

Box of 3 blisters x 10 tablets

BORAFLOX Tab.
Levofloxacin 500 mg

Manufactured by
Arlico
KOREA ARILCO PHARM. CO., LTD.
21 Hangeo-Dong, Gwangju-si, Korea
010-9950-1111

Composition: Each film-coated tablet contains:
Levofloxacin 500 mg

Indication, Administration, Contraindication and other information:
Refer to the package leaflet enclosed.

Storage conditions:
Store in a tight container, at a dry & cool place protected from sunlight, below 30°C.

Shelf-life: 36 months from the mfg. date

Specifications: In-House

SDK/ Visa No.
LSX/ Batch No.
NSX/ Mfg. Date
HSD/ Exp. Date

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 20/8/2019

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE PACKAGE LEAFLET CAREFULLY BEFORE USE**

R Thuốc bán theo đơn

Hộp 3 vỉ x 10 viên

BORAFLOX Tab.
Levofloxacin 500 mg


 New skin care
Arlico
 KOREA ARILICO PHARM., CO., LTD.
 27, Jangjeon 2-gil, Gwangju-si, Gwangju-do, 500-700, Korea
 Chongju-Si, Chungcheong-do, 330-000, Korea



Thành phần: Mỗi viên nén bao phim có chứa
Levofloxacin 500 mg

Chỉ định, Cách dùng, Chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ HDSD thuốc kèm theo

Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng trực tiếp dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn: TCSS

Xuất xứ: Hàn Quốc

DNNK:

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

BORAFLOX ^{Tab}

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

BORAFLOX Tab

Levofloxacin 500 mg

Khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

Thành phần – hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Levofloxacin (dưới dạng Levofloxacin hemihydrat 512,3 mg) 500 mg

Thành phần tá dược: Lactose hydrate, corn starch, carboxymethylcellulose calcium, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, polyethylene glycol 6000, titanium oxide, camauba wax.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Viên nén bao phim, hình chữ nhật trơn, màu trắng.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Chỉ định:

Thuốc được dùng ở người lớn để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn sau đây:

- *Viêm phổi mắc phải cộng đồng.*
- *Nhiễm khuẩn ở da và mô mềm có biến chứng.*
- *Viêm thận-bể thận và nhiễm khuẩn đường tiểu có biến chứng.*
- *Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do nhiễm khuẩn.*
- *Bệnh than: dự phòng sau phơi nhiễm và điều trị.*
- *Nhiễm khuẩn đường tiểu không biến chứng* (viêm bàng quang không biến chứng). Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng) 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.
- *Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính.* Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng) 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.
- *Viêm xoang cấp do nhiễm khuẩn.* Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng) 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.

Thuốc cũng có thể được sử dụng để hoàn thành một liệu trình điều trị ở bệnh nhân đã cho thấy sự cải thiện sau khi điều trị ban đầu với levofloxacin theo đường tĩnh mạch.

Cần tham khảo các hướng dẫn chính thức về việc sử dụng hợp lý thuốc kháng khuẩn.

Liều lượng và cách dùng:

Uống levofloxacin 1 hoặc 2 lần mỗi ngày. Liều dùng phụ thuộc vào loại và mức độ nghiêm trọng của tình trạng nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh.

Thuốc cũng có thể được sử dụng để hoàn thành một liệu trình điều trị ở bệnh nhân đã cho thấy sự cải thiện sau khi điều trị ban đầu với levofloxacin theo đường tĩnh mạch. Qua xem xét sinh khả dụng của dạng tiêm và dạng uống, có thể sử dụng cùng mức liều dùng.

Liều lượng:

Liều lượng levofloxacin được khuyến cáo như sau:

Liều dùng cho người lớn có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin > 50 mL/phút):

Chỉ định	Liều lượng mỗi ngày (tùy theo mức độ nghiêm trọng)	Thời gian điều trị (tùy theo mức độ nghiêm trọng)
Viêm phổi mắc phải cộng đồng	500 mg x 1 hoặc 2 lần/ngày	7 - 14 ngày
Viêm thận-bể thận	500 mg x 1 lần/ngày	7 - 10 ngày
Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa biến chứng	500 mg x 1 lần/ngày	7 - 14 ngày
Viêm tuyến tiền liệt mãn tính do nhiễm khuẩn	500 mg x 1 lần/ngày	28 ngày
Nhiễm khuẩn da và mô mềm	500 mg x 1 hoặc 2 lần/ngày	7 - 14 ngày
Bệnh than	500 mg x 1 lần/ngày	8 tuần
Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa không biến chứng (Viêm bàng quang không có biến chứng)	250 mg x 1 lần/ngày	3 ngày
Đợt cấp của viêm phế quản mãn tính	500 mg x 1 lần/ngày	7 - 10 ngày
Viêm xoang cấp do nhiễm khuẩn	500 mg x 1 lần/ngày	10 - 14 ngày

Đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin ≤ 50 mL/phút): Cần hiệu chỉnh liều:

Độ thanh thải creatinin	Liều lượng		
	250 mg/24 giờ	500 mg/24 giờ	500 mg/12 giờ
	Liều khởi đầu: 250 mg	Liều khởi đầu: 500 mg	Liều khởi đầu: 500 mg
50 - 20 mL/phút	Sau đó: 125 mg/24 giờ	Sau đó: 250 mg/24 giờ	Sau đó: 250 mg/12 giờ
19 - 10 mL/phút	Sau đó: 125 mg/48 giờ	Sau đó: 125 mg/24 giờ	Sau đó: 125 mg/12 giờ
≤ 10 mL/phút (bao gồm cả chạy thận nhân tạo và CAPD) ¹	Sau đó: 125 mg/48 giờ	Sau đó: 125 mg/24 giờ	Sau đó: 125 mg/24 giờ

¹ Không có liên hệ bổ sung được yêu cầu sau khi thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD).

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan:

Không cần thiết phải hiệu chỉnh liều vì lượng levofloxacin được chuyển hóa rất thấp và được thải trừ chủ yếu qua thận.

3 + 100

Bệnh nhân cao tuổi:

Không cần thiết phải hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi trừ khi có sự suy giảm chức năng thận.

Đối với trẻ em:

Chống chỉ định cho trẻ em hoặc thanh thiếu niên trong giai đoạn phát triển.

Cách dùng:

Thuốc nên được uống với một lượng nước vừa đủ mà không nghiền hoặc nhai viên thuốc. Có thể dùng trong bữa ăn hoặc giữa các bữa ăn. Cần uống thuốc ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi sử dụng muối sắt, muối kẽm, các thuốc kháng acid có chứa magne si hoặc nhôm, didanosin (chỉ những thuốc có chứa didanosin có thành phần chất đệm pH có chứa nhôm hoặc magne si) hoặc sau khi sử dụng sucralfat vì có thể làm giảm hấp thu levofloxacin.

Chống chỉ định:

Mẫn cảm với levofloxacin, các kháng sinh nhóm fluoroquinolon khác hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân động kinh.

Bệnh nhân có tiền sử bệnh gần liên quan đến sử dụng kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Trẻ em hoặc thanh thiếu niên trong giai đoạn phát triển.

Phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng không hồi phục và gây tàn tật, bao gồm viêm gân, đứt gân, bệnh lý thần kinh ngoại vi và các tác dụng bất lợi trên thần kinh trung ương.
- Các kháng sinh nhóm fluoroquinolon có liên quan đến các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng gây tàn tật và không hồi phục trên các hệ cơ quan khác nhau của cơ thể. Các phản ứng này có thể xuất hiện đồng thời trên cùng bệnh nhân. Các phản ứng có hại thường được ghi nhận gồm viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau cơ, bệnh lý thần kinh ngoại vi và các tác dụng bất lợi trên hệ thống thần kinh trung ương (áo 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 sử dụng thuốc. Bệnh nhân ở bất kỳ tuổi nào hoặc không có yếu tố nguy cơ tồn tại từ trước đều có thể gặp những phản ứng có hại trên.

- Ngừng sử dụng thuốc ngay khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của bất kỳ phản ứng có hại nghiêm trọng nào. Thêm vào đó, tránh sử dụng các kháng sinh nhóm fluoroquinolon cho các bệnh nhân đã từng gặp các phản ứng nghiêm trọng liên quan đến fluoroquinolon.

Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA) thường cũng có khả năng kháng fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin. Vì vậy levofloxacin không được khuyến cáo để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn được xác định hoặc nghi ngờ do MRSA trừ khi kết quả xét nghiệm đã xác nhận tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với levofloxacin (và các tác nhân kháng khuẩn thường được dùng để điều trị nhiễm MRSA đã được đánh giá là không phù hợp).

Có thể sử dụng levofloxacin trong điều trị viêm xoang cấp do nhiễm khuẩn và trong đợt cấp của viêm phế quản mạn tính khi các trường hợp nhiễm khuẩn này được chẩn đoán chính xác.

Escherichia coli là một tác nhân thường gặp trong bệnh nhiễm khuẩn. Khả năng đề kháng của *Escherichia coli* đối với fluoroquinolon thay đổi nhiều. Bác sĩ cần xem xét tình trạng đề kháng kháng sinh của *Escherichia coli* để cân nhắc lựa chọn thuốc.

