，正在接受warfarin治療的病人，當開始服用duloxetine或將停用duloxetine時，應小心謹慎監測其狀況(參閱參語及注意事項欄(5.5))。

7.5 Lorazepam

Duloxetine (60 mg，每12小時服藥一次)與lorazepam (2 mg，每12小時服藥一次)穩定狀態下，duloxetine之藥動學不受任何影響。

7.6 Temazepam

Duloxetine (20 mg，睡前使用)與temazepam (30 mg，睡前使用)穩定狀態下，duloxetine之藥動學不受任何影響。

7.7 影響胃酸藥物

Duloxetine具有腸胃酸，可以抵抗崩解，直到到達胃腸環境pH值大於5.5的部位。在酸性的環境下，沒有腸胃酸保護的duloxetine，可能會水解為naphthol，胃排空較慢的病人例如：某些糖尿病病人服用duloxetine應謹慎小心，使胃腸pH值增加的药物，可能也會使duloxetine提早釋出。然而，併服40 mg duloxetine與鉀離子阻劑(51 mEq)或famotidine，對duloxetine吸收的速度與程度無顯著影響。併服離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors)是否會影響duloxetine的吸收，目前仍未知(參閱參照語及注意事項欄(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與CYP1A2同質酶的抑制劑，如二噁英同時服用臨床試驗中發現，併服duloxetine 60 mg一天一次與theophylline後，theophylline的全身暴露量(AUC)平均(90%信賴區間)增加7% (1%-15%)及20% (1.3-27%)。

9. 經由CYP2D6代謝的藥物

Duloxetine為CYP2D6之主要代謝劑。當服用duloxetine (60 mg一天一次)與CYP2D6受質desipramine 50 mg單一劑量併用，desipramine AUC增加約三倍(參閱參照語及注意事項欄(5.12))。

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不會增加或減低CYP3A受質(例如口服孕藥及其他固態劑藥物)的代謝。

7.12 經由CYP2C19代謝的藥物

體外試驗結果顯示連治療劑量的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 參閱用法用量欄(2.6, 2.7)

7.14 血清素作用劑

7.15 酒精

當duloxetine與酒精同時飲用4小時時，使二者的高血中濃度同時發生的情形下，duloxetine並不會加重酒精對心血管及行動能力造成的損害。
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)，伴隨肝腫大。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(參閱參照語及注意事項欄(5.2, 5.12))。

7.16 中樞神經作用藥物

(參閱參照語及注意事項欄(5.12))

7.17 高蛋白蛋白質結合藥物
由於duloxetine為高蛋白蛋白質結合藥物，若已服用其他高蛋白結合藥物病人再使用duloxetine，可能會增加其他藥物的游離劑量，因而造成不良反應。但是，同時服用duloxetine (60或120 mg)與warfarin (2-9 mg)，可增加自來血蛋白濃度結合藥物，沒有明顯改變INR及S-warfarin與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

8.1.1 嚴重分娩

但是，目前尚未有足夠數據去評估當控制良好的分娩劑量服用duloxetine的婦科病人。在duloxetine之動物研究中，胎兒體重減輕，但在大多且免停藥期間(經宮形成期)分娩出正常大小胎兒母體體重與胎兒(20 mg/day)之4和7倍的劑量下，並無證據指出會有致畸性。於大鼠懷孕早期哺乳劑量下，服用duloxetine人體最大建議劑量之2倍下，發現胎兒出生後體重及出生第一天存活率降低。於此劑量下，觀察到幼鼠出現反應性增加的行為，包括對音樂的驚嚇反應增加、移動習慣的降低。對duloxetine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，才應於懷孕期間服用duloxetine。

臨床考量

胎兒因新生兒不良反應—於懷孕時期接觸SNRI或SSRIs的新生兒會發生併發症，因而需要延長住院時間、呼吸支持與營養補充。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、發熱、窒息、癲癇發作、體溫不穩定、貧血貧鈉、嘔吐、低血鈣、肌張力不足、肌無力過高、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SNRI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樣劑相同(參閱參照語及注意事項欄(5.4))。

8.1.2 動物數據

動物數據—動物生殖試驗顯示，duloxetine對胎鼠胎兒及其出生後的發育具不良影響。
大鼠與兔懷孕期間(經宮形成期)服用duloxetine劑量達45 mg/kg/day(大鼠，為人體最大建議劑量(the maximum recommended human dose, MRHD)的4倍[120 mg/day])，以mg/kg為計量單位，因為MRHD的7倍)，沒有致畸性的報告。然而，投予上述劑量造成胎兒體重減輕，不影響胎兒的劑量為10 mg/kg/day(大鼠，等於MRHD)；於兔，因為MRHD的2倍)。

