

1 viên so với tổng số viên levodopa 500 mg/ngày trong chế độ liều trước đây (ví dụ, nếu người bệnh đang điều trị với 4 viên levodopa 500 mg (2g/ngày), thì nên bắt đầu với 3 viên levodopa 100 mg/benserazid 25 mg vào ngày hôm sau. Sau 1 tuần có thể tăng liều, tăng liều từng bậc 100 mg levodopa/ngày, 1 hoặc 2 lần/tuần tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp.

Trên người bệnh đang dùng dạng phối hợp levodopa và 1 thuốc ức chế decarboxyl hóa:

Liều khởi đầu levodopa 50 mg/benserazid 12,5 mg, 3 - 4 lần/ngày vào buổi sáng sau 12 giờ ngừng điều trị với liều pháp trước. Tăng liều từng bậc levodopa 100 mg/benserazid 25 mg một ngày, 1 hoặc 2 lần/tuần tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp.

Viên giải phóng kéo dài:

Người bệnh đang không dùng levodopa: Khởi đầu 1 viên levodopa 100 mg/benserazid 25 mg/lần vào bữa ăn, 3 lần/ngày, tối đa 6 viên/ngày. Để bù trừ cho việc khởi phát tác dụng từ từ, có thể bổ sung liều với viên giải phóng nhanh vào buổi sáng đầu tiên của đợt điều trị; nếu thuốc vẫn kém đáp ứng khi tổng liều hàng ngày 1,2 g, cần xem xét điều trị thay thế.

Trên người bệnh đang dùng dạng phối hợp levodopa và 1 thuốc ức chế decarboxyl hóa khác: Khởi đầu 1 viên levodopa 100 mg/benserazid 25 mg thay cho liều 100 mg levodopa hiện tại và đưa với cùng tần suất, tăng liều mỗi 2 - 3 ngày tùy theo đáp ứng, mức tăng trung bình 50% tổng liều levodopa/ngày từ liều pháp điều trị trước đây và hiệu chỉnh liều sau 4 tuần.

Tương tác thuốc

Tương tác dược động học:

Sắt sulfat làm giảm C_{max} và AUC của levodopa 30 - 50%. Tuy nhiên, sự thay đổi dược động học này chỉ có ý nghĩa lâm sàng trên một số nhưng không phải tất cả người bệnh.

Opioid và các thuốc ảnh hưởng đến cơ chế của các amin trung ương như reserpin, tetrabenazin, metoclopramid, phenothiazin, thioxanthen, butyrophenon, amphetamin và papaverin nên tránh phối hợp với levodopa - benserazid. Tuy nhiên, nếu phải phối hợp, cần thận trọng và theo dõi các dấu hiệu cho việc tăng tác dụng, giảm tác dụng hoặc các tương tác và các ADR bất thường khác.

Metoclopramid làm tăng tốc độ hấp thu của levodopa. Domperidon tăng sinh khả dụng của levodopa do tăng hấp thu ở ruột non.

Tương tác dược lực học:

Phối hợp đồng thời levodopa - benserazid với các thuốc chống loạn thần có đặc tính ức chế receptor dopamin, đặc biệt receptor D_2 có thể đối kháng làm mất tác dụng điều trị Parkinson của thuốc. Vì vậy cần thận trọng, theo dõi kỹ người bệnh trong việc giảm hiệu quả điều trị hoặc nặng thêm triệu chứng Parkinson. Ngược lại, levodopa cũng có thể giảm hiệu quả điều trị của các thuốc chống loạn thần, cần thận trọng khi phối hợp.

Trên người bệnh đang sử dụng các thuốc hạ huyết áp, phối hợp levodopa với một thuốc ức chế decarboxyl hóa gây hạ huyết áp tư thế. Cần thận trọng khi dùng thuốc trên người bệnh đang dùng các thuốc hạ huyết áp. Kiểm tra huyết áp cho phép hiệu chỉnh liều cả 2 thuốc nếu cần.

Tránh phối hợp levodopa - benserazid với các thuốc tác dụng lên hệ giao cảm như epinephrin, norepinephrin, isoproterenol hoặc amphetamin do có thể làm tăng tác dụng của các thuốc này. Nếu phải phối hợp, cần theo dõi hệ thống tim mạch, giảm liều các thuốc cường giao cảm nếu cần.

Do nguy cơ tăng huyết áp kịch phát, chống chỉ định phối hợp levodopa - benserazid với các thuốc IMAO không chọn lọc, chỉ nên bắt đầu điều trị với levodopa - benserazid ít nhất 2 tuần sau khi ngừng các thuốc này.

Có thể kê đơn levodopa - benserazid cho người bệnh đang dùng

các thuốc ức chế chọn lọc MAO-B như selegilin và rasagilin và các thuốc ức chế chọn lọc MAO-A như moclobemid. Tuy nhiên, cần hiệu chỉnh liều levodopa tùy theo hiệu quả và khả năng dung nạp của từng người bệnh.