Bệnh than: Việc sử dụng levofloxacin ở người dựa trên dữ liệu về tính nhạy cảm *in vitro* của *Bacillus anthracis*, trên dữ liệu thí nghiệm ở động vật trong khi dữ liệu ở người còn hạn chế. Bác sĩ điều trị cần phải tham khảo các hướng dẫn chính thức của quốc gia và/hoặc quốc tế về việc điều trị bệnh than.

Viêm gân và đứt gân: Viêm gân hiếm có thể xảy ra, thường ảnh hưởng đến gân Achilles và có thể dẫn đến đứt gân. Viêm gân và đứt gân, đôi khi hai bên, có thể xảy ra trong 48 giờ đầu tiên của đợt điều trị bằng levofloxacin và đã có báo cáo trường hợp xảy ra vài tháng sau khi ngưng điều trị. Nguy cơ viêm gân và đứt gân tăng ở người cao tuổi (>60), ở người dùng liều 1000 mg mỗi ngày và ở bệnh nhân đang dùng corticoid. Hơn nữa, cần thận trọng khi fluoroquinolon được chỉ định cho bệnh nhân được ghép tạng, những đối tượng này có nguy cơ cao bị viêm gân. Liều dùng phải được điều chỉnh ở người già tùy theo độ thanh thải creatinin. Cần theo dõi sát nhóm bệnh nhân này nếu chỉ định levofloxacin. Tất cả bệnh nhân nên hỏi ý kiến bác sĩ để kiểm tra có bị viêm gân hay không. Nếu nghi ngờ có tình trạng này, phải ngưng điều trị bằng levofloxacin ngay lập tức và tiến hành các biện pháp can thiệp trên gân bị ảnh hưởng.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile*: Tiêu chảy, đặc biệt nếu nghiêm trọng, dai dẳng, và/hoặc có máu, trong hoặc sau khi điều trị bằng levofloxacin (ngay cả khi xảy ra vài tuần sau điều trị), có thể là triệu chứng của tiêu chảy do *Clostridium difficile*. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* có thể xảy ra từ mức độ nhẹ đến đe dọa tính mạng, biến chứng nghiêm trọng nhất là viêm đại tràng giả mạc. Vì vậy, cần xem xét những bệnh nhân bị tiêu chảy nặng trong hoặc sau khi điều trị bằng levofloxacin. Nếu nghi ngờ hoặc có xác định tiêu chảy do *Clostridium difficile*, phải ngưng điều trị bằng levofloxacin ngay lập tức và có các biện pháp xử trí thích hợp. Các thuốc làm giảm nhu động ruột bị chống chỉ định trong trường hợp này.

Bệnh nhân dễ lên cơn co giật: Quinolon có thể làm giảm ngưỡng co giật và có thể gây co giật. Cũng như các quinolone khác, levofloxacin bị chống chỉ định cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh động kinh, thật sự thận trọng ở những bệnh nhân dễ lên cơn co giật hoặc điều trị đồng thời với các thuốc có tác dụng gây giảm ngưỡng co giật ở não (theophyllin). Ngưng điều trị khi xảy ra co giật.

Bệnh nhân thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase: Bệnh nhân bị thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase có thể hay bị phản ứng tan máu khi điều trị bằng kháng sinh quinolon. Vì vậy, những bệnh nhân này cần được theo dõi tan máu có thể có khi dùng levofloxacin.

Bệnh nhân suy thận: Vì levofloxacin chủ yếu được đào thải qua thận, cần hiệu chỉnh liều lượng levofloxacin phù hợp cho bệnh nhân suy thận.

Phản ứng quá mẫn: Levofloxacin có thể gây ra phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, có thể gây tử vong (như phù mạch, sốc phản vệ), đôi khi ngay sau liều ban đầu. Bệnh nhân phải ngưng điều trị ngay lập tức và thông báo cho bác sĩ để có các biện pháp can thiệp kịp thời.

Phản ứng nổi hồng mào trên da nghiêm trọng: Hội chứng Stevens – Johnson hay hoại tử thượng bì nhiễm độc đã được báo cáo khi sử dụng levofloxacin. Bệnh nhân cần được thông tin về tầm quan trọng của việc liên hệ ngay lập tức với bác sĩ trước khi tiếp tục điều trị nếu phát hiện có các phản ứng trên da, niêm mạc.

