

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

Rx

LEVOTANIC 500

Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần, công thức thuốc:
Mỗi viên chứa:
Thành phần hoạt chất:
Levofloxacin hemihydrate 512,46 mg
tương đương Levofloxacin 500 mg

Thành phần tá dược: microcrystalline cellulose 101, povidone K29/32, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, talc, sodium starch glycolate, tinh bột ngô, hydroxypropyl methylcellulose 606, macrogol 6000, titanium dioxide, màu oxide sắt vàng, màu oxide sắt đỏ.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:
Viên nén dài bao phim màu cam nhạt, một mặt trơn, một mặt có khắc vạch ngang.

Chỉ định:

- Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn. Chỉ nên sử dụng levofloxacin khi bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.
- Viêm phổi mắc phải cộng đồng.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng. Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng. Chỉ nên sử dụng levofloxacin khi bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.
- Viêm bể thận cấp tính và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng.
- Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn.
- Viêm bàng quang không biến chứng. Chỉ nên sử dụng levofloxacin khi bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.
- Dự phòng sau khi phơi nhiễm và điều trị bệnh than nhiễm qua đường hô hấp.
- Đợt cấp của tất nghẽn phổi mạn tính, bao gồm cả viêm phế quản mạn tính. Chỉ nên sử dụng levofloxacin khi bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

Cách dùng, liều dùng:
Cách dùng

- Dùng đường uống.
- Thời điểm dùng levofloxacin không phụ thuộc vào bữa ăn.
- Nên sử dụng levofloxacin ít nhất 2 tiếng trước hoặc sau khi uống các chế phẩm có chứa muối sắt, muối kẽm, thuốc kháng acid có chứa nhôm hoặc magesi, didanosine (chỉ những dạng thuốc của didanosine có hệ đệm chứa nhôm hoặc magesi) và sucralfate vì có thể làm giảm hấp thu.

Liều dùng
Levofloxacin được dùng 1 – 2 lần/ngày. Liều dùng phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng, vi khuẩn gây bệnh và độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh.
Levofloxacin có thể được sử dụng để hoàn tất một đợt điều trị ở những bệnh nhân có cải thiện sau khi được điều trị ban đầu bằng levofloxacin tiêm tĩnh mạch, do dạng tiêm và uống tương đương sinh học, nên có thể dùng cùng liều.
Bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinine > 50 ml/phút)

Chỉ định	Liều dùng (theo mức độ nghiêm trọng)	Thời gian điều trị
Viêm xoang cấp do vi khuẩn	500 mg, ngày 1 lần	10 – 14 ngày
Đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính	500 mg, ngày 1 lần	7 – 10 ngày

Viêm phổi mắc phải cộng đồng	500 mg, ngày 1 hoặc 2 lần	7 – 14 ngày
Viêm bể thận	500 mg, ngày 1 lần	7 – 10 ngày
Viêm bàng quang không biến chứng	250 mg, ngày 1 lần	3 ngày
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng	500 mg, ngày 1 lần	7 – 14 ngày
Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn	500 mg, ngày 1 lần	28 ngày
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng	500 mg, ngày 1 hoặc 2 lần	7 – 14 ngày
Bệnh than nhiễm qua đường hô hấp	500 mg, ngày 1 lần	8 tuần

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinine ≤ 50 ml/phút)

	Liều dùng		
	250 mg/24 giờ	500 mg/24 giờ	500 mg/12 giờ
Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Liều đầu tiên: 250 mg	Liều đầu tiên: 500 mg	Liều đầu tiên: 500 mg
15 – 20	Sau đó: 125 mg/24 giờ	Sau đó: 250 mg/24 giờ	Sau đó: 250 mg/12 giờ
10 – 15	Sau đó: 125 mg/48 giờ	Sau đó: 125 mg/24 giờ	Sau đó: 125 mg/12 giờ
< 10 (bao gồm cả thẩm tách máu và lọc màng bụng liên tục ngoại trú)	Sau đó: 125 mg/48 giờ	Sau đó: 125 mg/24 giờ	Sau đó: 125 mg/24 giờ

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Levofloxacin chủ yếu thải trừ qua thận, không chuyển hóa qua gan, do đó không cần chỉnh liều ở người suy giảm chức năng gan.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi, trừ khi bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

