

檔 號：
保存年限：

台灣第一三共股份有限公司 函



機關地址：臺北市八德路二段 308 號 7 樓之 1

電 話：(02) 8772-2250

傳 真：(02) 8772-2251

連 絡 人：黃俊瑋 分機 311

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

社團法人台灣臨床藥學會

台灣年輕藥師學會

發文日期：中華民國 108 年 12 月 30 日

發文字號：第一三共企字第 10812190 號

附件：1.衛授食字第 1086014369 號函 2.仿單變更前後之對照表

主旨：台灣第一三共股份有限公司產品「"台灣第一三共"可樂必妥靜脈輸液 5 毫克/毫升；Cravit IV Solution for Infusion 5mg/ml (衛署藥製字第 057185 號)」仿單變更乙案，詳如說明段，敬請查照。

說明：

- 一、本公司產品「"台灣第一三共"可樂必妥靜脈輸液 5 毫克/毫升；Cravit IV Solution for Infusion 5mg/ml (衛署藥製字第 057185 號)」，依 TFDA 公告辦理仿單變更。該項變更業經衛生福利部核准在案，請詳閱附件一。
- 二、茲檢附產品仿單變更前後之對照表供參，請詳閱附件二。
- 三、該藥品之產品品質、製造廠與許可證字號等均無變更，造成不便，煩請見諒；並請繼續給予本公司愛護與支持。
- 四、起始變更批號如下表：

產品名稱	健保代碼	包裝規格	起始變更批號
"台灣第一三共"可樂必妥靜脈輸液 5 毫克/毫升；Cravit IV Solution for Infusion 5mg/ml	AC57185248	1 瓶/盒 50 ml	AJL621
	AC57185255	1 瓶/盒 100 ml	AJL741

- 五、煩請通知 貴會全體會員。

負責人 奧澤宏幸



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：(02)2653-2071
聯絡人及電話：陳韻安(02)2787-7816
電子郵件信箱：yunan@fda.gov.tw

104

台北市八德路2段308號7樓之1

受文者：台灣第一三共股份有限公司

發文日期：中華民國108年10月3日
發文字號：衛授食字第1086014369號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：仿單核定本

主旨：貴公司依108年3月21日衛授食字第1081400661A號函申請
「"台灣第一三共"可樂必妥靜脈輸液5毫克/毫升(衛署藥
製字第057185號)」仿單變更一案(案號:1086014369)，准
予變更，請查照。

說明：復貴公司108年5月15日變更登記申請書。

正本：台灣第一三共股份有限公司
副本：健亞生物科技股份有限公司

部長陳時中

仿單標籤粘貼表

產品名稱	"台灣第一三共"可樂必妥® 靜脈輸液 5 毫克/毫升 Cravit® IV Solution for Infusion 5mg/ml	申請廠商	台灣第一三共股份有限公司
衛生福利部食品藥物管理署給證號碼	衛署藥製字第 057185 號		

108.10.01

2019年03月制訂 (第8版)

台灣第一三共

可樂必妥® 靜脈輸液5毫克/毫升 Cravit® IV Solution for Infusion 5mg/ml

衛署藥製字第057185號

108.10.01

依衛授食字第1081400661A號公告加印以下資訊：
Levofloxacin可能與肢體麻痺及潛在不可逆嚴重不良反應之發生相關，包括肌腱炎、肌腱斷裂、周邊神經炎及中樞神經系統作用。

1. 醫藥產品名稱

台灣第一三共
可樂必妥® 靜脈輸液5毫克/毫升
Cravit® IV Solution for Infusion 5mg/ml

2. 定性與定量組成

包含250毫克levofloxacin的50毫升小瓶。
包含500毫克levofloxacin的100毫升小瓶。

Levofloxacin治療期間或之後(包括治療後)發生的下列，尤其足癱瘓、打顫及/或出血，可能是梭狀芽胞桿菌引起的疾病症狀。梭狀芽胞桿菌引起的疾病症狀含輕微的到危及生命的，最嚴重的症狀是偽膜性大腸炎(pseudomembranous colitis) (見第4.8節)。因此病人在levofloxacin治療期間或之後發生嚴重的下痢症狀，須考慮是否與此相關。如果懷疑或確認發生梭狀芽胞桿菌引起的疾病，應立即停用levofloxacin注射液，並立即對患者進行適當的治療。在這種臨床情況下，禁用抑制腸蠕動的藥物。