Rối loạn đường huyết: Tăng đường huyết và hạ đường huyết có thể xảy ra do tất cả kháng sinh quinolon đối với bệnh nhân đái tháo đường được điều trị đồng thời bằng thuốc uống hạ đường huyết (như glibenclamid) hoặc bằng insulin. Một số trường hợp hôn mê do hạ đường huyết đã được báo cáo. Cần theo dõi chặt chẽ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

Tăng nhạy cảm với ánh sáng: Bệnh nhân không nên tiếp xúc với ánh sáng mặt trời mạnh hoặc tia UV nhân tạo trong và 48 giờ sau điều trị để tránh bị tăng nhạy cảm với ánh sáng.

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K: Việc kết hợp levofloxacin với một thuốc đối kháng vitamin K (như warfarin) có khả năng làm tăng thời gian đông máu, nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi, xét nghiệm đông máu trên bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc này.

Phản ứng loạn thần: Một số trường hợp hiếm gặp, bệnh nhân có suy nghĩ tự tử và hành vi tự gây nguy hiểm, đôi khi chỉ sau một liều duy nhất levofloxacin. Trong trường hợp bệnh nhân có những biểu hiện này, phải ngưng dùng thuốc và có các biện pháp xử trí thích hợp. Thận trọng sử dụng levofloxacin ở những bệnh nhân loạn thần hoặc có tiền sử bệnh tâm thần.

Kéo dài khoảng QT: Thận trọng khi sử dụng fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin, ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ làm kéo dài khoảng QT như:

- Hội chứng QT kéo dài bẩm sinh,
- Sử dụng đồng thời các thuốc được biết là kéo dài khoảng QT (như thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, macrolid, thuốc chống loạn thần),
- Mất cân bằng điện giải không được điều chỉnh (như hạ kali máu, hạ magnesi máu),
- Bệnh lý về tim (như suy tim, nhồi máu cơ tim, chậm nhịp tim).

Người cao tuổi và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn đối với các thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng kháng sinh nhóm fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin ở những đối tượng này.

Bệnh lý thần kinh ngoại vi: Một số trường hợp có bệnh lý thần kinh ngoại vi cảm giác và cảm giác-vận động đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin. Bệnh có thể tiến triển nhanh. Cần phải ngưng dùng levofloxacin nếu bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh lý thần kinh để ngăn ngừa sự tiến triển đến tổn thương không hồi phục được.

Rối loạn gan mật: Một số trường hợp hoại tử gan dẫn đến suy gan có thể đe dọa tính mạng, có liên quan đến levofloxacin, chủ yếu ở bệnh nhân có bệnh lý thực thể nghiêm trọng, như nhiễm trùng huyết. Bệnh nhân cần được thông tin để ngưng điều trị và liên hệ với bác sĩ, khi phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của tổn thương gan như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa hoặc đau bụng.

Diễn tiến xấu của bệnh nhược cơ: Kháng sinh nhóm fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin, có tác dụng ức chế thần kinh cơ và có thể làm nghiêm trọng thêm tình trạng của bệnh nhân bị nhược cơ. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, nghiêm trọng là tử vong và cần đến thở máy,

được báo cáo từ khi lưu hành các kháng sinh nhóm fluoroquinolon có liên quan đến việc sử dụng các thuốc này ở người bị nhược cơ. Tránh dùng levofloxacin ở bệnh nhân có tiền sử bị nhược cơ.

Rối loạn thị giác: Nếu bệnh nhân có rối loạn thị lực hoặc bất kỳ triệu chứng khác thường trên mắt, cần tham vấn ngay ý kiến bác sĩ.

Nhiễm khuẩn thứ phát: Việc sử dụng levofloxacin, đặc biệt là khi dùng kéo dài, có thể tạo điều kiện thuận lợi để các chủng vi khuẩn không nhạy cảm phát triển. Nếu có một nhiễm khuẩn thứ phát xảy ra trong khi điều trị, cần có những biện pháp xử trí thích hợp.

Ảnh hưởng đến kết quả các xét nghiệm: Ở bệnh nhân được điều trị bằng levofloxacin, thử nghiệm thuốc phiện trong nước tiểu có thể cho kết quả dương tính giả. Khi cần thiết có thể dùng một phương pháp xét nghiệm đặc hiệu hơn để xác định sự hiện diện của opioid. Levofloxacin có thể ức chế sự tăng trưởng của *Mycobacterium tuberculosis* và vì vậy có thể cho kết quả âm tính giả trong chẩn đoán vi khuẩn học tìm bệnh lao.

Tá dược:

Thuốc có chứa lactose nên thận trọng khi dùng bệnh nhân có rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai:

Chống chỉ định với phụ nữ mang thai. Dữ liệu của việc sử dụng levofloxacin còn hạn chế ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, có nguy cơ thiệt hại do fluoroquinolon cho sụn và các cơ quan trong giai đoạn phát triển nên levofloxacin không được dùng cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú:

Chống chỉ định với phụ nữ cho con bú. Chưa có đầy đủ thông tin về sự bài tiết của levofloxacin qua sữa mẹ nhưng các fluoroquinolone khác được bài tiết qua sữa mẹ. Nếu không có dữ liệu trên người và các dữ liệu thực nghiệm về nguy cơ của các fluoroquinolon liên quan đến sụn và các cơ quan trong giai đoạn phát triển thì không được dùng levofloxacin cho phụ nữ cho con bú.

