

# 杜憂停膠囊 60 毫克 Durotine 60 (Duloxetine Hydrochloride Capsules 60mg)

衛部藥輸字第 027348 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。勿同時或短時間內服用兩倍劑量的 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	30mg/day*	60mg/day (一天一次)	120mg/day
老年人	30mg/day	60mg/day (一天一次)	120mg/day
兒童或青少年(7 到 17 歲)	30mg/day	30 至 60mg/day (一天一次)	120mg/day
糖尿病周邊神經痛 (2.3)	60mg/day	60mg/day(一天一次)	120mg/day
纖維肌痛(2.4)	30mg/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)

- 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)
- 肝功能障礙：避免使用於慢性肝病或肝硬化的病人(5.14)
- 腎功能障礙：避免使用於重度腎功能障礙(腎絲球過濾率 < 30mL/min)的病人(5.14)

## 劑型與劑量

- 60 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)的病患，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)：當併用其他血清素作用劑(serotonergic agents)(例如：SSRIs、SNRIs、triptans)時會增加風險，單獨服用時亦然。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。(5.4)
- 出血風險增加：Duloxetine 可能增加出血的風險。併用 NSAIDs、aspirin、其他抗血小板藥物、warfarin、及抗凝血藥物可能增加此風險。(5.5, 7.4, 8.1)
- 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：儘可能逐漸降低劑量並監測停藥症狀。(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：會併發 SIADH(抗利尿激素分泌失調症候群)。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的病人(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)

## 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：懷孕第三期使用可能會增加以下症狀發生的風險：新生兒適應性差(呼吸窘迫、體溫不穩定、新生兒餵養困難、肌張力低下、震顫、易怒)(8.1)。

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。告知家人和照顧者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。勿同時或短時間內服用兩倍劑量的 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)]

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 60mg 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 特殊族群用藥

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 後的不反應包括：頭暈、頭痛、噁心、腹瀉、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

從停止以 MAOI 治療精神疾患後至少間隔 14 天，才能開始服用

Duloxetine。相反地，停用 Duloxetine 後至少間隔 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

Duloxetine 為：

60mg 膠囊為藍色和綠色膠囊，膠囊上印有 H 及 192。

### 4 禁忌

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

#### 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/或出現自殺意念和行為(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的預測因子。「抗鬱劑可能使某些治療初期病人的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病例數)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病例數
	相較於安慰劑組，用藥組之增加病例數
<18	增加 14 例
18-24	增加 5 例
	相較於安慰劑組，用藥組之減少病例數
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，然而病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，接受抗憂鬱劑治療可延遲憂鬱症的復發。  
**所有接受抗憂鬱劑治療的病人，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)。**

以抗憂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/或出現自殺意念之間的關聯性未明，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照顧者的每日觀察。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，有時致死的病例發生於 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。膽汁鬱滯性黃膽伴隨輕微 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 會使先前存在的肝病惡化，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合。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情血清素症候群，但特別是當併用其他的情血清素作用劑(serotonergic agents) (包含 triptan、三環抗憂鬱劑(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(特別是服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、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、肌陣攣、過度反射、不協調)、癱瘓及/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治療途徑資訊，皆是以靜脈給藥做為治療途徑，且劑量範圍為 1 mg/kg 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、三環抗憂鬱劑(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 出血風險增加

干擾抑制血清素再吸收的藥物，包含 Duloxetine，可能增加出血的風險。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。一項上市後試驗顯示，服用 duloxetine 的母親產後出血的發生率較高。與使用 SSRIs 及 SNRIs 有關的出血反應包括瘀血、血腫、鼻出血、點狀出血甚至生命的出血。併用 aspirin, NSAIDs, warfarin 和其他抗凝血劑可能會增加這種風險。

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。[參閱藥物交互作用欄(7.4)]

#### 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)及史蒂芬強生症候群(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/百萬年)。一般普遍認同報告率可能被低估，因為不良反應可能未被通報。

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、感覺異常、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(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病例。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 治療組收縮壓平均增高 0.5 mmHg，舒張壓平均增高 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)]

### 5.12 临床上重要的藥物交互作用

CYP1A2 與 CYP2D6 負責 Duloxetine 的代謝

其他藥物影響 Duloxetine 的可能性

CYP1A2 交互作用—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)]