Trẻ em

Chống chỉ định cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Chống chỉ định:

- Bệnh nhân quá mẫn với levofloxacin, với các quinolone khác, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân bị động kinh.
- Bệnh nhân có tiền sử bị rối loạn gân cơ do fluoroquinolone.
- Trẻ em dưới 18 tuổi.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Nên tránh dùng levofloxacin cho những bệnh nhân đã từng bị tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khi sử dụng quinolone hoặc fluoroquinolone. Chỉ dùng levofloxacin cho những bệnh nhân này khi không có lựa chọn điều trị khác thay thế và sau khi đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Phình và bóc tách động mạch chủ, hở van tim, hở trào ngược van tim

Các nghiên cứu dịch tễ học báo cáo sự gia tăng nguy cơ bị phình và bóc tách động mạch chủ đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi, hở van động mạch chủ và van 2 lá sau khi uống fluoroquinolone. Các trường hợp phình và bóc tách động mạch chủ, nặng hơn là vỡ động mạch chủ (bao gồm tử vong), hở van tim, hở trào ngược van tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fluoroquinolone.

Do đó, chỉ sử dụng fluoroquinolone sau khi đã đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ, và sau khi xem xét các lựa chọn điều trị ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình bị phình mạch hoặc bệnh van tim bẩm sinh, hoặc ở những bệnh nhân đã từng bị phình hoặc bóc tách động mạch chủ, hoặc bệnh van tim hoặc bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bị:

- Phình hoặc bóc tách động mạch chủ, hở van tim, hở trào ngược van tim (ví dụ rối loạn các mô liên kết như hội chứng Marfan, hội chứng mạch máu Ehler-Danlos, hội chứng Turner, bệnh Behcet, tăng huyết áp, viêm khớp dạng thấp).
- Phình hoặc bóc tách động mạch chủ (ví dụ rối loạn mạch máu như viêm động mạch Takayasu,

động mạch tế bào khổng lồ, xơ vữa động mạch, hội chứng Sjogren).

– Hở van tim/ hở trào ngược van tim (ví dụ viêm nội tâm mạc bán cấp nhiễm khuẩn).

Nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ, vỡ động mạch chủ có thể tăng lên ở những bệnh nhân dùng đồng thời levofloxacin với corticosteroid tổng hợp.

Trường hợp đau bụng, đau ngực hoặc đau lưng đột ngột, bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ cấp cứu ngay lập tức.

Bệnh nhân nên gặp bác sĩ ngay lập tức trong trường hợp khó thở cấp, các cơn đánh trống ngực mới, hoặc phù nề bụng hoặc chân.

***Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA)**

Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA) có khả năng đồng kháng với fluoroquinolone, kể cả levofloxacin.

Do đó, không dùng levofloxacin trong những trường hợp nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn do MRSA, trừ khi kết quả xét nghiệm cho thấy bệnh nhân bị nhiễm chủng sinh vật nhạy cảm với levofloxacin (và các thuốc kháng khuẩn dùng để điều trị MRSA không phù hợp).

Levofloxacin có thể dùng để điều trị viêm xoang cấp do vi khuẩn và đợt cấp của viêm phế quản mạn tính khi các nhiễm khuẩn này đã được chẩn đoán.

Khả năng kháng fluoroquinolone của *E. coli* - tác nhân gây bệnh phổ biến nhất liên quan đến nhiễm khuẩn đường tiết niệu - thay đổi trên lãnh thổ Châu Âu. Bác sĩ nên tính đến yếu tố đề kháng thay đổi theo địa phương này.

Bệnh than nhiễm qua đường hô hấp: việc sử dụng cho người dựa trên dữ liệu về tính nhạy cảm của *Bacillus anthracis* trong thử nghiệm *in vitro*, dữ liệu thí nghiệm trên động vật và dữ liệu hạn chế trên người.

Bác sĩ nên tham khảo tài liệu thống nhất quốc gia và/ hoặc quốc tế khi điều trị khuẩn than.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng kéo dài, gây tàn tật và có khả năng không hồi phục

Rất hiếm các trường hợp thuốc gây tác dụng không mong muốn nghiêm trọng kéo dài (nhiều tháng hoặc nhiều năm), gây tàn tật, và có khả năng không hồi phục trên một hoặc nhiều cơ quan (cơ xương, thần kinh, tâm thần, giác quan) đã được báo cáo ở các bệnh nhân dùng quinolone và fluoroquinolone không phân biệt tuổi tác và các yếu tố nguy cơ đã có từ trước. Ngưng levofloxacin ngay lập tức và liên hệ bác sĩ khi có bất kỳ tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào.