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

Một số tác dụng không mong muốn như ù tai/chóng mắt, buồn ngủ và rối loạn thị giác, có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân, và vì vậy có thể là một nguy cơ trong những tình huống quan trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với levofloxacin

Muối sắt, muối kẽm, các thuốc kháng acid có chứa magnesi hoặc nhôm, didanosin

Sự hấp thu của levofloxacin giảm đáng kể khi dùng chung với muối sắt hoặc các thuốc kháng acid có chứa magnesi hoặc nhôm, hoặc didanosin (chỉ những thuốc có chứa didanosin có thành phần chất đệm pH có chứa nhôm hoặc magnesi). Việc sử dụng fluoroquinolon đồng thời với multivitamin có chứa kẽm có thể làm giảm sự hấp thu của fluoroquinolon khi uống. Khuyến cáo dùng các chế phẩm có chứa cation hóa trị 2 hoặc 3, như muối sắt, muối kẽm, các thuốc kháng acid có chứa magnesi hoặc nhôm, didanosin (chỉ những thuốc có chứa didanosin có thành phần

chất đệm pH có chứa nhôm hoặc magesi) cách xa nhau ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi uống levofloxacin. Các muối calci có tác động rất nhỏ đến sự hấp thu của levofloxacin khi uống.

Sucralfat

Sinh khả dụng của levofloxacin giảm đáng kể khi dùng chung với sucralfat. Trường hợp bệnh nhân cần được chỉ định cả hai thuốc, nên uống sucralfat 2 giờ sau khi dùng levofloxacin.

Theophyllin, fenbufen hay các thuốc chống viêm không steroid khác (NSAID)

Hiện chưa có một tương tác thuốc về dược động học của levofloxacin với theophyllin được tìm thấy trong nghiên cứu lâm sàng. Tuy nhiên, ngưỡng co giật có thể bị hạ thấp đáng kể khi dùng chung kháng sinh quinolon với theophyllin, NSAID hay các thuốc khác có tác dụng làm hạ ngưỡng co giật. Nồng độ levofloxacin cao hơn xấp xỉ 13% khi dùng chung với fenbufen so với khi dùng riêng lẻ.

Probenecid và cimetidin

Nên thận trọng khi dùng chung levofloxacin với những thuốc ảnh hưởng sự bài tiết ở ống thận như probenecid và cimetidin, đặc biệt là trên bệnh nhân suy thận.

Probenecid và cimetidin có tác dụng có ý nghĩa thống kê đối với sự đào thải của levofloxacin. Độ thanh thải của levofloxacin tại thận giảm lần lượt là 24% và 34% khi có sự hiện diện của cimetidin và probenecid. Điều này được cho là do cả hai hoạt chất này có khả năng ngăn cản sự bài tiết levofloxacin qua ống thận. Tuy nhiên, ở mức liều được thí nghiệm, những khác biệt có ý nghĩa thống kê về thông số dược động học có lẽ không có ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng.

Cần thận trọng khi dùng chung với các thuốc có ảnh hưởng đến sự bài tiết qua ống thận, như probenecid và cimetidin, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

Các thông tin khác

Các nghiên cứu dược lý học lâm sàng đã cho thấy dược động học của levofloxacin không bị ảnh hưởng có ý nghĩa về phương diện lâm sàng khi thuốc được dùng chung với các thuốc sau: calci carbonat, digoxin, glibenclamid, ranitidin.

Ảnh hưởng của levofloxacin đối với các thuốc khác

Ciclosporin

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

Thuốc đối kháng vitamin K

Thời gian đông máu và/hoặc nguy cơ gây chảy máu tăng, có thể nghiêm trọng, đã được ghi nhận trên bệnh nhân được điều trị bằng levofloxacin phối hợp với các thuốc đối kháng vitamin K (như warfarin). Vì vậy, cần theo dõi ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng vitamin K bằng các xét nghiệm đông máu.

Thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT

Cũng như fluoroquinolon khác, nên thận trọng sử dụng levofloxacin ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc được biết là có tác dụng kéo dài khoảng QT (như thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, macrolid, thuốc chống loạn thần).

Các thông tin khác: Trong một nghiên cứu tương tác dược động học, levofloxacin không ảnh hưởng đến dược động học của theophyllin (một cơ chất của CYP1A2), điều này cho thấy levofloxacin không phải là một chất ức chế CYP1A2.