依衛授食字第1081400661A號公告加印以下資訊：

中樞神經系統作用 精神相關不良反應

Levofloxacin可能增加精神相關不良反應，包括中毒性精神病、精神病反應進展至自殺意念/想法、幻覺或妄想；憂鬱或自殘行為如企圖自殺或完成自殺；焦慮、躁動或緊張；精神混亂、嗜睡、失去方向感或注意力無法集中；失眠或做惡夢；記憶力受損。這些反應可能發生在第一次投藥後。建議使用本藥之病人倘出現前述不良反應，應立即告知醫療人員，停用此藥並開始適當的治療。

如果要將levofloxacin用於精神患者，或具有精神病史的患者，應特別注意。

依衛授食字第1081400661A號公告加印以下資訊：

中樞神經系統不良反應

Levofloxacin可能與增加癲癇(痙攣)風險、增加顫抖(假性腦腫脹)、頭暈和顫抖有關。此類藥物已知會誘發癲癇或降低癲癇閾值。曾有癲癇重症狀態的通報案例。應小心使用於癲癇病人及已知或疑似患有可能會誘發癲癇或降低癲癇閾值之中樞神經疾病(如嚴重腦動脈硬化、有癲癇病史、腦部血流減少、腦部結構改變或中風)，或其他可能誘發癲癇或降低癲癇閾值危險因子(如藥物、腎功能不全)的病人。如發生癲癇應停用本藥並開始適當的治療。

Levofloxacin和其他Quinolone類藥物一樣，禁用於具有癲癇病史的患者(見第4.3節)，且用於容易發生痙攣的患者時或併用含有降低降低大腦癲癇閾值的藥物(如茶鹼)的患者(見第4.5節)，應特別小心。抽搐發作(見第4.8節)時，應停用levofloxacin治療。

缺乏G-6-磷酸去氫酶的患者
患有潛在或實際葡萄糖-6-磷酸去氫酶活性缺失的患者，使用Quinolone抗細菌感染藥物治療時，可能會發生溶血反應，因此這些患者使用levofloxacin時應特別監測可能出現的溶血症狀。

腎臟受損患者

由於levofloxacin主要由腎臟排除，應調整腎臟受損患者的Cravit®劑量(見第4.2節)。

過敏反應

Levofloxacin可能導致嚴重，甚至致命的過敏反應(如，導致過敏性休克的血管性水腫)，有時在初次給藥後就會發生(見第4.8節)。患者應立即停止治療，並聯繫醫師或急診室醫師，醫師會進行適當的緊急醫療處置。

嚴重水腫反應

有患者通報使用levofloxacin後出現嚴重的皮膚水腫反應，例如史蒂文斯強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)或毒性表皮溶解症(見第4.8節)。當患者出現皮膚及/或黏膜反應時，建議患者須馬上告知醫師，再決定是否繼續用藥。

血醣異常

依衛授食字第1081400661A號公告加印以下資訊：

Levofloxacin可能與血醣異常有關，包括有症狀的高血糖和低血糖，通常發生於同時使用口服降血糖藥物(如glyburide)或胰島素之糖尿病患者，建議針對這些病人要小心監控血醣值。曾有嚴重低血糖導致昏迷或死亡的通報案例。如使用本藥之病人發生低血糖反應，應停用本藥並立即開始適當的治療。

用於這些糖尿病患者時，建議小心監測血醣。(見第4.8節)。

預防光過敏反應

曾有levofloxacin引發的光過敏反應(見第4.8節)的案件，建議患者在治療期間及治療後48小時，應盡量不要接觸強烈日光或人工紫外光(如，白熾燈或日光浴)，以避免發生光過敏反應。

使用維他命K拮抗劑治療的患者

由於使用levofloxacin治療的患者併用維他命K拮抗劑(如warfarin)時，可能會增加凝血檢測參數(PT/INR)及/或出血，同時施用這些藥物時，應進行凝血檢測(見第4.5節)。

QT間隔延長

將包含levofloxacin在內的fluoroquinolones用於已知有QT間隔延長風險因子的患者時，應特別

注意。這些風險因素包含：
- 先天性QT間隔延長
- 服用可能延長QT間隔的藥物(如，類別IA與III抗心律不整藥，及精神藥物等)。
- 電解質失衡尚未回復(如，血鉀過低症、血鎂過低症)
- 心臟疾病(如心臟衰弱、心肌梗塞、心跳過慢(見第4.2節))。
- 年長患者及對延長QTc間隔藥物敏感的女性，故這類患者，levofloxacin時，需小心服用