大鼠懷孕與授乳期間，口服投予duloxetine劑量30 mg/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(出生時及授乳期的體重)降低。幼鼠沒有這些影響的劑量為10 mg/kg/day。此外，投予duloxetine劑量30mg/kg/day於母乳期，其幼鼠也出現反應性增加行為，包括對音樂驚嚇的反應增加、移動習慣的降低。母鼠暴露於duloxetine，其對胎鼠乳汁的生成與生產能力未造成不良影響。

8.2 授乳婦女

風險評估

Duloxetine會分泌於人類乳汁中—一個已發表的研究中，給予正停止哺乳的預乳婦女duloxetine，於穩定狀態下，duloxetine於乳汁中濃度約在母體血漿中濃度的92.5%。預估嬰兒每日已接受藥物(mg/kg)為母體劑量的0.14%，母乳含有致不良反應的風險與母乳含有duloxetine的風險類似。母乳含有duloxetine的母體乳汁中濃度與母乳含有duloxetine之任何不良影響一同等者。當預乳婦女服用duloxetine時請非常小心地哺乳。

研究duloxetine於產後至少12個月已停止哺乳的嬰兒的六位預乳女性的分析情形，給予這些女性duloxetine 40 mg一天一次共3.5天。在此給予劑量後3小時中(大約為乳汁中濃度最高濃度，於該劑量下，乳汁中duloxetine的含量大約為7 μg/day；預乳嬰兒每日接受量為0.2)於乳汁中測得duloxetine代謝物於乳汁中的分析情形。

8.3 孩童

廣泛性焦慮症—對於7至17歲的兒科病人，其效在一為10週之安聖劑對照試驗中得到證實。

此研究包含272位患有廣泛性焦慮症的兒科病人，其中47%為7至11歲。Duloxetine在廣泛性焦慮症嚴重度評分及使用科焦慮處方評量表(PARS)，證實改善程度優於安聖劑對照試驗(14.2)。未滿17歲之兒科病人之安全性與藥物療效未建立。

重要性—效益並未在兩個為期10週、安聖劑對照，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是否得到對照組以治癒兒科病人與安聖劑組相比沒有顯著差異。用於未滿17歲之兒科病人之安全與藥物療效未建立。

臨床試驗中觀察到與服用之不良反應包含心悸、頭痛、體重減輕及腹痛。觀察到食慾減少及體重下降與服用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須審慎其潛在風險與臨床需求(參閱加權風險與利益及注意事項欄(5.1))。動物數據—從出生後21天(離乳期)到出生後90天(成胎)給與年輕者duloxetine，會導致體重下降並持續到成年期，不過藥物治療後才會恢復；女性性成熟期被延緩(～1.5x)，對行為沒有影響；成年期對權威任務的專精延遲，但停止藥物治療後沒有明顯觀察到。這與作用於4-6歲青少年(孩童最高建議劑量之2倍)的劑量下觀察到；不具作用之劑量值(no-effect-level)為20 mg/kg/day(同等於體重最高建議劑量)。

8.4 老年人

241位參與duloxetine上市前嚴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病變臨床試驗的病人中，33% (357)為65歲以上的病人，1761位參與上市前腦痛與痛風的病人中，7.9% (140)為65歲或65歲以上。在這些研究，廣泛性焦慮症、痛風與周邊神經病變及腦痛與痛風的試驗中，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。其他臨床試驗也沒有發現老年病人與年輕病人於治療上的差異，但不能排除有些老年病人對藥物的吸收較低。SSRI及SNRI，包含duloxetine，與年輕病人對於不良事件發生率較高的出現於上述的最低血藥濃度的病例(參閱參照語及注意事項欄(5.13))。

對於安聖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聖劑者有較高的跌跌頻率，其增加的風險似乎與病人跌倒的潛在風險成比例。潛在風險似乎隨著年齡持續增加。雖然老年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)，然而在風險評估期間，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(參閱參照語及注意事項欄(6.3))及不良反應欄(6.10))。以健康老年女性(65-77歲)與健康中年女性(32-50歲)評估单次劑量duloxetine 40 mg的藥物動力學。一組受試者之藥物最高血漿濃度無差異，但老年女性的全身暴露量(AUC)較高的(25%)，半衰期較中年女性長約4小時。群體藥物參數分析推估，25-75歲之間，藥清率之值約隨年齡增加而減小1%，雖然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。

8.5 性別

女性與男性之duloxetine半衰期相似，不需因性別調整劑量。

8.6 抽菸

抽菸者之duloxetine生物利用度(AUC)約降低1/3，對抽菸者不建議調整劑量。

8.7 駕駛

尚未執行特殊藥動試驗，研究種族對藥動參數的影響。

8.8 肝功能障礙

肝功能障礙病人將減低duloxetine的代謝與排泄，6名肝硬化伴隨中度肝功能障礙(Child-Pugh Class B)病人，投予duloxetine单次劑量20 mg，其平均血漿清淨率約為年輕者，同性別健康受試者的15%，其平均全身暴露量(AUC)增加約5倍，包括肝硬化病人之最高血漿濃度與健康受試者相同，但肝硬化病人之安聖劑健康受試者科3倍(參閱用法用量欄(2.4))。警語及注意事項欄(5.14))。