Các dạng tương tác khác

Thức ăn: Không có sự tương tác có ý nghĩa với thức ăn.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Thông tin được cho dưới đây có cơ sở là dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng trên hơn 8.300 bệnh nhân và kinh nghiệm sử dụng sau khi được cấp phép lưu hành.

Các tác dụng không mong muốn được phân loại dựa trên tần suất, được quy ước như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa xác định (không thể ước tính trên dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại cơ quan bị ảnh hưởng	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Chưa xác định (không thể ước tính trên dữ liệu có sẵn)
Nhiễm trùng		Nhiễm nấm, trong đó có nhiễm nấm do <i>Candida</i> Đề kháng thuốc		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Giảm bạch cầu Giảm bạch cầu ái toan	Giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu trung tính	Giảm tế bào máu toàn phần (gồm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu) Giảm bạch cầu hạt Thiếu máu do tan máu
Rối loạn hệ miễn dịch			Phù mạch Quá mẫn	Sốc phản vệ ^a Sốc giả phản vệ ^a
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn	Hạ đường huyết, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường	Tăng đường huyết Hôn mê do hạ đường huyết
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Lo âu Lú lẫn Bồn chồn	Phản ứng loạn thần (như ảo giác, hoang tưởng paranoia) Trầm cảm Kích động Giấc mơ bất thường Ác mộng	Rối loạn loạn thần kèm các hành vi tự gây nguy hiểm, nhất là mang ý định tự tử hoặc tìm cách tự tử
Rối loạn trên thần kinh	Đau đầu Cảm giác chông mặt	Buồn ngủ Run Rối loạn vị giác	Cơ giật Dị cảm	Bệnh lý thần kinh ngoại vi ảnh hưởng cảm giác Bệnh lý thần kinh ngoại vi ảnh hưởng cảm giác-vận động Rối loạn khứu giác, trong đó có trường hợp mất khứu giác Rối loạn vận động Rối loạn ngoại tháp Mất vị giác

Phân loại cơ quan bị ảnh hưởng	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Chưa xác định (không thể ước tính trên dữ liệu có sẵn)
				Mất ý thức Tăng áp lực nội sọ lành tính
Rối loạn thị giác			Rối loạn thị giác như nhìn mờ	Mất thị giác tạm thời, viêm màng bồ đào
Rối loạn trên tai và mê đạo		Chóng mặt	Ù tai	Mất thính giác Thay đổi thính giác
Rối loạn trên tim			Nhịp tim nhanh Đánh trống ngực	Nhanh nhịp thất có thể dẫn đến ngừng tim Rối loạn nhịp thất và xoắn đỉnh (chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ làm kéo dài khoảng QT), kéo dài khoảng QT đã xác định trên điện tâm đồ
Rối loạn hệ mạch			Hạ huyết áp	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Khó thở		Có thể phế quản Bệnh phổi do dị ứng
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy Nôn Buồn nôn	Đau bụng Khó tiêu Đầy hơi Táo bón		Tiêu chảy - có chảy máu, một số trường hợp hiếm có thể là chỉ dấu của viêm ruột, nhất là viêm ruột kết giả mạc Viêm tụy
Rối loạn gan mật	Tăng enzym gan (ALAT (GPT)/ASAT (GOT), alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase)	Tăng bilirubin máu		Vàng da, vàng mắt và tổn thương gan nghiêm trọng, trong đó có trường hợp tử vong do suy gan cấp, chủ yếu ở bệnh nhân đang mắc các bệnh nặng) Viêm gan
Rối loạn trên da và tổ chức dưới da ^b		Phản ban da Ngứa Mấy da Tăng tiết mồ hôi		Hoại tử thượng bì nhiễm độc Hội chứng Stevens-Johnson Hong ban đa dạng Tăng nhạy cảm ánh sáng Viêm mạch máu nhỏ do miễn cảm Viêm miệng
Rối loạn trên cơ xương và mô liên kết		Đau khớp Đau cơ	Bệnh lý về gân, đặc biệt là viêm gân (gân Achilles) Yếu cơ, có thể đặc biệt nghiêm trọng ở bệnh nhân mắc bệnh nhược cơ	Tiêu cơ vân Đứt gân (gân Achilles) Đứt dây chằng Rách cơ Viêm khớp
Rối loạn thận và đường niệu		Tăng creatinin huyết	Suy thận cấp (như, do viêm thận kẽ)	

Phân loại cơ quan bị ảnh hưởng	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Chưa xác định (không thể ước tính trên dữ liệu có sẵn)
Rối loạn toàn thân		Nhược cơ	Sốt	Đau (đặc biệt ở lưng, ngực và tay chân)

a Phản ứng phản vệ và giả phản vệ đôi khi có thể xảy ra ngay liều dùng đầu tiên

b Phản ứng trên da-niêm mạc đôi khi có thể xảy ra ngay liều dùng đầu tiên

Các tác dụng không mong muốn khác đặc biệt có thể do fluoroquinolon gây ra con cấp ở bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphyria.

