VD-34507-20

449/167

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 15/06/2020

℞ Prescription medicine

LEVOFLOXACIN 250

Levofloxacin (hemihydrate) 250mg

Herabiopharm®

10 blisters x 10 film-coated tablets

LEVOFLOXACIN 250

Levofloxacin (hemihydrate) 250 mg

Composition: Each film-coated tablet contains
Levofloxacin (hemihydrate) 250 mg
Excipients q.s
Indications/ Dosage and administration/ Contra-indications and other information:
Please read the package insert inside
Storage: In a sealed package, at a dry place and below 30°C
Specifications: USP 41
Dissolusion test 4 used

Manufactured by:
HERA BIOPHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Address: Lot A17, Tu Ha Industrial Zone, Tu Ha Ward, Huong Tra Town, Thua Thien Hue Province, Vietnam.

Keep out of reach of the children \ Read the leaflet carefully before using

SDK/REG. No. : VD-#### ##
Số lô SX/Lot No. : #####
NSX/Mfg. Date : dd/mm/yy
HD/Exp. Date : dd/mm/yy

℞ Thuốc kê đơn

LEVOFLOXACIN 250

Levofloxacin (hemihydrate) 250mg

Herabiopharm®

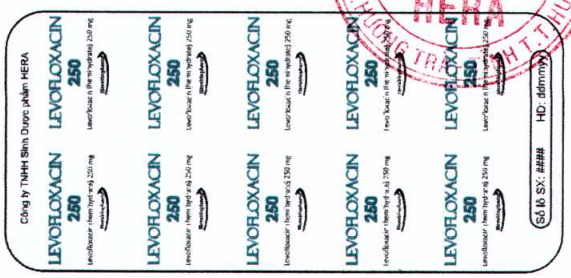
Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa
Levofloxacin (hemihydrate) 250 mg
Tá dược vừa đủ 01 viên
Chỉ định/ Liều dùng/ Cách dùng/ Chống chỉ định và những thông tin khác: Xem kĩ tờ hướng dẫn sử dụng
Bảo quản: Trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C
Tiêu chuẩn: USP 41
Sử dụng phép thử độ hòa tan thứ 4

Sản xuất tại:
CÔNG TY TNHH SINH DƯỢC PHẨM HERA
Địa chỉ: Lô A17, KCN Tứ Hạ, Phường Tứ Hạ, Tx. Hương Trà, Tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

Để thuốc xa tầm tay trẻ em \ Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

M.S.D.N: 3301471602 - C.T.T.N.H.H. CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN SINH DƯỢC PHẨM HERA



Tỷ lệ thu nhỏ: 80%

- Black
- #027D8F (R: 3, G: 125, B: 143,)
- #7A0106 (R: 122, G: 1, B: 6,)

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LEVOFLOXACIN 250/LEVOFLOXACIN 500

Viên nén bao phim Levofloxacin 250 mg/500 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén bao phim Levofloxacin 250 mg:

Levofloxacin hemihydrate tương đương với Levofloxacin..... 250 mg.

Viên nén bao phim Levofloxacin 500 mg:

Levofloxacin hemihydrate tương đương với Levofloxacin..... 500 mg.

Tá dược vừa đủ: Cellulose vi tinh thể 101, magnesi stearat, tinh bột natri glycolat loại A, povidone K30, crospovidon XL, tá dược bao phim Opadry II Pink (thành phần: polyvinyl alcohol thủy phân một phần, titan dioxid, talc, macrogol 4000, FD&C Red #40), tá dược bao phim Colorcoat FC4WS-H (thành phần: Hydroxy propyl methyl cellulose (5 cps), hydroxy propyl methyl cellulose (15 cps), silic kết tủa, dibutyl sebacat, talc, titan dioxid).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim Levofloxacin 250 mg:

Viên nén bao phim màu hồng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, 2 mặt khum, một mặt được dập chìm chữ "HERA", một mặt có vạch chia liều, cạnh và thành viên lành lặn. Có thể bẻ đôi viên thuốc.