8.9 腦脊髓功能障礙

Duloxetine使用於末期腎臟疾病(ESRD)病人之資料有限。投予duloxetine劑量60 mg，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，二者皆大量經尿排出)的全身暴露量(AUCs)約增加7-9倍，且單次劑量後增加更多。群體藥物參數分析推估，輕度至中度腎功能異常(估計肌酸酐清淨率30-80 mL/min)對duloxetine清淨率無顯著影響(參閱用法用量欄(2.4))。警語及注意事項欄(5.14))。

9. 藥物毒理及依文獻記載

9.1 藥物毒理

動物試驗中，duloxetine未出現類似比妥啶(鎮靜劑)的藥物濫用傾向。
從成人人體毒性研究duloxetine的藥物濫用研究中，臨床試驗中也沒有相關參數顯示病人發生藥物濫用行為。然而，根據根據上市前臨床試驗性中藥物濫用藥物上市後是否濫用藥物，即用以參照。因此，醫師應小心評估病人是否有藥物濫用病史，應密切追蹤這些病人，並觀察其是否有濫用或濫用duloxetine。(例如：出現藥物耐受性、劑量增加、尋求藥物行為)。

9.2 生理和心理依賴性

以大量進行的藥物依賴性試驗中，duloxetine未顯示藥物依賴性之可能。

10. 服藥過量(依文獻記載)

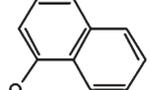
10.1 症狀與徵兆
上市後經驗中，曾有因急性服藥過量發生危及生命的案例，這些案例主要為服用其他藥服藥過量，也有單獨服用duloxetine試驗。這些案例中劑量最低的是1000 mg，服藥過量的症狀與徵兆包括單獨服用duloxetine或併用他劑)包括腹痛、昏迷、血清素症候群、癲癇發作、尿崩、心跳過速、低血壓、高血壓與嘔吐。

10.2 過量的處理

Duloxetine沒有特定的解毒劑。若持續出現血清素症候群患者應考慮特定治療(如給予cyproheptadine及或體溫控制)。若發生急性肺病徵兆，應考慮使用呼吸器。應考慮使用洗胃劑。
確保呼吸穩定與維持。給予氧氣及換氣支持。監測心電速率與生命徵象。不建議催吐。對服藥後不久或出現症狀的病人，如有需要，可以在呼吸道適當保護下，以大孔徑的胃管洗滌。

活性炭可有效阻斷duloxetine於腸胃道的吸收。投予活性炭平均降低AUC與C_{max}約1/3。然而活性炭對於有些物質的影響有限，由於duloxetine的分布體積大，因此高劑量利尿、透析、血液灌流和換血等方法並無幫助。處理服藥過量時，應考慮多種治療的可能性。特別是在正在服用或最近服用duloxetine的病人，是否服用過量的三環抗憂鬱劑。在這種情況下，三環抗憂鬱劑(或其他的藥物)的毒理，可能增加臨床上一明顯的毒性的發生率。並延長藥物觀察的時間(參閱參照語及注意事項欄(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過量的額外資料。

11. 性質
duloxetine之延遲控釋膠囊為口服緩釋性血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)，化學名為(-)-(-)-N-methyl-7-(1-naphthylxyloxy)-2-thiophenopyrimidine hydrochloride，分子式為C₁₆H₁₅NO₃HCl，分子重量為333.88。結構式如下：



Duloxetine hydrochloride為白色至黃棕色的固體，微溶於水。
每膠囊含33.7 mg duloxetine hydrochloride的腸溶衣膜粒分別相當於30 mg duloxetine，設計為腸溶衣膜粒較為防止藥物於胃酸環境下降解。

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切作用機轉仍未知，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，而這些微抑制多巴胺(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)。
此外，duloxetine為影響突觸阻攔力(sertral resistance)的藥物類種。若病人服用duloxetine期間產生排尿酸阻攔的徵狀，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天後穩定血藥濃度。Duloxetine主要經肝臟的二P450異構酶CYP2D6及CYP1A2代謝排除。
吸收與分布—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小時可達最高血藥濃度(C_{max})，食物不影響其最高血藥濃度，但食物會延遲達最高血藥濃度的時間，由6小時增加至11小時，且低劑量少吸收程度(AUC)約10%，相較於口服服藥，晚上服用藥物經尿排泄約3小時，且增加其尿原蛋白清除。