Quá liều và xử trí:

Quá liều

Dựa trên các nghiên cứu độc tính trên động vật hay các nghiên cứu dược lý lâm sàng với liều trên ngưỡng điều trị, các dấu hiệu quang trọng nhất được dự đoán là những rối loạn thần kinh trung ương như lú lẫn, chóng mặt, rối loạn nhận thức và co giật, kéo dài khoảng QT, cũng như những rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và trợt niêm mạc.

Có báo cáo về những tác dụng của thuốc trên hệ thần kinh trung ương như lú lẫn, co giật, ảo giác và run tứ chi khi thuốc được lưu hành.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều, cần tiến hành điều trị triệu chứng. Phải theo dõi điện tâm đồ vì có thể có hiện tượng kéo dài khoảng QT. Các thuốc kháng acid có thể dùng để bảo vệ niêm mạc dạ dày. Thăm phân máu, đặc biệt là thăm phân phúc mạc và 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 tác dụng dược lý: Kháng sinh nhóm quinolon, fluoroquinolon

Mã ATC: J01MA12

Levofloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm fluoroquinolon và là một đồng phân quang học tả truyền S (-) của hoạt chất ofloxacin tồn tại dạng racemic.

Cơ chế tác dụng: Levofloxacin tác động trên phức hợp ADN-enzym ADN gyrase và trên topoisomerase IV.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học:

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

Cơ chế đề kháng thuốc:

Sự đề kháng levofloxacin thu được theo từng giai đoạn liên tiếp bằng cách biến đổi tại đích tác động của hai loại topoisomerase tuýp II, ADN gyrase và topoisomerase IV. Các cơ chế đề kháng khác như thay đổi tính thấm của màng tế bào (thường gặp ở *Pseudomonas aeruginosa*) và bơm đẩy ngược có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với levofloxacin.

Đề kháng chéo giữa levofloxacin và các kháng sinh nhóm fluoroquinolon cũng được ghi nhận. Do cơ chế tác dụng đặc trưng, không tồn tại sự đề kháng chéo giữa levofloxacin với các kháng sinh thuộc nhóm khác.

13

13

Nồng độ tối hạn:

Nồng độ tối hạn theo khuyến cáo của EUCAST đối với levofloxacin, phân biệt các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm trung gian, và các chủng nhạy cảm trung gian với các chủng đề kháng thuốc được cho trong bảng dưới đây (mg/L).

Nồng độ tối hạn theo khuyến cáo của EUCAST đối với levofloxacin (phiên bản 2.0, 01/01/2012)

Tác nhân gây bệnh	Nhạy cảm (S)	Đề kháng (R)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 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>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁴	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
Nồng độ tối hạn không liên quan đến chủng vi khuẩn ⁴	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L

1. Nồng độ tối hạn được xác định đối với levofloxacin tương ứng với liều cao.
 2. Có thể có đề kháng ở mức độ thấp đối với fluoroquinolon (MIC đối với ciprofloxacin là 0,12 đến 0,5 mg/L), nhưng chưa có bằng chứng cho thấy sự đề kháng này có ý nghĩa quan trọng trong các trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp do *H. influenzae*.
 3. Các chủng vi khuẩn có MIC cao hơn nồng độ tối hạn S rất hiếm gặp hay chưa từng được báo. Các phương pháp định danh và xác định độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng cá biệt này phải được tiến hành lặp lại và nếu kết quả được xác nhận, chúng phải được gửi đến các phòng xét nghiệm tham chiếu. Chúng phải được xem như là đề kháng cho đến khi có xác nhận về việc đáp ứng lâm sàng đối với các chủng cá biệt được định danh với một MIC lớn hơn nồng độ tối hạn R hiện tại.
 4. Nồng độ tối hạn tương ứng với liều uống hay liều tiêm tĩnh mạch ở mức 500 mg x 1 đến 500 mg x 2.

Tỷ lệ đề kháng thuốc thay đổi tùy theo địa lý và thời gian đối với một số chủng vi khuẩn. Thông tin về tỷ lệ đề kháng thuốc ở địa phương, đặc biệt để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng, là hữu ích. Nếu cần thiết, nên tham khảo ý kiến của chuyên gia đặc biệt khi lợi ích của thuốc trong điều trị một số trường hợp nhiễm khuẩn nhất định có thể chưa rõ ràng do mức độ đề kháng thuốc tại địa phương.