Có thể phối hợp levodopa - benserazid với các thuốc kháng cholinergic, amantadin, selegilin, bromocriptin. Phối hợp có thể làm tăng cả hiệu quả và ADR. Cần giảm liều của levodopa - benserazid và các thuốc khác. Trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với các thuốc ức chế COMT, cần giảm liều levodopa - benserazid. Tránh ngừng đột ngột các thuốc kháng cholinergic khi sử dụng levodopa - benserazid thay thế do trong một số trường hợp, levodopa không thể hiện tác dụng ngay.

Thuốc có thể ảnh hưởng đến kết quả một số test định lượng catecholamin, keton, creatinin, acid uric, glucose niệu, Coombs test, test đánh giá chức năng tuyến giáp.

Thức ăn giàu protein có thể làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc do có sự cạnh tranh giữa levodopa với các acid amin từ protein ở chế độ ăn trong việc vận chuyển qua niêm mạc dạ dày và hàng rào máu - não.

Halothan: Nên ngừng điều trị bằng levodopa - benserazid từ 12 - 48 giờ trước khi phẫu thuật cần sử dụng halothan để gây mê, do phối hợp có thể dẫn đến rối loạn huyết áp hoặc loạn nhịp.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng quá liều tương tự ADR của thuốc nhưng mức độ có thể nặng hơn. Quá liều có thể dẫn đến ADR trên tim mạch như loạn nhịp tim, rối loạn tâm thần như lú lẫn và mất ngủ, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn và rối loạn vận động.

Xử trí: Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ dựa trên tình trạng lâm sàng của người bệnh. Trong một số trường hợp đặc biệt, người bệnh có thể cần dùng các thuốc điều trị triệu chứng các rối loạn trên tim mạch (các thuốc chống loạn nhịp) hoặc các rối loạn trên TKTW (như thuốc kích thích hô hấp, thuốc an thần).

Cập nhật lần cuối: 2021.

LEVOFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Levofloxacin.

Mã ATC: J01MA12, S01AE05.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon (phân nhóm fluoroquinolon).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg, 750 mg.

Dung dịch uống: 25 mg/ml (100 ml, 200 ml, 480 ml).

Thuốc tiêm truyền: 250 mg/50 ml, 500 mg/100 ml, 750 mg/150 ml.

Dung dịch pha truyền: 25 mg/ml (20 ml, 30 ml).

Dung dịch để phun khí dung: 100 mg/ml (2,4 ml).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,5% (5 ml), 1,5% (5 ml).

Dược lực học

Levofloxacin là một kháng sinh tổng hợp có phổ rộng, thuộc nhóm quinolon (dẫn chất fluoroquinolon). Cũng như các fluoroquinolon khác, levofloxacin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế enzym topoisomerase II (DNA-gyrase) và/hoặc topoisomerase IV là những enzym thiết yếu của vi khuẩn tham gia xúc tác trong quá trình sao chép, phiên mã và chỉnh sửa DNA của vi khuẩn. Levofloxacin là đồng phân L-isomer của ofloxacin. Nó có tác dụng diệt khuẩn mạnh gấp 8 - 128 lần so với đồng phân D-isomer và tác dụng mạnh gấp khoảng 2 lần so với ofloxacin racemic. Levofloxacin, cũng như các fluoroquinolon khác là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Levofloxacin có

tác dụng trên vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí tốt hơn so với các fluoroquinolon khác (như ciprofloxacin, ofloxacin). Tuy nhiên, levofloxacin và sparfloxacin lại có tác dụng *in vitro* trên *Pseudomonas aeruginosa* yếu hơn so với ciprofloxacin.

Phổ tác dụng:

Vi khuẩn nhạy cảm *in vitro* và nhiễm khuẩn trong lâm sàng:

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Vi khuẩn khác: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* nhạy cảm methicilin, *Staphylococcus coagulase* âm tính nhạy cảm methicilin, *Streptococcus pneumoniae*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*.

Levofloxacin có hoạt tính *in vitro* trên một số chủng Mycobacteria, bao gồm *Mycobacterium tuberculosis*, *M. fortuitum* và *M. avium complex*. Mặc dù levofloxacin có tác dụng trên *M. tuberculosis* kháng isoniazid, rifampicin hoặc streptomycin, *M. tuberculosis* kháng levofloxacin đã được báo cáo và một số chủng đa kháng (cụ thể chủng kháng rifampicin và isoniazid) cũng kháng moxifloxacin hoặc các quinolon khác.

Các loại vi khuẩn nhạy cảm trung gian *in vitro*:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus faecalis*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*.