廣泛分佈體積平均約1640 L。Duloxetine與人體血清蛋白高度結合(>90%)，主要與白蛋白及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與血清蛋白結合，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%的放射性標記藥物以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，及之後的聚合與進一步氧化。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。許多血液中發現的代謝產物已被證實。一些代謝產物經由次要途徑排出。僅少數(1%) duloxetine以原型藥物經尿排出。大部分約(70%) duloxetine以代謝產物經尿排出，約20%經腎臟排出。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穩定狀態血藥濃度在孩童(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30%。
於孩童及青少年，由模式推導出的duloxetine穩定狀態血藥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 致敏性、突變性及生育傷害

致敏性—將duloxetine放入食物中，投與小白鼠與大鼠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的約6倍)，以mg/kg為計量基礎，發現肝臟線粒體與惡性腫瘤的發生率增加；對雄性白鼠不造成影響的劑量50 mg/kg/day(為MRHD的約5倍)。雌性白鼠服用duloxetine最高劑量達100 mg/kg/day(為MRHD的4倍)。
雌性小鼠服用duloxetine最高劑量達27 mg/kg/day(為MRHD的約2倍)，或雄性大鼠服用36 mg/kg/day(為MRHD的約3倍)，皆未增加癌瘤發生率。
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不會使染色體異常。此外，以小鼠肺巨噬細胞進行體外體細胞轉基因變異試驗(manifestation forward gene mutation assay)，或以初級(Primary)大鼠肝細胞進行體外非快速DNA合成測試(unshuffled DNA synthesis, UDS)，皆顯示duloxetine沒有基因毒性。以中國倉鼠腎細胞進行體內試驗，亦顯示duloxetine不會誘導細胞姐妹染色互換。
生殖毒性—交配前或交配期間，雄大鼠或雌大鼠服用duloxetine劑量達45 mg/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個短期試驗及一個持續試驗(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1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 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8週；第3個試驗，病人隨機分組服用duloxetine 20 mg或40 mg一天二次分別為88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 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，每日服用劑量達120 mg可提供額外療效。

在所有4個試驗中，duloxetine比安慰劑具顯著療效，且這些結果足以與HAM-D-17(17-Item Hamilton Depression Rating Scale)總分表中之試驗1-4的改善程度為評估標準。
分析這些臨床試驗的治療結果與年齡、性別和種族的關係，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：HAM-D-17		
		平均基準線分數(SD)	自基準線之最小平方均值的變化(SE) (95% CI)	扣除安慰劑後之差距(95% CI)
試驗1	Duloxetine (60 mg/day) ^a	21.5 (4.10)	-10.9 (0.70)	-4.9 (-6.8, -2.9)
	安慰劑	21.1 (3.71)	-6.1 (0.69)	--
試驗2	Duloxetine (60 mg/day) ^a	20.3 (3.32)	-10.5 (0.71)	-2.2 (-4.0, -0.3)
	安慰劑	20.5 (3.42)	-8.3 (0.67)	--
試驗3	Duloxetine (20 mg BID) ^a	18.4 (6.85)	-7.4 (0.80)	-2.4 (-4.7, -0.2)
	Duloxetine (40 mg BID) ^a	18.1 (4.52)	-8.8 (0.81)	-3.6 (-5.9, -1.4)
試驗4	Duloxetine (40 mg BID) ^a	17.2 (5.11)	-5.0 (0.81)	--
	安慰劑	19.9 (3.54)	-11.0 (0.40)	-2.2 (-3.6, -0.5)
試驗4	Duloxetine (60 mg BID) ^a	20.2 (3.41)	-12.1 (0.49)	-3.3 (-4.7, -1.9)
	安慰劑	19.9 (3.58)	-8.8 (0.50)	--

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

* 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]

^a統計上顯著優於安慰劑之劑量

另一個臨床試驗中，有533位符合DSM-IV診斷重鬱症標準的病人接受duloxetine 60 mg一天一次治療，於12週開放標記起始治療。其中278位病人對於開放標記試驗療效及不符合定義病人在第10週及第12週符合下列標準：HAM-D-17總分> CGI-S(Clinical Global Impressions of Severity)分數為中度或嚴重。病人隨機分組服用duloxetine 20 mg或40 mg一天二次分別為88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 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，每日服用劑量達120 mg可提供額外療效。

在所有4個試驗中，duloxetine比安慰劑具顯著療效，且這些結果足以與HAM-D-17(17-Item Hamilton Depression Rating Scale)總分表中之試驗1-4的改善程度為評估標準。
分析這些臨床試驗的治療結果與年齡、性別和種族的關係，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：HAM-D-17		
		平均基準線分數(SD)	自基準線之最小平方均值的變化(SE) (95% CI)	扣除安慰劑後之差距(95% CI)
試驗1	Duloxetine (60 mg/day) ^a	21.5 (4.10)	-10.9 (0.70)	