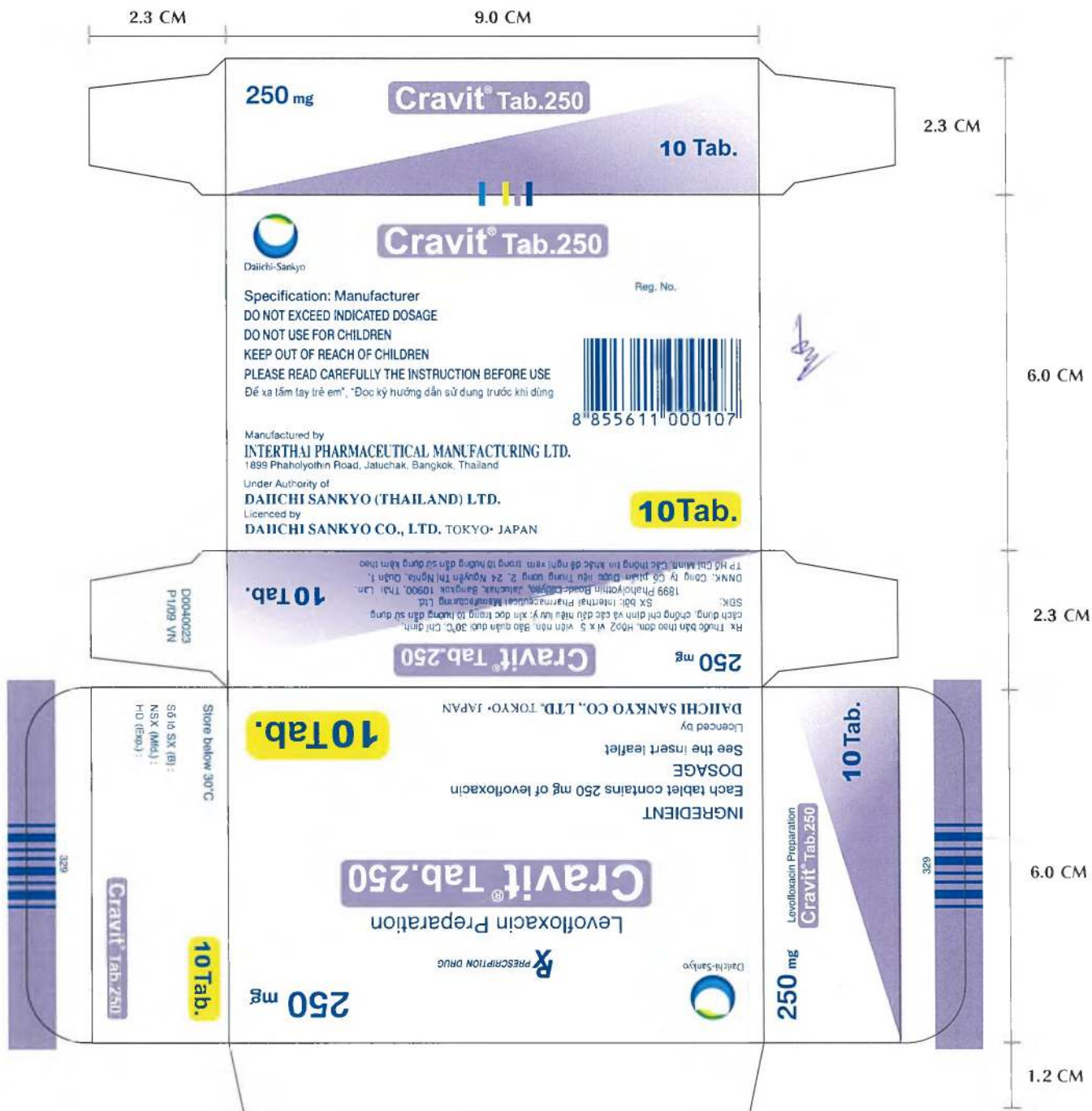


213/84 g bs

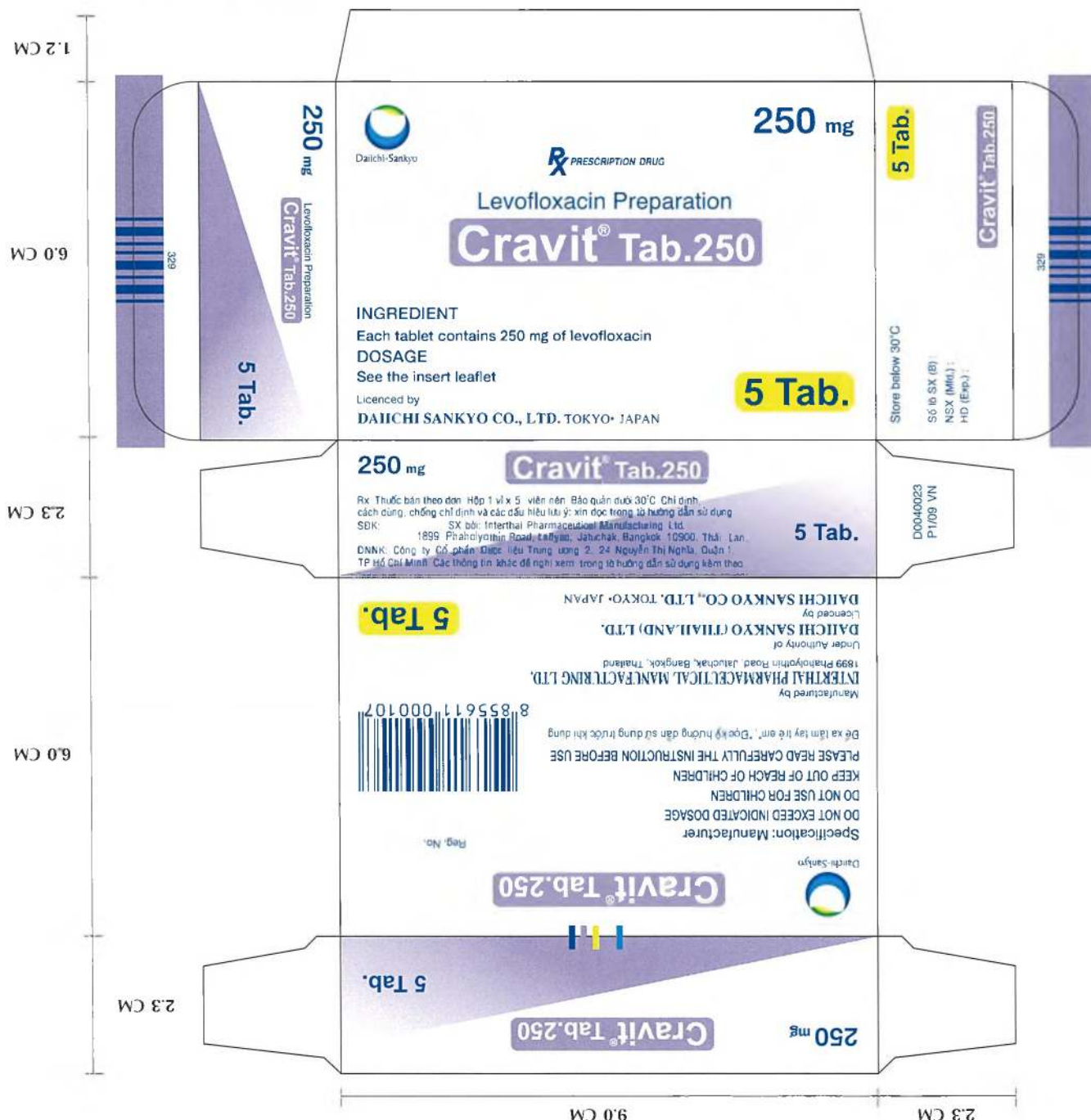
CỤC QUẢN LÝ THUỐC  
ĐÃ CHẤM DUYỆT

Lần Chấm: 27 / 12 / 2013

# Cravit TAB 250 : Artwork of outer carton (Box 2x5's)



Technical Director  
Sachanee Sethasavadee  
Interthal Pharmaceutical Manufacturing Ltd



CRAVIT TAB 250 : Artwork of outer carton (Box 1x5's)

213/8465

**Thuốc kháng khuẩn uống có phổ rộng**

**Viên nén Cravit<sup>®</sup> (250mg và 500mg)**  
**(Levofloxacin)**

Cravit là thuốc kháng khuẩn quinolone loại uống có phổ tác dụng rộng, chứa levofloxacin, hoạt tính dưới dạng quang học đồng phân (-S) của ofloxacin racemat, được tổng hợp tại Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd. Cravit có hoạt tính kháng khuẩn rộng và có hiệu lực chống các vi khuẩn Gram dương như *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm các chủng kháng penicillin), *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, và các