Các loại vi khuẩn kháng levofloxacin:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* kháng methicilin *Staphylococcus coagulase* âm tính kháng methicilin

Kháng chéo: *In vitro*, có kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolon khác. Do cơ chế tác dụng, thường không có kháng chéo giữa levofloxacin và các họ kháng sinh khác.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, levofloxacin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn; nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được sau 1 - 2 giờ; sinh khả dụng tuyệt đối xấp xỉ 99%. Các thông số dược động học của levofloxacin sau khi dùng đường tĩnh mạch và đường uống với liều tương đương là gần như nhau, do đó nên ưu tiên đường uống. Thức ăn ít ảnh hưởng đến hấp thu khi uống.

Phân bố: Levofloxacin được phân bố rộng rãi trong cơ thể, tuy nhiên thuốc khó thấm vào dịch não tủy. Tỷ lệ gắn protein huyết tương là 30 - 40%.

Chuyển hóa: Levofloxacin rất ít bị chuyển hóa trong cơ thể.

Thải trừ: Levofloxacin thải trừ gần như hoàn toàn qua nước tiểu ở dạng còn nguyên hoạt tính. Chỉ < 5% liều điều trị được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa desmethyl và N-oxid, các chất chuyển hóa này có rất ít hoạt tính sinh học. Nửa đời thải trừ của levofloxacin từ 6 - 8 giờ, kéo dài ở người bệnh suy thận. Thuốc thải trừ qua nước tiểu khoảng 87% ở dạng không biến đổi và qua phân khoảng 12,8%. Thuốc không loại bỏ được bằng thẩm phân máu hoặc màng bụng.

Chỉ định

Các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với levofloxacin, như:

Viêm phổi cộng đồng, viêm phổi bệnh viện.

Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có biến chứng hoặc không.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, viêm bể thận cấp.

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn.

Dự phòng sau khi phơi nhiễm và điều trị triệt để bệnh than cho người lớn và trẻ em ≥ 6 tháng tuổi.

Bệnh dịch hạch cho người lớn và trẻ em ≥ 6 tháng tuổi.

Điều trị lao ở bệnh nhân không dung nạp với thuốc lao hàng 1, lao tái phát, thất bại điều trị hoặc lao kháng thuốc. Điều trị viêm phổi do Mycobacteria không điển hình (*M. avium complex*).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu chưa biến chứng, chỉ nên sử dụng cho những người bệnh không có lựa chọn khác thay thế.

Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính, chỉ nên sử dụng cho những người bệnh không có lựa chọn khác thay thế.

Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn, chỉ nên sử dụng cho những người bệnh không có lựa chọn khác thay thế.

Dùng tại chỗ dưới dạng thuốc nhỏ mắt để điều trị nhiễm khuẩn mắt ngoài cho người lớn và trẻ em ≥ 1 tuổi.

Levofloxacin khi dung được chỉ định để điều trị nhiễm trùng hô hấp mạn tính do *Pseudomonas aeruginosa* ở bệnh nhân người lớn bị xơ nang

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với levofloxacin hoặc các quinolon khác. Người bệnh động kinh.

Người có tiền sử bệnh ở gân do fluoroquinolon gây ra.

Trẻ em < 18 tuổi (trừ một số trường hợp có chỉ định đặc biệt như bệnh than, bệnh dịch hạch, điều trị tại chỗ nhiễm khuẩn mắt - xem phần Chỉ định).

Phụ nữ mang thai, cho con bú.

Thận trọng

Viêm gân: Viêm gân đặc biệt là gân gót chân (Achille), có thể dẫn tới đứt gân. Biến chứng này có thể xuất hiện ở 48 giờ đầu tiên, sau khi bắt đầu dùng thuốc và có thể bị cả hai bên, thậm chí đến vài tháng sau khi ngừng điều trị ở những bệnh nhân đang điều trị liều hàng ngày 1 000 mg levofloxacin. Viêm gân xảy ra chủ yếu ở các đối tượng có nguy cơ: Người trên 60 tuổi, đang dùng corticoid (kể cả đường phun hít), người cấy ghép tạng, suy thận. Những yếu tố này làm tăng nguy cơ viêm gân. Để phòng, cần điều chỉnh liều lượng thuốc hàng ngày ở người bệnh lớn tuổi theo mức lọc cầu thận. Khi có dấu hiệu đầu tiên của viêm gân (như sưng đau, viêm) nên ngừng điều trị levofloxacin và cân nhắc điều trị thay thế.

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương: Levofloxacin, cũng như phần lớn các quinolon khác, có thể gây thoái hóa sụn ở khớp chịu trọng lực trên nhiều loài động vật non, do đó không nên sử dụng levofloxacin cho trẻ em < 18 tuổi, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Nhuộc cơ: Cần thận trọng ở người bệnh bị bệnh nhuộc cơ vì các biểu hiện có thể nặng lên.