周邊神經病變
服用fluoroquinolones (包含levofloxacin)的患者曾發生過動神經病變，其發作可能非常迅速(見第4.8節)。如果服用levofloxacin，以避免發展出不可逆病變。

肝膽管疾病

使用levofloxacin曾發生過肝臟壞死案例，甚至產生致死的潛在嚴重疾病的患者身上，如敗血症(見第4.8節)。如果發身不振、黃疸、尿色暗沈、腹部痙攣或易痛感，應建議患者停止服用，並尋求醫療協助。

重症肌無力的惡化
使用levofloxacin曾發生過重症肌無力惡化案例，甚至產生致死的潛在嚴重疾病的患者身上，如敗血症(見第4.8節)。如果發身不振、黃疸、尿色暗沈、腹部痙攣或易痛感，應建議患者停止服用，並尋求醫療協助。

副作用	增加(ALT/AST, 鹼性磷酸酶, GGT)	增加(ALT/AST, 鹼性磷酸酶, GGT)	增加(ALT/AST, 鹼性磷酸酶, GGT)
皮膚與皮下組織疾病*		出疹、瘙癢、紅腫、多汗症	
肌肉骨骼與結締組織疾病		關節痛、肌肉痛	肌腱病變含肌腱(如，阿基里斯Achilles tendon)第4.3節及節、肌肉痛對患有重症無力的患者能特別重要第4.4節)
腎臟與尿道疾病		血中肌酸酐增加	急性腎衰竭(如，導因於腎性腎炎)
一般疾病與施用部位症狀	限於靜脈注射劑型；注射部位反應(疼痛、發紅)	虛弱	發熱

*過敏性與類過敏反應有時可能在第一期後就發生
黏膜皮膚反應有時候在第一劑後就會發生

其他與施用fluoroquinolones類藥物有關的不良作用包含：
● 紫質症患者紫質沈積發作。

4.9 劑量過量

依據超過治療劑量的動物研究或臨床藥理學研究，最重要為中樞神經系統症狀，例如精神混亂、嗜睡、意識模糊、藥品上市後使用經驗，曾有患者出現中樞神經系統症狀。

劑量過量時，應針對症狀進行治療。應進行心電圖監測、透析，包含腹部透析與CAPD，不足以將levofloxacin從身體

5. 藥理性質

5.1 藥物藥效學性質 依文獻記載

藥物治療分類：Quinolones類抗細菌感染藥物，fluoroquinolone
Levofloxacin是一類合成fluoroquinolones類抗細菌感染藥物(S)-2-吡啶異構體。

作用機制

作為一種fluoroquinolones類抗細菌感染藥物，levofloxacin符合體與第四型拓撲異構酶(topoisomerase IV)。

PK/PD關連性

Levofloxacin的殺菌活性，與血中最大濃度(C_{max})或曲線下面積的比例有關。

抗藥性產生機制

菌種須經過一連串的過程才會對levofloxacin產生抗藥性，菌、DNA促旋酶以及拓撲異構酶IV的藥物作用點上發生永久性屏障(常見於綠膿桿菌)以及藥物排出機制，都有可能影響

Cravit® IV Solution for Infusion 5mg/ml
Chinese package insert comparison table

修訂後	修訂前
<p>2019年03月制訂(第8版)</p> <p>台灣第一三共 可樂必妥® 靜脈輸液 5 毫克/毫升 Cravit® IV Solution for Infusion 5mg/ml 附審藥製字第 057185 號</p> <p>依衛授食字第 1081400661A 號公告加刊以下資訊： Levofloxacin 可能與肢體障礙及潛在不可逆嚴重不良反應之發生相關，包括肌腱炎、肌腱斷裂、周邊神經炎及中樞神經系統作用。</p>	<p>2016年09月制訂(第7版)</p> <p>台灣第一三共 可樂必妥® 靜脈輸液 5 毫克/毫升 Cravit® IV Solution for Infusion 5mg/ml 附審藥製字第 057185 號</p>
<p>4.4 特別警告與使用注意事項 依文獻記載</p> <p>依衛授食字第 1081400661A 號公告加刊以下資訊： 過去使用 quinolone 或 fluoroquinolone 類藥品曾發生嚴重不良反應的病人，應避免使用本藥。</p> <p>依衛授食字第 1081400661A 號公告加刊以下資訊： 流行病學研究報告顯示，使用 fluoroquinolone 類藥品可能增加主動脈瘤及主動脈剝離相關風險，尤其是老年人。</p> <p>當病人有動脈瘤疾病之家族史，或經診斷已有主動脈瘤及/或主動脈剝離，或具有加重主動脈瘤及主動脈剝離之危險因子（如：Marfan syndrome、vascular Ehlers-Danlos syndrome、Takayasu arteritis、giant cell arteritis、Behcet's disease、高血壓、已知有動脈粥樣硬化）時，levofloxacin 需謹慎評估其效益及風險與其他治療方式後方得使用。建議病人如有突發性腹痛、胸或背痛，應立即就醫。</p> <p>小兒患者的安全性資料及適合劑量尚未確立。</p>	<p>4.4 特別警告與使用注意事項 依文獻記載</p> <p>小兒患者的安全性資料及適合劑量尚未確立。</p>

...

肌腱炎及肌腱斷裂

依衛授食字第 1081400661A 號公告加刊以下資訊：

肌腱炎及肌腱斷裂(好發於阿基里斯腱)，有時為雙側，可能在開始使用 levofloxacin 的 48 小時內很快發生，也可能甚至在在停藥數個月後才發生。老年人、腎功能不良、曾進行器官移植或同時併用皮質類固醇的病人會增加肌腱炎及肌腱斷裂的風險，故使用本藥應避免併用皮質類固醇。當出現肌腱炎的初期徵兆(如疼痛腫脹、發炎)，應停用 levofloxacin 並考慮使用替代藥物。受到影響的肢體應加以適當的治療(如加以固定)(見第 4.3 及 4.8 節)。倘出現肌腱病變的徵兆應避免使用皮質類固醇。

罕見情況下可能會發生肌腱炎，最常發生在 Achilles tendon，並可能導致肌腱斷裂。開始使用 levofloxacin 之後的 48 小時內，可能會發生肌腱炎及肌腱斷裂，有時會兩者同時發生，且已有報告指出在停藥數月後仍可能出現這些症狀。在 60 歲以上的患者、每日劑量達到 1000mg 的患者及使用皮質類固醇的患者身上，肌腱炎及肌腱斷裂的風險會增加。若患者年紀較長，請根據其肌酸酐清除率來調整每日劑量(見第 4.2 節)。因此如果為這類患者開立 levofloxacin 處方，應密切觀察。如果發生肌腱炎症狀，所有患者均應諮詢醫師。如果懷疑發生肌腱炎，必須立即停止 levofloxacin 治療，並針對發病的肌腱，開始進行適當的治療(例如:固定患部)(見第 4.3 及 4.8 節)。

...

依衛授食字第 1081400661A 號公告加刊以下資訊：

中樞神經系統作用
精神相關不良反應

Levofloxacin 可能增加精神相關不良反應，包括中毒性精神病、精神病反

...

肌腱炎及肌腱破裂

罕見情況下可能會發生肌腱炎。最常發生在 Achilles tendon，並可能導致肌腱破裂。開始使用 levofloxacin 之後的 48 小時內，可能會發生肌腱炎及肌腱斷裂，有時會兩者同時發生，且已有報告指出在停藥數月後仍可能出現這些症狀。在 60 歲以上的患者、每日劑量達到 1000mg 的患者及使用皮質類固醇的患者身上，肌腱炎及肌腱破裂的風險會增加。若患者年紀較長，請根據其肌酸酐清除率來調整每日劑量(見第 4.2 節)。因此如果為這類患者開立 levofloxacin 處方，應密切觀察。如果發生肌腱炎症狀，所有患者均應諮詢醫師。如果懷疑發生肌腱炎，必須立即停止 levofloxacin 治療，並針對發病的肌腱，開始進行適當的治療(例如:固定患部)(見第 4.3 及 4.8 節)。

...

應進展至自殺意念/想法、幻覺或妄想；憂鬱或自殘行為如企圖自殺或完成自殺；焦慮、躁動或緊張；精神混亂、瞻妄、失去方向感或注意力無法集中；失眠或做惡夢；記憶力受損。這些反應可能發生在第一次投藥後。建議使用本藥之病人倘出現前述不良反應，應立即告知醫療人員，停用此藥並開始適當的治療。

如果要將 levofloxacin 用於精神患者，或具有精神病史的患者，應特別注意。

依衛授食字第 1081400661A 號公告加刊以下資訊：

中樞神經系統不良反應

Levofloxacin 可能與增加癲癇(痙攣)風險、增加顱內壓(假性腦腫瘤)、頭暈和顫抖有關。此類藥物已知會誘發癲癇或降低癲癇閾值。曾有癲癇重積狀態的通報案例。應小心使用於癲癇病人及已知或疑似患有可能會誘發癲癇或降低癲癇閾值之中樞神經疾病(如嚴重腦動脈硬化、有痙攣病史、腦部血流減少、腦部結構改變或中風)、或具其他可能會誘發癲癇或降低癲癇閾值危險因子(如藥物、腎功能不全)的病人。如發生癲癇應停用本藥並開始適當的治療。

容易發生痙攣的患者

Quinolones 類藥物可能降低痙攣閾值(seizure threshold)及可能引發痙攣。

Levofloxacin 和其他 Quinolone 類藥物一樣，禁用於具有癲癇病史的患者(見第 4.3 節)，且用於容易發生痙攣的患者時或併用含有降低降低大腦痙攣閾值的藥物(如茶鹼)的患者(見第 4.5 節)，應特別小心。抽搐發作(見第 4.8 節)時，應停用 levofloxacin 治療。

...

容易發生痙攣的患者

Quinolones 類藥物可能降低痙攣閾值(seizure threshold)及可能引發痙攣。

Levofloxacin 和其他 Quinolone 類藥物一樣，禁用於具有癲癇病史的患者(見第 4.3 節)，且用於容易發生痙攣的患者時或併用含有降低降低大腦痙攣閾值的藥物(如茶鹼)的患者(見第 4.5 節)，應特別小心。抽搐發作(見第 4.8 節)時，應停用 levofloxacin 治療。

<p>血糖代謝異常</p> <p>依衛授食字第 1081400661A 號公告加刊以下資訊:Levofloxacin 可能與血糖異常有關，包括有症狀的高血糖和低血糖，通常發生於同時使用口服降血糖藥物(如 glyburide)或胰島素之糖尿病病人，建議針對這些病人要小心監控血糖值。</p> <p>曾有嚴重低血糖導致昏迷或死亡的通報案例。如使用本藥之病人發生低血糖反應，應停用本藥並立即開始適當的治療。</p> <p>如同所有 Quinolone 類藥物會影響血中葡萄糖濃度，曾發生過血醣過低及血醣過高事件，通常在併用口服降血糖藥物(如 glibenclamide)或胰島素治療的糖尿病患者身上發生。曾有發生低血醣昏迷的案例。用於這些糖尿病患者時，建議小心監測血醣。(見第 4.8 節)。</p> <p>...</p>	<p>血糖代謝異常</p> <p>如同所有 Quinolone 類藥物會影響血中葡萄糖濃度，曾發生過血醣過低及血醣過高事件，通常在併用口服降血糖藥物(如 glibenclamide)或胰島素治療的糖尿病患者身上發生。曾有發生低血醣昏迷的案例。用於這些糖尿病患者時，建議小心監測血醣。(見第 4.8 節)。</p> <p>...</p>
<p>精神病反應</p> <p>服用 Quinolone 類藥物的患者曾發生過精神病反應，包含 levofloxacin。在極罕見情況下，這些精神病反應會發展出自殺念頭及自殺行為。有時候僅施用一劑 levofloxacin 就會發生(見第 4.8 節)。患者發展出這些反應時，應停用 levofloxacin 並採取適當的措施。如果要將 levofloxacin 用於精神患者，或具有精神病史的患者，應特別注意。</p> <p>...</p>	<p>精神病反應</p> <p>服用 Quinolone 類藥物的患者曾發生過精神病反應，包含 levofloxacin。在極罕見情況下，這些精神病反應會發展出自殺念頭及自殺行為。有時候僅施用一劑 levofloxacin 就會發生(見第 4.8 節)。患者發展出這些反應時，應停用 levofloxacin 並採取適當的措施。如果要將 levofloxacin 用於精神患者，或具有精神病史的患者，應特別注意。</p> <p>...</p>

Marked in BLUE is the newly addition.

Marked in RED is the deletion.