Viêm gân và đứt gân

Viêm gân và đứt gân (đặc biệt là gân Achilles) có thể xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị và sau khi ngưng điều trị vài tháng ở bệnh nhân uống liều 1000 mg/ngày, đôi khi xảy ra ở cả hai bên. Nguy cơ viêm gân và đứt gân gia tăng ở bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy thận, bệnh nhân ghép nội tạng, bệnh nhân sử dụng đồng thời với corticosteroid. Do đó, nên tránh dùng đồng thời với corticosteroid. Nếu có dấu hiệu đầu tiên của viêm gân (đau, sưng, viêm..), phải lập tức ngưng levofloxacin và dùng các thuốc khác thay thế. Các chi bị ảnh hưởng cần được điều trị thích hợp (như không cử động). Không dùng corticosteroid nếu có dấu hiệu viêm gân.

Bệnh liên quan đến Clostridium difficile

Tiêu chảy, đặc biệt nếu tiêu chảy nặng, kéo dài và/hoặc có máu, trong và sau khi điều trị bằng levofloxacin (bao gồm cả vài tuần sau khi điều trị), có thể là triệu chứng của bệnh liên quan đến *Clostridium difficile*, trong đó, nặng nhất là viêm đại tràng giả mạc. Bệnh liên quan đến *Clostridium difficile* có thể ở mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, các bệnh nhân bị tiêu chảy nặng trong hoặc sau khi dùng levofloxacin phải được chẩn đoán. Nếu xác định hoặc nghi ngờ bệnh liên quan đến *Clostridium difficile*, phải lập tức ngưng dùng levofloxacin và thực hiện các biện pháp điều trị thích hợp (như dùng vancomycin dạng uống). Chống chỉ định dùng thuốc ức chế nhu động ruột trong trường hợp này.

Bệnh nhân có khả năng bị co giật

Quinolone có thể làm giảm ngưỡng co giật và có thể gây động kinh. Như với các quinolone khác, chống chỉ định dùng levofloxacin ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh, cần hết sức thận trọng khi sử dụng levofloxacin cho những bệnh nhân có khả năng bị động kinh hoặc điều trị đồng thời với các thuốc làm giảm ngưỡng co giật ở não, như theophylline. Nếu bị co giật, nên ngưng dùng levofloxacin.

Thiếu hụt men G₆PD

Bệnh nhân có nguy cơ hoặc đang bị thiếu men G₆PD có thể bị phản ứng tan huyết khi điều trị với

các thuốc kháng sinh nhóm quinolone. Do đó, nếu sử dụng levofloxacin ở những bệnh nhân này, cần phải theo dõi khả năng bị tán huyết.

Bệnh nhân suy thận

Cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận do levofloxacin chủ yếu được thải trừ qua thận.

Phản ứng quá mẫn

Levofloxacin có thể gây phản ứng quá mẫn nặng (như phù mạch đến sốc phản vệ) đôi khi chỉ sau khi dùng liều đầu tiên có thể dẫn đến tử vong. Cần ngưng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của phản ứng quá mẫn và liên hệ bác sĩ để có các biện pháp xử trí thích hợp.

Phản ứng bong rộp nặng

Trường hợp da bị bong rộp nặng như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc đã được báo cáo sau khi dùng levofloxacin. Bệnh nhân cần hỏi ý kiến bác sĩ nếu như tiếp tục điều trị hoặc xuất hiện các phản ứng trên da hoặc niêm mạc.

Rối loạn đường huyết

Cũng như các quinolone khác, rối loạn đường huyết, bao gồm tăng đường huyết và hạ đường huyết, đã được báo cáo ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị đồng thời với một thuốc hạ đường huyết dạng uống (như glibenclamide) hoặc insulin. Ở những bệnh nhân này, nên theo dõi cẩn thận nồng độ glucose trong máu.

Ngăn ngừa sự nhạy cảm với ánh sáng

Mặc dù sự nhạy cảm với ánh sáng rất hiếm khi xảy ra khi dùng levofloxacin, bệnh nhân nên tránh tiếp xúc với ánh nắng gắt hoặc tia tử ngoại nhân tạo (như đèn tử ngoại, nhà tắm nắng) trong quá trình điều trị và 48 giờ sau khi điều trị để ngăn ngừa sự nhạy cảm với ánh sáng.

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K

Tăng thời gian đông máu (PT/INR) và/hoặc thời gian chảy máu, đã được báo cáo trên bệnh nhân được điều trị bằng levofloxacin phối hợp với thuốc đối kháng vitamin K (ví dụ warfarin). Do đó, cần theo dõi các xét nghiệm đông máu trên bệnh nhân dùng đồng thời levofloxacin với thuốc đối kháng vitamin K.

Rối loạn tâm thần

Đã có các báo cáo về phản ứng rối loạn tâm thần ở bệnh nhân dùng quinolone, kể cả levofloxacin. Rất hiếm trường hợp những rối loạn tâm thần này dẫn đến bệnh nhân có thể có ý định tự tử và các hành vi gây nguy hiểm cho bản thân, đôi khi sau khi sử dụng liều đơn levofloxacin. Trong trường hợp bệnh nhân có những dấu hiệu trên, cần ngưng thuốc và có các biện pháp xử trí thích hợp. Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân tâm thần hoặc có tiền sử tâm thần.

Rối loạn tim mạch

Kéo dài khoảng QT

Thận trọng khi sử dụng các fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, ở những bệnh nhân có nguy cơ bị kéo dài khoảng QT như:

- Hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh.
- Sử dụng đồng thời với các loại thuốc được biết là kéo dài khoảng QT (như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, macrolide, thuốc chống loạn thần).
- Mất cân bằng điện giải không điều chỉnh được (như hạ kali huyết, hạ magesi huyết).
- Bệnh nhân cao tuổi và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với thuốc gây kéo dài khoảng QT. Do đó, thận trọng khi sử dụng fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin cho những bệnh nhân này.
- Bệnh tim (như suy tim, nhồi máu cơ tim, chậm nhịp tim).

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Các trường hợp viêm đa dây thần kinh cảm giác và vận động dẫn đến dị cảm, giảm cảm giác, rối loạn cảm giác, suy nhược được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fluoroquinolone. Hỏi ý kiến bác sĩ nếu bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh lý thần kinh như đau, rát, ngứa ran, tê, hoặc suy nhược để ngăn sự tiến triển của các triệu chứng đến tình trạng không hồi phục được.

Rối loạn gan - mật

Các trường hợp hoại tử gan đến suy gan đe dọa tính mạng đã được báo cáo với levofloxacin, chủ yếu ở những bệnh nhân có bệnh nền nặng, như nhiễm trùng huyết. Bệnh nhân nên ngưng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ nếu có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan tiến triển như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa hoặc trướng bụng.

Đợt cấp của bệnh nhược cơ

Fluoroquinolone, bao gồm cả levofloxacin có tác dụng ức chế thần kinh cơ và có thể làm trầm trọng

thêm tình trạng yếu cơ ở bệnh nhân bị nhược cơ. Đã có báo cáo tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, bao gồm tử vong và cần hỗ trợ hô hấp, có liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolone ở bệnh nhân nhược cơ. Khuyến cáo không sử dụng levofloxacin ở bệnh nhân có tiền sử bị nhược cơ.

Rối loạn thị giác

Nếu bệnh nhân nhìn mờ hay có triệu chứng khác về mắt nên thông báo ngay cho bác sỹ.

Bội nhiễm

Sử dụng levofloxacin, nhất là khi dùng kéo dài, có thể làm cho các vi sinh vật kháng thuốc phát triển. Nếu xảy ra bội nhiễm trong khi điều trị, nên áp dụng các biện pháp thích hợp.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm

Levofloxacin có thể gây phản ứng dương tính giả khi làm xét nghiệm tìm dẫn chất opiate trong nước tiểu. Levofloxacin có thể ức chế sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis*, nên có thể gây phản ứng âm tính giả trong chuẩn đoán vi khuẩn lao.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai

Có rất ít dữ liệu về việc dùng levofloxacin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp của thuốc tương ứng với độc tính trên hệ sinh sản. Tuy nhiên, chưa có các dữ liệu trên người, đồng thời, các dữ liệu thực nghiệm cho thấy nguy cơ tổn thương do fluoroquinolone gây ra trên sụn chịu trọng lượng của các cơ quan đang phát triển, do đó, không dùng levofloxacin cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú

Không chỉ định dùng levofloxacin cho phụ nữ cho con bú. Chưa có đủ thông tin về sự thải trừ levofloxacin vào sữa mẹ, tuy nhiên các fluoroquinolone khác thải trừ vào sữa mẹ. Chưa có các dữ liệu trên người, đồng thời, các dữ liệu thực nghiệm cho thấy nguy cơ tổn thương do fluoroquinolone gây ra trên sụn chịu trọng lượng của các cơ quan đang phát triển, do đó, không dùng levofloxacin cho phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Levofloxacin không gây suy giảm khả năng sinh sản hay hoạt động sinh sản trên chuột.

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

Một số tác dụng không mong muốn (như hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ) có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác thuốc:

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên levofloxacin

Muối sắt, các thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, didanosine

Sự hấp thu levofloxacin bị giảm đáng kể khi dùng đồng thời levofloxacin với các thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, didanosine (chỉ những dạng thuốc của didanosine có hệ đệm chứa nhôm hoặc magnesi). Dùng đồng thời fluoroquinolone với multi-vitamin chứa kẽm có thể làm giảm hấp thu fluoroquinolone dạng uống. Khuyến cáo không nên dùng các chế phẩm chứa cation hóa trị hai hoặc ba như muối sắt, muối kẽm, thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, didanosine (chỉ những dạng thuốc của didanosine có hệ đệm chứa nhôm hoặc magnesi) 2 tiếng trước hoặc sau khi uống levofloxacin.

Muối calci ảnh hưởng rất ít đến sự hấp thu qua đường uống của levofloxacin.

Sucrafate

Sinh khả dụng của levofloxacin bị giảm đáng kể khi dùng đồng thời với sucralfate. Nếu bệnh nhân phải dùng cả levofloxacin và sucralfate, tốt nhất nên uống sucralfate 2 tiếng sau khi uống levofloxacin.

Theophylline, fenbufen, các thuốc kháng viêm không steroid tương tự

Không có tương tác dược động học nào xảy ra giữa theophylline và levofloxacin trong nghiên cứu lâm sàng. Tuy nhiên, việc giảm ngưỡng co giật ở não có thể xảy ra khi dùng đồng thời quinolone với theophylline, thuốc kháng viêm không steroid hoặc các thuốc làm giảm ngưỡng co giật khác.

Khi dùng chung với fenbufen, nồng độ levofloxacin tăng khoảng 13% so với khi dùng levofloxacin đơn độc.

Probenecid và cimetidine

Probenecid và cimetidine ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên sự thải trừ của levofloxacin. Độ thanh

thải qua thận của levofloxacin giảm 24% do cimetidine và 34% do probenecid. Điều này là do cả hai loại thuốc có khả năng ngăn chặn sự thải trừ levofloxacin qua ống thận. Tuy nhiên, ở các liều thử nghiệm trong nghiên cứu này, sự khác biệt dược động học có ý nghĩa thống kê dường như không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời levofloxacin với các thuốc có ảnh hưởng đến sự thải trừ ở ống thận như probenecid và cimetidine, đặc biệt là ở những bệnh nhân suy thận.

Thông tin liên quan khác

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy dược động học của levofloxacin không bị ảnh hưởng ở mức độ có biểu hiện lâm sàng khi dùng cùng với các thuốc sau: calcium carbonate, digoxin, glibenclamide, ranitidine.

Ảnh hưởng của levofloxacin lên các thuốc khác

Ciclosporin

Thời gian bán thải của ciclosporin tăng 33% khi dùng đồng thời với levofloxacin.

Thuốc đối kháng vitamin K

Tăng thời gian đông máu (PT/INR) và/hoặc thời gian chảy máu có thể ở mức độ nghiêm trọng đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng levofloxacin cùng với thuốc đối kháng vitamin K (như warfarin). Do đó, cần theo dõi các xét nghiệm đông máu trên bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K.