Tác dụng trên TKTW: Đã có các thông báo về ADR như rối loạn tâm thần, tăng áp lực nội sọ, kích thích TKTW dẫn đến co giật, run rẩy, bồn chồn, đau đầu, mất ngủ, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ác mộng, có ý định hoặc hành động tự sát (hiếm gặp) khi sử dụng các kháng sinh nhóm quinolon, thậm chí ngay khi sử dụng ở liều đầu tiên. Nếu xảy ra những ADR này trong khi sử dụng levofloxacin, cần dừng thuốc và có các biện pháp xử trí triệu chứng thích hợp. Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có các bệnh lý trên TKTW như động kinh, xơ cứng mạch não... vì có thể tăng nguy cơ co giật.

Mẫn cảm: Phản ứng mẫn cảm với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, thậm chí sốc phản vệ khi sử dụng các quinolon, bao gồm cả levofloxacin đã được thông báo. Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

Viêm đại tràng màng giả do Clostridium difficile: ADR này đã được thông báo với nhiều loại kháng sinh trong đó có levofloxacin, có thể xảy ra ở tất cả các mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Cần lưu ý chẩn đoán chính xác các trường hợp ia chảy xảy ra trong thời gian người bệnh đang sử dụng kháng sinh để có biện pháp xử trí thích hợp.

Mẫn cảm với ánh sáng: Mức độ từ trung bình đến nặng đã được thông báo với nhiều kháng sinh nhóm fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin (mặc dù đến nay, tỷ lệ gặp ADR này khi sử dụng levofloxacin rất thấp < 0,1%). Người bệnh cần tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng trong thời gian điều trị và 48 giờ sau khi điều trị.

Tác dụng trên chuyển hóa: Cũng như các quinolon khác, levofloxacin có thể gây ra rối loạn chuyển hóa đường, bao gồm tăng và hạ đường huyết thường xảy ra ở người bệnh đái tháo đường đang sử dụng levofloxacin đồng thời với một thuốc uống hạ đường huyết hoặc với insulin; do đó cần giám sát đường huyết trên người bệnh này. Nếu xảy ra hạ đường huyết, cần ngừng levofloxacin và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ: Sử dụng các quinolon có thể gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ ở một số người bệnh và một số hiếm ca loạn nhịp, do đó cần tránh sử dụng trên người bệnh sẵn có khoảng QT kéo dài, người bệnh hạ kali huyết, người bệnh đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid...) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol...); thận trọng khi sử dụng levofloxacin cho người bệnh đang trong các tình trạng tiền loạn nhịp như nhịp chậm và thiếu máu cơ tim cấp.

Nguy cơ gây phình vỡ động mạch chủ: Nghiên cứu dịch tễ cho thấy tăng nguy cơ phình vỡ động mạch chủ sau 2 tháng sử dụng các thuốc quinolon, đặc biệt trên đối tượng người cao tuổi.

Nhiễm độc gan nặng, bao gồm cả viêm gan cấp tính đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng levofloxacin và đôi khi dẫn tới tử vong. Hầu hết các trường hợp nhiễm độc gan nặng xảy ra trong vòng 6 - 14 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng levofloxacin. Levofloxacin nên được ngừng ở bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh viêm gan (Ví dụ: chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, suy nhược, mệt mỏi, đau hạ sườn phải, ngứa, vàng da hoặc mắt, đi tiểu sáng màu hoặc nước tiểu sẫm màu).

Thời kỳ mang thai

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng levofloxacin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Tuy nhiên, trong trường hợp hợp không có dữ liệu nghiên cứu trên người và các thử nghiệm gợi ý khả năng fluoroquinolon làm tổn thương sụn khớp trên cơ thể đang phát triển, levofloxacin không được sử dụng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Levofloxacin chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú. Không có đủ thông tin về sự bài tiết của levofloxacin vào sữa mẹ, tuy nhiên các fluoroquinolon có khả năng bài tiết vào sữa mẹ. Trong trường hợp hợp không có dữ liệu nghiên cứu trên người và các thử nghiệm gợi ý khả năng fluoroquinolon làm tổn thương sụn khớp trên cơ thể đang phát triển, levofloxacin không được sử dụng cho phụ nữ cho con bú. Việc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc cần được cân nhắc dựa trên lợi ích của việc dùng thuốc trên người mẹ và nguy cơ cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, táo bón, khó tiêu.

Gan: tăng enzym gan.

Thần kinh: mất ngủ, đau đầu.

Da: kích ứng nơi tiêm, ngứa, ban da.

Hô hấp: ho, tăng tiết phế quản, ho ra máu, tắc nghẽn đường hô hấp, đặc dịch phế quản, đổi màu đờm, khó thở, tăng tiết xoang cạnh mũi, giảm FVC (dung tích sống gắng sức) khi dùng dạng khí dung.

Mắt: cảm giác nóng bừng mắt, giảm thị lực và nhạy dính khi dùng dạng thuốc nhỏ mắt.

Ít gặp

Thần kinh: hoa mắt, căng thẳng, kích động, lo lắng.

