

選擇性血清素回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、血清素-正腎上腺素回收抑制劑 (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs) 類藥品及 vortioxetine 成分藥品安全資訊風險溝通表

日期：111/2

藥品成分	選擇性血清素回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、血清素-正腎上腺素回收抑制劑 (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs) 及 vortioxetine。
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准選擇性血清素回收抑制劑類藥品製劑許可證共 82 張；血清素-正腎上腺素回收抑制劑類藥品製劑許可證共 40 張；含 vortioxetine 成分藥品製劑許可證共 4 張。 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
適應症	詳如附表。
藥理作用機轉	
訊息緣由	2021/1/7 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布選擇性血清素回收抑制劑 (SSRIs)、血清素-正腎上腺素回收抑制劑 (SNRIs) 及 vortioxetine 等藥品於生產前一個月期間使用可能微幅增加產後出血風險之安全警訊。 網址： https://www.gov.uk/drug-safety-update/ssri-slash-snri-antidepressant-medicines-small-increased-risk-of-postpartum-haemorrhage-when-used-in-the-month-before-delivery
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. SSRIs 和 SNRIs 類藥品是常見的抗憂鬱藥品，該等藥品已知因會影響血小板功能而具有增加出血之風險。 2. 近期歐盟評估報告指出依據文獻中觀察性研究結果顯示，在懷孕後期使用抗憂鬱藥 (尤其是 SSRIs 和 SNRIs) 可能與產後出血風險有關。儘管這些資料具異質性且對於產後出血的定義可能不同，但這些數據顯示在生產前一個月期間使用 SSRIs 和 SNRIs 類藥品可能會微幅增加產後出血風險 (< 2 倍)，且新的抗憂鬱藥品(vortioxetine) 可能同樣具有前述風險。 3. 雖然使用 SSRI/SNRI 類藥品所增加之產後出血風險小，但對於合併有其他產後出血風險因子 (如血液疾患) 之病人可能會有顯著影響。因此處方者應評估個別病人於周產期 (peripartum period) 使用該類藥品之出血風險及其臨床效益。 4. 英國 MHRA 經評估後，將更新 SSRIs、SNRIs 和 vortioxetine 成分藥品之仿單警語以包含增加產後出血風險，特別是用於有出血相關疾患的病人。

◎ **食品藥物管理署說明：**

1. 經查，我國核准 SSRI 類藥品許可證共 82 張；SNRI 類藥品許可證共 40 張；vortioxetine 成分藥品許可證共 4 張，其中文仿單刊載「產後出血風險」情形如附表。
2. 本署現正評估是否針對 SSRI、SNRI 及 vortioxetine 成分藥品採取進一步風險管控措施。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 因 SSRI/SNRI 類可能具有小幅增加產後出血之風險，因此醫師開立該類藥品予懷孕婦女時，應審慎評估病人本身之出血或血栓事件的風險因子並審慎衡量病人使用之風險效益，並對於產後可能具有出血風險抱持警覺。
2. 建議醫療人員於病人懷孕期間持續詢問病人抗憂鬱藥品的使用情形，尤其在懷孕後期應特別留意。同時應持續審慎評估孕婦使用抗憂鬱藥的風險效益比及其憂鬱症未治療的風險。

◎ **病人應注意事項：**

1. 若您為懷孕婦女且患有有可能影響凝血功能之血液學疾病，或是患有憂鬱症相關疾患且現正服用抗憂鬱藥，就醫時應主動告知醫療人員，醫師將審慎評估使用此類成分藥品的風險效益。
2. 用藥期間若有任何身體不適，請盡速尋求醫療協助，勿自行停藥。對於用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

- ◎ 醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

我國核准選擇性血清素回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 類成分藥品之適應症及仿單刊載情形