其他临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失調症候群(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，應考慮停服 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/或急性的病例可能發生幻覺、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：某些糖尿病病人)

Duloxetine 治療有心肌梗塞或不穩定冠狀動脈疾病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。

### 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)]
- 临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 臨床研究經驗

成人-下列資料為 Duloxetine 用於安慰劑對照臨床試驗的結果，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。

### 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二倍)。

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。

### 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。

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、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。

不良反應	不良反應發生率	
	Duloxetine (N=8100)	安慰劑 (N=5655)
噁心 <sup>c</sup>	23	8
頭痛	14	12
口乾	13	5
嗜睡 <sup>c</sup>	10	3
疲勞 <sup>b,c</sup>	9	5

失眠 <sup>d</sup>	9	5
便秘 <sup>c</sup>	9	4
頭暈 <sup>c</sup>	9	5
下痢	9	6
食慾降低 <sup>c</sup>	7	2
多汗 <sup>c</sup>	6	1
腹痛 <sup>f</sup>	5	4

<sup>a</sup>表中所述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近的整數。

<sup>b</sup>包含無力。

<sup>c</sup>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。

<sup>d</sup>包含入睡困難、易醒、早醒。

<sup>e</sup>包含睡眠過多及鎮靜。

<sup>f</sup>包含腹部不適，下腹痛，上腹痛，腹脹及消化道疼痛。

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一表三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<sup>a,b</sup>，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)
<b>心臟疾病</b>		
心悸	2	1
<b>眼睛疾病</b>		
視力模糊	3	1
<b>消化道疾病</b>		
噁心 <sup>c</sup>	23	8
口乾 <sup>c</sup>	14	6
便秘 <sup>c</sup>	9	4
下痢	9	6
腹痛 <sup>d</sup>	5	4
嘔吐	4	2
<b>一般疾病與投藥部位情況</b>		
疲勞 <sup>e</sup>	9	5
<b>代謝與營養疾病</b>		
食慾降低 <sup>c</sup>	6	2
<b>神經系統疾病</b>		
頭痛 <sup>c</sup>	14	14
頭暈 <sup>c</sup>	9	5
嗜唾 <sup>f</sup>	9	3
顫抖	3	1
<b>精神性疾病</b>		
失眠 <sup>g</sup>	9	5
激動 <sup>h</sup>	4	2
焦慮	3	2
<b>生殖系統與乳房疾病</b>		
勃起障礙 <sup>b</sup>	4	1
射精延遲 <sup>c</sup>	2	1
性慾降低 <sup>i</sup>	3	1
高潮異常 <sup>j</sup>	2	<1
<b>呼吸、胸腔與縱膈疾病</b>		
打呵欠	2	<1
<b>皮膚與皮下組織疾病</b>		
多汗	6	2

<sup>a</sup>表中所述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近的整數。

<sup>b</sup>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。

<sup>c</sup>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。<sup>d</sup>包含上腹部疼痛、下腹部疼痛、腹脹、腹部不適及消化道疼痛。

<sup>e</sup>包含無力。

<sup>f</sup>包含睡眠過多及鎮靜。

<sup>g</sup>包含入睡困難、易醒、早醒。

<sup>h</sup>包含神經質，緊張，浮躁，緊縮及精神運動性激動。

<sup>i</sup>性冷感。

<sup>j</sup>包含性高潮缺乏。

糖尿病周邊神經痛，纖維肌痛，骨關節炎，及慢性下背疼痛一表四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<sup>a</sup>，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)
失眠 <sup>d</sup>	9	5
便秘 <sup>c</sup>	9	4
頭暈 <sup>c</sup>	9	5
下痢	9	6
食慾降低 <sup>c</sup>	7	2
多汗 <sup>c</sup>	6	1
腹痛 <sup>f</sup>	5	4

<b>消化道異常</b>		
噁心	23	7
口乾 <sup>b</sup>	11	3
便秘 <sup>b</sup>	10	3
下痢	9	5
腹痛 <sup>c</sup>	5	4
嘔吐	3	2
消化不良	2	1
<b>一般疾病與投藥部位異常</b>		
疲勞 <sup>d</sup>	11	5
<b>感染與傳染</b>		
鼻咽炎	4	4
上呼吸道感染	3	3
流行性感	2	2
<b>代謝與營養疾病</b>		
食慾降低 <sup>b</sup>	8	1
<b>肌肉骨骼與關節組織疾病</b>		
骨骼肌疼痛 <sup>e</sup>	3	3
抽筋	2	2
<b>神經系統疾病</b>		
頭痛 <sup>b,f</sup>	13	8
嗜唾 <sup>b,f</sup>	11	3
頭暈	9	5
感覺異常 <sup>g</sup>	2	2
顫抖 <sup>b</sup>	2	<1
<b>精神性疾病</b>		
失眠 <sup>b,h</sup>	10	5
躁動 <sup>i</sup>	3	<1
<b>生殖系統與乳房疾病</b>		
勃起障礙 <sup>b</sup>	4	<1
射精異常 <sup>j</sup>	2	<1
<b>呼吸、胸腔與縱膈疾病</b>		
咳嗽	2	2
<b>皮膚與皮下組織異常</b>		
多汗	6	1
<b>血管異常</b>		
潮紅 <sup>k</sup>	3	<1
血壓升高 <sup>l</sup>	2	1

<sup>a</sup>表中所述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近的整數。

<sup>b</sup>每日 120mg 的發生率明顯大於每日 60mg 的發生率。

<sup>c</sup>包含腹部不適，下腹痛，上腹痛，腹部壓痛(abdominal tenderness)及胃腸痛。

<sup>d</sup>包含無力。

<sup>e</sup>包含肌痛及頸痛。

<sup>f</sup>包含睡眠過多及鎮靜。

<sup>g</sup>包含感覺減退，臉部、陰部感覺減退及口腔感覺異常。

<sup>h</sup>包含入睡困難、易醒、早醒。

<sup>i</sup>包含神經過敏，神經質，躁動，緊縮及精神運動活動增加(psychomotor hyperactivity)。

<sup>j</sup>包含無法射精。

<sup>k</sup>包含熱潮紅。

<sup>l</sup>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。

#### 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

	男性病患 <sup>a</sup>		女性病患 <sup>a</sup>	
	Duloxetine (N=175)	安慰劑 (N=83)	Duloxetine (N=241)	安慰劑 (N=126)
失眠 <sup>d</sup>	9	5	5	3
便秘 <sup>c</sup>	9	4	5	4
頭暈 <sup>c</sup>	9	5	5	5
下痢	9	6	6	6
食慾降低 <sup>c</sup>	7	2	2	2
多汗 <sup>c</sup>	6	1	1	1
腹痛 <sup>f</sup>	5	4	4	4
嘔吐	3	2	2	2
消化不良	2	1	1	1
疲勞 <sup>e</sup>	11	5	5	5
嗜唾 <sup>b,f</sup>	11	3	3	3
頭暈	9	5	5	5
感覺異常 <sup>g</sup>	2	2	2	2
顫抖 <sup>b</sup>	2	<1	<1	<1
失眠 <sup>b,h</sup>	10	5	5	5
躁動 <sup>i</sup>	3	<1	<1	<1
勃起障礙 <sup>b</sup>	4	<1	<1	<1
射精異常 <sup>j</sup>	2	<1	<1	<1
咳嗽	2	2	2	2
多汗	6	1	1	1
潮紅 <sup>k</sup>	3	<1	<1	<1
血壓升高 <sup>l</sup>	2	1	1	1

ASEX 總分(第 1-5 項)	0.56 <sup>b</sup>	-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 <sup>c</sup>	-0.24	-0.09	-0.13
第 5 項-性高潮滿意度	0.09	-0.13	-0.11	-0.17

<sup>a</sup>n=完成 ASEX 分數記錄之病患人數。

<sup>b</sup>與安慰劑相比 p=0.013。

<sup>c</sup>與安慰劑相比 p<0.001。

### 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加達每分鐘 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)。

### 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)。

### 成人心电图變化

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。

### 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。下列五種情形之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)與用藥的關係似乎其微；(3)普遍的不良反應以致於不足以提供訊息；(4)不認為會造成臨床顯著的影響；(5)發生率與安慰劑組相同或更多。

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、華丸痛；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：咽喉緊縮。

**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。

**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)臨床試驗中觀察到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到的不良反應(≥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<sup>a</sup>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)
<b>消化道異常</b>		
噁心 <sup>b</sup>	18	8
腹痛 <sup>b</sup>	13	10
嘔吐	9	4
下痢	6	3
口乾	2	1
<b>一般疾病與投藥部位異常</b>		
疲勞 <sup>c</sup>	7	5

研究報告	14	6
體重減輕 <sup>d</sup>		
<b>代謝與營養疾患</b>		
食慾降低	10	5
<b>神經系統疾患</b>		
頭痛	18	13
嗜睡 <sup>e</sup>	11	6
頭暈	8	4
<b>精神性疾患</b>		
失眠 <sup>f</sup>	7	4
<b>呼吸、胸腔與縱膈疾患</b>		
咽喉痛	4	2
咳嗽	3	1

<sup>a</sup>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。

<sup>b</sup>亦包含上腹痛、下腹痛、腹部壓痛(abdominal tenderness)、腹部不適及胃腸痛。

<sup>c</sup>亦包含無力。

<sup>d</sup>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)。

<sup>e</sup>包含睡眠過多及鎮靜。

<sup>f</sup>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 相關的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。

### 6.2 上市後經驗

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、乳漏、婦科出血、幻覺、高血糖、高泌乳素血症、過敏、高血壓危象、肌肉痠痛、紅疹、不寧腿症候群(restless legs syndrome)、停藥後癲癇發作、上心室性心律不整、耳鳴(發生於停藥後)、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<sub>max</sub>)增加約 2.5 倍，duloxetine 全半衰期(t<sub>1/2</sub>)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 劑量越高，抑制作用越明顯。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<sub>max</sub>)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 變化平均範圍為 0.05 至 +0.07)。Warfarin 總量，包括 R-與 S-warfarin (蛋白質結合率與游離率)之藥物動力學(AUC<sub>0-∞,ss</sub>, C<sub>max,ss</sub> 及 t<sub>max,ss</sub>)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

Duloxetine 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。在極酸性的環境下，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 值增加的药物，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 的中等抑制劑。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

##### 危害摘要—

上市後回顧性研究的數據顯示，分娩前一個月使用 duloxetine 可能與產後出血的風險增加相關。從公開文獻和上市後回顧性研究的數據中尚未發現明顯與藥物相關的重大先天缺陷或其他不良發育結果的風險(參見數據)。懷孕期間若有未經治療的憂鬱症和纖維肌痛、懷孕期間接觸 SNRIs 和 SSRIs (包括 duloxetine) 皆有風險(請參閱臨床考量)。在大鼠與兔子器官發育期間使用 duloxetine，胎兒體重減輕，但並無證據顯示以 3 和 6 mg 的劑量給予青少年的人體最高建議劑量(MHRD, 120mg/day) 以 mg/m<sup>2</sup> 為計量基礎，於大鼠懷孕中期及哺乳期全程口服給予 duloxetine，2 倍青少年的 MHRD，以 mg/m<sup>2</sup> 為計量基礎，發現幼鼠出生時體重及出生後第一天的存活率皆降低。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。仍未知對特定人群之重大先天缺陷及流產的背景風險。所有的懷孕有先天缺陷、流產、或其他不良結果的背景風險。在美國一般人口中，於臨床上市判定懷孕後預估重大先天缺陷及流產的背景風險分別為 2% 至 4% 及 15% 至 20%。

##### 臨床考量

##### 與疾病相關的孕婦和/或胎兒/胎兒風險

於懷孕期間，停用抗憂鬱劑的婦女比持續使用抗憂鬱劑的婦女，更容易出現重度憂鬱症的復發。這項發現來自於一項前瞻性、縱向研究，該研究追蹤了 201 位有重度憂鬱症病史的懷孕婦女，他們在懷孕初期時表現正常並服用抗憂鬱劑。當於懷孕時或生產後停止使用或變更抗憂鬱劑治療時，請考量未治療憂鬱症時的風險。

患有纖維肌痛的懷孕婦女，會增加母體及胎兒的不良結果之風險，包括早產、胎兒小於胎齡、胎兒宮內生長受限、胎盤早期剝離及靜脈血栓形成。尚未清楚是否因為纖維肌痛或其他共病因素，直接造成這些孕婦及胎兒的不良結果。

##### 母體不良反應

分娩前一個月使用 duloxetine 可能會增加產後出血的風險。[參閱警語及注意事項(5.5)]

##### 胎兒/新生兒不良反應

於懷孕第三期接觸 duloxetine 和其他 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。這些發現可能為 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

##### 人類數據

一項基於上市後、回顧性聲明的世代研究數據中發現，相較於未暴露於 duloxetine 的 4,128,460 位懷孕婦女(調整後相對風險：1.53；95%CI：1.08-2.18)，產後出血風險在 955 位於懷孕最後一個月暴露於 duloxetine 之懷孕婦女增加。

同樣的研究中，調整其他干擾因素後，比較 2532 位於懷孕第一期暴露於 duloxetine 的懷孕婦女及 1,284,827 位未暴露於 duloxetine 的懷孕婦女，並未發現於臨床上有意義的重大先天性胎兒缺陷風險增加。方法學的限制包括可能殘餘干擾因子、暴露及結果上的分類錯誤，缺乏疾病嚴重程度的直接測量，以及缺乏酒精使用、營養及非處方藥的暴露資訊。

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。

大鼠與懷孕期間(器官形成期)服用 Duloxetine 劑量達 45mg/kg/day [分別給予 3 和 6 倍青少年的 MRHD(120mg/day)，以 mg/m<sup>2</sup> 為計量基礎]，沒有致畸性或發育變化的報告。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 (2 倍青少年的 MRHD，以 mg/m<sup>2</sup> 為計量基礎)，發現幼鼠存活率(出生後第一天的存活率)與幼鼠體重(出生時及授乳期間的體重)皆降低，對幼鼠不造成影響的劑量為 10mg/kg/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。

#### 8.2 哺乳期

##### 風險摘要

從公開文獻數據報告發現 duloxetine 存在於人類乳汁中(參見數據)。有藉由母乳而暴露於 duloxetine 的嬰兒，發生鎮靜、餵養不良及體重增加不良的報告(參見臨床考量)。沒有數據顯示 duloxetine 對於母乳分泌的影響。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 duloxetine 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。

##### 臨床考量

若嬰兒暴露於 duloxetine 時應監測其鎮靜、餵養不良及體重增加不良的現象。

##### 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 2µg/kg/day，不到母體劑量的 1%。尚未研究 Duloxetine 代謝物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 SSRIs 及 SNRIs 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，不過藥物治療停止後會恢復；雌鼠性成熟稍微延後(-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，與老年病人(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)]。

以健康老年女性(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，但老年女性的全身暴露量(AUC)較高(約 25%)，半衰期較中年女性長約 4 小時。群體藥物動力學分析推估，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

尚未執行特殊藥物試驗，研究種族對藥物動力學的影響。

#### 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(Child-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 用於末期腎臟疾病(ESRD)病人之資料有限。授予 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)

### 9.1 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歷史，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)。

### 9.2 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

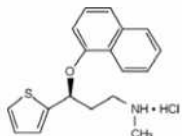
上市後經驗中，曾有因急性服藥過量發生危及生命的案例，這些案例主要為併用他藥服藥過量，也有單獨服用 Duloxetine 過量，這些案例中劑量最低的為 1000mg。服藥過量的症狀與徵兆(包括單獨服用 Duloxetine 或併用他藥)包括疲倦、昏迷、血清素症候群、癲癇發作、暈厥、心跳過速、低血壓、高血壓和嘔吐。

### 10.2 過量的處理

Duloxetine 沒有特定的解毒劑，若後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。授予活性炭平均可降低 AUC 與  $C_{max}$  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 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，可能增加臨床床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

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(SNRI)。化學名為 (+)-(S)-N-methyl- $\gamma$ -(1-naphthylloxy)-2-thiophenpropylamine hydrochloride，分子式為  $C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$ ，分子量為 333.88。結構式如下：



Duloxetine hydrochloride 為白色至微棕色的固體，微溶於水。每膠囊含 67.3mg Duloxetine hydrochloride 的腸溶膜衣顆粒相當於 60mg duloxetine。設計為腸溶膜衣顆粒乃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，其藥動力學與劑量成正比。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  $\alpha_1$ -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，及之後的整合與進一步氧化。於體外，CYP2D6 與 CYP1A2 皆可催化 naphthyl ring 氧化。於血漿發現的代謝產物為 4-hydroxy duloxetine glucuronide 與 5-hydroxy, 6-methoxy duloxetine sulfate。許多尿液中發現的代謝產物已被確認，一些代謝產物則經由次要途徑排出。僅少量(<1%) duloxetine 以原型藥經尿液排出。大部分(約 70%) duloxetine 以代謝產物經尿液排出，約 20% 經糞便排出。Duloxetine 經廣泛代謝，但尚未發現其主要代謝物顯著具有 Duloxetine 的藥理活性。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 30%。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，授予小白鼠與大鼠達 2 年。雌性小白鼠服用 Duloxetine 約 140 mg/kg/day (為給予小孩的人體最高建議劑量 [MRHD] 120 mg/day 的 3 倍，以  $mg/m^2$  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 (為給予小孩的 MRHD 的 1 倍)。雄性小白鼠服用 Duloxetine 最高劑量達 100mg/kg/day (為給予小孩的 MRHD 的 2 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 (為給予小孩的 MRHD 的 1 倍)，或雄性大鼠服用 36 mg/kg/day (為給予小孩的 MRHD 的 1.4 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交換。

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 (為給予青少年的 MRHD 的 3 倍，並以  $mg/m^2$  為計量基礎)，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 <sup>a</sup> (95% CI)
試驗 1	Duloxetine (60 mg/day) <sup>b</sup>	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) <sup>b</sup>	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) <sup>b</sup>	18.6 (5.85)	-7.4 (0.80)	-2.4 (-4.7, -0.2)
	Duloxetine (40 mg BID) <sup>b</sup>	18.1 (4.52)	-8.6 (0.81)	-3.6 (-5.9, -1.4)
試驗 4	安慰劑	17.2 (5.11)	-5.0 (0.81)	--
	Duloxetine (40 mg BID) <sup>b</sup>	19.9 (3.54)	-11.0 (0.49)	-2.2 (-3.6, -0.9)
	Duloxetine (60 mg BID) <sup>b</sup>	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，並未針對試驗內包含多次劑量群組之多樣性作調整。

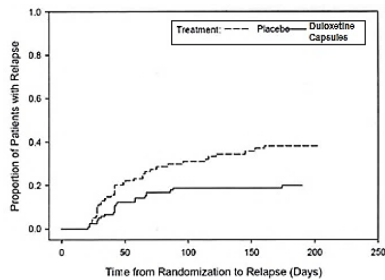
<sup>a</sup> 自基準線的變化之最小平方均值的差距(藥物減去安慰劑) [Difference (drug minus placebo) in least squares mean change from baseline]

<sup>b</sup> 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：HAM-D-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 Duloxetine 60-120mg 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服用原劑量 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)	自基準線之最小平方均值的變化(SE)	扣除安慰劑後之差距 <sup>a</sup> (95% CI)
試驗 1 (HAM-A)	Duloxetine (60 mg/day) <sup>b</sup>	25.1 (7.18)	-12.8 (0.68)	-4.4 (-6.2, -2.5)
	Duloxetine (120 mg/day) <sup>b</sup>	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) <sup>b</sup>	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)	--

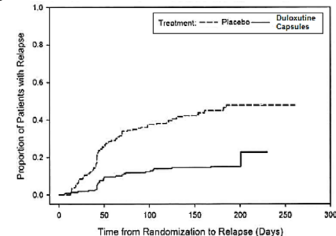
試驗 3 (HAM-A)	Duloxetine (60-120 mg/day) <sup>b</sup>	25.8 (5.66)	-11.8 (0.69)	-2.6 (-4.5, -0.7)
	安慰劑	25.0 (5.82)	-9.2 (0.67)	--
試驗 5 (年長者) (HAM-A)	Duloxetine (60-120 mg/day) <sup>b</sup>	24.6 (6.21)	-15.9 (0.63)	-4.2 (-5.9, -2.5)
	安慰劑	24.5 (7.05)	-11.7 (0.67)	--
試驗 6 (兒科) (PARS for GAD)	Duloxetine (30-120 mg/day) <sup>b</sup>	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。

<sup>a</sup> 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]

<sup>b</sup> 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痛變(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痛變(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)。Duloxetine 60mg 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)

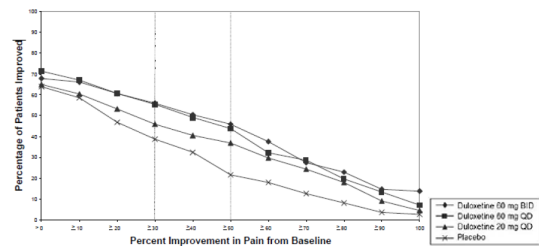


Figure 3: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - DPNP-1

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)

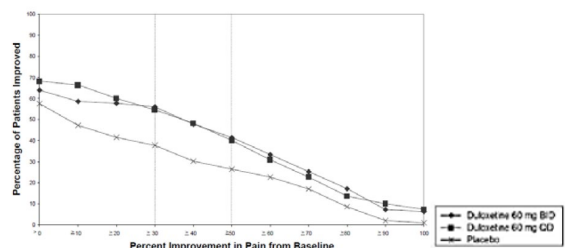


Figure 4: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - DPNP-2

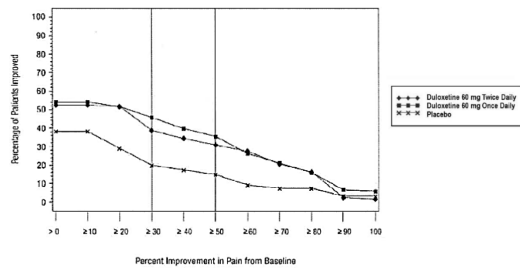
#### 14.4 纖維肌痛



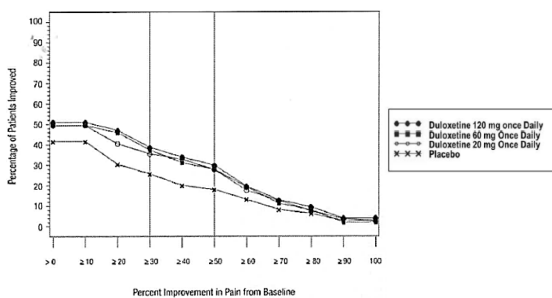
Duloxetine 控制纖維肌痛(FM)的療效經兩個隨機、雙盲、安慰劑對照、固定劑量的試驗證實。試驗對象為符合美國風濕病學會(American College of Rheumatology)之纖維肌痛診斷標準(持續3個月以上的廣泛性疼痛病史,在18個特定的壓痛點有11個或以上出現疼痛)的成人病人。FM-1試驗為期三個月,只收納女性病人。FM-2試驗為期六個月,收納男女性病人。約25%的受試者有重鬱症(MDD)共病診斷。FM-1及FM-2試驗共收納874位病人,其中541位(62%)完成試驗。以11分量表(11-point scale)評估病人疼痛,分別以0分代表不痛,以10分代表最痛,病人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

兩個試驗皆以 Duloxetine 60 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 Duloxetine 20 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劑劑量進行效益評估。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。

## 15 包裝及儲存

### 15.1 包裝

2-1000 粒 Alu-Alu 鋁箔盒裝。

Duloxetine 為膠囊劑型,其劑量、顏色及膠囊上印字如下:

特徵	劑量
	60mg*
膠囊身顏色	綠色
膠囊蓋顏色	藍色
膠囊上印字	H 及 192

\*相當於 Duloxetine 含量

### 15.2 儲存

一般儲存溫度允許於 25°C 以下。

保存期限請見外盒標示。

## 16 醫師應告知病人的資訊

### 建議病人仔細閱讀 FDA 核准的標籤(用藥指導)

- 自殺意念與行為-建議病人、病人家人及病人照顧者尋找是否出現自殺意念與行為的情況,尤其是在治療及當治療劑量調高或調低時,並指示他們向醫護人員報告這些症狀。[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。
- 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。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、潮熱、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)。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,因為併用上列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)及特殊族群用藥(8)]
  - 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、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、雙極性疾患或憂鬱症病史)。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、躁躍性思考、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的風險因子。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,則可以預預防性處理(例如虹膜切開術)[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)]。

## 17 賦形劑

Sugar spheres、Hypromellose、Crospovidone、Talc、Sucrose、Carboxymethyl ethyl cellulose、Povidone、Isopropyl alcohol、Purified water、Opadry white YS-1-7003、Empty hard gelatin capsule shells, size '1', cap colour- Opaque blue and Body colour- Opaque green imprinted with "H" on cap and "192" on body with golden yellow color ink

製造廠: Hetero Labs Limited, Unit III

廠址: 22-110, Industrial Development Area, Jeedimetla, Hyderabad, Telangana, India, 500055

藥商: 星寶國際股份有限公司

地址: 臺北市松山區南京東路5段188號9樓之12