Tiêu hóa: đau bụng, đầy hơi, khó tiêu, nôn, táo bón.

Gan: tăng bilirubin huyết.

Tiết niệu, sinh dục: viêm âm đạo, nhiễm nấm *Candida* sinh dục.

Da: ngứa, phát ban.

Mắt và hệ tạo máu: giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan.

Hô hấp: khó thở.

Cơ xương khớp và mô liên kết: đau cơ, đau khớp.

Thận: tăng creatinin.

Hiếm gặp

Tim mạch: tăng hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp.

Tiêu hóa: viêm đại tràng màng giả, khô miệng, viêm dạ dày, phù lưỡi.

Cơ xương - khớp: đau khớp, yếu cơ, đau cơ, viêm tủy xương, viêm gân Achille.

Thần kinh: co giật, giấc mơ bất thường, trầm cảm, rối loạn tâm thần.

Dị ứng: phù Quinck, choáng phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson và Lyelle, hội chứng DRESS.

Máu và hệ tạo máu: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Nội tiết chuyển hóa: hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường

Mắt, tai: rối loạn thị giác, mờ mắt, ù tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng levofloxacin trong các trường hợp: Bắt đầu có các biểu hiện ban da, bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng mẫn cảm, ADR trên TKTW hoặc ADR nghiêm trọng. Cần giám sát người bệnh để phát hiện viêm đại tràng màng giả và có các biện pháp xử trí thích hợp khi xuất hiện ỉa chảy trong khi đang dùng levofloxacin, chống chỉ định dùng thuốc làm giảm nhu động ruột.

Khi xuất hiện dấu hiệu viêm gân cần ngừng ngay thuốc, để hai gân gót nghỉ với các dụng cụ cố định thích hợp hoặc nẹp gót chân và hội chẩn chuyên khoa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Levofloxacin được dùng dưới dạng hemihydrat, nhưng liều lượng và hàm lượng được biểu thị dưới dạng base; 256 mg levofloxacin hemihydrat tương ứng với 250 mg levofloxacin.

Dùng đường uống

Thời điểm uống levofloxacin không phụ thuộc vào bữa ăn (có thể uống trong hoặc xa bữa ăn). Tuy nhiên levofloxacin dạng dung dịch uống nên dùng trước bữa ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ.

Không được dùng các antacid có chứa nhôm và magnesi, chế phẩm có chứa kim loại nặng như sắt và kẽm, sucralfat, didanosin (vì trong dạng bào chế thuốc này có chứa antacid) trong vòng 2 giờ trước và sau khi uống levofloxacin.

Các đường dùng khác

Levofloxacin chỉ được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm, truyền nhanh sẽ dẫn đến nguy cơ hạ huyết áp. Thời gian truyền phụ thuộc vào liều lượng thuốc (liều 250 mg hoặc 500 mg thường truyền trong 60 phút, liều 750 mg truyền trong 90 phút). Không được dùng để tiêm bắp, tiêm vào ống sống, tiêm phúc mạc hoặc tiêm dưới da.

Các dung dịch có chứa levofloxacin với nồng độ 5 mg/ml trong dextrose 5% có thể dùng ngay không cần pha loãng. Dung dịch levofloxacin với hàm lượng 500 mg/20 ml trong lọ thuốc tiêm bắt buộc phải pha loãng trong các dung dịch tương hợp thành dung dịch có nồng độ 5 mg/ml trước khi sử dụng. Các dung dịch tương hợp dùng để pha loãng được nhà sản xuất quy định trong thông tin trên nhãn thuốc. Một số dung dịch tương hợp thường dùng là: Dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% phối hợp với natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat và dextrose 5%, dung dịch natri bicarbonat 5%, dung dịch

Plasma Lyte® 56/5% dextrose, dung dịch natri lactat 1/6M, dung dịch dextrose 5% và natri clorid 0,45%, nước cất pha tiêm.

Levofloxacin đường khí dung được dùng bằng bộ dụng cụ đi kèm sản phẩm.

Liều lượng

Liều dùng của levofloxacin áp dụng cho cả đường uống và đường tĩnh mạch.

Liều dùng cho người lớn

Liều thường dùng khoảng từ 250 - 500 mg, ngày 1 - 2 lần trong 7 - 14 ngày, tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ và tác nhân gây bệnh.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 500 mg/lần/ngày × 7 - 14 ngày hoặc 750 mg/lần/ngày × 5 ngày.

Viêm phổi bệnh viện: 750 mg/lần/ngày × 7 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da

Có biến chứng: 750 mg/lần/ngày × 7 - 14 ngày.

Không có biến chứng: 500 mg/lần/ngày × 7 - 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Có biến chứng: 250 mg/lần/ngày × 10 ngày.

Viêm bể thận cấp: 500 mg/lần/ngày × 7 - 10 ngày hoặc 750 mg/lần/ngày × 5 ngày.