vi khuẩn Gram âm như *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Enterobacter cloacae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* và các vi sinh vật khác như *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Cravit được chuyển nhanh vào mỗi mô và có nồng độ cao tại đó nhưng không tích lũy và phần lớn được thải qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa.

Cravit có hiệu lực lâm sàng trên nhiễm khuẩn đường hô hấp, đường tiết niệu-sinh dục, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da.

**THÀNH PHẦN**

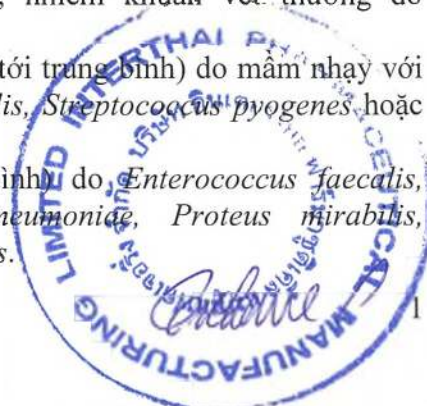
Viên nén Cravit 250 và viên nén Cravit 500 màu trắng-vàng nhạt tới trắng-đỏ nhạt, hình thun, hai mặt lồi, bao phim, mỗi viên nén chứa 250mg và 500mg levofloxacin.

Tá dược: Methylhydroxypropylcellulose, Crospovidone, Cellulose vi tinh thể, natri stearyl fumarate, Macrogol 8000, Titanium dioxide E 171, Talc, Oxid sắt đỏ E 172, Oxid sắt vàng E 172.