Các chủng vi khuẩn thường nhạy cảm

- Vi khuẩn hiếu khí gram dương

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus nhạy cảm meticillin

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus, nhóm C và G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

- Vi khuẩn hiếu khí gram âm

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
▪ Vi khuẩn kỵ khí
<i>Peptostreptococcus</i>
▪ Các vi khuẩn khác
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>Chlamydomphila psittaci</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<u>Các chủng vi khuẩn có thể nhạy cảm (Để kháng thu được > 10%)</u>
▪ Vi khuẩn hiếu khí gram dương
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> kháng meticillin
<i>Staphylococcus spp</i> âm tính với coagulase
▪ Vi khuẩn hiếu khí gram âm
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
▪ Vi khuẩn kỵ khí
<i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Các chủng dễ kháng tự nhiên</u>
▪ Vi khuẩn hiếu khí gram dương
<i>Enterococcus faecium</i>

S. aureus kháng meticillin (RMSA) thường cũng đề kháng với các kháng sinh nhóm fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Levofloxacin sau khi uống được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn với nồng độ đỉnh trong huyết tương được đạt được trong vòng 1-2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối vào



khoảng 99-100%. Thức ăn ít ảnh hưởng đến sự hấp thu của levofloxacin. Trạng thái ổn định đạt được trong vòng 48 giờ với chế độ liều 500 mg một hoặc hai lần mỗi ngày.

Phân bố: Khoảng 30 - 40% levofloxacin gắn kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố trung bình của levofloxacin vào khoảng 100 L sau khi dùng liều 500 mg duy nhất và lặp lại, điều này cho thấy thuốc phân bố rộng vào các mô của cơ thể.

Khả năng thâm nhập vào các mô và dịch cơ thể: Người ta chứng minh rằng levofloxacin thâm nhập vào được niêm mạc phế quản, biểu mô, đại thực bào tại phế nang, mô phổi, da (trong dịch không bào), mô tuyến tiền liệt và nước tiểu. Ngược lại, levofloxacin thâm nhập kém vào dịch não tủy.

Chuyển hóa: Levofloxacin bị chuyển hóa ở một mức độ rất nhỏ, các chất chuyển hóa thu được là desmethyl-levofloxacin và levofloxacin N-oxid. Các chất chuyển hóa này chiếm < 5% liều lượng đã dùng và được bài tiết trong nước tiểu. Levofloxacin ổn định về mặt đồng phân hóa học và không phải chịu sự nghịch đảo đồng phân quang học.

Thải trừ: Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, levofloxacin được thải trừ tương đối chậm khỏi huyết tương với thời gian bán thải khoảng 6-8 giờ. Sự bài tiết chủ yếu diễn ra ở thận (> 85% liều lượng đã dùng).

Độ thanh thải toàn phần biểu kiến trung bình của levofloxacin sau một liều 500 mg duy nhất là $175 \pm 29,2$ mL/phút.

Không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của levofloxacin sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, điều này cho thấy sử dụng thuốc đường uống và tiêm tĩnh mạch có thể thay thế cho nhau.

Tính tuyến tính

Levofloxacin có đặc trưng dược động học tuyến tính trong khoảng liều từ 50 đến 1000 mg.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của levofloxacin thay đổi trong trường hợp suy thận. Khi chức năng thận giảm, sự đào thải và độ thanh thải tại thận giảm và thời gian bán thải tăng như trong bảng dưới đây:

Thông số dược động ở bệnh nhân suy thận sau khi uống liều 500 mg duy nhất:

Cl _{cr} [mL/phút]	<20	20-49	50-80
Cl _R [mL/phút]	13	26	57
t _{1/2} [giờ]	35	27	9

Người cao tuổi

Không có sự khác biệt đáng kể giữa dược động học của levofloxacin ở người trẻ tuổi và người cao tuổi, ngoại trừ những khác biệt liên quan đến độ thanh thải creatinin.

Giới tính

Một nghiên cứu tiền hành riêng trên nam và nữ đã cho thấy những khác biệt, từ nhỏ đến thứ yếu, theo giới tính đối với dược động học của levofloxacin. Không có bằng chứng nào cho thấy những khác biệt theo giới tính có ý nghĩa nhất định trong lâm sàng.

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.



Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Nhà sản xuất:

KOREA ARLICO PHARM CO., LTD.

21, Yongso 2-gil, Gwanghyewon-myeon, Jincheon-gun, Chungcheongbuk-do – Hàn Quốc.

Số đăng ký:

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh