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn: 500 mg/lần/ngày × 28 ngày.

Bệnh than

Điều trị dự phòng sau khi phơi nhiễm với trực khuẩn than: Uống 500 mg/lần/ngày × 60 ngày.

Điều trị bệnh than không biến chứng: Uống 750 mg/lần/ngày × 60 ngày.

Điều trị bệnh than hệ thống: Truyền tĩnh mạch (2 - 3 tuần cho tới khi lâm sàng ổn định), sau đó uống thuốc (đến 60 ngày): 750 mg/lần/ngày × 60 ngày.

Bệnh dịch hạch: 500 mg/lần/ngày × 10 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn mắt ngoài: Sử dụng thuốc nhỏ mắt, nhỏ 1 - 2 giọt/lần vào mắt bị nhiễm khuẩn, cách 2 giờ nhỏ 1 lần, nhiều nhất 8 lần/ngày trong 2 ngày đầu, sau đó từ ngày 3 tới ngày 5 nhỏ 4 lần/ngày.

Bệnh lao: Liều cho người lớn và trẻ em trên 14 tuổi: 750 mg - 1 g/ngày. Người lớn và trẻ em trên 14 tuổi cân nặng dưới 30 kg dùng liều trẻ em ≤ 14 tuổi, trừ khi có hướng dẫn cụ thể khác; liều dùng cho trẻ em ≤ 14 tuổi: 15 - 20 mg/kg/ngày.

Viêm phổi do Mycobacteria không điển hình: 500 mg/lần/ngày.

Các trường hợp nhiễm khuẩn chỉ nên sử dụng khi không có lựa chọn khác thay thế

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp: 250 mg/lần/ngày × 3 ngày.

Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính: 500 mg/lần/ngày × 7 ngày.

Viêm xoang cấp: 500 mg/lần/ngày × 10 - 14 ngày.

Liều dùng cho trẻ em: Lưu ý levofloxacin không được dùng cho trẻ em trừ trường hợp bệnh than, bệnh dịch hạch hoặc dùng ngoài (dạng thuốc nhỏ mắt).

Bệnh than

Điều trị sau phơi nhiễm với trực khuẩn than: Trẻ em ≥ 6 tháng tuổi, cân nặng ≥ 50 kg: 500 mg/lần/ngày × 60 ngày. Trẻ em ≥ 6 tháng tuổi, cân nặng < 50 kg: 8 mg/kg (không vượt quá 250 mg/liều), 2 lần/ngày (mỗi 12 giờ) × 60 ngày.

Bệnh dịch hạch

Trẻ em ≥ 6 tháng tuổi, cân nặng ≥ 50 kg: 500 mg/lần/ngày × 10 - 14 ngày. Trẻ em ≥ 6 tháng tuổi, cân nặng < 50 kg: 8 mg/kg (không vượt quá 250 mg/liều), 2 lần/ngày (mỗi 12 giờ) × 10 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn mắt ngoài: Sử dụng thuốc nhỏ mắt, nhỏ 1 - 2 giọt/lần vào mắt bị nhiễm khuẩn, cách 2 giờ nhỏ 1 lần, nhiều nhất 8 lần/ngày trong 2 ngày đầu, sau đó từ ngày 3 tới ngày 5 nhỏ 4 lần/ngày.

Nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính do Pseudomonas aeruginosa ở bệnh nhân người lớn bị xơ nang: Sử dụng levofloxacin khí dung, liều dùng 240 mg/lần mỗi 12 giờ. Điều trị theo chu kỳ xen kẽ: 28 ngày sử dụng khí dung, 28 ngày nghỉ thuốc. Nếu cơn co thắt phế quản có triệu chứng cấp tính xảy ra sau khi phun khí dung, có thể sử dụng thuốc giãn phế quản dạng hít tác dụng ngắn ít nhất 15 phút đến 4 giờ trước khi dùng các liều tiếp theo.

Người suy thận: Liều ban đầu không thay đổi khi dùng cho người bệnh suy thận, liều tiếp theo nên được điều chỉnh dựa trên độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}).

Liều levofloxacin cho người lớn suy thận khuyến cáo như sau:

Cl _{cr}	Liều bình thường			
	250 mg mỗi 24 giờ	500 mg mỗi 24 giờ	500 mg mỗi 12 giờ	750 mg mỗi 24 giờ
	Liều khởi đầu: 250 mg.	Liều khởi đầu: 500 mg.	Liều khởi đầu: 500 mg.	Liều khởi đầu: 750 mg.
50 - 20 ml/phút	Sau đó: 125 mg mỗi 24 giờ.	Sau đó: 250 mg mỗi 24 giờ.	Sau đó: 250 mg mỗi 12 giờ.	Sau đó: 750 mg mỗi 48 giờ.
19 - 10 ml/phút	Sau đó: 125 mg mỗi 48 giờ.	Sau đó: 125 mg mỗi 24 giờ hoặc 250 mg mỗi 48 giờ.	Sau đó: 125 mg mỗi 12 giờ.	Sau đó: 500 mg mỗi 48 giờ.
< 10 ml/phút (kể cả người bệnh lọc máu và thẩm phân phúc mạc*)	Sau đó: 125 mg mỗi 48 giờ.	Sau đó: 125 mg mỗi 24 giờ hoặc 250 mg mỗi 48 giờ.	Sau đó: 125 mg mỗi 24 giờ.	Sau đó: 500 mg mỗi 48 giờ.

*Không cần bổ sung liều sau lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.
Suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây kéo dài khoảng QT: Do levofloxacin có thể gây kéo dài khoảng QT nên tránh dùng chung với các thuốc cũng gây tác dụng này như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalolol).

Antacid, sucralfat, ion kim loại, multivitamin: Khi sử dụng đồng thời có thể làm giảm hấp thu levofloxacin, cần uống các thuốc này cách xa levofloxacin ít nhất 2 giờ.

Theophyllin: Một số nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy không có tương tác. Tuy nhiên, do nồng độ trong huyết tương và AUC của theophyllin thường bị tăng khi sử dụng đồng thời với các quinolon khác, vẫn cần giám sát chặt chẽ nồng độ theophyllin và hiệu chỉnh liều nếu cần khi sử dụng đồng thời với levofloxacin.

Warfarin: Do đã có thông báo warfarin tăng tác dụng khi dùng cùng với levofloxacin, cần giám sát các chỉ số về đông máu.

Cyclosporin, digoxin: Tương tác không có ý nghĩa lâm sàng, do đó không cần hiệu chỉnh liều các thuốc này.

Các thuốc chống viêm không steroid: Có khả năng làm tăng nguy cơ kích thích TKTW và co giật khi dùng đồng thời với levofloxacin.

Các thuốc hạ đường huyết: Có thể làm tăng nguy cơ rối loạn đường huyết, cần giám sát chặt chẽ.

BCG, mycophenolat, sulfonylurê, vắc xin thương hàn: Levofloxacin làm giảm tác dụng của các thuốc này.

Tương kỵ

Vì có rất ít các thông tin về tương kỵ của levofloxacin, không thêm bất kỳ một thuốc nào khác vào dung dịch truyền levofloxacin hoặc vào cùng một đường truyền.

Quá liều và xử trí

Xử trí: Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, xử trí quá liều bằng cách loại thuốc ngay khỏi dạ dày nếu dùng đường uống, bù dịch đầy đủ cho người bệnh. Thâm tách máu và thâm phân phúc mạc liên tục không có hiệu quả loại levofloxacin ra khỏi cơ thể. Theo dõi điện tâm đồ vì thuốc gây kéo dài khoảng QT.

Cập nhật lần cuối: 2021.

LEVOMEPRMAZIN (Methotrimeprazin)

Tên chung quốc tế: Levomepromazine.

Mã ATC: N05AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần, giảm đau không gây nghiện, an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (dạng levomepromazin maleat): 25 mg.

Ông tiêm (dạng levomepromazin hydroclorid): 25 mg/ml.

Dược lực học

Levomepromazin hay methotrimeprazin, là dẫn chất của phenothiazin có tác dụng dược lý tương tự clorpromazin và promethazin như chống nôn, kháng histamin, đối kháng tác dụng adrenalin, an thần. Tác dụng của levomepromazin được cho là có liên quan đến cơ chế đối kháng mạnh các thụ thể acetylcholin, D₂, M₁, M₂ và 5-HT_{2A}. Do đó, thuốc có tác dụng an thần, gây ngủ và giảm đau mạnh hơn. Tác dụng giảm đau tối đa thường đạt được trong vòng 20 - 40 phút sau khi tiêm bắp và duy trì khoảng 4 giờ. Thuốc không tác động đến phản xạ ho. Tác dụng ức chế hô hấp ít xảy ra khi dùng levomepromazin. Tác dụng ức chế điều hòa thân nhiệt của levomepromazin mạnh gấp 2 - 4 lần so với clorpromazin, trong khi tác dụng chống nôn và kháng cholinergic tương đương. Levomepromazin là chất đối kháng thụ thể histamin mạnh, gấp khoảng 2 lần so với clorpromazin cho mỗi liều tính theo mg. Thuốc có tác dụng chống phù rất mạnh, gấp khoảng 5 lần so với clorpromazin.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc đạt nồng độ đỉnh sau khi uống 1 - 4 giờ. Sinh khả dụng đường uống của thuốc khoảng 50%. Khi tiêm vào cơ mông, thuốc đạt nồng độ đỉnh sau 30 - 90 phút.

Phân bố: Các thông số dược động học trong quá trình phân bố của levomepromazin chưa được nghiên cứu rõ ràng.