Thuốc kéo dài khoảng QT

Thận trọng khi sử dụng fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, ở những bệnh nhân đang dùng thuốc kéo dài khoảng QT như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, macrolide, thuốc chống loạn thần.

Các thông tin liên quan khác

Trong một nghiên cứu tương tác dược động học, levofloxacin không ảnh hưởng đến dược động học của theophylline (cơ chất thăm dò của CYP1A2), cho thấy rằng levofloxacin không ức chế CYP1A2.

Các tương tác khác

Thức ăn

Không có tương tác biểu hiện trên lâm sàng giữa levofloxacin với thức ăn. Do đó, có thể dùng levofloxacin cùng thức ăn hoặc không.

Để tránh tương tác giữa các thuốc, thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ về những thuốc đang sử dụng.

Tương kỵ thuốc: Không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

- Tâm thần: mất ngủ.
- Hệ thần kinh: nhức đầu, chóng mặt.
- Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
- Gan mật: tăng men gan (ALT/AST, phosphatase kiềm, GGT).

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

- Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: nhiễm nấm bao gồm nhiễm nấm *Candida*, các chủng kháng thuốc.
- Máu: tăng bạch cầu ái toan và giảm bạch cầu.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn.
- Tâm thần: lo âu, lú lẫn, căng thẳng.
- Hệ thần kinh: ngủ gà, run, loạn vị giác.
- Thính giác: chóng mặt.
- Hô hấp, ngực và trung thất: khó thở.
- Tiêu hóa: đau bụng, khó tiêu, đầy hơi, táo bón.
- Gan mật: tăng bilirubin huyết.
- Da và tổ chức dưới da: phát ban, ngứa, mề đay, tăng tiết mồ hôi.
- Cơ xương khớp: đau khớp, đau cơ.
- Thận và tiết niệu: tăng creatinine huyết.
- Toàn thân: suy nhược.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$

- Máu: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.
- Miễn dịch: phù mạch, phản ứng quá mẫn.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường.
- Tâm thần: loạn thần (như ảo giác, hoang tưởng), trầm cảm, kích động, giấc mơ bất thường, ác mộng.
- Thần kinh: dị cảm, co giật.
- Thị giác: rối loạn thị giác như nhìn mờ.
- Thính giác: ù tai.
- Tim: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.
- Mạch máu: hạ huyết áp.
- Cơ xương khớp: rối loạn gân bao gồm viêm gân (viêm gân Achilles); yếu cơ, có thể đặc biệt nghiêm trọng ở bệnh nhân bị bệnh nhược cơ.
- Thận và tiết niệu: suy thận cấp (ví dụ do viêm thận kẽ).
- Toàn thân: sốt.

Tàn suất chưa biết

- Máu và hệ bạch huyết: giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu tan huyết, mất bạch cầu hạt.
- Miễn dịch: sốc phản vệ.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng đường huyết, hôn mê do hạ đường huyết.
- Tâm thần: rối loạn tâm thần với hành vi tự gây nguy hiểm bao gồm cả ý định tự tử và tự tử.
- Thần kinh: bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên, bệnh lý thần kinh vận động ngoại biên, rối loạn khứu giác bao gồm mất khứu giác, rối loạn vận động, rối loạn ngoại tháp, rối loạn vị giác, ngất, tăng áp lực nội sọ lạnh tính.
- Thị giác: mất thị lực tạm thời.
- Thính giác: mất thính giác, suy giảm thính giác.
- Tim: nhịp nhanh thất, có thể dẫn đến ngừng tim, loạn nhịp thất và xoắn đỉnh (xảy ra ở người có yếu tố nguy cơ bị kéo dài khoảng QT), khoảng QT kéo dài trên diện tâm đồ.
- Hô hấp, ngực và trung thất: co thắt phế quản, viêm phổi dị ứng.
- Tiêu hóa: viêm tụy, tiêu chảy – xuất huyết mà trong trường hợp rất hiếm gặp có thể là triệu chứng của viêm ruột, viêm đại tràng giả mạc.
- Gan mật: vàng da và tổn thương gan nặng, bao gồm suy gan cấp tính dẫn đến tử vong, chủ yếu ở bệnh nhân có bệnh nặng từ trước, viêm gan.
- Da và tổ chức dưới da: hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, viêm mạch máu quá mẫn, viêm miệng.
- Cơ xương khớp: tiêu cơ vân, đứt gân (gân Achilles), đứt dây chằng, rách cơ, viêm khớp.
- Toàn thân: đau (đau lưng, ngực, tứ chi).

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng phụ không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều

Theo các nghiên cứu độc tính được thực hiện trên động vật hoặc các nghiên cứu dược lý lâm sàng được thực hiện với liều vượt quá liều điều trị, hầu hết các dấu hiệu quan trọng nhất được báo cáo sau khi dùng quá liều cấp levofloxacin là các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương như lú lẫn, chóng mặt, suy giảm ý thức và các cơn co giật, tăng khoảng QT cũng như các phản ứng trên đường tiêu hóa như buồn nôn và loét niêm mạc.

Các tác động trên hệ thần kinh trung ương bao gồm trạng thái lú lẫn, co giật, ảo giác, run đã được báo cáo sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều, cần điều trị triệu chứng. Cần theo dõi diện tâm đồ vì khả năng kéo dài khoảng QT. Có thể sử dụng thuốc kháng acid để bảo vệ niêm mạc dạ dày. Thẩm phân máu bao gồm thẩm phân phúc mạc và thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD) không có hiệu quả trong việc loại bỏ levofloxacin ra khỏi cơ thể. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm quinolone (phân nhóm fluoroquinolone).

Mã ATC: J01MA12.

Levofloxacin là kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolone tổng hợp và là S (-) enantiomer của được chất ofloxacin nguyên là hỗn hợp racemic của các đồng phân quang học.

Cơ chế tác dụng

Là một thuốc kháng sinh nhóm fluoroquinolone, levofloxacin tác động trên phức hợp DNA-DNA-gyrase và topoisomerase IV.

Mối quan hệ được động học/được lực học

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

Cơ chế đề kháng

Đề kháng levofloxacin diễn ra từng bước thông qua sự đột biến vị trí đích của cả topoisomerase loại II, DNA gyrase và topoisomerase IV. Các cơ chế đề kháng khác như rào cản thẩm thấu (thường gặp ở *Pseudomonas aeruginosa*) và cơ chế bơm thải trừ cũng ảnh hưởng đến tính nhạy cảm của levofloxacin.

Kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolone khác đã được báo cáo. Do cơ chế tác dụng, thường không có kháng chéo giữa levofloxacin với các kháng sinh khác.

Ngưỡng nhạy cảm

EUCAST khuyến cáo các ngưỡng MIC cho levofloxacin, để tách các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm trung bình và tách các chủng nhạy cảm trung bình từ các chủng đề kháng.

Ngưỡng MIC trên lâm sàng theo EUCAST của levofloxacin:

Vi khuẩn	Nhạy cảm	Đề kháng
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³		
Ngưỡng nhạy cảm không liên quan đến loài ⁴	≤ 1 mg/l	>2 mg/l

1. Ngưỡng nhạy cảm của levofloxacin liên quan đến liều điều trị cao.
2. Sự đề kháng fluoroquinolone ở mức thấp (MIC của ciprofloxacin là 0,12 – 0,5 mg/l) có thể xảy ra, nhưng không có bằng chứng cho thấy sự đề kháng này quan trọng trên lâm sàng trong nhiễm khuẩn đường hô hấp do *H. influenzae*.
3. Các chủng có giá trị MIC cao hơn ngưỡng nhạy cảm rất hiếm hoặc chưa có báo cáo. Việc xác định và kiểm tra tính nhạy cảm của kháng sinh trên bất kỳ chủng phân lập nào phải lặp đi lặp lại và nếu kết quả được xác định, chủng phân lập phải được gửi đến phòng thí nghiệm tham khảo. Cho đến khi có bằng chứng về đáp ứng lâm sàng của chủng phân lập có MIC cao hơn ngưỡng đề kháng hiện tại mới được báo cáo là chủng đề kháng.
4. Ngưỡng nhạy cảm áp dụng cho một liều uống 500 mg x 1 lần đến 500 mg x 2 lần và một liều tiêm tĩnh mạch 500 mg x 1 lần đến 500 mg x 2 lần.

Tỷ lệ kháng thuốc thay đổi theo địa lý và thời gian đối với các loài đã chọn, và thông tin kháng thuốc tại địa phương là cần thiết, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Trường hợp cần thiết, nên hỏi ý kiến chuyên gia khi mà tỷ lệ kháng thuốc này ở địa phương đã tới mức mà việc sử dụng nó đối với nhiễm khuẩn của một số loài không đảm bảo hiệu quả.

Các chủng thường nhạy cảm

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* nhạy cảm methicillin, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* nhóm C và G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Peptostreptococcus*.

Khác:

Chlamydophila pneumoniae, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella*

pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum.

Các chủng phát sinh đề kháng có thể trở thành vấn đề dịch tễ học

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* kháng methicillin, *Staphylococcus spp.* âm tính coagulase.

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *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.*

Các chủng thường đề kháng

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Enterococcus faecium.*

S.aureus kháng methicillin rất có khả năng đồng kháng với các fluoroquinolone.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Levofloxacin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi uống với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 1 – 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 99 – 100%.

Thức ăn ít ảnh hưởng đến sự hấp thu levofloxacin.

Trạng thái ổn định đạt được trong vòng 48 giờ sau khi dùng 500 mg x 1 – 2 lần/ngày.

Phân bố

Khoảng 30 – 40% levofloxacin gắn kết với protein huyết thanh.

Thể tích phân bố trung bình của levofloxacin khoảng 100 lít sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại 500 mg, cho thấy levofloxacin phân bố khắp các mô cơ thể.

Sự thâm nhập của thuốc vào các mô và dịch cơ thể

Levofloxacin có thể thâm nhập vào niêm mạc phế quản, dịch niêm mạc biểu mô, đại thực bào phế nang, mô phổi, da (dịch phòng rộp), mô tuyến tiền liệt và nước tiểu. Tuy nhiên, levofloxacin thâm nhập kém vào dịch não tủy.

Chuyển hóa sinh học

Levofloxacin rất ít được chuyển hóa, các chất chuyển hóa là desmethyl-levofloxacin và levofloxacin N-oxide. Các chất chuyển hóa này chiếm ít hơn 5% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu. Levofloxacin ổn định về mặt hóa học lập thể và không bị chuyển hóa đảo ngược quang học.

Thải trừ

Sau khi uống và tiêm tĩnh mạch levofloxacin, thuốc thải trừ ra khỏi huyết tương tương đối chậm ($t_{1/2}$: 6 – 8 giờ). Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận (> 85% liều dùng).

Độ thanh thải khả kiến trung bình của levofloxacin sau khi dùng liều đơn 500 mg là 175 +/- 29,2 ml/phút.

Không có sự khác biệt về dược động học của levofloxacin khi tiêm tĩnh mạch và uống, do đó, cả 2 cách dùng này có thể thay thế cho nhau.

Tính tuyến tính

Levofloxacin tuân theo dược động học tuyến tính trong khoảng liều 50 – 1000 mg.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của levofloxacin bị ảnh hưởng khi suy thận. Ở bệnh nhân suy thận, sự thải trừ qua thận và độ thanh thải thận giảm, thời gian bán thải tăng theo bảng dưới đây:

Dược động học của bệnh nhân suy thận khi uống liều đơn 500 mg levofloxacin:

Cl_{cr} (ml/phút)	< 20	20 – 49	50 – 80
Cl_R (ml/phút)	13	26	57
$T_{1/2}$ (giờ)	35	27	9

Bệnh nhân cao tuổi

Không có sự khác biệt đáng kể về dược động học giữa bệnh nhân trẻ tuổi và bệnh nhân cao tuổi, trừ trường hợp có sự khác nhau về độ thanh thải creatinine.

Giới tính

Giới tính không ảnh hưởng đến dược động học của levofloxacin.

Qui cách đóng gói:

- Vi 5 viên. Hộp 1 vi.
- Vi 5 viên. Hộp 2 vi.

– Viên 10 viên. Hộp 3 viên.

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

Điều kiện bảo quản:

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

Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc hết hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng: ĐĐVN.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Công Ty Cổ Phần Hóa - Dược Phẩm Mekophar

Số 297/5, Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Tp. Hồ Chí Minh.



Ngày 05 tháng 09 năm 2023

Giám Đốc Chất Lượng

DS. Trần Trung Ngôn

