

## 美國食品藥品監督管理局藥品安全通訊

美國食品藥品監督管理局警告抗癲癇藥物左乙拉西坦 ( 英文名：levetiracetam，品牌名：Keppra 優閒膜衣錠、Keppra 優閒膜衣錠 XR、Elepsia XR、Spritam ) 和氯巴占 ( 英文名：clobazam，品牌名：Onfi、Sympazan ) 罕見但嚴重的藥物反應  
*如果出現不明原因的皮疹、發燒或淋巴結腫大的症狀，請立即就醫*

### 2023年11月28日美國食品藥品監督管理局藥品安全通訊

#### 美國食品藥品監督管理局正在宣布何種安全問題？

美國食品藥品監督管理局警告，抗癲癇藥物左乙拉西坦 ( Keppra 優閒膜衣錠、Keppra 優閒膜衣錠 XR、Elepsia XR、Spritam ) 和氯巴占 ( Onfi、Sympazan ) 也許將導致罕見但嚴重的反應，如果不及時診斷和治療，可能會危及生命。這種反應稱為嗜酸性粒細胞增多和全身性藥物反應 ( DRESS )。它可能以皮疹開始，但可以迅速發展，導致內臟器官損傷，需要住院治療，甚至死亡。因此，我們要求在這一系列藥物的[處方信息](#)和患者[用藥指南](#)中增加有關此風險的警告。

這種對這一系列藥物的過敏反應很嚴重，但很少見。DRESS的症狀可能包括發燒、皮疹、淋巴結腫大或肝臟、腎臟、肺、心臟或胰腺等器官損傷。

#### 美國食品藥品監督管理局針對此問題正在採取何種措施？

我們要求這些藥物的製造商在患者和護理人員的[處方信息](#)和[用藥指南](#)中增加關於 DRESS 的新警告。對於抗癲癇藥物左乙拉西坦 ( Keppra 優閒膜衣錠、Keppra 優閒膜衣錠 XR、Elepsia XR、Spritam )，這涉及在[處方信息](#)的「警告和注意事項」部分添加新的警告，該部分描述最嚴重和最重要的潛在安全問題。<sup>1</sup> 目前，與此狀況相關的症狀描述不夠徹底。對於氯巴占 ( Onfi、Sympazan )，我們要求在[處方信息](#)中添加專門關於 DRESS 的新警告。目前，與此風險相關的症狀已經在氯巴占[處方信息](#)的其他部分進行了更廣泛的描述。

左乙拉西坦和氯巴占藥物的警告將包括 DRESS 的早期症狀即使在未發覺皮疹的情況下也可能出現，如發燒或淋巴結腫大。該問題與這一系列藥物可能發生的其他嚴重皮膚相關反應和早期出現皮疹的情況不同，包括史蒂芬強森症候群 ( SJS ) 和毒性表皮溶解症 ( TEN )。我們還要求在[用藥指南](#)中增加有關此風險的信息，以幫助患者和護理人員了解此風險。

<sup>1</sup> <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/how-do-i-use-prescription-drug-labeling#Section-5>

## 左乙拉西坦（Keppra 優閒膜衣錠、Keppra 優閒膜衣錠 XR、Elepsia XR、Spritam）和氯巴占（Onfi、Sympazan）是何種藥物，這一系列的藥物對我有何種幫助？

左乙拉西坦是一種抗癲癇藥物，它受批准單獨使用或與其他藥物一起使用，以控制某些類型的癲癇發作。它已獲得美國食品藥品監督管理局批准24年，並有多種配方，品牌名稱為Keppra 優閒膜衣錠、Keppra 優閒膜衣錠 XR、Elepsia XR和Spritam，該藥物亦有仿製藥物版本。

氯巴占是一種被歸類為苯二氮卓類藥物的藥品，它受美國食品藥品監督管理局批准與其他藥物一起使用，以控制與一種名為雷葛氏症候群（LGS）的特殊嚴重癲癇相關的癲癇發作。苯二氮卓類藥物是一類抑制中樞神經系統的藥物。氯巴占報道的DRESS和其他嚴重皮膚反應通常只與氯巴占有關，而與其他苯二氮卓類藥物無關。氯巴占已經獲得美國食品藥品監督管理局批准12年了，並有多種配方，品牌名稱為Onfi和Sympazan，該藥物亦有仿製藥物版本。