**CHỈ ĐỊNH**

Viên nén Cravit dùng cho người lớn ( $\geq 16$  tuổi), điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ, trung bình và nghiêm trọng do các chủng nhạy của các vi sinh vật trong các điều kiện ghi sau đây:

- Viêm xoang cấp** do *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.
- Đợt kịch phát cấp tính của viêm phế quản mạn tính** do *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.
- Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng** do *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm chủng kháng penicillin), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, hoặc *Mycoplasma pneumoniae*.
- Viêm phổi mắc ở bệnh viện** do mầm nhạy cảm với methicillin, như *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* hoặc *Streptococcus pneumoniae*. Khi lâm sàng đòi hỏi, có thể dùng điều trị hỗ trợ. Nếu *Pseudomonas aeruginosa* được coi là đúng và được chứng minh là khuẩn gây bệnh, thì nên phối hợp levofloxacin với một beta-lactam chống *Pseudomonas*.
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng** (từ nhẹ tới trung bình) bao gồm áp-xe, viêm mô tế bào, đinh nhọt, chốc lở, viêm mủ da, nhiễm khuẩn vết thương do *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*.
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng** (từ nhẹ tới trung bình) do mầm nhạy với methicillin như *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, hoặc *Proteus mirabilis*.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu** (từ nhẹ tới trung bình) do *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* hoặc *Staphylococcus saprophyticus*.



8. Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* hoặc *Staphylococcus epidermidis*.

9. Viêm thận-bể thận (từ nhẹ tới trung bình) do *Escherichia coli*.

10. Điều trị theo kinh nghiệm bệnh viêm phổi mắc phải ở cộng đồng thường gây ra do các vi sinh vật nhạy cảm với levofloxacin.

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

**Để điều trị viêm phổi mắc phải ở cộng đồng:** uống mỗi ngày một lần 500mg hoặc 750mg levofloxacin.

**Bệnh nhân có chức năng thận bình thường:**

| Nhiễm khuẩn                                    | Liều đơn (mg) | Tần số      | Thời gian dùng (ngày) | Liều mỗi ngày (mg) |
|------------------------------------------------|---------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| Viêm xoang cấp tính                            | 500           | từng 24 giờ | 10-14 ngày            | 500                |
| Đợt kịch phát của viêm phế quản mạn            | 500           | từng 24 giờ | 7 ngày                | 500                |
| Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng                 | 500           | từng 24 giờ | 7-14 ngày             | 500                |
| Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng                 | 750           | từng 24 giờ | 5 ngày                | 750                |
| Viêm phổi mắc phải ở bệnh viện                 | 750           | từng 24 giờ | 7-14 ngày             | 750                |
| Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng | 500           | từng 24 giờ | 7-10 ngày             | 500                |
| Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng    | 750           | từng 24 giờ | 7-14 ngày             | 750                |
| Viêm tuyến tiền liệt mạn do nhiễm khuẩn        | 500           | từng 24 giờ | 28 ngày               | 500                |
| Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng      | 250           | từng 24 giờ | 10 ngày               | 250                |
| Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng   | 250           | từng 24 giờ | 3 ngày                | 250                |
| Viêm bể thận-thận                              | 250           | từng 24 giờ | 10 ngày               | 250                |

**Bệnh nhân suy chức năng thận:**

| Tình trạng thận                                                                                                                                        | Liều khởi đầu        | Liều tiếp theo     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Viêm xoang cấp/ Đợt kịch phát của viêm phế quản mạn tính/ Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng/ Viêm tuyến tiền liệt mạn do vi khuẩn.</b> |                      |                    |
| CL <sub>CR</sub> từ 50 - 80 mL/phút                                                                                                                    | không cần chỉnh liều |                    |
| CL <sub>CR</sub> từ 20 - 49 mL/phút                                                                                                                    | 500 mg               | 250 mg từng 24 giờ |
| CL <sub>CR</sub> từ 10 - 19 mL/phút                                                                                                                    | 500 mg               | 250 mg từng 48 giờ |
| Lọc máu                                                                                                                                                | 500 mg               | 250 mg từng 48 giờ |
| CAPD                                                                                                                                                   | 500 mg               | 250 mg từng 48 giờ |

**Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng/ Viêm phổi mắc phải ở bệnh viện/ Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.**

| Trạng thái thận                  | Liều đơn (mg)             | Liều mỗi ngày (mg) | Thời gian dùng |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------|----------------|
| Cl <sub>CR</sub> 50 - 80 mL/phút | không cần điều chỉnh liều |                    |                |
| Cl <sub>CR</sub> 20 - 49 mL/phút | 750                       | 750                | từng 48 giờ    |
| Cl <sub>CR</sub> 10 - 19 mL/phút | 750                       | 500                | từng 48 giờ    |
| Thâm tách lọc máu                | 750                       | 500                | từng 48 giờ    |
| CAPD                             | 750                       | 500                | từng 48 giờ    |

**Nhiễm khuẩn phức tạp đường niệu, Viêm thận, bể thận**

|                                                   |                      |                      |  |
|---------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--|
| CL <sub>CR</sub> ≥ 20 mL/phút                     | không cần chỉnh liều |                      |  |
| CL <sub>CR</sub> từ 10 - 19 mL/phút               | 250 mg               | 250 mg từng 48 giờ   |  |
| <b>Nhiễm khuẩn không phức tạp đường tiết niệu</b> |                      | không cần chỉnh liều |  |

CL<sub>CR</sub> : độ thanh lọc creatinin

CAPD: thâm tách màng bụng mạn tính ở người không phải nằm.



Khi chỉ có số liệu về nồng độ creatinin-huyết thanh, có thể dùng công thức sau đây để đánh giá độ thanh lọc creatinin:

$$\text{Nam giới: } CL_{CR}(\text{mL/phút}) = \frac{\text{thể trọng(kg)} \times (140 - \text{tuổi})}{72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/dL)}}$$

Nữ giới:  $0,85 \times$  giá trị tính ở nam giới

Creatinin-huyết thanh cũng có thể tiêu biểu trạng thái của chức năng thận.

**Bệnh nhân suy chức năng gan:** Không cần chỉnh liều, vì levofloxacin không chuyển hóa mạnh qua gan và đường đào thải chủ yếu qua thận.

**Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi, trừ khi phải cân nhắc về chức năng thận.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng levofloxacin cho những bệnh nhân sau:

1. Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với levofloxacin, ofloxacin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
2. Người bị động kinh.
3. Người có tiền sử rối loạn gân do dùng fluoroquinolon.
4. Trẻ em và thiếu niên (dưới 16 tuổi).
5. Người mang thai hoặc phụ nữ nghi ngờ có thai.
6. Thời kỳ cho con bú.

## THẬN TRỌNG

Dùng thận trọng viên nén Cravit cho những bệnh nhân sau đây:

1. Suy chức năng thận
2. Tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời.
3. Có hoặc nghi có rối loạn thần kinh trung ương có thể gây cơn động kinh.
4. Người tiểu đường đang dùng phối hợp với thuốc uống hạ glucose-máu (đặc biệt với sulfonylureas hoặc với các thuốc insulin)
5. Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với kháng sinh nhóm quinolone.
6. Bệnh nhân có bệnh tim nặng như loạn nhịp tim, thiếu máu cơ tim cục bộ (khoảng QT có thể kéo dài) bệnh nhân rối loạn chất điện giải chưa được điều chỉnh (như hạ kali máu, hạ magie máu) và bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III.
7. Bệnh nhân có nhược cơ nặng (các triệu chứng có thể nặng lên).

## CẢNH BÁO

1. Levofloxacin tan hơn các quinolon khác, nên cần giữ vững sự hydrat hóa bệnh nhân cho thích hợp để ngăn ngừa sự tạo nên nước tiểu quá cô đặc.
2. Bệnh thận cấp tính hoặc viêm thận kẽ.
3. Tránh tiếp xúc nhiều với ánh sáng mặt trời. Tuy nhiên, đã thấy độc tính với ánh sáng ở tỉ lệ rất hiếm <0,01%. Cần dùng thuốc nếu thấy có độc tính với ánh sáng (như kích ứng da).
4. Rối loạn đường huyết: Trong giai đoạn giám sát hậu marketing, giảm đường huyết và tăng đường huyết đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng levofloxacin. Các triệu chứng nghiêm trọng như hôn mê giảm đường huyết đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng levofloxacin. Giảm đường huyết có xu hướng phát triển trên bệnh nhân tiểu đường mellitus (đặc biệt trên những bệnh nhân dùng thuốc tiểu đường nhóm sulfonylurea hoặc các chế phẩm insulin), bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân lớn tuổi.
5. Viêm ruột nghiêm trọng phân có máu, như viêm ruột màng giả: Nếu có triệu chứng đau bụng hoặc thường xuyên tiêu chảy, cần dùng ngay điều trị bằng levofloxacin và cổ biện pháp điều trị thích hợp.
6. Globin cơ niệu kịch phát biểu hiện như đau cơ, yếu, tăng CK (EPK) và tăng myoglobin trong huyết tương và nước tiểu... và sau đó là suy giảm chức năng thận cấp.

7. Các rối loạn cơ gân như viêm gân Achile hoặc đứt gân: nếu như quan sát thấy có triệu chứng đau và phù ở khu vực quanh gân thì cần dừng ngay điều trị bằng levofloxacin và cần có biện pháp điều trị thích hợp. Nguy cơ viêm gân và đứt gân tăng trên những bệnh nhân trên 60 tuổi và trên các bệnh nhân điều trị đồng thời với corticoid và các thuốc chống thải ghép.
8. Levofloxacin có thể ức chế sự lớn lên của *Mycobacterium tuberculosis*, vì vậy có thể cho kết quả âm tính giả khi chẩn đoán bệnh lao bằng phương pháp vi sinh.
9. Một số tác dụng ngoại ý (xin xem phần TÁC DỤNG PHỤ) có thể ảnh hưởng xấu tới khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân, do đó nó có thể là nguy cơ gây hại khi các khả năng đó là quan trọng (như lái xe hoặc vận hành máy).
10. Sốc hoặc các phản ứng phản vệ (triệu chứng ban đầu như ban đỏ, rét run, khó thở...)
11. Viêm da hoại tử độc tính (TEN) hoặc các hội chứng da-niêm mạc-mắt (như hội chứng Stevens-Johnson).
12. Co giật.
13. Khoảng QT kéo dài hoặc nhịp nhanh thất (bao gồm cả Torsades de pointes): Trong giai đoạn giám sát hậu marketing, khoảng QT kéo dài đôi khi dẫn tới nhịp nhanh thất bao gồm torsades de pointes được báo cáo trên bệnh nhân dùng levofloxacin. Nguy cơ biến cố này có thể tăng trên bệnh nhân có bệnh tim nặng (như loạn nhịp tim và bệnh cơ tim cục bộ) bệnh nhân giảm kali máu chưa được cân bằng, bệnh nhân dùng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidine sulfate, procainamide hydrochloride) và nhóm III (amiodarone hydrochloride, sotalol hydrochloride) và trên bệnh nhân lớn tuổi.
14. Viêm gan bùng phát, rối loạn chức năng gan hoặc vàng da (triệu chứng ban đầu: buồn nôn, nôn, chán ăn, khó chịu, ngứa...)
15. Giảm toàn bộ huyết cầu, mất bạch cầu hạt (triệu chứng ban đầu như sốt, đau họng, khó chịu...), thiếu máu tan máu có huyết niệu hoặc giảm tiểu cầu.
16. Viêm phổi kẽ hoặc viêm phổi ưa eosine kèm với sốt, ho, khó thở, hình ảnh X-quang ngực bất thường, hoặc ưa eosine...
17. Triệu chứng thần kinh như lẫn, mê sảng, trầm cảm.
18. Viêm mạch mẫn cảm: Nếu các triệu chứng như sốt, đau bụng, đau khớp, ban xuất huyết hoặc phát ban và quan sát thấy có dấu hiệu sinh thiết da của viêm mạch cần dừng điều trị levofloxacin và dùng các biện pháp điều trị thích hợp.
19. Con cấp nhược cơ nặng.
20. Bệnh nhân dùng liều levofloxacin 750mg có thể gặp một số phản ứng phụ như chóng mặt, đau đầu, buồn nôn và nôn với tần suất cao hơn khi dùng liều levofloxacin 500mg.