Chuyển hóa: Levomepromazin chuyển hóa ở gan thành sulfoxid, sau đó liên hợp acid glucuronic và bài tiết nhiều vào nước tiểu dưới dạng các chất liên hợp. Một lượng nhỏ thuốc dạng không chuyển hóa bài tiết vào phân và nước tiểu (1%).

Thải trừ: Thuốc thải trừ chậm ra khỏi cơ thể. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 30 giờ.

Chỉ định

Giảm đau trong chăm sóc giảm nhẹ.

Điều trị triệu chứng bồn chồn, lú lẫn trong chăm sóc giảm nhẹ.

Điều trị buồn nôn, nôn trong chăm sóc giảm nhẹ.

Bệnh tâm thần phân liệt.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

U tùy thượng thận.

Hôn mê.

Các trường hợp ức chế TKTW do rượu hoặc thuốc giảm đau.

Thận trọng

Hạ huyết áp: Lưu ý tác dụng hạ huyết áp của levomepromazin khi dùng cho bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, người cao tuổi hoặc suy nhược. Bệnh nhân khởi đầu điều trị bằng liều cao nên nằm trên giường.

Bệnh nhân có bệnh lý tim mạch: Tương tự các thuốc an thần kinh, đã có báo cáo trường hợp kéo dài khoảng QT khi dùng levomepromazin. Do đó trước khi dùng thuốc nên loại trừ yếu tố nguy cơ gây loạn nhịp như: Nhịp tim chậm hoặc block nhĩ thất độ 2, 3; rối loạn chuyển hóa (hạ kali, calci hoặc magnesi huyết); nghiện rượu; bệnh nhân có tiền sử hoặc người nhà có tiền sử kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp thất hoặc xoắn đỉnh; dùng đồng thời thuốc an thần kinh, thuốc gây chậm nhịp tim, mất cân bằng điện giải, chậm dẫn truyền hoặc kéo dài khoảng QT.

Trước khi điều trị với levomepromazin, nên đánh giá điện tâm đồ; nồng độ kali, calci và magnesi huyết. Khi điều trị dài ngày, nên thực hiện xét nghiệm điện giải đồ thường quy để theo dõi và điều chỉnh kịp thời. Khi tăng liều hoặc dùng liều tối đa, nên theo dõi khoảng QT qua điện tâm đồ.

Đột quỵ: Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên người cao tuổi, dùng các thuốc chống loạn thần không điển hình làm tăng gấp 3 lần nguy cơ gặp biến cố mạch máu não so với giả dược. Không loại trừ nguy cơ này đối với thuốc chống loạn thần hoặc nhóm bệnh nhân khác. Thận trọng khi dùng levomepromazin trên bệnh nhân có nguy cơ đột quỵ.

Tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân cao tuổi sa sút trí tuệ: Dữ liệu từ nghiên cứu quan sát lớn cho thấy sử dụng thuốc chống loạn thần điển hình cho bệnh nhân cao tuổi mắc sa sút trí tuệ làm tăng nguy cơ tử vong. Không dùng levomepromazin để điều trị rối loạn hành vi liên quan đến sa sút trí tuệ.

Huyết khối tĩnh mạch sâu: Đã có báo cáo trường hợp huyết khối tĩnh mạch sâu khi dùng các thuốc chống loạn thần. Bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc chống loạn thần thường có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu khác. Do đó cần sàng lọc tất cả yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu trước khi điều trị bằng levomepromazin.

Tăng đường huyết: Đã có báo cáo về trường hợp tăng đường huyết và không dung nạp glucose khi dùng levomepromazin. Theo dõi đường huyết trong quá trình điều trị ở bệnh nhân có tiền sử hoặc yếu tố nguy cơ của đái tháo đường.

Co giật: Levomepromazin có thể giảm ngưỡng động kinh, do đó cần sử dụng thận trọng trên bệnh nhân động kinh.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của levomepromazin trên phụ nữ mang thai chưa được kiểm chứng.

Sử dụng levomepromazin trong ba tháng cuối thai kỳ làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh trong đó có hội chứng ngoại tháp và hội chứng cai thuốc. Các triệu chứng xảy ra với nhiều mức độ như kích động, tăng trương lực, giảm trương lực cơ, run, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc chán ăn.

Nghiên cứu trên động vật và nghiên cứu dịch tễ trên người cho kết quả không thống nhất về nguy cơ gây quái thai. Thận trọng khi sử dụng levomepromazin trên phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng biện pháp tránh thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc thải trừ 1 lượng nhỏ vào sữa mẹ. Do đó không loại trừ nguy cơ cho trẻ bú sữa mẹ. Cần nhắc lợi ích và nguy cơ trước khi quyết định dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Thường gặp**

Tim mạch: hạ huyết áp thể đứng, tim đập nhanh, đánh trống ngực,