Viên nén bao phim Levofloxacin 500 mg:

Viên nén bao phim màu hồng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, 2 mặt khum, một mặt được dập chìm chữ "HERA", một mặt có vạch chia liều, cạnh và thành viên lành lặn. Có thể bẻ đôi viên thuốc.

CHỈ ĐỊNH

Levofloxacin được chỉ định ở người lớn để điều trị các loại nhiễm khuẩn sau:

- Viêm thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp.
- Viêm tuyến tiền liệt do vi khuẩn mạn tính.
- Bệnh than do hít phải: dự phòng sau khi phơi nhiễm và điều trị bệnh.
- Viêm bàng quang không phức tạp.

Do kháng sinh fluoroquinolone, trong đó có levofloxacin liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc) và nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp (viêm bàng quang) 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.

Đối với các nhiễm khuẩn được đề cập dưới đây, chỉ nên chỉ định levofloxacin khi các kháng sinh thường được khuyến cáo điều trị ban đầu cho các loại nhiễm khuẩn này không thích hợp để sử dụng.

- Nhiễm khuẩn da và mô dưới da phức tạp.
- Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.
- Đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính.
- Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn.

Do kháng sinh fluoroquinolone, trong đó có levofloxacin liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc) và đợt nhiễm khuẩn

cấp của viêm phế quản mạn tính, viêm xoang cấp tính do vi khuẩn ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng levofloxacin cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.
Thuốc có thể được sử dụng để hoàn thành liệu trình điều trị ở những bệnh nhân có cải thiện khi đã điều trị ban đầu với levofloxacin tiêm truyền
Cần tham khảo các hướng dẫn chính thống về sử dụng kháng sinh thích hợp.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Levofloxacin thường được uống 1 hoặc 2 lần/ngày. Liều dùng phụ thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ nhiễm khuẩn cũng như độ nhạy cảm của các tác nhân gây bệnh.

Thời gian điều trị:

Thời gian điều trị khác nhau phụ thuộc vào nguyên nhân gây bệnh. Giống như liệu pháp kháng sinh thông thường, nên tiếp tục sử dụng levofloxacin trong tối thiểu 48 – 72 giờ sau khi bệnh nhân hết sốt hoặc có bằng chứng vi khuẩn bị tiêu diệt.

Liều lượng khuyến cáo cho viên nén levofloxacin được thể hiện trong bảng dưới đây.

Liều dùng ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin > 50 ml/phút):

Chỉ định	***Phác đồ liều hàng ngày (theo mức độ nghiêm trọng)***	***Thời gian điều trị (theo mức độ nghiêm trọng)***
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp	500 mg x 1 lần/ngày	7 – 14 ngày
Viêm thận	500 mg x 1 lần/ngày	7 – 10 ngày
Viêm tuyến tiền liệt do vi khuẩn mạn tính	500 mg x 1 lần/ngày	28 ngày
Bệnh than do hít phải	500 mg x 1 lần/ngày	8 tuần
Nhiễm khuẩn da và mô dưới da phức tạp	500 mg x 1 hoặc 2 lần/ngày	7 – 14 ngày
Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng	500 mg x 1 hoặc 2 lần/ngày	7 – 14 ngày
Viêm bàng quang không phức tạp	250 mg x 1 lần/ngày	3 ngày
Đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính	500 mg x 1 lần/ngày	1 ngày
Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn	500 mg x 1 lần/ngày	10 – 14 ngày

Các đối tượng đặc biệt:

Suy thận (độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút)

Hệ số thanh thải creatinin	***Phác đồ liều dùng***		
	250 mg/24 giờ	500 mg/24 giờ	500 mg/12 giờ
	Liều đầu tiên: 250 mg	Liều đầu tiên: 500 mg	Liều đầu tiên: 500 mg
50 – 20 ml/phút	Sau đó: 125 mg/24 giờ	Sau đó: 250mg/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 chạy thận nhân tạo và thẩm phân phúc mạc liên tục)[1]	Sau đó: 125 mg/48 giờ	Sau đó: 125 mg/24 giờ	Sau đó: 125 mg/24 giờ

[1] Không cần tăng liều sau khi chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục.