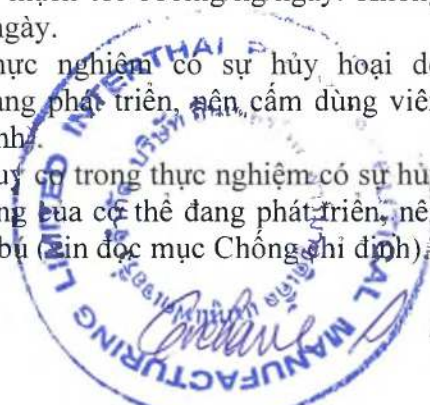
#### **Tác dụng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Các phản ứng thần kinh như hoa mắt/chóng mặt và ngủ gà có thể xuất hiện. Do vậy, bệnh nhân cần được thông báo các phản ứng phụ trên thần kinh có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân, và có thể gây nguy cơ trong những trường hợp mà khả năng tập trung và phản ứng là cực kỳ quan trọng (như các hoạt động trên cao, lái xe hoặc vận hành máy móc)

**Khi mang thai:** Levofloxacin không có ảnh hưởng trên sự sinh sản ở chuột cống, khi uống liều cao 360mg/kg/ngày. Levofloxacin cũng không có độc tính gây quái thai trên chuột cống, khi cho uống với liều cao 810mg/kg/ngày hoặc tiêm tĩnh mạch tới 160mg/kg/ngày. Không thấy độc tính gây quái thai trên thỏ khi cho uống 50mg/kg/ngày.

Do thiếu dữ liệu trên người và do nguy cơ trong thực nghiệm có sự hủy hoại do fluoroquinolon đến sự chịu đựng sức nặng của cơ thể đang phát triển, nên cấm dùng viên Cravit 500 cho người mang thai (xin đọc mục Chống chỉ định).

**Thời kỳ cho con bú:** Do thiếu dữ liệu trên người và do nguy cơ trong thực nghiệm có sự hủy hoại do fluoroquinolon đến các loại sự chịu đựng sức nặng của cơ thể đang phát triển, nên cấm dùng viên Cravit 500 cho người trong thời kỳ cho con bú (xin đọc mục Chống chỉ định).



**Với trẻ em:** Chưa xác định được hiệu lực và độ an toàn của levofloxacin ở trẻ em và thiếu niên dưới tuổi 16. Quinolon, bao gồm levofloxacin, gây bệnh khớp và bệnh xương-sụn ở động vật non ở nhiều loài.

**Với người cao tuổi:** Tính theo độ thanh lọc creatinin, các tính chất dược động học của levofloxacin không có khác nhau giữa người trẻ và người cao tuổi. Tuy nhiên, vì thuốc này thải chủ yếu qua thận, nguy cơ các phản ứng độc do thuốc này ở người suy thận có thể lớn hơn. Cũng vì người cao tuổi dễ có suy chức năng thận, nên cần thận trọng khi chọn liều và có thể có ích để theo dõi chức năng thận.

## TƯƠNG TÁC

- 1. Thuốc kháng acid, sucralfat, cation kim loại, multivitamin:** Trong khi sự tạo phức với các cation hóa trị 2 ít xảy ra với các quinolon khác, thì với Cravit 500 có khác: phối hợp viên nén Cravit 500 với thuốc kháng acid chứa magiê, nhôm hoặc với sucralfat, các cation kim loại như sắt và các chế phẩm multivitamin với kẽm sẽ có tương tác với sự hấp thu của levofloxacin ở ống tiêu hóa, làm cho hàm lượng kháng sinh sẽ thấp đi trong máu so với mong muốn. Do đó, chỉ nên uống các thuốc này 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng levofloxacin.
- 2. Theophyllin, fenbufen hoặc các NSAID:** Trong nghiên cứu lâm sàng, không có tương tác dược động học giữa levofloxacin với theophyllin. Tuy nhiên, có những chỉ định làm kéo dài sự giảm ngưỡng cơn động kinh khi phối hợp quinolon với các thuốc khác cũng làm giảm ngưỡng cơn động kinh (như theophyllin) hoặc với fenbufen hoặc các thuốc chống viêm không steroid tương tự.
- 3. Thuốc chống tiểu đường:** Có gặp rối loạn glucose-máu, bao gồm tăng đường huyết và giảm đường huyết ở bệnh nhân phối hợp quinolon với thuốc chống tiểu đường. Vì vậy, cần theo dõi cẩn thận glucose-máu khi phối hợp như vậy.
- 4. Thuốc chống đông máu (warfarin)**  
Dùng cùng với warfarin đã được báo cáo là làm tăng hiệu quả của warfarin (chuyển hóa warfarin ở gan bị ức chế, hoặc warfarin tự do có thể tăng bằng cách thay thế cạnh tranh vị trí liên kết protein) và do đó kéo dài thời gian prothrombin.
- 5. Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III**  
Levofloxacin dùng thận trọng với bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (như quinidine sulfate hay procainamide hydrochloride) và thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như amiodarone hydrochloride và sotalolol hydrochloride). Khoảng QT có thể bị kéo dài.