### 患者和護理人員應該怎麼做？

若您尚未與您的醫療保健提供者交談，請勿停止服用左乙拉西坦或氯巴占。突然停用這些藥物也許將導致無法控制的癲癇發作。在DRESS症狀出現的情況下，立即就醫非常重要。患者在服用左乙拉西坦或氯巴占的任何時候出現任何異常症狀或反應，包括皮疹，應立即前往急診室。發燒伴皮疹、淋巴結腫大或面部腫脹是DRESS的常見症狀，不過有的患者也許不會出現皮疹。DRESS的症狀通常在服藥後2至8周開始，但症狀出現的時間可能會更早或更晚。體格檢查、實驗室血液檢查和其他評估方式可用於診斷DRESS。

### 醫療保健專業人員應該怎麼做？

醫療保健專業人員應該注意，及時識別和早期治療對於改善DRESS結果和死亡率的降低非常重要。診斷通常比較困難，因為早期的體征和症狀，如發燒和淋巴結腫大，皆可在未發覺皮疹的情況下出現。DRESS可在服藥後2至8周發生，症狀與強度也許存在較大的差異。DRESS也可能與其他嚴重的皮膚反應混淆，如SJS和TEN。請向患者告知DRESS的體征和症狀，如果在服用左乙拉西坦或氯巴占治療的期間內懷疑出現DRESS，應停止服藥並立即就醫。

### 美國食品藥品監督管理局發現了什麼？

美國食品藥品監督管理局的累積審查發現全球兒童和成人中存在嚴重的DRESS病例（左乙拉西坦32例，氯巴占10例，見數據摘要）。此研究發現，病例中大多數患者需要住院並接受治療，2名接受左乙拉西坦治療的患者死亡。這些數字僅包括提交給美國食品藥品監督管理局\*以及在醫學文

獻中參考的報告，因此可能仍然存在未知的病例。基於這些事件在服用上述藥物後發生的時間以及發生的順序，我們確定有合理的證據能夠表明左乙拉西坦\*\*和氫巴占<sup>‡</sup>是這些病例中導致DRESS的原因。大多數可獲得關於停藥病例的信息報告，停藥後DRESS的症狀有所改善。

\* 上述的病例被報告到[美國食品藥品監督管理局不良事件報告系統\(FAERS\)數據庫](#)。

\*\* 我們曾在 [2008年12月](#) 傳達了與左乙拉西坦相關的安全信息（自殺行為和意念與抗癲癇藥物的關係）。

<sup>‡</sup> 我們曾在 [2016年8月](#)（阿片類止痛藥或止咳藥與苯二氮卓類藥物聯合服用存在嚴重風險和死亡的可能性）、[2017年9月](#)（服用苯二氮卓類藥物或中樞神經系統抑制劑的患者需注意不服用阿片類藥物）和 [2013年12月](#)（罕見但嚴重的皮膚反應，稱為SJS和TEN）傳達氫巴占相關的安全信息。

## 我的風險是什麼？

即使在按規定正確使用時，所有藥物都有副作用。請注意，每人對同樣的藥物的反應不同，反應取決於個人的健康狀況、患者的疾病、遺傳因素、當前服用的其他藥物以及許多其他因素。因此，我們無法確定服用左乙拉西坦或氫巴占時，患者發生DRESS（一種罕見但嚴重的反應）的可能性有多大。醫療保健專業人員最對患者的狀況最熟悉，因此如果您對服用這些藥物的風險有疑問或擔憂，請諮詢您個人的醫療保健提供者。

## 我應該如何報告左乙拉西坦或氫巴占的副作用？

為了幫助美國食品藥品監督管理局跟蹤藥物的安全問題，我們敦促患者和醫療保健專業人員使用本通訊底部的“[聯系美國食品藥品監督管理局](#)”框中的信息向美國食品藥品監督管理局的MedWatch計劃報告涉及左乙拉西坦或氫巴占或其他藥物的副作用。

## 我如何可以獲取關於我正在開處方或服用的藥物新的安全信息？

您可以注冊有關您感興趣的藥物或醫學專業的藥物安全通訊的[電子郵件提醒](#)。

## 關於左乙拉西坦（Keppra 優閒膜衣錠、Keppra 優閒膜衣錠 XR、Elepsia XR、Spritam）的信息

- 左乙拉西坦是一種抗癲癇藥物，適用於單獨使用或與其他藥物一起使用，以控制成人和兒童的某些類型的癲癇發作，如部分性癲癇發作、肌陣攣性癲癇發作或強直陣攣性癲癇發作。
- 左乙拉西坦有液體溶液、立即釋放片劑和緩釋片，以及必須在舌上溶於少量水的片劑。
- 左乙拉西坦常見的副作用包括不尋常的易怒或攻擊性，精神恍惚，失去平衡或協調能力，以及極度嗜睡。
- 2022年，美國門診藥房開出了約1200萬張左乙拉西坦處方。<sup>1</sup>

## 關於和氯巴占 (Onfi、Sympazan) 的信息

- 氯巴占是一種苯二氮卓類藥物，可與其他藥物聯合使用，用於控制患有特定嚴重癲癇形式雷葛氏症候群 (LGS) 的成人和2歲及以上兒童的癲癇發作。
- 氯巴占有片劑和液體懸浮液 (粉末混合在液體中) 兩種形式，可以口服，也可以塗在舌頭上使其溶解。
- 氯巴占的常見副作用包括說話或吞嚥困難、疲勞、食欲改變以及肌肉控制或協調問題。
- 2022年，美國門診藥房開出了約77.9萬張氯巴占處方。<sup>1</sup>

## 患者和護理人員的附加信息

- 用於減少癲癇發作的藥物左乙拉西坦 (Keppra 優閒膜衣錠、Keppra 優閒膜衣錠 XR、Elevsia XR、Spritam) 和氯巴占 (Onfi、Sympazan) 與一種罕見但嚴重的反應有關，稱為嗜酸性粒細胞增多和全身性藥物反應，或又稱為DRESS。
- 此嚴重的敏感性是免疫系統的一種反應，它可導致全身嚴重的腫脹 (炎症)，或損傷器官，包括肝、腎、肺、心臟或胰腺。它可導致住院和上述器官的損傷或衰竭，並可能發展到死亡，尤其是在治療被延誤的情況下。
- 請勿停止服用左乙拉西坦或氯巴占類藥物，除非事先諮詢您的醫療保健提供者。突然停止服藥可能會導致無法控制的癲癇發作。
- 據報道，DRESS的體征和症狀發生在開始服用左乙拉西坦或氯巴占2至8周後，不過症狀出現的時間可能會更早或更晚。
- 您若在服用左乙拉西坦或氯巴占期間出現以下任何症狀，請致電您的醫療保健提供者並立即就醫：
  - 發燒
  - 淋巴結腫大
  - 喉嚨痛
  - 皮疹 (可能出現也可能不出現)
  - 面部或眼睛腫脹
  - 口腔或眼睛周圍有疼痛的潰瘍
  - 吞嚥或呼吸困難
  - 皮膚或眼睛發黃
  - 不尋常的瘀傷或出血
  - 極度疲勞或虛弱

- 呼吸短促或運動不耐受
- 嚴重的肌肉疼痛
- 每次收到處方時，請閱讀患者[用藥指南](#)，因為指南也許會有新的或重要的附加信息。[用藥指南](#)能夠解釋您需要知道的關於該藥物的重要事項，包括副作用，藥物的用途，如何正確服用與儲存，以及服用藥物時要注意的事項。
- 為了幫助美國食品藥品監督管理局跟蹤藥物的安全問題，請使用本通訊底部的“[聯系美國食品藥品監督管理局](#)”框中的信息向美國食品藥品監督管理局的MedWatch計劃報告涉及左乙拉西坦或氯巴占或其他藥物的副作用。
- 您可以注冊有關您感興趣的藥物或醫學專業的藥物安全通訊的[電子郵件提醒](#)。

### 醫療保健專業人員的附加信息

- 左乙拉西坦 ( Keppra 優閒膜衣錠、Keppra 優閒膜衣錠 XR、Elevsia XR、Spritam ) 和氯巴占 ( Onfi、Sympazan ) 與一種罕見但嚴重且可能危及生命的敏感性反應有關，稱為嗜酸性粒細胞增多和全身性藥物反應，或又稱為DRESS，通常發生在開始服藥後2至8周。
- 此反應可引起嚴重的炎症和全身器官損傷，也許會需要住院治療或導致死亡，尤其是在診斷和治療延誤的情況下。嗜酸性粒細胞增多症經常出現，但並非總是存在。
- 我們要求將DRESS的風險添加到[處方信息](#)和[用藥指南](#)的「[警告和注意事項](#)」部分。DRESS的風險目前在左乙拉西坦[處方信息](#)的不良反應與上市後經歷部分，與此風險相關的症狀已經在氯巴占[處方信息](#)的其他部分進行了更廣泛的描述。
- 當處方左乙拉西坦或氯巴占時，請告知患者DRESS的風險。
- 請向患者解釋DRESS的體征和症狀，並告知患者在DRESS的任何症狀出現的情況下立即就醫。
- DRESS的症狀包括一些症狀的組合：
  - 皮膚反應 ( 如全身性皮疹或剝脫性皮炎，可能存在，也可能不存在 )
  - 嗜酸性粒細胞增多症
  - 發燒
  - 淋巴結腫大 ( lymphadenopathy )
  - 一種或多種系統性並發症，如肝炎、心肌炎、心包炎、胰腺炎、腎炎和肺炎
- 您如果懷疑DRESS存在，應立即建議患者停用左乙拉西坦或氯巴占，只有在無法確定體征或症狀的其他病因時才建議重新開始服用。
- 管理DRESS的重要方法包括早期識別、盡早停用不良藥物、支持性護理和/或其他通常用於治療DRESS的幹預措施，如全身皮質類固醇。

- 請鼓勵患者閱讀他們在處方中收到的[用藥指南](#)，因為可能有關於藥物新的或重要的附加信息。
- 為了幫助美國食品藥品監督管理局跟蹤藥物的安全問題，請使用本通訊底部的“[聯繫美國食品藥品監督管理局](#)”框中的信息向美國食品藥品監督管理局的MedWatch計劃報告涉及左乙拉西坦或氯巴占或其他藥物的副作用。
- 您可以註冊有關您感興趣的藥物或醫學專業的藥物安全通訊的[電子郵件提醒](#)。

### 數據摘要

美國食品藥品監督管理局審查了全球範圍內報告給“[美國食品藥品監督管理局不良事件報告系統 \(FAERS\) 數據庫](#)”和醫學文獻中的兒童和成人中與左乙拉西坦和氯巴占相關的嗜酸性粒細胞增多和全身症 (DRESS) 的藥物反應病例。

### 左乙拉西坦

通過對 FAERS 和截至 2023 年 3 月的醫學文獻的檢索，在全球範圍內發現了 32 例嚴重 DRESS 病例。美國有 3 例，國外有 29 例。在所有 32 例病例中，患者住院並接受了治療，其中 2 例患者死亡。中位發病時間為 24 天（範圍為 7 至 170 天）。報告的體征和症狀包括皮疹 (n=22)、發燒 (n=20)、嗜酸性粒細胞增多 (n=17)、淋巴結腫大 (n=9) 以及非典型淋巴細胞 (n=4)。22 例報告了一個或多個器官的損傷，包括肝臟 (n=20)、肺 (n=4)、腎臟 (n=3) 和膽囊 (n=1)。在 29 例有關於停藥信息的病例中，有 25 例報告左乙拉西坦停藥後 DRESS 症狀均得到緩解。

### 氯巴占

通過對 FAERS 和截至 2023 年 7 月的醫學文獻的檢索，在全球範圍內發現了 10 例嚴重的 DRESS 病例，其中 1 例在美國，9 例在國外。在所有 10 名患者中，每位患者住院並接受了治療。未有死亡報告。中位發病時間為 21.5 天（範圍為 7 至 103 天）。報告的體征和症狀包括皮疹 (n=10)、發燒 (n=8)、嗜酸性粒細胞增多 (n=7)、面部腫脹 (n=7)、白細胞增多 (n=4)、淋巴結腫脹 (n=4) 以及白細胞減少/血小板減少 (n=1)。9 例報告一個或多個器官損傷，包括肝臟 (n=7)、腎臟 (n=3) 和胃腸道 (n=1)。停用氯巴占後，所有 10 例患者的 DRESS 症狀均得到緩解。氯巴占報道的 DRESS 和其他嚴重皮膚反應通常與其他苯二氮卓類藥物無關。

### 參考文獻

1. IQVIA。美國國家數據，國家處方審計（NPA）數據庫。數據提取於 2023 年 11 月。

<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/available-iqvia-data>

### 相關信息

- [嗜酸性粒細胞增多和全身症](#)
- [癲癇發作](#)
- [美國食品藥品監督管理局的藥品審查程序：確保藥品安全有效](#)
- [全面考慮：管理藥物的益處和風險](#)

美国食品药品监督管理局（以下简称为“FDA”）深知使用除英文外的其他语言来提供与药物安全性相关信息的重要性。我们会力求提供准确与及时的药品安全通讯中文版。然而，如英文版本与中文版本之间存有任何差异，则应视英文版本为正式版本。如您有任何疑问或意见，请与药品信息部联系，邮箱是：[druginfo@da.hhs.gov](mailto:druginfo@da.hhs.gov)。

请联系我们：

通报严重问题

1-800-332-1088

1-800-FDA-0178 传真

MedWatch 在线：

普通邮件： 请使用已预付邮资表格《FDA 表格 3500B》

邮寄地址： MedWatch 5600 Fishers Lane

Rockville, MD 20857