藥品成分	藥理作用機轉	適應症	仿單刊載情形
<p>Citalopram</p>	<p>Citalopram 是一種非常具選擇性的血清素再吸收抑制劑 (SSRI)，且對正腎上腺素(NA)、多巴胺(DA) 及伽瑪氨基丁酸(GABA)的吸收，並無影響或影響極少。</p> <p>相對於許多三環抗憂鬱劑以及某些較新的血清素回收抑制劑(SSRI)，Citalopram 對一序列的受體不具或具非常低的親合力，包括：5-HT1A、5-HT2、DA D1 與 D2 受體、α1-、α2-、β-交感性受體、組織胺 H1、毒蠅鹼乙醯膽鹼、苯二氮平、與鴉片受體。體外測試中，在各別組織中一連串之機能以及在活體測試中之機能已經證明受體親合力之缺乏。對受體不具效力也許可以解釋 Citalopram 產生較少的傳統副作用的原因，例如：口乾、對膀胱及腸臟之干擾、視力模糊、嗜睡、心臟毒性與姿態性低血壓。Citalopram 之主要代謝物皆為血清素回收抑制劑 (SSRIs)，即使其藥力與選擇性低於 Citalopram。然而，代謝物之選擇性比高於許多較新的血清素回收抑制劑 (SSRIs)。代謝物並不會加強整體抗憂鬱劑效果。</p>	<p>鬱症之治療及預防復發，恐慌症、社交焦慮症、泛焦慮症及強迫症之治療。</p> <p>或</p> <p>內因和外因性抑鬱症。</p>	<p>部分仿單：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「使用之特別警告及特別注意事項」處刊載「出血-SSRIs / SNRIs 可能會增加產後出血的風險」。 2. 於「生育力、懷孕及哺乳」處刊載「懷孕-觀察性數據顯示，在出生前的一個月內暴露於 SSRI 或 SNRI 後，產後出血的風險增加(小於 2 倍)」。 3. 於「副作用」處刊載「生殖系統和胸部病變-產後出血」。
<p>Escitalopram</p>	<p>Escitalopram 為一選擇性 serotonin(5-HT)再吸收抑制劑，對主要的結合部位具有高親和力。它也會以低了 1000 倍的親和力結合到血清素運輸蛋白上的異位。血清素運輸蛋白的異位調節促進 escitalopram 結合到主要的結合部位，而導致更完整地抑制血清素的再吸收。Escitalopram 對許多接受器包括血清素 5-HT1A, 5-HT2, 及多巴胺 D1 及 D2 receptors, α1-, α2-, β- adrenoceptors,</p>	<p>鬱症之治療及預防復發，恐慌症、社交焦慮症、泛焦慮症及強迫症之治療。</p>	<p>部分仿單：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 於「特別警語和注意事項」處刊載「出血- SSRIs / SNRIs 可能會增加產後出血的風險」。 2. 於「生育力、懷孕及哺乳」處刊載「懷孕-觀察性數據顯

	histamine H1, muscarine cholinergic, benzodiazepine, 及 opioid receptors 沒有親和力或有較低之親和力。Escitalopram 是消旋體(citalopram)的 S-異構物，也是具有治療活性的異構物。藥理學研究顯示 R-異構物並非毫無活性，而是抵銷 S-異構物提高血清素的功效，即其隨之產生的藥理特性。		示，在出生前的一個月內暴露於 SSRI 或 SNRI 後，產後出血的風險增加(小於 2 倍)」。3. 於「副作用」處刊載「生殖系統和胸部病變-產後出血」。
Fluoxetine	Fluoxetine 的作用機轉，是選擇性抑制血清素 (serotonin) 的再吸收。Fluoxetine 與其他的接受器如： $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, β -擬交感神經激素(adrenergic)、血清素(serotonergic)、多巴胺素(dopaminergic)、第一型組織胺(histaminergic1)、蕁毒素(muscarinic)、及 GABA 接受器，幾乎沒有結合力。	抑鬱症、暴食症、強迫症。	部分仿單： 1. 於「警語及注意事項」處刊載「異常出血 - SSRI 和 SNRI 包含 fluoxetine，可能會增加出血事件的風險，包括胃腸道出血及產後出血」。 2. 於「不良反應」處刊載「生殖系統及乳房異常-產後出血」。
Fluvoxamine	本品作用機轉被認為是與選擇性抑制腦神經中之血清素再回收有關，對腎上腺素性有少許作用。接受體結合研究證實，本品幾乎不與腎上腺素性 α - β 腎上腺素性、組織胺性、毒蕈鹼膽鹼性、多巴胺激導性或血清素性之接受體作用。Fluvoxamine 與 σ -1 接受體的結合力強，在治療劑量下具有擬作用劑的效果。	重度憂鬱症及強迫症。 或 情緒性症狀(持續性情緒低落、精神功能傷害及精神異常等)。	仿單未刊載「產後出血」等相關資訊。
Paroxetine	Paroxetine 是一個強力的選擇性 serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT)再吸收抑制劑。一般認為，其抗鬱作用與治療 OCD 及恐慌症的療效，與其獨特的腦神經 serotonin 再吸收抑制作用有關。	各種類型鬱症及鬱症伴隨焦慮症之症狀治療及預防復發、強迫症之症狀治療、恐慌症之症狀治療及預防復發、社交恐懼症(社交焦慮症)之治療、	部分仿單： 1. 於「警語及注意事項」處刊載「出血- SSRI 可能增加產後出血的風險」。 2. 於「懷孕與授乳」處刊載「懷孕-觀察性數據顯示，在出生前

		<p>泛焦慮症之症狀治療及預防復發 (GAD)、創傷後壓力症候群之治療 (PTSD)。</p> <p>或</p> <p>治療成人之：重鬱症、恐慌症、經前不悅症、社交恐懼症 (社交焦慮症)。</p> <p>或</p> <p>重鬱症之症狀治療及預防復發、強迫症之症狀治療、恐慌症之症狀治療及預防復發、社交恐懼症 (社交焦慮症) 之治療、泛焦慮症之症狀治療及預防復發 (GAD)、創傷後壓力症候群之治療 (PTSD)。</p>	<p>的一個月內暴露於 SSRIs 後會增加產後出血的風險 (少於 2 倍)」。</p>
<p>Sertraline</p>	<p>Sertraline 的作用機制被認為與抑制中樞神經系統的血清素 (serotonin, 5HT) 回收有關。臨床研究證實人類接受適當劑量的 sertraline 治療時，可抑制血清素回收至人體血小板。動物的體外試驗也顯示 sertraline 為一種非常強效且具選擇性的血清素回收抑制劑，而對神經再回收 noradrenaline 及 dopamine 只有非常微弱的作用。體外研究顯示，sertraline 對於 adrenergic ($\alpha 1$、$\alpha 2$、β)，cholinergic，gamma-aminobutyric acid (GABA)，</p>	<p>鬱症、強迫症、恐慌症、創傷後壓力症候群 (PSTD)、社交恐懼症及經前不悅症 (Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD)。</p>	<p>仿單未刊載「產後出血」等相關資訊。</p>

<p>dopaminergic , histaminergic , serotonergic (5HT1A , 5HT1B , 5HT2)或 benzodiazepine 的接受器無明顯的親和力,這些接受器的拮抗作用已被假設與其他精神藥物的抗膽鹼,鎮靜及心血管的作用有關。動物實驗發現長期使用 sertraline 會降低腦部 noradrenaline 接受器的數目,這種狀況與臨床上治療鬱症、強迫症及恐慌症有效的其他藥物的狀況相同。sertraline 不會抑制單胺氧化酶。目前有研究運用已知能夠影響動物或離體細胞中血清素接受器的藥物,來進一步探討強迫症病人可能具有的 5-HT 接受器不正常的狀況。確實的情況到目前仍然不明,但使用血清素接受器的混合致效劑 meta-chlorophenylpiperazine (mCPP)之後,相較於正常的受試者,未經治療的強迫症病人其強迫症狀惡化了,但曾經過非選擇性血清素回收抑制劑 clomipramine 治療的病人 卻並未惡化。至於沒有血清素回收抑制作用的三環抗鬱劑,則沒有治療強迫症的療效。</p>		
---	--	--

我國核准血清素-正腎上腺素回收抑制劑 (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs) 類成分藥品之適應症及仿單刊載情形

藥品成分	藥理作用機轉	適應症	仿單刊載情形
<p>Duloxetine</p>	<p>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。</p>	<p>重鬱症、廣泛性焦慮症、糖尿病周邊神經痛、纖維肌痛。</p>	<p>部分仿單：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 於「警語及注意事項」處刊載「出血風險增加-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」。 2. 於「特殊族群用藥」處刊載「危險摘要-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」。 3. 於「特殊族群用藥」處刊載「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」。 4. 於「特殊族群用藥」處刊載「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」。 5. 於「懷孕」處刊載「提醒病人在分娩前一個月使用 duloxetine，可能會導致產後出血的風險增加」。
Milnacipran	Milnacipran 是 serotonin (5-HT)及正腎上腺素(NA)再回收的雙重抑制劑。與多數三環類抗憂鬱藥物不同的是 Milnacipran 對 α 1-腎上腺素刺激性或 H1-組織胺刺激性的接受器均無親和力。	重型憂鬱症。	仿單未刊載「產後出血」等相關資訊。
Venlafaxine	Venlafaxine 在人體內產生抗憂鬱效果的確切機轉不明，但一般認為和 venlafaxine 在人體中樞神經系統，藉由抑制血清素(serotonin)和正腎上腺素(norepinephrine)的再吸收作用而加強神經介質的活性有關。臨床前研究顯示，venlafaxine 與其活性代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)，是神經性血清素(serotonin)及正腎上腺素(norepinephrine)再吸收作用的強效選擇性抑制劑，也是 dopamine 再吸收的作用的弱效抑制劑。	一般錠劑劑型：適用於治療憂鬱症 (depression)，包括鬱症 (melancholia)。 緩釋膠囊劑型：鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。	仿單未刊載「產後出血」等相關資訊。

我國核准 vortioxetine 成分藥品之適應症及仿單刊載情形

<p>Vortioxetine</p>	<p>Vortioxetine 的作用機轉和血清素接受器活性的調節及血清素 (5-HT) 運送蛋白的抑制有關。非臨床研究亦指出，Vortioxetine 為 5-HT₃、5-HT₇、與 5-HT_{1D} 之接受器拮抗劑、5-HT_{1B} 之接受器部分促效劑、5-HT_{1A} 之接受器部分促效劑，並會抑制血清素運送蛋白，進而調整數個神經傳導系統，其中主要包括血清素，但也可能包括正腎上腺素、多巴胺、組織胺、乙醯膽鹼、GABA、與 Glutamate 系統。</p> <p>此多重作用模式是 Vortioxetine 產生抗憂鬱與抗焦慮效果的主要原因，同時也由其動物試驗觀察到認知功能、學習、與記憶力的改善。</p>	<p>成人鬱症 (major depressive disorder)。</p>	<p>仿單皆已刊載：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 於「特別警語和注意事項」處刊載「出血- SSRI / SNRI 可能會增加產後出血的風險，Vortioxetine 也可能有相關聯的風險」。 2. 於「生育力、懷孕及哺乳」處刊載「懷孕-觀察性數據已證明，懷孕婦女在生產前的一個月內暴露於 SSRI 或 SNRI 後，產後出血的風險增加 (小於 2 倍)。雖然尚未研究調查 Vortioxetine 治療和產後出血之間的關聯，但考慮到相關的作用機轉，其仍存在潛在風險」。
----------------------------	--	--	--