Suy giảm chức năng gan:

Không cần điều chỉnh liều do levofloxacin không được chuyển hóa liên quan đến gan ở bất kỳ mức độ nào và chủ yếu được bài tiết qua thận.

Người cao tuổi:

Không điều chỉnh liều ở người cao tuổi ngoài việc có thể điều chỉnh dựa trên chức năng thận.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Không chỉ định sử dụng levofloxacin ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Cách sử dụng:

Thuốc không cần nghiền và nên được uống nguyên viên với một lượng chất lỏng thích hợp, vào bữa ăn hoặc giữa các bữa ăn. Nên uống levofloxacin ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng các muối sắt, muối kẽm, thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, hoặc didanosine (chỉ các công thức didanosine có chất đệm chứa nhôm hoặc magnesi) và sucralfate, do giảm hấp thu có thể xảy ra.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không sử dụng levofloxacin trong các trường hợp:

- Quá mẫn với levofloxacin hoặc các kháng sinh nhóm quinolone khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân động kinh.
- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn gân liên quan đến việc điều trị bằng fluoroquinolone.
- Trẻ em và thanh thiếu niên.
- Phụ nữ mang thai và 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 biên và các tác dụng bất lợi trên thần kinh trung ương.

Các kháng sinh nhóm fluoroquinolone 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 (ảo giác, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, đau đầu nặng và lú lẫn). Các phản ứng này có thể xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi 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 fluoroquinolone cho các bệnh nhân đã từng gặp các phản ứng nghiêm trọng liên quan đến fluoroquinolone.

Các nghiên cứu dịch tễ học báo cáo tăng nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ sau khi uống fluoroquinolone, đặc biệt ở người cao tuổi. Do đó, chỉ sử dụng các fluoroquinolone sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích – nguy cơ và sau khi cân nhắc các biện pháp điều trị khác ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình dương tính với bệnh phình mạch hoặc các bệnh nhân được chẩn đoán đang bị phình và/hoặc bóc tách động mạch chủ, hoặc khi có các yếu tố hay tình trạng nguy cơ khác dẫn đến phình và bóc tách động mạch chủ (như hội chứng

Marfan, hội chứng Ehlers – Danlos mạch máu, viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh Behcet, tăng huyết áp, xơ vữa động mạch đã biết).
Trong các trường hợp đau bụng, đau lưng hoặc ngực đột ngột, bệnh nhân nên được tư vấn thăm khám bác sỹ tại khoa cấp cứu.

Staphylococcus aureus đề kháng methicillin (MRSA):

Staphylococcus aureus đề kháng methicillin rất có khả năng đề kháng với fluoroquinolone bao gồm levofloxacin. Do đó, levofloxacin không được khuyến cáo để điều trị các bệnh đã biết hoặc nghi ngờ nhiễm MRSA trừ khi kết quả xét nghiệm xác nhận tính nhạy cảm của vi sinh vật đối với levofloxacin (và những kháng sinh thường được khuyến cáo để điều trị nhiễm MRSA không được xem là thích hợp).
Levofloxacin có thể được sử dụng để điều trị viêm xoang cấp tính do vi khuẩn và đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính nếu những loại nhiễm khuẩn này được chuẩn đoán đầy đủ.

Sự đề kháng với fluoroquinolone của *Escherichia coli* – vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhất ở đường tiết niệu – là khác nhau ở Liên minh Châu Âu. Bác sỹ kê đơn nên lưu ý đến tình trạng đề kháng với với fluoroquinolone của *Escherichia coli* ở địa phương.
Bệnh than do hít phải: Sử dụng ở người dựa trên dữ liệu độ nhạy cảm in vitro của vi khuẩn than (*Bacillus anthracis*) và trên dữ liệu động vật cùng dữ liệu đang còn hạn chế ở người. Các bác sỹ điều trị nên tham khảo những tài liệu quốc tế hoặc quốc gia về điều trị bệnh than.

Viêm gân và đứt gân:

Viêm gân hiếm khi xảy ra, hầu hết thường liên quan đến gân gót chân và có thể dẫn đến đứt gân. Viêm gân và đứt gân, thỉnh thoảng cả hai bên, có thể xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu và kéo dài đến vài tháng sau khi ngừng điều trị với levofloxacin. Nguy cơ viêm gân và đứt gân tăng lên ở bệnh nhân trên 60 tuổi, ở những bệnh nhân sử dụng liều hang ngày 1000 mg và những người điều trị với corticosteroid. Nên điều chỉnh liều hàng ngày ở người cao tuổi dựa theo hệ số thanh thải creatinin. Vì vậy cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này nếu họ được dùng levofloxacin. Tất cả bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sỹ nếu từng gặp các triệu chứng của viêm gân. Nếu có nghi ngờ viêm gân, phải ngừng điều trị với levofloxacin ngay lập tức và bắt đầu điều trị thích hợp cho các gân bị ảnh hưởng (ví dụ như không cử động).

Bệnh liên quan đến Clostridium difficile:

Tiêu chảy, đặc biệt nếu nặng, kéo dài và/hoặc có máu, trong hoặc sau khi điều trị với levofloxacin (kể cả vài tuần sau điều trị) có thể là triệu chứng của bệnh liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD có thể dao động từ mức độ nhẹ đến đe dọa tính mạng, nặng nhất là viêm đại tràng màng giả. Vì vậy phải đánh giá kỹ lưỡng những bệnh nhân bị tiêu chảy nặng trong và sau khi điều trị với levofloxacin. Nếu nghi ngờ bị viêm đại tràng màng giả, ngừng levofloxacin ngay lập tức, phải bắt đầu điều trị ngay (như uống vancomycin hoặc metronidazole). Thuốc ức chế nhu động ruột bị chống chỉ định trong trường hợp này.

Bệnh nhân có nguy cơ động kinh:

Các quinolone có thể làm giảm ngưỡng co giật và gây động kinh. Chống chỉ định levofloxacin ở bệnh nhân có tiền sử động kinh và giống những quinolone khác, nên dùng cẩn thận levofloxacin ở bệnh nhân có nguy cơ động kinh hoặc điều trị đồng thời với các thuốc làm giảm ngưỡng co giật như theophylline. Trong trường hợp động kinh, co giật, nên ngừng điều trị với levofloxacin.

Bệnh nhân thiếu hụt glucose – 6 – phosphate dehydrogenase:

Bệnh nhân thiếu hụt glucose – 6 – phosphate dehydrogenase tiềm ẩn hay đã được chuẩn đoán có thể dễ bị phản ứng tan máu nếu điều trị bằng kháng sinh nhóm quinolone. Vì vậy nếu sử dụng levofloxacin cho những bệnh nhân này, cần theo dõi khả năng có thể xảy ra tan huyết.

Bệnh nhân suy thận:

Do levofloxacin được bài tiết chủ yếu qua thận, liều dùng của levofloxacin nên được điều chỉnh ở bệnh nhân suy thận.

Phản ứng quá mẫn:

Levofloxacin có thể gây ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và có khả năng dẫn đến tử vong (như phù mạch đến sốc phản vệ), đôi khi chỉ sau liều dùng đầu tiên. Trong những trường hợp này nên ngừng điều trị ngay lập tức và bắt đầu thực hiện biện pháp điều trị thích hợp.

Phản ứng gây bọng nước nghiêm trọng:

Các trường hợp phản ứng gây bọng nước trên da nghiêm trọng như hội chứng Stevens – Johnson hoặc hoại tử biểu mô nhiễm độc đã được báo cáo khi dùng levofloxacin. Bệnh nhân cần liên hệ với bác sỹ ngay lập tức trước khi tiếp tục điều trị nếu có phản ứng da và/hoặc niêm mạc xảy ra.

Rối loạn đường huyết:

Giống như tất cả các quinolone, rối loạn đường huyết bao gồm cả tăng và hạ đường huyết được báo cáo, thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị đồng thời với thuốc hạ đường huyết đường uống (như glibenclamide) hoặc insulin. Đã có báo cáo về các trường hợp hôn mê đái tháo đường. Do đó cần theo dõi cẩn thận glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

Tránh các phản ứng nhạy cảm ánh sáng:

Đã có báo cáo về các phản ứng nhạy cảm ánh sáng với levofloxacin. Khuyến cáo bệnh nhân không nên tiếp xúc với tia UV hay ánh sáng mạnh trừ khi cần thiết trong điều trị và trong 48 giờ sau khi ngừng điều trị để tránh các phản ứng nhạy cảm ánh sáng.

Bệnh nhân điều trị với thuốc kháng vitamin K:

Do khả năng làm tăng các xét nghiệm đông máu (PT/INR) và/hoặc chảy máu ở bệnh nhân điều trị với levofloxacin phối hợp với thuốc kháng vitamin K (như warfarin), các xét nghiệm đông máu nên được theo dõi khi sử dụng đồng thời những thuốc này.

Phản ứng tâm thần:

Phản ứng tâm thần được báo cáo ở bệnh nhân dùng quinolone, bao gồm levofloxacin. Trong một số trường hợp tiến triển đến ý định tự sát và các hành vi tự gây thương tích bao gồm cố gắng tự sát, đôi khi chỉ sau một liều duy nhất. Trong trường hợp bệnh nhân có những phản ứng này, nên ngừng dùng levofloxacin và áp dụng các biện pháp thích hợp.

Nên chú ý khi sử dụng levofloxacin ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần hoặc bị bệnh tâm thần.

Kéo dài khoảng QT:

Cần chú ý khi dùng các fluoroquinolone bao gồm levofloxacin ở bệnh nhân được biết có các nguy cơ kéo dài khoảng QT như:

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

- Bệnh nhân cao tuổi và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với tác dụng của các thuốc liên quan đến khoảng QTc. Do đó, nên chú ý khi sử dụng fluoroquinolone kể cả levofloxacin ở những đối tượng này.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên:

Các trường hợp bệnh lý thần kinh cảm giác hoặc thần kinh vận động đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng fluoroquinolone kể cả levofloxacin, có thể khởi phát nhanh chóng. Nên ngừng levofloxacin nếu bệnh nhân gặp các triệu chứng của bệnh thần kinh để ngăn ngừa hình thành tình trạng không thể phục hồi.

Các rối loạn gan mật:

Các trường hợp hoại tử gan đến suy gan gây tử vong đã được báo cáo với levofloxacin, chủ yếu ở những bệnh nhân có những bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng như nhiễm khuẩn huyết. Nên thông báo bệnh nhân ngừng điều trị và lên hệ bác sỹ nếu có các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa hoặc đau bụng dưới.

Đợt cấp của bệnh nhược cơ:

Các fluoroquinolone bao gồm levofloxacin có hoạt tính ức chế thần kinh cơ và có thể làm yếu cơ trầm trọng hơn ở bệnh nhân bị nhược cơ. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng sau khi thuốc lưu hành, bao gồm tử vong và cần hỗ trợ hô hấp có liên quan đến việc sử dụng các fluoroquinolone ở bệnh nhân nhược cơ. Không khuyến cáo levofloxacin ở bệnh nhân có tiền sử nhược cơ.

Rối loạn thị giác:

Nếu thị giác bị suy yếu hay có bất kỳ ảnh hưởng nào tới mắt, nên thăm khám bác sỹ chuyên khoa mắt ngay lập tức.

Bội nhiễm:

Sử dụng levofloxacin, đặc biệt khi kéo dài, có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm. Nếu xảy ra bội nhiễm trong quá trình điều trị, nên áp dụng các biện pháp thích hợp.

Ảnh hưởng các xét nghiệm:

Ở bệnh nhân điều trị với levofloxacin, xác định opiate trong nước tiểu có thể cho kết quả dương tính giả. Cần xác nhận kiểm tra opiate dương tính bằng phương pháp đặc hiệu hơn. Levofloxacin có thể ức chế sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis* và do đó, có thể cho kết quả âm tính giả khi chuẩn đoán vi khuẩn lao.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Có rất ít dữ liệu liên quan đến việc sử dụng levofloxacin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản. Tuy nhiên trong trường hợp không có dữ liệu trên người và các dữ liệu sẵn có cho thấy nguy cơ fluoroquinolone gây tổn thương sụn khớp chịu trọng lực ở cơ thể đang phát triển, không sử dụng levofloxacin trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định viên nén levofloxacin ở phụ nữ cho con bú. Không có thông tin đầy đủ về sự bài tiết qua sữa mẹ của levofloxacin, tuy nhiên các fluoroquinolone khác được bài tiết qua sữa mẹ. Trong trường hợp không có dữ liệu trên người và các dữ liệu sẵn có cho thấy nguy cơ fluoroquinolone gây tổn thương sụn khớp chịu trọng lực ở cơ thể đang phát triển, không sử dụng levofloxacin ở 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 buồn ngủ, hoa mắt chóng mặt, rối loạn thị giác) có thể làm giảm khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân, do đó dẫn đến rủi ro trong các hoạt động cần có những khả năng quan trọng này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Ảnh hưởng của thuốc khác đối với levofloxacin:

Thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, muối sắt, muối kẽm, didanosine:

Levofloxacin bị giảm hấp thu đáng kể khi được sử dụng đồng thời với các muối sắt, các thuốc kháng acid có chứa magnesi hoặc nhôm, hoặc didanosine (chỉ các công thức didanosine có chất đệm chứa nhôm hoặc magnesi). Phối hợp các fluoroquinolone với vitamin tổng hợp có chứa kẽm sẽ làm giảm hấp thu đường uống của thuốc. Khuyến cáo sử dụng các chế phẩm chứa cation hóa trị hai hoặc hóa trị ba như muối sắt, muối kẽm, các thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, hoặc didanosine (chỉ các công thức didanosine có chất đệm chứa nhôm hoặc magnesi) 2 giờ trước hoặc sau khi uống levofloxacin. Muối calci có ảnh hưởng nhỏ lên sự hấp thu của levofloxacin.

Sucralfate:

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

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

Không thấy có tương tác dược động học của levofloxacin với theophylline trong nghiên cứu lâm sàng. Tuy nhiên, giảm mạnh ngưỡng co giật có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời quinolone với theophylline, thuốc kháng viêm không steroid hoặc các thuốc khác làm giảm ngưỡng co giật.

Nồng độ levofloxacin cao hơn 13% khi có mặt fenbufen so với khi dùng một mình.

Probenecid và cimetidine:

Probenecid và cimetidine ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đối với việc loại bỏ levofloxacin. Độ thanh thải thận của levofloxacin bị giảm do cimetidine (24%) và probenecid (34%). Nguyên nhân là do cả hai thuốc có khả năng ức chế bài tiết levofloxacin của ống thận. Tuy nhiên, ở liều thử nghiệm trong nghiên cứu, sự khác biệt dược động học có ý nghĩa thống kê không có khả năng liên quan trên lâm sàng.

Nên thận trọng khi phối hợp levofloxacin với các thuốc ảnh hưởng đến sự bài tiết ống thận như probenecid, cimetidine, đặc biệt ở người suy thận.

Những thông tin liên quan khác:

Các nghiên cứu dược lý lâm sàng cho thấy dược động học của levofloxacin không bị ảnh hưởng ở bất kỳ mức độ nào bởi các thuốc sau:

- Calci carbonat
- Digoxin
- Glibenclamide
- Ranitidine

Ảnh hưởng của levofloxacin đối với thuốc khác:

Ciclosporin:

Thời gian bán thải của ciclosporin tăng lên 33 % khi phối hợp với levofloxacin.

Thuốc kháng vitamin K:

Đã có báo cáo tăng các xét nghiệm đông máu (PT/INR) và/hoặc chảy máu, có thể nghiêm trọng ở bệnh nhân điều trị với levofloxacin khi phối hợp với thuốc kháng vitamin K (warfarin). Do đó, nên kiểm soát các xét nghiệm đông máu ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc kháng vitamin K.

Thuốc làm kéo dài khoảng QT:

Giống như các fluoroquinolone khác, nên sử dụng thận trọng levofloxacin ở bệnh nhân dùng các thuốc được biết gây kéo dài khoảng QT (như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, các macrolide, thuốc chống loạn thần).

Những 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 của CYP1A2), cho thấy levofloxacin không phải là chất ức chế CYP1A2.
Thức ăn:
Không có tương tác lâm sàng có liên quan với thức ăn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn được đánh giá trên các hệ cơ quan dựa theo các tần suất sau: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) và chưa rõ tần suất.
Thường gặp:
Tâm thần: Mất ngủ.
Thần kinh: Hoa mắt chóng mặt, đau đầu.
Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
Gan mật: Tăng enzym gan (ALT/AST, alkalin phosphatase, GGT).
Ít gặp:
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng: Nhiễm nấm bao gồm *Candida*, vi sinh vật đề kháng.
Máu và hệ thống Lympho: Giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan.
Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn.
Tâm thần: Lo lắng, lú lẫn, bồn chồn.
Thần kinh: Buồn ngủ, run, loạn vị giác.
Tai và mê đạo: Chóng mặt.
Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở.
Tiêu hóa: Đau bụng, đầy hơi, táo bón, khó tiêu.
Gan mật: Tăng bilirubin máu.
Da và tổ chức dưới da: Mày đay, phát ban, ngứa, tăng tiết mồ hôi.
Cơ xương khớp và mô liên kết: Đau khớp, đau cơ.
Thận và tiết niệu: Tăng creatinin máu.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Suy nhược.
Hiếm gặp:
Máu và hệ thống Lympho: Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.
Hệ miễn dịch: Quá mẫn, phù mạch
Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường.
Tâm thần: Các phản ứng tâm thần (ảo giác, hoang tưởng), trầm cảm, kích động, những giấc mơ bất thường, ác mộng.
Thần kinh: Co giật, dị cảm.
Mắt: Rối loạn tầm nhìn như nhìn mờ.
Tai và mê đạo: Ù tai.
Tim: Nhịp tim nhanh, hồi hộp.
Mạch máu: Hạ huyết áp.
Cơ xương khớp và mô liên kết: Rối loạn về gân bao gồm viêm gân (gân gót chân). Yếu cơ có thể trở nên trầm trọng ở bệnh nhân nhược cơ.
Thận và tiết niệu: Suy thận cấp (như do viêm thận kẽ).
Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Sốt.
Chưa rõ tần suất:
Máu và hệ thống Lympho: Giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết.
Hệ miễn dịch: Sốc quá mẫn, sốc phản vệ[a].

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng đường huyết, hôn mê hạ đường huyết.
Tâm thần: Rối loạn tâm thần với hành vi tự gây thương tích bao gồm ý định tự sát hoặc cố gắng tự sát.
Thần kinh: Bệnh lý thần kinh giác quan ngoại vi, bệnh lý thần kinh vận động giác quan ngoại vi, rối loạn khứu giác bao gồm mất khứu giác, rối loạn vận động, rối loạn ngoại tháp, mất vị giác, ngất, tăng áp lực nội sọ lành tính.
Mắt: Mất thị lực thoáng qua.
Tai và mê đạo: Khả năng nghe suy giảm, mất thính lực.
Tim: Nhịp nhanh thất, có thể dẫn đến ngừng tim. Loạn nhịp thất và xoắn đỉnh (phần lớn được báo cáo ở bệnh nhân có các nguy cơ kéo dài khoảng QT), kéo dài khoảng QT trên ECG.
Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi kