https://trungtamthuoc.com/



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LEVOCINCO

(Levofloxacin (dưới dạng Levofloxacin hemihydrat) 750 mg)

1. Tên thuốc

LEVOCINCO

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

3. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Levofloxacin (dưới dạng Levofloxacin hemihydrat) 750 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose pH 101, silica colloidal anhydrous, crospovidone, povidon K30, sodium stearyl fumarat, hypromellose 606, hypromellose 615, propylen glycol, talc, oxyd sắt đỏ (E-172), oxyd sắt vàng (E-172), titan dioxyd.

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén dài bao phim, màu hồng nhạt, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định

Levofloxacin là một kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolone, được chỉ định cho người lớn (18 tuổi trở lên) trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm đã được xác định và ở bệnh nhi khi có chỉ định.

5.1. Viêm phổi mắc phải tại bệnh viện

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị viêm phổi mắc phải tại bệnh viện do các vi khuẩn sau: *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* hoặc *Streptococcus pneumoniae*. Cần điều trị hỗ trợ theo chỉ định lâm sàng. Trong trường hợp tác nhân gây bệnh được chuẩn đoán hoặc nghi ngờ là *Pseudomonas aeruginosa*, nên phối hợp điều trị với β-lactam kháng *Pseudomonas*.

https://trungtamthuoc.com/

5.2. Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: Phác đồ điều trị từ 7 đến 14 ngày

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng do các vi khuẩn sau: *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin, *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm cả chủng *Streptococcus pneumoniae* đa kháng thuốc [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* hoặc *Mycoplasma pneumoniae*. Các chủng MDRSP đa kháng thuốc là các chủng kháng ít nhất hai trong số các loại kháng sinh sau: penicillin (MIC $\geq$ 2 mcg/ml), cephalosporin thế hệ 2 (ví dụ: cefuroxime), macrolide, tetracycline và trimethoprim/sulfamethoxazole.

5.3. Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: Phác đồ điều trị 5 ngày

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng do các vi khuẩn sau: *Steptococcus pneumoniae* (không bao gồm các chủng đa kháng thuốc [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* hoặc *Chlamydophila pneumoniae*.

5.4. Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da phức tạp

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị nhiễm khuẩn da và cấu trúc da phức tạp do các vi khuẩn sau: *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* hoặc *Proteus mirabilis*.

5.5. Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không phức tạp

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không phức tạp (mức độ nhẹ đến trung bình) bao gồm: áp xe, viêm mô tế bào, nhọt, chốc lở, viêm da mủ, nhiễm khuẩn vết thương do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin hoặc *Streptococcus pyogenes*.

5.6. Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị viêm tuyến tiền liệt mạn tính do *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* hoặc *Staphylococcus epidermidis* nhạy cảm với methicillin.

5.7. Bệnh than thể hô hấp (sau phơi nhiễm)

Thuốc được chỉ định cho bệnh than thể hô hấp (sau phơi nhiễm) nhằm làm giảm tỷ lệ mắc bệnh hoặc làm chậm quá trình tiến triển của bệnh sau khi hít phải *Bacillus anthracis* ở người lớn và bệnh nhi từ 6 tháng tuổi trở lên. Hiệu quả của thuốc dựa trên nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được ở người, từ tiêu chí đánh giá thay thế có thể dự đoán trước được hiệu quả lâm sàng. Chưa có nghiên cứu về khả năng phòng ngừa của thuốc sau khi phơi nhiễm với bệnh than thể hô hấp. Tính an toàn của thuốc ở người lớn khi điều trị kéo dài quá 28 ngày hoặc ở trẻ em khi điều trị kéo dài 14 ngày chưa được nghiên cứu. Việc điều trị kéo dài bằng levofloxacin chỉ nên được áp dụng khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

5.8. Bệnh dịch hạch

Thuốc được chỉ định trong điều trị bệnh dịch hạch, bao gồm dịch hạch thể phổi và dịch hạch thể

https://trungtamthuoc.com/

nhiễm trùng huyết do *Yersinia pestis (Y. pestis)* và dự phòng bệnh dịch hạch ở người lớn và bệnh nhi từ 6 tháng tuổi trở lên. Các nghiên cứu về hiệu quả của viên nén Levofloxacin không thể được thực hiện ở người mắc bệnh dịch hạch vì lý do đạo đức và tính khả thi. Do đó, việc phê duyệt chỉ định này dựa trên một nghiên cứu về hiệu quả được thực hiện trên động vật.

5.9. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp: Phác đồ điều trị 5 ngày

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp do *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* hoặc *Proteus mirabilis*.

5.10. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp: Phác đồ điều trị 10 ngày

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp (nhẹ đến trung bình) do *Enterococcus faecalis, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* hoặc *Pseudomonas aeruginosa*.

5.11. Viêm bể thận cấp tính: Phác đồ điều trị 5 hoặc 10 ngày

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị viêm bể thận cấp tính do *Escherichia coli* gây ra, bao gồm cả trường hợp nhiễm khuẩn huyết đồng thời.

5.12. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp (nhẹ đến trung bình) do *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* hoặc *Staphylococcus saprophyticus*.

Do kháng sinh fluoroquinolone, trong đó có levofloxacin liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc) và nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng levofloxacin cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

5.13. Đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính (ABECB) do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*. Do kháng sinh fluoroquinolone, trong đó có levofloxacin liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc) và đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng levofloxacin cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

5.14. Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn: Phác đồ điều trị 5 ngày và 10 đến 14 ngày

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành trong điều trị viêm xoang cấp tính do vi khuẩn (ABS) do *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Do kháng sinh fluoroquinolone, trong đó có levofloxacin liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc) và viêm xoang cấp tính do vi khuẩn ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng levofloxacin cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

https://trungtamthuoc.com/

5.15. Sử dụng

Để giảm thiểu sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc, đồng thời duy trì hiệu quả của levofloxacin và các kháng sinh khác, viên nén Levofloxacin chỉ nên được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các nhiễm khuẩn mà đã được chứng minh hoặc nghi ngờ cao là do vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Nên xem xét thông tin về nuôi cấy và độ nhạy cảm khi lựa chọn hoặc điều chỉnh liệu pháp kháng sinh. Trong trường hợp không có dữ liệu trên, dịch tễ học tại địa phương và độ nhạy cảm với kháng sinh có thể góp phần vào việc lựa chọn liệu pháp theo kinh nghiệm.

Nuôi cấy và xét nghiệm độ nhạy cảm:

Cần thực hiện nuôi cấy và xét nghiệm độ nhạy cảm thích hợp trước khi điều trị để phân lập và xác định các vi sinh vật gây nhiễm khuẩn cũng như xác định độ nhạy cảm của chúng với levofloxacin. Việc điều trị bằng viên nén levofloxacin có thể được bắt đầu trước khi có kết quả của các xét nghiệm này; khi có kết quả, nên lựa chọn liệu pháp thích hợp. Giống như các loại thuốc khác trong nhóm này, một số chủng *Pseudomonas aeruginosa* có thể trở nên kháng thuốc khá nhanh trong quá trình điều trị bằng levofloxacin. Tiến hành nuôi cấy và xét nghiệm độ nhạy cảm định kỳ trong quá trình điều trị sẽ cung cấp thông tin về khả năng tiếp tục nhạy cảm của các tác nhân gây bệnh với thuốc kháng sinh và cũng có thể là khả năng kháng thuốc của vi khuẩn.

6. Cách dùng, liều dùng

6.1. Liều dùng cho bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin ≥ 50 mL/phút

Liều dùng thông thường của viên nén levofloxacin là 250 mg, 500 mg hoặc 750 mg uống mỗi 24 giờ, tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn và được mô tả chi tiết trong Bảng 1. Liều khuyến cáo áp dụng cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 50 mL/phút. Đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút, cần hiệu chỉnh liều dùng thuốc.

Bảng 1: Liều dùng levofloxacin đối với bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin ≥ 50 mL/phút

Loại nhiễm khuẩn*	**Liều dùng mỗi 24 giờ**	**Thời gian điều trị (ngày) †**
Viêm phổi mắc phải tại bệnh viện	750 mg	7 đến 14
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng	500 mg ‡	7 đến 14 ‡
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng	750 mg §	5 §
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da phức tạp (SSSI)	750 mg	7 đến 14
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không phức tạp	500 mg	7 đến 10
Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn	500 mg	28
Bệnh than thể hô hấp (sau phơi nhiễm), bệnh nhân trưởng thành và bệnh nhi có cân nặng từ 50 kg trở lên[b,ß] Bệnh nhi có cân nặng từ 30 kg đến dưới 50 kg[b,ß]	500 mg Xem bảng 2 bên dưới (6.2)	60 ß 60 ß

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh dịch hạch, bệnh nhân trưởng thành và bệnh nhi có cân nặng từ 50 kg trở lên[Þ] Bệnh nhi có cân nặng từ 30 kg đến dưới 50 kg	500 mg Xem bảng 2 bên dưới (6.2)	10 đến 14 10 đến 14
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp (cUTI) hoặc viêm bể thận cấp tính (AP) ¶	750 mg	5
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp (cUTI) hoặc viêm bể thận cấp tính (AP) #	250 mg #	10 #
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp	250 mg	3
Đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính (ABECB)	500 mg	7
Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn (ABS)	750 mg	5
	500 mg	10 đến 14

* Gây ra bởi các vi khuẩn được chỉ định (xem phần *5. Chỉ định*).

† Liệu pháp tuần tự (dùng từ levofloxacin theo đường tiêm tĩnh mạch đến viên nén levofloxacin theo đường uống) có thể được thay đổi theo quyết định của bác sỹ điều trị.

‡ Do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin, *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm các chủng đa kháng thuốc [MDRSP]), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila* hoặc *Mycoplasma pneumoniae*.

§ Do *Streptococcus pneumoniae* (không bao gồm các chủng đa kháng thuốc [MDRSP]), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Mycoplasma pneumoniae* hoặc *Chlamydophila pneumoniae*.

¶ Phác đồ này được chỉ định cho cUTI do *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* và AP do *E. coli*, bao gồm các trường hợp nhiễm khuẩn huyết đồng thời.

Phác đồ này được chỉ định cho cUTI do *Enterococcus faecalis, Enterococcus cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa*; và AP do *E. coli*.

Þ Việc sử dụng thuốc nên bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi nghi ngờ hoặc đã được chẩn đoán là hít phải vi khuẩn *B. anthracis*. Chỉ định này dựa trên tiêu chí đánh giá thay thế. Nồng độ levofloxacin trong huyết tương đạt được ở người có khả năng dự đoán hiệu quả lâm sàng.

ß Tính an toàn của thuốc ở người lớn điều trị trên 28 ngày hoặc ở bệnh nhi điều trị trên 14 ngày vẫn chưa được nghiên cứu. Tỷ lệ mắc các tác dụng phụ về cơ xương khớp tăng lên so với nhóm đối chứng đã được quan sát thấy ở bệnh nhi. Chỉ nên sử dụng thuốc kéo dài khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

[à] Việc sử dụng thuốc nên bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi nghi ngờ hoặc đã được chẩn đoán phơi nhiễm với *Yersinia pestis*. Nếu có chỉ định lâm sàng, liều levofloxacin sử dụng để điều trị bệnh dịch hạch có thể cao hơn liều thường được sử dụng để điều trị bệnh viêm phổi.

https://trungtamthuoc.com/

6.2. Liều dùng cho bệnh nhi mắc bệnh than thể hô hấp hoặc bệnh dịch hạch

Liều dùng của thuốc đối với bệnh than thể hô hấp (sau phơi nhiễm) và bệnh dịch hạch ở bệnh nhi có cân nặng từ 30 kg trở lên được mô tả dưới đây trong Bảng 2. Không thể dùng thuốc cho bệnh nhi có cân nặng dưới 30 kg do hàm lượng hiện tại còn hạn chế. Có thể cân nhắc các dạng bào chế thay thế của Levofloxacin cho bệnh nhi có cân nặng dưới 30 kg.

Bảng 2. Liều dùng levofloxacin cho bệnh nhi có cân nặng từ 30 kg trở lên mắc bệnh than thể hô hấp (sau phơi nhiễm) và bệnh dịch hạch*

Loại nhiễm khuẩn *	Liều dùng	Tần suất	Thời gian điều trị †
Bệnh than thể hô hấp (sau phơi nhiễm) ‡,§			
Bệnh nhi có cân nặng từ 50 kg trở lên	500 mg	Mỗi 24 giờ	60 ngày §
Bệnh nhi có cân nặng từ 30 kg đến dưới 50 kg	250 mg	Mỗi 12 giờ	60 ngày §
Bệnh dịch hạch ¶			
Bệnh nhi có cân nặng từ 50 kg trở lên	500 mg	Mỗi 24 giờ	10 đến 14 ngày
Bệnh nhi có cân nặng từ 30 kg đến dưới 50 kg	250 mg	Mỗi 12 giờ	10 đến 14 ngày

*Do *Bacillus anthracis* và *Yersinia pestis*.

† Liệu pháp tuần tự (dùng từ levofloxacin theo đường tiêm tĩnh mạch đến viên nén levofloxacin theo đường uống) có thể được thay đổi theo quyết định của bác sỹ điều trị.

‡ Việc sử dụng thuốc nên bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi nghi ngờ hoặc đã được chẩn đoán đã hít phải *B. anthracis*.

§ Tính an toàn của thuốc ở bệnh nhi điều trị trên 14 ngày chưa được nghiên cứu. Nên bắt đầu dùng thuốc càng sớm càng tốt sau khi nghi ngờ hoặc đã được chẩn đoán phơi nhiễm với *Yersinia pestis*.

6.3. Điều chỉnh liều dùng ở người trưởng thành bị suy thận

Cẩn thận khi dùng thuốc này ở những bệnh nhân bị suy thận. Cần theo dõi lâm sàng cẩn thận và tiến hành các xét nghiệm thích hợp trước và trong khi điều trị vì quá trình đào thải levofloxacin có thể giảm ở những bệnh nhân này. Ở những bệnh nhân bị suy thận (độ thanh thải creatinin dưới 50 mL/phút), cần điều chỉnh chế độ liều để tránh tích tụ levofloxacin do độ thanh thải giảm. Không cần điều chỉnh liều dùng cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 50 mL/phút trở lên.

Bảng 3 cho thấy cách điều chỉnh liều dùng dựa trên độ thanh thải creatinin.

Bảng 3: Điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân trưởng thành bị suy thận (Độ thanh thải creatinin dưới 50 mL/phút)

https://trungtamthuoc.com/

Độ thanh thải creatinin lớn hơn hoặc bằng 50 ml/phút	Độ thanh thải creatinin từ 20 đến 49 ml/phút	Độ thanh thải creatinin từ 10 đến 19 ml/phút	Thẩm phân máu hoặc lọc màng bụng liên tục ngoại trú (CAPD)
750 mg mỗi 24 giờ	750 mg mỗi 48 giờ	Liều khởi đầu 750 mg, sau đó 500 mg mỗi 48 giờ	Liều khởi đầu 750 mg, sau đó 500 mg mỗi 48 giờ
500 mg mỗi 24 giờ	Liều khởi đầu 500 mg, sau đó 250 mg mỗi 24 giờ	Liều khởi đầu 500 mg, sau đó 250 mg mỗi 48 giờ	Liều khởi đầu 500 mg, sau đó 250 mg mỗi 48 giờ
250 mg mỗi 24 giờ	Không cần điều chỉnh liều dùng	250 mg mỗi 48 giờ. Nếu điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp, không cần điều chỉnh liều dùng	Không có thông tin về việc điều chỉnh liều dùng

6.4. Tương tác thuốc với các tác nhân tạo phức chelate: Thuốc kháng acid, sucralfate, cation kim loại, vitamin tổng hợp

Thuốc này nên được dùng ít nhất hai giờ trước hoặc sau khi dùng thuốc kháng acid có chứa magiê, nhôm, cũng như sucralfate, các cation kim loại như sắt và các chế phẩm vitamin tổng hợp có chứa kẽm hoặc didanosine dạng viên nén nhai/viên nén đệm hoặc bột pha dung dịch uống cho trẻ em.

6.5. Hướng dẫn sử dụng quan trọng

Thức ăn không ảnh hưởng đến việc sử dụng thuốc này. Nếu bệnh nhân quên uống một liều, họ nên uống ngay khi có thể, bất cứ lúc nào, trước 8 giờ so với liều tiếp theo liệu trình. Nếu còn ít hơn 8 giờ trước khi đến liều tiếp theo, hãy đợi đến liều tiếp theo theo liệu trình.

6.6. Bù nước cho bệnh nhân dùng thuốc này

Cần duy trì đủ nước cho bệnh nhân đang sử dụng levofloxacin để ngăn ngừa sự cô đặc quá mức nước tiểu. Đã có báo cáo về tình trạng tinh thể niệu và trụ niệu khi sử dụng các kháng sinh quinolone.

Chú ý: Với các chỉ định có liều dùng 250 mg và 500 mg, nên sử dụng dạng bào chế khác có hàm lượng phù hợp.

7. Chống chỉ định

Thuốc chống chỉ định với:

• Người bị quá mẫn với levofloxacin hoặc các thuốc kháng sinh khác thuộc nhóm quinolone hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục thành phần công thức thuốc.

• Bệnh nhân bị động kinh.

https://trungtamthuoc.com/

- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn về gân do dùng fluoroquinolone.
- Trẻ em và trẻ vị thành niên đang phát triển
- Phụ nữ có thai
- Phụ nữ đang cho con bú

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

8.1. Phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng không hồi phục và gây tàn tật bao gồm viêm gân và đứt gân, bệnh lý thần kinh ngoại biên và các ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương

Fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, có liên quan đến các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng gây tàn tật và không hồi phục, có thể ảnh hưởng đồng thời đến nhiều hệ cơ quan trong cơ thể của cùng một bệnh nhân. Các phản ứng có hại thường được ghi nhận bao gồm viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau cơ, bệnh lý thần kinh ngoại biên và các ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương (ảo giác, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, đau đầu nặng và lú lẫn). Các phản ứng này có thể xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu sử dụng levofloxacin. Bệnh nhân ở mọi lứa tuổi, hoặc những người không có yếu tố nguy cơ từ trước, đều có thể gặp những phản ứng có hại này. Ngừng sử dụng levofloxacin ngay khi xuất hiện dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của bất kỳ phản ứng có hại nghiêm trọng nào. Ngoài ra, tránh sử dụng fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, cho các bệnh nhân đã từng gặp bất kỳ phản ứng có hại nghiêm trọng nào có liên quan đến nhóm thuốc này.

8.2. Viêm gân và đứt gân

Fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, đã được ghi nhận có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ viêm gân và đứt gân ở mọi lứa tuổi. Phản ứng có hại này thường ở gân Achilles và cũng đã được báo cáo ở gân cơ chóp xoay (vai), bàn tay, cơ nhị đầu, ngón tay cái và các vị trí gân khác. Viêm gân hoặc đứt gân có thể xảy ra trong vòng vài giờ hoặc vài ngày sau khi bắt đầu sử dụng levofloxacin hoặc vài tháng sau khi ngừng sử dụng fluoroquinolone. Viêm gân và đứt gân có thể xảy ra ở cả hai bên cơ thể. Nguy cơ viêm gân và đứt gân liên quan đến fluoroquinolone tăng lên ở những bệnh nhân trên 60 tuổi, những bệnh nhân dùng thuốc corticosteroid và những bệnh nhân ghép thận, tim hoặc phổi. Các yếu tố khác có thể làm tăng nguy cơ đứt gân một cách độc lập bao gồm hoạt động thể chất gắng sức, suy thận và có tiền sử mắc các bệnh về gân như viêm khớp dạng thấp. Viêm gân và đứt gân đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fluoroquinolone không có các yếu tố nguy cơ nêu trên. Ngừng sử dụng levofloxacin ngay lập tức nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng đau, sưng, viêm hoặc đứt gân. Bệnh nhân nên được khuyên nghỉ ngơi khi có dấu hiệu đầu tiên của viêm gân hoặc đứt gân và liên hệ với nhân viên y tế để được tư vấn về việc chuyển sang sử dụng thuốc kháng sinh không thuộc nhóm quinolone. Tránh sử dụng levofloxacin ở những bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh lý về gân hoặc đứt gân.

8.3. Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, đã được ghi nhận là làm tăng nguy cơ mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên. Các trường hợp bệnh lý viêm đa dây thần kinh sợi trục cảm giác hoặc cảm giác

https://trungtamthuoc.com/

vận động ảnh hưởng đến các sợi trục nhỏ và/hoặc lớn dẫn đến dị cảm, giảm cảm giác, rối loạn cảm giác và mệt mỏi đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin. Các triệu chứng có thể xuất hiện sớm ngay sau khi bắt đầu dùng levofloxacin và có thể không hồi phục ở một số bệnh nhân. Ngừng dùng levofloxacin ngay lập tức nếu bệnh nhân gặp các triệu chứng về mặt thần kinh bao gồm đau, cảm giác bỏng rát, ngứa ran, tê bì, và/hoặc mệt mỏi, hoặc các thay đổi cảm giác khác bao gồm cảm giác chạm nhẹ, đau, nhiệt độ, cảm giác vị trí và cảm giác rung. Tránh sử dụng fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, ở những bệnh nhân đã từng bị bệnh thần kinh ngoại biên.

8.4. Tác dụng lên hệ thần kinh trung ương

Tác dụng không mong muốn về tâm thần

Fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, cũng được ghi nhận là làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn lên hệ thần kinh trung ương (CNS), bao gồm loạn thần do nhiễm độc, ảo giác hoặc hoang tưởng, trầm cảm hoặc có ý định tự tử, lo lắng, kích động, bồn chồn hoặc căng thẳng, lú lẫn, mê sảng, mất phương hướng hoặc rối loạn chú ý, mất ngủ hoặc ác mộng, suy giảm trí nhớ. Các trường hợp cố gắng tự tử hoặc tự tử thành công đã được báo cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn gây trầm cảm. Các phản ứng này có thể xảy ra ngay sau liều đầu tiên. Nếu các phản ứng này xuất hiện ở bệnh nhân đang sử dụng levofloxacin, cần ngừng sử dụng thuốc và thực hiện các biện pháp xử lý phù hợp.

Tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương

Fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, đã được ghi nhận là làm tăng nguy cơ co giật, tăng áp lực nội sọ (bao gồm giả u não), run và chóng mặt.

Cũng như các fluoroquinolone khác, levofloxacin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân được chẩn đoán hoặc bị nghi ngờ bị rối loạn hệ thần kinh trung ương (CNS) do nó có thể làm tăng nguy cơ co giật hoặc giảm ngưỡng co giật, (như xơ vữa động mạch não nặng, động kinh) hoặc khi có các yếu tố nguy cơ khác làm tăng nguy cơ co giật hoặc giảm ngưỡng co giật, (như áp dụng một số liệu pháp thuốc, suy thận).

Nếu các phản ứng này xảy ra ở bệnh nhân đang sử dụng levofloxacin, cần ngừng sử dụng thuốc và thực hiện các biện pháp xử trí phù hợp.

8.5. Làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ

Fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, có tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh cơ và có thể làm trầm trọng thêm tình trạng yếu cơ ở những bệnh nhân bị nhược cơ. Các phản ứng có hại nghiêm trọng sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường bao gồm tử vong và yêu cầu hỗ trợ hô hấp, đã được báo cáo có liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolone ở những bệnh nhân có tiền sử bị nhược cơ. Tránh sử dụng levofloxacin ở những bệnh nhân có tiền sử bị nhược cơ.

8.6. Các phản ứng có hại nghiêm trọng khác và đôi khi gây tử vong

Các phản ứng có hại nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong khác, một số phản ứng là do quá mẫn và một số khác là do nguyên nhân không rõ ràng, đã được báo cáo là hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin. Các biến cố này có thể rất nghiêm trọng và

https://trungtamthuoc.com/

thường xảy ra sau khi sử dụng nhiều liều. Các biểu hiện lâm sàng có thể bao gồm một hoặc nhiều biểu hiện sau:

• Sốt, phát ban hoặc các phản ứng đa nghiêm trọng (ví dụ: hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson);

• Viêm mạch; đau khớp; đau cơ; bệnh huyết thanh;

• Viêm phổi quá mẫn;

• Viêm thận kẽ; suy thận cấp hoặc suy thận;

• Viêm gan; vàng da; hoại tử gan cấp hoặc suy gan;

• Thiếu máu, bao gồm thiếu máu tan máu và thiếu máu bất sản; giảm tiểu cầu, bao gồm xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối; giảm bạch cầu; mất bạch cầu hạt; giảm toàn thể huyết cầu; và/hoặc các bất thường về huyết học khác.

Ngừng sử dụng levofloxacin ngay khi xuất hiện phát ban trên da, vàng da hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác và thực hiện các biện pháp hỗ trợ phù hợp.

8.7. Phản ứng quá mẫn

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong bao gồm phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin. Các phản ứng này thường xảy ra sau liều đầu tiên. Một số phản ứng có thể đi kèm với các dấu hiệu như trụy tim mạch, thiếu máu cơ tim cấp có hoặc không có nhồi máu cơ tim, hạ huyết áp/sốc, co giật, mất ý thức, tê, phù mạch (bao gồm phù nề/sưng lưỡi, thanh quản, cổ họng, hoặc mặt), tắc nghẽn đường thở (bao gồm co thắt phế quản, khó thở, và suy hô hấp cấp), khó thở, mày đay, ngứa, và các phản ứng da nghiêm trọng khác. Cần ngừng sử dụng levofloxacin ngay khi xuất hiện phát ban trên da hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác. Phản ứng quá mẫn cấp tính nghiêm trọng có thể cần điều trị bằng epinephrine và các biện pháp cấp cứu khác, bao gồm thở oxy, dịch truyền tĩnh mạch, thuốc kháng histamin, corticosteroid, amine tăng huyết áp và kiểm soát đường thở, theo chỉ định lâm sàng.

8.8. Độc tính với gan

Các nghiên cứu dịch tễ học báo cáo rằng có sự gia tăng tỷ lệ phình động mạch chủ và bóc tách động mạch chủ trong vòng hai tháng sau khi sử dụng fluoroquinolone, đặc biệt là ở bệnh nhân cao tuổi. Nguyên nhân gây ra sự gia tăng nguy cơ này chưa được xác định. Ở những bệnh nhân đã được chẩn đoán phình động mạch chủ hoặc những bệnh nhân có nguy cơ phình động mạch chủ cao hơn, chỉ nên dùng levofloxacin khi không có phương pháp điều trị bằng kháng sinh nào khác có thể thay thế.

8.9. Nguy cơ phình động mạch chủ và bóc tách động mạch chủ

Các báo cáo sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường đã ghi nhận các trường hợp nhiễm độc gan nghiêm trọng (bao gồm viêm gan cấp và các trường hợp gây tử vong) ở bệnh nhân được điều trị bằng levofloxacin. Trong các thử nghiệm lâm sàng với hơn 7.000 bệnh nhân, không phát hiện thấy bằng chứng về nhiễm độc gan nghiêm trọng có liên quan đến thuốc.

https://trungtamthuoc.com/

Nhiễm độc gan nghiêm trọng thường xảy ra trong vòng 14 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị, và hầu hết các trường hợp xảy ra trong vòng 6 ngày. Đa số các trường hợp nhiễm độc gan nghiêm trọng không liên quan đến sự quá mẫn. Levofloxacin nên được ngừng sử dụng ngay lập tức nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của viêm gan.

8.10. Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết các loại thuốc kháng sinh, bao gồm levofloxacin, và mức độ nghiêm trọng có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị bằng thuốc kháng sinh làm thay đổi hệ vi khuẩn bình thường của ruột dẫn đến sự phát triển quá mức của *C.difficile*. *C.difficile* sản xuất độc tố A và B góp phần vào sự phát triển của CDAD. Các chủng *C.difficile* sản xuất độc tố cực mạnh gây tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì có thể không có thuốc kháng sinh nào điều trị được các bệnh nhiễm trùng này và cần phải cắt bỏ đại tràng. CDAD phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng kháng sinh. Cần phải khai thác tiền sử bệnh cẩn thận vì CDAD đã được báo cáo là xảy ra sau khi dùng thuốc kháng sinh được hơn hai tháng.

Nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán mắc CDAD, có thể cần phải ngừng sử dụng kháng sinh không dùng để điều trị *C.difficile*. Nên tiến hành bổ sung nước và điện giải thích hợp, bổ sung protein, điều trị bằng kháng sinh đối với *C.difficile* và xem xét tiến hành phẫu thuật nếu cần thiết, theo chỉ định lâm sàng.

8.11. Kéo dài khoảng QT

Một số fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, đã được ghi nhận có liên quan đến sự kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ và hiếm gặp các trường hợp loạn nhịp tim. Các trường hợp hiếm gặp về xoắn đỉnh đã được báo cáo tự phát trong quá trình giám sát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường ở những bệnh nhân dùng fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin. Nên tránh dùng levofloxacin cho những bệnh nhân bị kéo dài khoảng QT, những bệnh nhân bị hạ kali máu không được điều trị và những bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidine, procainamide) hoặc nhóm III (amiodarone, sotalol). Bệnh nhân lớn tuổi có thể nhạy cảm hơn với các thuốc có tác động lên khoảng QT.

8.12. Rối loạn cơ xương ở bệnh nhi và tác động gây tổn thương khớp ở động vật

Levofloxacin chỉ được dùng cho bệnh nhi (6 tháng tuổi trở lên) để phòng ngừa bệnh than thể hô hấp (sau phơi nhiễm) và bệnh dịch hạch. Tăng tỷ lệ mắc các rối loạn cơ xương (đau khớp, viêm khớp, bệnh lý gân và dáng đi bất thường) ở bệnh nhi dùng levofloxacin so với nhóm đối chứng. Ở chuột cống và chó chưa trưởng thành, sử dụng levofloxacin theo đường uống và đường tiêm tĩnh mạch dẫn đến tăng thoái hóa xương sụn. Kiểm tra mô bệnh học các khớp chịu lực của chó chưa trưởng thành được dùng levofloxacin cho thấy có các tổn thương dạng dải ở sụn. Các fluoroquinolone khác cũng gây ra các tổn thương tương tự trên các khớp chịu lực và các dấu hiệu khác của bệnh lý khớp ở động vật chưa trưởng thành của nhiều loài khác nhau.

8.13. Rối loạn đường huyết

Fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, đã được ghi nhận có liên quan đến rối loạn đường huyết, bao gồm tăng đường huyết và hạ đường huyết có triệu chứng, thường xảy ra ở bệnh nhân đái tháo

https://trungtamthuoc.com/

đường đang được điều trị đồng thời với thuốc hạ đường huyết theo đường uống (ví dụ: glyburide) hoặc với insulin. Ở những bệnh nhân này, nên theo dõi cẩn thận đường huyết. Các trường hợp hạ đường huyết nghiêm trọng dẫn đến hôn mê hoặc tử vong đã được báo cáo. Nếu xảy ra phản ứng hạ đường huyết ở bệnh nhân đang điều trị bằng levofloxacin, cần ngừng levofloxacin và bắt đầu liệu pháp thích hợp ngay lập tức.

8.14. Nhạy cảm với ánh sáng/Độc tính với ánh sáng

Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng/độc tính với ánh sáng ở mức độ từ vừa đến nặng, trong đó các phản ứng có thể biểu hiện như phản ứng cháy nắng nghiêm trọng (ví dụ như nóng rát, ban đỏ, tiết dịch, mụn nước, phồng rộp, phù nề) tại các vùng tiếp xúc với ánh sáng (thường là mặt, vùng cổ hình chữ "V", mặt ngoài cẳng tay, mu bàn tay), có thể liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolone sau khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UV. Do đó, cần tránh tiếp xúc quá nhiều với các nguồn sáng này. Cần ngừng điều trị bằng thuốc này nếu xảy ra nhạy cảm với ánh sáng/độc tính với ánh sáng.

8.15. Sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc

Việc kê đơn levofloxacin trong trường hợp không chứng minh được hoặc nghi ngờ cao mắc nhiễm khuẩn, hoặc chỉ định dự phòng dường như không có khả năng không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

9.1. Phụ nữ có thai

Sơ lược về rủi ro đã công bố từ báo cáo các ca bệnh, nghiên cứu bệnh chứng và nghiên cứu quan sát khi dùng levofloxacin trong thai kỳ chưa xác định được bất kỳ rủi ro nào có liên quan đến thuốc về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, sảy thai hoặc các biến cố bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi. Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật, khi cho chuột cống và thỏ mang thai uống levofloxacin với liều lần lượt gấp tới 9,4 lần và 1,1 lần so với liều khuyến cáo tối đa cho người (MRHD) trong quá trình hình thành cơ quan không gây quái thai. Độc tính đối với thai nhi đã được ghi nhận trong nghiên cứu trên chuột cống, nhưng không được ghi nhận ở liều gấp tới 1,2 lần liều khuyến cáo tối đa cho người. Rủi ro ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với nhóm dân số được chỉ định là chưa rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có rủi ro gặp dị tật bẩm sinh, mất thai hoặc các biến cố bất lợi khác. Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, rủi ro ước tính gặp dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai trong các trường hợp mang thai được công nhận trên lâm sàng lần lượt là từ 2 đến 4% và từ 15 đến 20%. Dữ liệu trên động vật cho thấy levofloxacin không gây quái thai trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai ở chuột cống được điều trị trong quá trình hình thành cơ quan với liều uống cao tới 810 mg/kg/ngày tương ứng với 9,4 lần MRHD (dựa trên liều chuẩn hóa theo tổng diện tích bề mặt cơ thể). Liều uống 810 mg/kg/ngày (liều cao) cho chuột cống làm giảm trọng lượng cơ thể thai nhi và tăng tỷ lệ tử vong ở thai nhi, điều này không thấy ở liều thấp hơn (liều trung bình, 90 mg/kg/ngày, tương ứng với 1,2 lần MHRD (dựa trên liều chuẩn hóa theo tổng diện tích bề mặt cơ thể). Khi dùng liều trung bình và liều cao, thấy độc tính đối với mẹ chỉ dừng lại ở mức tăng cân thấp hơn. Không thấy gây quái thai trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai ở thỏ được dùng liều uống

https://trungtamthuoc.com/

trong quá trình hình thành cơ quan với liều cao tới 50 mg/kg/ngày, tương ứng với 1,1 lần MHRD (dựa trên liều chuẩn hóa theo tổng diện tích bề mặt cơ thể). Độc tính đối với mẹ ở liều đó bao gồm mức tăng cân thấp hơn và lượng thức ăn tiêu thụ giảm đi so với nhóm đối chứng và sảy thai ở bốn trong số mười sáu con mẹ.

9.2. Phụ nữ cho con bú

Các tài liệu sơ lược về rủi ro đã công bố cho thấy levofloxacin có trong sữa mẹ sau khi dùng thuốc qua đường tĩnh mạch và đường uống. Không có thông tin nào về tác động của levofloxacin đối với quá trình sản xuất sữa hoặc trẻ sơ sinh bú sữa mẹ. Do nguy cơ tiềm ẩn của các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, đối với hầu hết các chỉ định, phụ nữ đang cho con bú có thể cân nhắc việc hút và bỏ sữa mẹ trong thời gian điều trị bằng levofloxacin và trong hai ngày tiếp theo (tương ứng với năm chu kỳ bán thải) sau liều cuối cùng. Ngoài ra, khuyến cáo phụ nữ không nên cho con bú trong thời gian điều trị bằng levofloxacin hoặc trong hai ngày tiếp theo sau liều cuối cùng. Tuy nhiên, đối với bệnh than thể hô hấp (sau phơi nhiễm), trong trường hợp xảy ra biến cố phơi nhiễm với bệnh than, việc tiếp tục cho con bú trong khi người mẹ (và có thể cả trẻ sơ sinh) đang điều trị bằng levofloxacin có thể được cân nhắc dựa trên đánh giá lợi ích và rủi ro. Cần cân nhắc lợi ích về sức khỏe và phát triển của việc cho con bú cùng với nhu cầu cần điều trị trên lâm sàng của người mẹ đối với levofloxacin và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ bú mẹ do levofloxacin hoặc do tình trạng bệnh lý nền của mẹ. Dữ liệu các tài liệu báo cáo công bố rằng nồng độ đỉnh của levofloxacin trong sữa mẹ là 8,2 mg/L, đạt được sau 5 giờ kể từ khi một phụ nữ được tiêm tĩnh mạch 500 mg levofloxacin, sau đó tiếp tục dùng thuốc qua đường uống hàng ngày. Đối với trẻ sơ sinh bú mẹ hoàn toàn (khoảng 900 mL sữa mỗi ngày), lượng levofloxacin tối đa đi vào sữa mẹ hàng ngày được ước tính là 5 mg (tương đương khoảng 1% liều dùng hàng ngày của mẹ). Dữ liệu trên chỉ lấy từ một trường hợp duy nhất và có thể không áp dụng được cho toàn bộ phụ nữ đang cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Một số tác dụng không mong muốn (ví dụ như chóng mặt/hoa mắt, buồn ngủ, rối loạn thị giác) có thể làm suy giảm khả năng tập trung và phản ứng phản xạ của bệnh nhân, do đó có thể gây nguy hiểm trong các tình huống mà những khả năng này có ý nghĩa đặc biệt quan trọng (ví dụ như lái xe hoặc vận hành máy móc).

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

11.1. Tác nhân tạo phức chelate: Thuốc kháng acid, sucralfate, cation kim loại, vitamin tổng hợp

Mặc dù có quá trình tạo phức chelate với các cation hóa trị hai ít hơn nhiều so với các fluoroquinolone khác, nhưng việc sử dụng đồng thời levofloxacin với thuốc kháng acid chứa magiê hoặc nhôm, sucralfate, các cation kim loại như sắt và các chế phẩm vitamin tổng hợp chứa kẽm có thể gây cản trở quá trình hấp thu levofloxacin qua đường tiêu hóa, dẫn đến nồng độ thuốc trong máu thấp hơn đáng kể so với mức mong muốn. Levofloxacin khi dùng cùng với thuốc

https://trungtamthuoc.com/

kháng acid có chứa magiê, nhôm, cũng như sucralfate, cation kim loại như sắt và các chế phẩm vitamin tổng hợp có chứa kẽm hoặc didanosine có thể gây cản trở đáng kể quá trình hấp thu levofloxacin qua đường tiêu hóa, dẫn đến nồng độ thuốc trong máu thấp hơn đáng kể so với mức mong muốn. Nên dùng các thuốc này ít nhất hai giờ trước hoặc sau khi uống levofloxacin.

11.2. Warfarin

Không phát hiện bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào của levofloxacin đối với nồng độ đỉnh trong huyết tương, AUC và các thông số phân bố khác của R- warfarin và S- warfarin trong một nghiên cứu lâm sàng trên những người tình nguyện khỏe mạnh. Tương tự như vậy, không quan sát thấy bất kỳ ảnh hưởng rõ rệt nào của warfarin đối với sự hấp thu và phân bố của levofloxacin. Tuy nhiên, đã có báo cáo cho thấy levofloxacin làm tăng tác dụng của warfarin. Sự gia tăng thời gian prothrombin khi sử dụng đồng thời warfarin và levofloxacin có liên quan đến các đợt chảy máu. Cần theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin, chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) hoặc các xét nghiệm chống đông máu phù hợp khác nếu dùng levofloxacin đồng thời với warfarin. Bệnh nhân cũng cần được theo dõi để phát hiện các dấu hiệu chảy máu.

11.3. Thuốc điều trị đái tháo đường

Các rối loạn đường huyết, bao gồm tăng đường huyết và hạ đường huyết, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời fluoroquinolone với một thuốc điều trị đái tháo đường. Do đó, nên theo dõi cẩn thận đường huyết khi dùng đồng thời các thuốc này.

11.4. Thuốc chống viêm không steroid

Việc dùng đồng thời thuốc chống viêm không steroid với fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, có thể làm tăng nguy cơ kích thích hệ thần kinh trung ương và co giật.

11.5. Theophylline

Không phát hiện bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào của levofloxacin đối với nồng độ trong huyết tương, AUC và các thông số phân bố khác của theophylline trong một nghiên cứu lâm sàng trên những người tình nguyện khỏe mạnh. Tương tự như vậy, không thấy bất kỳ ảnh hưởng rõ rệt nào của theophylline đối với sự hấp thu và phân bố của levofloxacin. Tuy nhiên, việc sử dụng đồng thời các fluoroquinolone khác với theophylline đã dẫn đến kéo dài thời gian bán thải, tăng nồng độ theophylline trong huyết thanh và tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại liên quan đến theophylline ở nhóm bệnh nhân này. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ theophylline và điều chỉnh liều dùng cho phù hợp khi dùng đồng thời với levofloxacin. Các phản ứng có hại, bao gồm co giật, có thể xảy ra kèm theo hoặc không kèm theo sự gia tăng nồng độ theophylline trong huyết thanh.

11.6. Cyclosporine

Không phát hiện bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào của levofloxacin đối với nồng độ đỉnh trong huyết tương, AUC và các thông số phân bố khác của cyclosporine trong một nghiên cứu lâm sàng trên những tình nguyện viên khỏe mạnh. Tuy nhiên, đã có báo cáo về sự gia tăng nồng độ cyclosporine trong huyết thanh ở một nhóm bệnh nhân khi sử dụng đồng thời với một số fluoroquinolone khác.

Nồng độ C_{max} và k_e của levofloxacin giảm nhẹ, trong khi T_{max} và $t_{1/2}$ của levofloxacin tăng nhẹ

https://trungtamthuoc.com/

khi dùng cùng cyclosporine so với các nghiên cứu khác không dùng đồng thời các thuốc này. Tuy nhiên, sự khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, không cần điều chỉnh liều dùng của levofloxacin hoặc cyclosporine khi sử dụng đồng thời.

11.7. Digoxin

Không phát hiện bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào của levofloxacin đối với nồng độ đỉnh trong huyết tương, AUC và các thông số phân bố khác của digoxin trong một nghiên cứu lâm sàng trên những tình nguyện viên khỏe mạnh. Không có sự khác biệt về động học hấp thu và phân bố của levofloxacin khi dùng cùng hoặc không dùng cùng digoxin.

Do đó, không cần điều chỉnh liều dùng của levofloxacin hoặc digoxin khi sử dụng đồng thời.

11.8. Probenecid và cimetidine

Không phát hiện bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào của probenecid hoặc cimetidine đối với C_{max} của levofloxacin trong một nghiên cứu lâm sàng trên những người tình nguyện khỏe mạnh. AUC và $t_{1/2}$ của levofloxacin tăng trong khi CL/F và CL_R giảm khi dùng đồng thời levofloxacin với probenecid hoặc cimetidine so với khi chỉ dùng levofloxacin. Tuy nhiên, những thay đổi này không yêu cầu phải điều chỉnh liều dùng của levofloxacin khi dùng đồng thời probenecid hoặc cimetidine.

11.9. Tương tác với xét nghiệm trong phòng thí nghiệm hoặc xét nghiệm chẩn đoán

Một số fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, có thể gây ra kết quả dương tính giả trong xét nghiệm sàng lọc nước tiểu đối với các opiate bằng bộ xét nghiệm miễn dịch có bán trên thị trường. Trong trường hợp này, có thể cần phải xác nhận kết quả dương tính bằng các phương pháp đặc hiệu hơn.

11.10. Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và quan trọng sau đây của thuốc bao gồm:

- Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có khả năng gây tàn tật và không thể hồi phục
- Viêm gân và đứt gân
- Bệnh lý thần kinh ngoại biên
- Tác động lên hệ thần kinh trung ương
- Làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ
- Các phản ứng nghiêm trọng khác và đôi khi gây tử vong
- Phản ứng quá mẫn
- Độc tính gan

https://trungtamthuoc.com/

- Nguy cơ phình động mạch chủ và bóc tách động mạch chủ
- Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile*
- Kéo dài khoảng QT
- Rối loạn cơ xương ở bệnh nhi
- Rối loạn đường huyết
- Nhạy cảm ánh sáng/Độc tính ánh sáng
- Vi khuẩn kháng thuốc phát triển

Tinh thể niệu và trụ niệu đã được báo cáo ở các trường hợp sử dụng quinolone, bao gồm levofloxacin. Do đó, cần đảm bảo cung cấp đủ nước cho bệnh nhân dùng levofloxacin để ngăn ngừa sự cô đặc quá mức nước tiểu.

12.1. Kinh nghiệm từ thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế. Dữ liệu được mô tả dưới đây phản ánh tình trạng sử dụng levofloxacin trên 7537 bệnh nhân trong 29 thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn 3. Quần thể nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 50 tuổi (khoảng 74% quần thể dưới 65 tuổi), 50% là nam giới, 71% là người da trắng, 19% là người da đen. Bệnh nhân được dùng levofloxacin để điều trị nhiều loại bệnh truyền nhiễm khác nhau. Bệnh nhân được dùng levofloxacin với liều 750 mg một lần mỗi ngày, 250 mg một lần mỗi ngày hoặc 500 mg một hoặc hai lần mỗi ngày. Thời gian điều trị thường là từ 3 đến 14 ngày, trung bình là 10 ngày. Tỷ lệ mắc, loại và phân bố các tác dụng không mong muốn là tương tự nhau ở những bệnh nhân dùng levofloxacin với liều 750 mg một lần mỗi ngày, 250 mg một lần mỗi ngày và 500 mg một hoặc hai lần mỗi ngày. Ngừng sử dụng levofloxacin do tác dụng không mong muốn của thuốc xảy ra ở 4,3% tổng số bệnh nhân nói chung, 3,8% bệnh nhân được điều trị với liều 250 mg và 500 mg và 5,4% bệnh nhân được điều trị với liều 750 mg. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của thuốc dẫn đến ngừng dùng liều 250 và 500 mg xảy ra ở đường tiêu hóa (1,4%), chủ yếu là buồn nôn (0,6%); nôn (0,4%); chóng mặt (0,3%); và đau đầu (0,2%). Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của thuốc dẫn đến việc ngừng dùng liều 750 mg xảy ra ở đường tiêu hóa (1,2%), chủ yếu là buồn nôn (0,6%), nôn (0,5%); chóng mặt (0,3%); và đau đầu (0,3%). Các tác dụng không mong muốn xảy ra ở ≥ 1% bệnh nhân được điều trị bằng levofloxacin và các tác dụng không mong muốn ít phổ biến hơn, xảy ra ở 0,1 đến < 1% bệnh nhân được điều trị bằng levofloxacin, được trình bày lần lượt trong Bảng 4 và Bảng 5. Các tác dụng không mong muốn của thuốc phổ biến nhất (≥ 3%) là buồn nôn, nhức đầu, tiêu chảy, mất ngủ, táo bón và chóng mặt.

Bảng 4: Các tác dụng không mong muốn phổ biến (≥ 1%) được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với Levofloxacin #

Hệ cơ quan	**Tác dụng không mong muốn**	**% (N=7.537)**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm nấm Candida	1

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn tâm thần	Mất ngủ *	4
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu Chóng mặt	6 3
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở	1
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn Tiêu chảy Táo bón Đau bụng Nôn mửa Khó tiêu	7 5 3 2 2 2
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban Ngứa	2 1
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Viêm âm đạo	1 †
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Phù nề Phản ứng tại chỗ tiêm Đau ngực	1 1 1

*N = 7.274

†N = 3.758 (phụ nữ)

// nhóm nghiên cứu bao gồm cả đường tiêm tĩnh mạch và đường uống

Bảng 5: Các tác dụng không mong muốn ít phổ biến hơn (0,1 đến 1%) được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với Levofloxacin (N=7.537)

Hệ cơ quan	**Tác dụng không mong muốn**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm nấm Candida ở cơ quan sinh dục
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu Giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu trung tính
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng dị ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng đường huyết Hạ đường huyết Tăng kali máu
Rối loạn tâm thần	Lo lắng Kích động Lú lẫn Trầm cảm Ảo giác Ác mộng * Rối loạn giấc ngủ * Chán ăn Mơ bất thường *

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn hệ thần kinh	Run rẩy Co giật Dị cảm Chóng mặt Tăng trương lực cơ Chứng tăng động Dáng đi bất thường Buồn ngủ* Ngất xỉu
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam
Rối loạn tim	Ngừng tim Đánh trống ngực Nhịp nhanh thất Loạn nhịp thất
Rối loạn mạch máu	Viêm tĩnh mạch
Rối loạn tiêu hóa	Viêm dạ dày Viêm miệng Viêm tụy Viêm thực quản Viêm dạ dày ruột Viêm lưỡi Viêm đại tràng giả mạc/viêm đại tràng do *c. Difficile*
Rối loạn gan mật	Chức năng gan bất thường Tăng men gan Tăng phosphatase kiềm
Rối loạn da và mô dưới da	Mày đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau khớp Viêm gân Đau cơ Đau xương
Rối loạn thận và tiết niệu	Chức năng thận bất thường Suy thận cấp

*N = 7.274

Trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng liệu pháp đa liều, các bất thường về mắt, bao gồm đục thủy tinh thể và nhiều điểm mờ đục trên thuỷ tinh thể, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân đang điều trị bằng quinolone, bao gồm levofloxacin. Mối quan hệ giữa thuốc và các biến cố này hiện chưa được xác định.

12.2. Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành

Bảng 6 liệt kê các tác dụng không mong muốn đã được xác định trong quá trình sử dụng levofloxacin sau khi được lưu hành. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một quần

https://trungtamthuoc.com/

thể có quy mô không xác định, nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất của chúng cũng đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc.

Bảng 6: Báo các tác dụng không mong muốn của thuốc sau khi lưu hành

Hệ cơ quan	**Tác dụng không mong muốn**
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm toàn thể huyết cầu Thiếu máu bất sản Giảm bạch cầu Thiếu máu tan máu Tăng bạch cầu ái toan
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng quá mẫn, đôi khi gây tử vong bao gồm: - Phản ứng phản vệ/phản ứng dạng phản vệ - Sốc phản vệ - Phù mạch thần kinh - Bệnh huyết thanh
Rối loạn tâm thần	Loạn thần Hoang tưởng Báo cáo riêng lẻ về ý định tự tử, cố gắng tự tử và tự tử thành công
Rối loạn hệ thần kinh	Làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ Mất khứu giác Mất vị giác Rối loạn khứu giác Rối loạn vị giác Bệnh thần kinh ngoại biên (có thể không hồi phục) Báo cáo riêng lẻ về bệnh não Điện não đồ (EEG) bất thường Rối loạn giọng nói U não giả
Rối loạn mắt	Viêm màng bồ đào Rối loạn thị lực, bao gồm cả song thị Giảm thị lực Mờ mắt Ám điểm
Rối loạn tai và mê đạo	Giảm thính lực Ù tai
Rối loạn tim	Báo cáo riêng lẻ về xoắn đỉnh Điện tâm đồ QT kéo dài Nhịp tim nhanh Thiếu máu cục bộ cơ tim cấp tính có hoặc không có nhồi máu cơ tim xảy ra như một phần của phản ứng dị ứng
Rối loạn mạch máu	Giãn mạch

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Báo cáo riêng lẻ về viêm phổi dị ứng
Rối loạn gan mật	Suy gan (bao gồm cả các trường hợp tử vong) Viêm gan Vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban bọng nước bao gồm: - Hội chứng Stevens-Johnson - Hoại tử thượng bì nhiễm độc - Bệnh mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) - Hồng ban cố định nhiễm sắc - Ban đỏ đa dạng - Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng/độc tính với ánh sáng - Viêm mạch huỷ bạch cầu
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đứt gân Chấn thương cơ, bao gồm rách cơ Tiêu cơ vân
Rối loạn thận và tiết niệu	Viêm thận kẽ
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Suy đa cơ quan Sốt
Xét nghiệm	Thời gian prothrombin kéo dài Chỉ số INR tăng Enzyme cơ tăng

Báo cáo các phản ứng phụ nghi ngờ

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được phê duyệt là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi đánh giá lợi ích rủi ro của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào tới:

Trung tâm DI & ADR Quốc gia

13 – 15 Lê Thánh Tông, Hà Nội

Website: www.canhgiacduoc.org.vn.

13. Quá liều và cách xử trí

Trong trường hợp quá liều cấp tính, cần phải rửa dạ dày. Cần theo dõi bệnh nhân và duy trì đủ lượng nước. Không thể loại bỏ hiệu quả levofloxacin bằng phương pháp thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Levofloxacin có khả năng gây độc tính cấp thấp. Các dấu hiệu lâm sàng trên chuột nhắt, chuột cống, chó và khỉ sau khi dùng liều cao levofloxacin: mất điều hòa, sụp mí mắt, giảm hoạt động vận động, khó thở, kiệt sức, run rẩy và co giật. Liều dùng vượt quá 1500 mg/kg theo đường uống (ở chuột nhắt và chuột cống thì liều này tương đương với lần lượt là khoảng 10 hoặc 19 lần so với liều khuyến cáo tối đa cho người [MRHD]) và vượt quá 250 mg/kg theo đường tĩnh mạch đã gây ra tỷ lệ tử vong đáng kể (ước tính ≥ 50%) ở loài gặm nhấm.

https://trungtamthuoc.com/

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm quinolone-Fluroquinolone

Mã ATC: J01MA12

Levofloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm fluoroquinolone và là đồng phân S (-) isomer của ofloxacin.

14.1. Cơ chế tác dụng

Cũng như các kháng sinh fluoroquinolone khác, levofloxacin tác động lên phức hợp DNA-DNA-gyrase và topoisomerase IV.

14.2. Mối tương quan PK/PD

Mức độ hoạt tính diệt khuẩn của levofloxacin phụ thuộc vào tỷ lệ giữa nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}) hoặc diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC).

14.3. Cơ chế kháng thuốc

Khả năng đề kháng với levofloxacin cần thông qua quy trình từng bước bằng cách gây biến đổi vị trí đích ở cả 2 men topoisomerase II (DNA gyrase) và topoisomerase IV. Các cơ chế đề kháng khác như cản trở sự thẩm thấu (phổ biến ở *Pseudomonas aeruginosa*) và cơ chế bơm thải trừ cũng có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm của levofloxacin.

Có sự đề kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolone khác. Do cơ chế tác dụng, nhìn chung không có sự đề kháng chéo giữa levofloxacin và các loại thuốc kháng sinh khác.

14.4. Nồng độ tới hạn

Nồng độ tới hạn MIC (nồng độ ức chế tối thiểu) được EUCAST khuyến cáo cho levofloxacin, phân biệt các chủng nhạy cảm và chủng nhạy cảm trung gian với chủng đề kháng được trình bày trong bảng sau để kiểm tra MIC (mg/L).

Bảng 7. Nồng độ tới hạn MIC lâm sàng của EUCAST đối với levofloxacin (phiên bản 2.0, 2012-01-01)

Chủng gây bệnh	**Nhạy cảm (S)**	**Đề kháng (R)**
Enterobacteriacae	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
Pseudomonas spp..	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
Acinetobacter spp.	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
S.pneumoniae[1]	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Streptococcus A,B,C,G	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
H.influenzae [2,3] *M.catarrhalis*	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
Nồng độ tới hạn không liên quan đến loài[4]	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L

https://trungtamthuoc.com/

[1]: Nồng độ tới hạn của levofloxacin liên quan đến liệu pháp điều trị liều cao.

[2]: Kháng fluoroquinolone ở mức độ thấp (MIC của ciprofloxacin là 0,12-0,5 mg/l) có thể xảy ra nhưng không có bằng chứng rằng sự đề kháng này có tầm quan trọng lâm sàng đối với nhiễm trùng đường hô hấp do *H. influenzae*.

[3]: Các chủng có giá trị MIC vượt ngưỡng nhạy cảm rất hiếm hoặc chưa được báo cáo.

Việc xác định và kiểm tra tính nhạy cảm với kháng sinh của bất kỳ chủng phân lập nào cũng phải được lặp lại và nếu kết quả được xác nhận, chủng phân lập đó phải được gửi đến phòng thí nghiệm tham chiếu. Cho đến khi có bằng chứng liên quan đến đáp ứng lâm sàng đối với các chủng phân lập được xác định có MIC cao hơn nồng độ tới hạn đề kháng hiện tại, thì chủng nên được báo cáo là đề kháng thuốc.

[4]: Nồng độ tới hạn áp dụng đối với liều uống là từ 500 mg x 1 đến 500 mg x 2 và liều tiêm tĩnh mạch là từ 500 mg x 1 đến 500 mg x 2.

14.5. Phổ kháng khuẩn

Tỷ lệ kháng thuốc có thể khác nhau về mặt địa lý và thời gian đối với các chủng vi khuẩn được chọn và thông tin về sự đề kháng ở địa phương là cần thiết, đặc biệt khi đang điều trị các nhiễm khuẩn nặng. Nếu cần thiết, nên hỏi thêm ý kiến của các chuyên gia khi tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương cao đến mức không thể sử dụng thuốc trong số ít loại bệnh nhiễm khuẩn nặng.

Chủng vi khuẩn thường nhạy cảm

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

Bacillusanthracis

Staphylococcus aureus nhạy cảm với methicillin

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci nhóm C và G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí

Eikenellacorrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxellacatarrhalis

Pasteurella multocida

Proteusvulgaris

https://trungtamthuoc.com/

Providencia rettgeri

Vi khuẩn kỵ khí

Peptostreptococcus

Các vi khuẩn khác

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Chủng vi khuẩn có thể đề kháng thuốc

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus kháng methicillin

Staphylococcus coagulase spp âm tính

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Klebsiella pneumoniae

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Vi khuẩn kỵ khí

Bacteroides fragilis

https://trungtamthuoc.com/

Chủng vi khuẩn đề kháng sẵn có

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

Enterococcus faecium

S. Aureus kháng methicillin rất có khả năng kháng nhiều fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin.

15. Đặc tính dược động học

Các thông số dược động học trung bình ± SD của levofloxacin, được xác định trong điều kiện dùng liều đơn và trạng thái ổn định sau khi uống viên nén, được tóm tắt trong Bảng 8.

Bảng 8: Các thông số dược động học trung bình ± SD của levofloxacin.

Phác đồ	C_{Max} (mcg/ml)	T_{Max} (giờ)	AUC (mcg•giờ/ml)	CL/F[1] (ml/phút)	VD/F[2] (L)	$T_{1/2}$ (giờ)	CL_R (ml/phút)
Đơn liều							
Uống viên nén 250 mg[3]	2,8 ± 0,4	1,6 ± 1,0	27,2 ± 3,9	156 ± 20	ND	7,3 ± 0,9	142 ± 21
Uống viên nén 500 mg[3*]	5,1 ± 0,8	1,3 ± 0,6	47,9 ± 6,8	178 ± 28	ND	6,3 ± 0,6	103 ± 30
Uống viên nén 750 mg[4*]	9,3 ± 1,6	1,6 ± 0,8	101 ± 20	129 ± 24	83 ± 17	7,5 ± 0,9	Không xác định
Đa liều							
Uống viên nén 500 mg mỗi 24 giờ[3]	5,7 ± 1,4	1,1 ± 0,4	47,5 ± 6,7	175 ± 25	102 ± 22	7,6 ± 1,6	116 ± 31
Uống viên nén 750 mg mỗi 24 giờ[4]	8,6 ± 1,9	1,4 ± 0,5	90,7 ±17,6	143 ± 29	100 ± 16	8,8 ± 1,5	116 ± 28
Uống liều duy nhất viên nén 500 mg, ảnh hưởng của giới tính và tuổi:							
Nam giới[5]	5,5 ± 1,1	1,2 ± 0,4	54,4 ± 18,9	166 ± 44	89 ± 13	7,5 ± 2,1	
Nữ giới[6]	7,0 ± 1,6	1,7 ± 0,5	67,7 ± 24,2	136 ± 44	62 ± 16	6,1 ± 0,8	
Trẻ em[7]	5,5 ± 1,0	1,5 ± 0,6	47,5 ± 9,8	182 ± 35	83 ± 18	6,0 ± 0,9	

https://trungtamthuoc.com/

Người già[8]	7,0 ± 1,6	1,4 ± 0,5	74,7 ± 23,3	121 ± 33	67 ± 19	7,6 ± 2,0	
Uống liều duy nhất viên nén 500 mg, bệnh nhân suy thận:							
CL_{CR} 50-80 mL/phút	7,5 ± 1,8	1,5 ± 0,5	95,6 ± 11,8	88 ± 10	Không xác định	9,1 ± 0,9	
CL_{CR} 20-49 mL/phút	7,1 ± 3,1	2,1 ± 1,3	182,1 ± 62,6	51 ± 19	Không xác định	27 ± 10	
CL_{CR} < 20 mL/phút	8,2 ± 2,6	1,1 ± 1,0	263,5 ± 72,5	33 ± 8	Không xác định	35 ± 5	
Thẩm phân máu	5,7 ± 1,0	2,8 ± 2,2	Không xác định	Không xác định	Không xác định	76 ± 42	
CAPD	6,9 ± 2,3	1,4 ± 1,1	Không xác định	Không xác định	Không xác định	51 ± 24	

[1] Độ thanh thải/sinh khả dụng

[2] Thể tích phân bố/sinh khả dụng

[3] Nam giới khỏe mạnh từ 18 đến 53 tuổi

[4] Nam giới và nữ giới khỏe mạnh từ 18 đến 54 tuổi

[5] Nam giới khỏe mạnh từ 22 đến 75 tuổi

[6] Nữ giới khỏe mạnh từ 18 đến 80 tuổi

[7] Nam giới và nữ giới trẻ khỏe mạnh từ 18 đến 36 tuổi

[8] Nam giới và nữ giới cao tuổi khỏe mạnh từ 66 đến 80 tuổi

* Sinh khả dụng tuyệt đối; F = 0,99 ± 0,08 từ viên nén 500 mg và F = 0,99 ± 0,06 từ viên nén 750 mg; ND = không xác định.

Dược động học của Levofloxacin đường uống và tiêm tĩnh mạch là tuyến tính và có thể dự đoán được sau khi dùng đơn liều và đa liều. Trạng thái ổn định đạt được trong vòng 48 giờ sau khi dùng liều 500 mg hoặc 750 mg một lần mỗi ngày. Nồng độ đỉnh và đáy trung bình ± SD đạt được sau khi dùng nhiều liều uống một lần mỗi ngày lần lượt là khoảng 5,7 ± 1,4 và 0,5 ± 0,2 mcg/mL sau liều 500 mg, và 8,6 ± 1,9 và 1,1 ± 0,4 mcg/mL sau liều 750 mg. Nồng độ đỉnh và nồng độ đáy trong huyết tương trung bình ± SD đạt được sau nhiều chế độ truyền tĩnh mạch một lần mỗi ngày lần lượt là khoảng 6,4 ± 0,8 và 0,6 ± 0,2 mcg/mL sau liều 500 mg và 12,1 ± 4,1 và 1,3 ± 0,71 mcg/mL sau liều 750 mg.

15.1. Hấp thu

Levofloxacin được hấp thu nhanh chóng và về cơ bản là hoàn toàn sau khi uống. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được sau một đến hai giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của levofloxacin từ cả viên nén levofloxacin 500 mg và viên nén levofloxacin 750 mg đều xấp xỉ 99%, chứng tỏ levofloxacin được hấp thu hoàn toàn qua đường uống. Sau khi tiêm tĩnh mạch một

https://trungtamthuoc.com/

liều levofloxacin duy nhất cho những người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình ± SD đạt được là 6,2 ± 1 mcg/mL sau khi truyền liều 500 mg trong 60 phút và là 11,5 ± 4 mcg/mL sau khi truyền liều 750 mg trong 90 phút. Uống liều levofloxacin 500 mg cùng với thức ăn làm kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh khoảng 1 giờ và làm giảm nồng độ đỉnh khoảng 14% sau khi dùng viên nén và khoảng 25% sau khi dùng dung dịch uống. Do đó, có thể không dùng thuốc cùng với thức ăn. Nồng độ levofloxacin trong huyết tương và mức độ phơi nhiễm (AUC) sau khi dùng đường tĩnh mạch và dùng viên nén với liều bằng nhau (mg/mg) là tương tự nhau. Do đó, có thể thay thế đường uống và đường tĩnh mạch cho nhau.

15.2. Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của levofloxacin thường dao động từ 74 đến 112 L sau khi dùng một và nhiều liều 500 mg hoặc 750 mg, cho thấy thuốc phân bố rộng rãi vào các mô cơ thể. Levofloxacin đạt nồng độ đỉnh trong các mô da và trong dịch phổng rộp của những người khỏe mạnh sau khoảng 3 giờ dùng thuốc. Tỷ lệ diện tích dưới đường cong (AUC) của mô sinh thiết da so với huyết tương là khoảng 2 và tỷ lệ AUC của dịch phổng rộp so với huyết tương là khoảng 1 sau khi cho người khoẻ mạnh uống liều lặp lại 750 mg và 500 mg levofloxacin mỗi ngày. Levofloxacin cũng thẩm thấu tốt vào các mô phổi. Nồng độ trong mô phổi thường cao gấp 2-5 lần nồng độ trong huyết tương và dao động từ khoảng 2,4 đến 11,3 mcg/g trong vòng 24 giờ sau khi uống một liều 500 mg duy nhất. Trong thử nghiệm *in vitro*, trên phạm vi khoảng nồng độ levofloxacin huyết thanh/huyết tương có liên quan về mặt lâm sàng (1 đến 10 mcg/mL), khoảng 24 đến 38% levofloxacin liên kết với protein huyết thanh ở tất cả các loài được nghiên cứu, được xác định bằng phương pháp thẩm tách trạng thái cân bằng. Levofloxacin chủ yếu liên kết với albumin huyết thanh ở người. Levofloxacin liên kết với protein huyết thanh không phụ thuộc vào nồng độ thuốc.

15.3. Chuyển hóa

Levofloxacin ổn định về mặt lập thể trong huyết tương và nước tiểu đồng thời không bị chuyển hóa thành đồng phân quang học của nó là D-ofloxacin. Levofloxacin rất ít bị chuyển hóa ở người và chủ yếu được thải trừ dưới dạng thuốc không thay đổi trong nước tiểu. Sau khi uống, khoảng 87% liều dùng được tìm thấy dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu trong vòng 48 giờ, trong khi dưới 4% liều dùng được tìm thấy trong phân trong vòng 72 giờ. Dưới 5% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa desmethyl và N-oxide, đây là các chất chuyển hóa duy nhất được xác định ở người. Những chất chuyển hóa này có hoạt tính dược lý không đáng kể.

15.4. Thải trừ

Levofloxacin được thải trừ chủ yếu dưới dạng không thay đổi qua nước tiểu. Thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương trung bình của levofloxacin dao động trong khoảng từ 6 đến 8 giờ sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch một hoặc nhiều liều levofloxacin. Độ thanh thải toàn thân biểu kiến trung bình và của thận dao động lần lượt trong khoảng từ 144 đến 226 mL/phút và từ 96 đến 142 mL/phút. Độ thanh thải thận vượt quá tốc độ lọc cầu thận cho thấy ngoài được lọc ở cầu thận, levofloxacin còn được bài tiết ở ống thận. Sử dụng đồng thời với cimetidine hoặc probenecid làm giảm độ thanh thải thận của levofloxacin tương ứng với khoảng 24% và 35%, cho thấy quá trình

https://trungtamthuoc.com/

thải trừ levofloxacin xảy ra tại ống lượn gần. Không tìm thấy tinh thể levofloxacin trong bất kỳ mẫu nước tiểu nào mới được thu thập từ những đối tượng đang sử dụng levofloxacin.

15.5. Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

Không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của levofloxacin giữa các đối tượng trẻ tuổi và cao tuổi khi đã xem xét đến sự khác biệt về mức độ thanh thải creatinin giữa các đối tượng. Sau khi cho các đối tượng cao tuổi khỏe mạnh (từ 66 đến 80 tuổi) uống một liều 500 mg levofloxacin, thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương trung bình của levofloxacin là khoảng 7,6 giờ, so với người trưởng thành trẻ tuổi là khoảng 6 giờ. Sự khác biệt này có thể do sự thay đổi về tình trạng chức năng thận của các đối tượng và không được cho là có ý nghĩa lâm sàng. Sự hấp thu thuốc dường như không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác. Không cần phải điều chỉnh liều levofloxacin dựa trên độ tuổi.

Bệnh nhi

Dược động học của levofloxacin sau một liều tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 7 mg/kg đã được nghiên cứu ở bệnh nhi từ 6 tháng đến 16 tuổi. Bệnh nhi đào thải levofloxacin nhanh hơn so với người lớn, dẫn đến nồng độ trong huyết tương ở trẻ em thấp hơn so với người lớn khi dùng cùng một mức liều mg/kg. Các phân tích dược động học tiếp theo dự đoán rằng với một chế độ liều là 8 mg/kg mỗi 12 giờ (không vượt quá 250 mg mỗi liều) cho bệnh nhi từ 6 tháng đến 17 tuổi thì nồng độ trong huyết tương sẽ đạt được trạng thái ổn định tương đương với những bệnh nhân trưởng thành dùng 500 mg levofloxacin sau mỗi 24 giờ. Thuốc chỉ có thể được sử dụng cho bệnh nhân nhi có cân nặng từ 30 kg trở lên mắc bệnh than thể hô hấp (sau phơi nhiễm) hoặc bệnh dịch hạch do hàm lượng có sẵn còn hạn chế.

Đối tượng nam và nữ

Không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của levofloxacin giữa đối tượng nam và nữ khi đã xem xét đến sự khác biệt về độ thanh thải creatinin giữa các đối tượng. Sau khi cho đối tượng nam khỏe mạnh uống liều levofloxacin 500 mg, thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương trung bình của levofloxacin là khoảng 7,5 giờ, so với khoảng 6,1 giờ ở đối tượng nữ. Sự khác biệt này là do sự khác biệt về tình trạng chức năng thận giữa nam và nữ và không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Sự hấp thu thuốc dường như không bị ảnh hưởng bởi giới tính của đối tượng. Vì vậy không cần điều chỉnh liều dựa trên giới tính.

Nhóm chủng tộc hoặc dân tộc

Tác động của chủng tộc đối với dược động học của levofloxacin đã được đánh giá thông qua phân tích đồng biến được thực hiện trên dữ liệu thu được từ 72 đối tượng: 48 người da trắng và 24 người không phải da trắng. Kết quả cho thấy độ thanh thải toàn thân biểu kiến và thể tích phân bố biểu kiến không bị ảnh hưởng bởi chủng tộc của các đối tượng.

Bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải của levofloxacin giảm đáng kể và thời gian bán thải trong huyết tương kéo dài đáng kể ở bệnh nhân trưởng thành bị suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút).

https://trungtamthuoc.com/

Do đó, cần phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này để tránh tích lũy thuốc. Cả phương pháp thẩm phân máu và **lọc màng bụng liên tục ngoại trú** (CAPD) đều không hiệu quả trong việc loại bỏ levofloxacin khỏi cơ thể, điều này cho thấy không cần tăng liều levofloxacin sau khi thẩm phân máu hoặc CAPD.

Bệnh nhân suy gan

Các nghiên cứu dược động học trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan chưa được thực hiện. Do levofloxacin ít bị chuyển hoá, nên dược động học của levofloxacin được dự đoán sẽ không bị ảnh hưởng bởi suy gan.

Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn

Dược động học của levofloxacin ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nặng mắc phải tại cộng đồng tương đương với những bệnh nhân khỏe mạnh.

Nghiên cứu tương tác thuốc

Khả năng xảy ra tương tác dược động học giữa levofloxacin với thuốc kháng acid, warfarin, theophylline, cyclosporine, digoxin, probenecid và cimetidine đã được đánh giá.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 1 vỉ, 2 vỉ, 3 vỉ, 4 vỉ, 5 vỉ x vỉ 10 viên, vỉ PVC/nhôm

Hộp 1 vỉ, 2 vỉ, 3 vỉ, 4 vỉ, 5 vỉ x vỉ 10 viên, vỉ nhôm/nhôm

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

TCCS

18. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CP DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HÀ NAM

Cụm CN Hoàng Đông, phường Hoàng Đông, thị xã Duy Tiên, tỉnh Hà Nam, Việt Nam.

CÔNG TY CP DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HÀ NAM