## PHẢN ỨNG CÓ HẠI

Các phản ứng phụ sau đây được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng trong giai đoạn hậu marketing. Tỷ lệ được nêu ra dưới đây khi dùng viên nén levofloxacin 500 mg trên tổng số 1930 bệnh nhân của các nghiên cứu lâm sàng pha 3 và pha 4 gộp lại (1582 bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 tiến hành ở Nhật Bản (337 bệnh nhân) và Trung Quốc (1245 bệnh nhân) và 348 bệnh nhân từ thử nghiệm lâm sàng pha 4) hoặc 29.880 bệnh nhân trong nghiên cứu hậu marketing được tiến hành ở Nhật Bản. Nếu tỷ lệ tác dụng phụ khác nhau giữa các nhóm (ví dụ như từ các thử nghiệm lâm sàng gộp hoặc tỷ lệ từ các nghiên cứu hậu marketing), thì tỷ lệ cao hơn sẽ được báo cáo.

Tỷ lệ tần xuất CIOMS sau được sử dụng:

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| Rất thường gặp   | tỷ lệ $\geq 10\%$                |
| Thường gặp       | tỷ lệ $\geq 1\%$ và $< 10\%$     |
| Không thường gặp | tỷ lệ $\geq 0,1\%$ và $< 1\%$    |
| Hiếm gặp         | tỷ lệ $\geq 0,01\%$ và $< 0,1\%$ |
| Rất hiếm         | tỷ lệ $< 0,01\%$                 |

\*: xem phần “Chú ý”



### **Máu và các rối loạn hệ bạch huyết**

Không thường gặp: Thiếu máu.  
Rất hiếm: Giảm tiểu cầu\*  
Tỉ lệ chưa xác định: Giảm toàn bộ huyết cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu có huyết niệu\*

### **Rối loạn hệ thống miễn dịch**

Tỉ lệ chưa xác định: phản ứng mẫn cảm\*

### **Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa**

Không thường gặp: biếng ăn  
Tỉ lệ chưa xác định: hạ đường huyết (có thể có hôn mê do hạ đường huyết)\*, tăng đường huyết\*

### **Các rối loạn tâm thần**

Thường gặp: mất ngủ  
Tỉ lệ chưa xác định: các triệu chứng thần kinh như nhâm lẫn\*, mê sảng\*, trầm cảm\*, ảo giác

### **Các rối loạn hệ thần kinh**

Thường gặp: Chóng mặt, đau đầu  
Không thường gặp: ngủ gà, tê cứng, run, giảm trí tuệ, loạn vị giác  
Hiếm: ý thức giảm sút  
Rất hiếm: co giật\*, mất vị giác  
Tỉ lệ chưa xác định: rối loạn thần kinh ngoại vi, rối loạn ngoại tháp, mất khứu giác, loạn khứu giác.

### **Các rối loạn trên mắt**

Hiếm: nhìn bất thường

### **Các rối loạn tai và tai trong**

Không thường gặp: ù tai  
Tỉ lệ chưa xác định: mất thính giác

### **Các rối loạn tim**

Không thường gặp: đánh trống ngực  
Tỉ lệ chưa xác định: nhịp nhanh thất (bao gồm Torsades de pointes)\*, QT kéo dài\*, nhịp tim nhanh.

### **Các rối loạn mạch**

Rất hiếm: Sốc\*  
Tỉ lệ chưa xác định: Hạ huyết áp

### **Các rối loạn trung thất, ngực, hệ hô hấp**

Không thường gặp: Khô họng,  
Tỉ lệ chưa xác định: Viêm phổi kẽ\*, Viêm phổi ưa eosin\*

### **Các rối loạn hệ tiêu hóa**

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó chịu vùng bụng  
Không thường gặp: Đau vùng bụng, khó tiêu, đầy bụng, táo bón,  
Hiếm: Viêm dạ dày  
Rất hiếm: Viêm lưỡi



Tỉ lệ chưa xác định: Viêm ruột phân có máu, như viêm ruột màng già\*.

#### **Các rối loạn gan mật:**

Không thường gặp: chức năng gan bất thường

Tỉ lệ chưa xác định: viêm gan bùng phát\*, vàng da\*

#### **Các rối loạn da và mô dưới da**

Không thường gặp: ngứa, phát ban

Hiếm: giữ nước, mày đay

Rất hiếm: nhạy cảm với ánh sáng

Tỉ lệ chưa xác định: Viêm da hoại tử độc tính (TEN)\*, hội chứng da-niêm mạc-mắt (Hội chứng Stevens Johnson)\*, viêm mạch mẫn cảm\*

#### **Các rối loạn cơ xương và mô liên kết**

Không thường gặp: đau khớp, đau ở các chi, đau lưng, yếu

Hiếm: các bệnh khớp, đau cơ

Tỉ lệ chưa xác định: Globin cơ niệu kịch phát\*, rối loạn gân như viêm gân Achilles hoặc đứt gân\*, cơn nhược cơ nặng cấp\*, đứt cơ.

#### **Các rối loạn thận và tiết niệu**

Không thường gặp: huyết niệu

Hiếm: đa niệu, thiếu niệu, suy thận cấp\*

Tỉ lệ chưa xác định: viêm thận kẽ, vô niệu, bí tiểu, sỏi, tắc đường niệu

#### **Các rối loạn chung và tại vị trí tiêm**

Không thường gặp: khát, khó chịu vùng ngực, mệt, cảm giác nóng, phù,

Rất hiếm: sốt

Tỉ lệ chưa xác định: đau ngực

#### **Các phát hiện khác**

Thường gặp: AST tăng, ALT tăng, LDH tăng, bạch cầu giảm, bạch cầu ưa eosin tăng,

Không thường gặp: creatinin tăng, protein niệu dương tính, phosphatase kiềm tăng, tăng  $\gamma$ -GTP, bilirubin máu tăng, bạch cầu giảm, bạch cầu trung tính giảm, CPK tăng, có đường niệu, đường huyết giảm, tiểu cầu giảm.

Hiếm: BUN tăng, lượng nước tiểu giảm

Rất hiếm: đường huyết tăng

**Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc**

#### **QUÁ LIỀU**

Theo nghiên cứu độc tính trên động vật, những dấu hiệu quan trọng nhất gặp phải sau khi dùng quá liều viên Cravit 500 hoặc 750mg là các triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương, như lú lẫn, chóng mặt, suy giảm ý thức, cơn co giật, cũng như các phản ứng về tiêu hóa, như buồn nôn và sốt niêm mạc.

Khi có quá liều, cần làm rỗng dạ dày. Uống thuốc kháng acid để bảo vệ niêm mạc dạ dày. Không có thuốc chống độc đặc hiệu. Cần theo dõi bệnh nhân và giữ vững việc bù dịch cho bệnh nhân. Khó kéo levofloxacin ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân lọc máu và thẩm tách màng bụng.



## DƯỢC LỰC HỌC

Levofloxacin là đồng phân L của ofloxacin racemic, là thuốc kháng khuẩn nhóm quinolon. Hoạt tính kháng khuẩn của ofloxacin chủ yếu là do đồng phân L. Đồng phân L mạnh hơn ofloxacin 2 lần.

Cơ chế tác dụng của levofloxacin và của các fluoroquinolon khác là do ức chế topoisomerase IV và DNA gyrase của vi khuẩn (cả 2 enzym này đều là topoisomerase tuýp II), các enzym này cần cho sự nhân đôi, sao chép, sửa chữa và tái kết hợp của DNA.

Levofloxacin có hoạt tính in vitro chống một phổ rộng các khuẩn Gram âm và Gram dương. Levofloxacin thường là diệt khuẩn với các liều bằng hoặc hơi lớn hơn nồng độ ức chế.

Các fluoroquinolon, kể cả levofloxacin, khác với các aminoglycosid, với macrolid và các beta-lactam kể cả các penicillin về cấu trúc hóa học và về cơ chế tác dụng. Vì vậy, fluoroquinolon có thể có hoạt tính chống vi khuẩn đã đề kháng với các nhóm kháng sinh kể trên.

Đề kháng với levofloxacin do đột biến tự phát in vitro hiếm gặp (trong khoảng  $10^{-9}$  tới  $10^{-10}$ ). Mặc dầu có thấy kháng chéo giữa levofloxacin và một số fluoroquinolon khác, nhưng một số vi sinh vật đã kháng với các fluoroquinolon khác có thể vẫn nhạy với levofloxacin.

Levofloxacin chứng tỏ có hoạt tính chống nhiều chủng của các vi sinh vật sau đây, cả in vitro và cả trong nhiễm khuẩn lâm sàng đã được mô tả trong mục Chi định.

**Khuẩn Gram dương ưa khí:** *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm chủng kháng penicillin), *Streptococcus pyogenes*.

**Khuẩn Gram âm ưa khí:** *Enterococcus cloacae*, *E.coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

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

**Những dữ liệu sau đây được chứng minh in vitro, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ:**

**Khuẩn Gram dương ưa khí:** *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* (nhóm C/F), *Streptococcus* (nhóm G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mileri*, *Streptococcus* nhóm viridans.

**Khuẩn Gram âm ưa khí:** *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter (diversus) koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*.

**Khuẩn Gram dương kỵ khí:** *Clostridium perfringens*.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Hấp thu và nồng độ trong huyết thanh

Levofloxacin hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt sau khi uống 1-2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của một viên 500mg khoảng 99%, chứng tỏ sự hấp thu hoàn toàn của levofloxacin.

Dược động học của levofloxacin là tuyến tính và có thể dự đoán sau khi uống một hoặc nhiều liều. Nồng độ đỉnh và đáy trung bình  $\pm$  SD đạt được sau khi uống nhiều liều trong ngày là khoảng  $5,7 \pm 1,4$  và  $0,5 \pm 0,2$  microgam/mL sau các liều 500mg và theo thứ tự là  $8,6 \pm 1,9$  và  $1,1 \pm 0,4$  microgam/mL sau khi dùng các liều 750mg.

### Phân bố

Thể tích phân phối trung bình của levofloxacin thường ở khoảng 74-112 lít sau khi uống các liều đơn và nhiều liều 500mg chứng tỏ thuốc được phân bố rộng khắp trong các mô của cơ thể. Levofloxacin đạt mức đỉnh ở mô da và dịch phòng dộp da ở người khỏe mạnh sau khi uống khoảng 3 giờ. Tỷ số sinh thiết mô da/AUC huyết tương/khoảng bằng 2, còn tỷ số dịch phòng dộp da/AUC huyết tương là khoảng bằng 1 sau khi cho người khỏe mạnh uống mỗi ngày một lần 750mg và 500mg levofloxacin và uống nhiều ngày. Levofloxacin cũng thâm tốt

vào mô phổi. Các nồng độ ở mô phổi thường gấp 2-5 lần nồng độ trong huyết tương và đạt khoảng 2,4 - 11,3 microgam/gam qua thời gian 24 giờ sau khi uống liều đơn 500mg.

In vitro, qua các nồng độ levofloxacin huyết thanh/huyết tương ở mức lâm sàng (1-10 microgam/mL), levofloxacin gắn khoảng 24-38% vào protein huyết thanh của mọi loài động vật nghiên cứu, được xác định qua phương pháp thẩm tách cân bằng. Levofloxacin chủ yếu gắn vào albumin huyết thanh người. Sự gắn của levofloxacin vào protein-huyết thanh không phụ thuộc vào nồng độ của thuốc.

**Chuyển hóa:** Levofloxacin ổn định dưới dạng hóa lập thể ở trong huyết tương và nước tiểu và không chuyển hóa để chuyển dạng đồng phân D-ofloxacin. Levofloxacin chuyển hóa yếu ở người và đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi. Sau khi uống, khoảng 87% của liều dùng được tìm thấy nguyên vẹn trong nước tiểu 48 giờ, còn <4% liều được tìm thấy trong phân 72 giờ. Dưới 5% của liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa desmethyl và N-oxyl, là những chất chuyển hóa tìm thấy ở người và ít có tác dụng dược lý.

**Thải trừ:** Levofloxacin thải mạnh qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương khoảng 6-8 giờ sau khi uống một hoặc nhiều liều. Độ thanh lọc trung bình của cơ thể và độ thanh lọc qua thận khoảng 144 - 226mL/phút và 96-142mL/phút. Tỷ lệ độ thanh lọc qua thận dư thừa của lọc qua cầu thận chứng tỏ có đào thải tích cực của levofloxacin qua ống thận kèm vào cơ chế lọc qua cầu thận. Phối hợp với cimetidine hoặc probenecid làm giảm khoảng 24% hoặc 35% độ thanh lọc của levofloxacin qua thận, chứng minh là đào thải của levofloxacin còn xảy ra ở ống lượn gần. Ở người uống levofloxacin, không tìm thấy tinh thể levofloxacin trong các mẫu nước tiểu thu thập được.

## MÔ TẢ

### Mô tả sản phẩm:

Viên nén Cravit 250 và viên nén Cravit 500 màu vàng nhạt-trắng tới đỏ nhạt-trắng, hình thuẫn, hai mặt lõm, bao phim, mỗi viên nén chứa 250mg và 500mg levofloxacin.

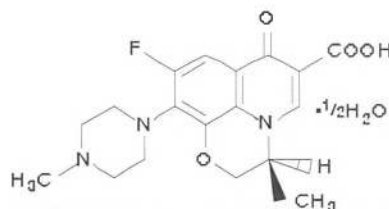
### Tính chất hóa lý của hoạt chất:

Tên không thuộc quyền sở hữu: Levofloxacin

Viết tắt: LVFX

Tên hóa học: (-)-(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de] [1,4] benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

Cấu trúc hóa học:



Công thức phân tử:  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

Phân tử lượng: 370,38

Điểm chảy: 222<sup>0</sup> - 230<sup>0</sup>C (phân hủy)

Mô tả: tinh thể hoặc bột kết tinh, trắng hơi vàng tới trắng vàng, không mùi và vị đắng. Tan dễ trong acid acetic lạnh, khó tan trong nước và methanol, tan một phần trong ethanol, không tan trong ether, nhạy cảm với ánh sáng.

## BẢO QUẢN VÀ THAO TÁC

### Phân loại thuốc

1. Thận trọng: chỉ sử dụng theo toa kê hoặc chỉ dẫn của bác sĩ.
2. Thuốc có mục đích điều trị.

**Bảo quản:** bảo quản dưới 30<sup>0</sup>C

**Hạn dùng:** ghi ở ngoài bao bì.



Cravit viên nén 250mg: hạn dùng 48 tháng kể từ ngày sản xuất.  
Cravit viên nén 500mg: hạn dùng 60 tháng kể từ ngày sản xuất.

### **ĐÓNG GÓI**

Viên nén 250mg, viên nén 500mg.

Hộp 1 vỉ x 5 viên 250mg

Hộp 2 vỉ x 5 viên 250mg

Viên nén 500mg: hộp gồm 5-7-10 viên đóng trong vỉ.

Ngày duyệt lại tờ thông tin: 6.2013

**Thuốc đạt tiêu chuẩn chất lượng nhà sản xuất.**

***Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc"***

***Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ"***

***Nên để thuốc ngoài tầm tay trẻ em."***

**Sản xuất bởi:**

**Interthai Pharmaceutical Manufacturing Ltd.**

1899 Soi Sirisiam Phaholyothin Road, Ladyao, Jatuchak, Bangkok 10900, Thailand.

Tel: 66-2-941-2992 Fax: 66-2-941-1308

Dưới bản quyền của:

**Daiichi Sankyo (Thailand) Ltd., Bangkok, Thailand.**

Giấy phép của:

**Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo, Japan.**

Mọi chi tiết xin liên hệ:

**Daiichi Sankyo (Thailand) Ltd.**

138, 10th Floor, Boonmitr building, Silom Rd., Bangkok, Thailand, 10500

Tel. 66-2-634-3401-6 Fax: 66-2-236-2656



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*

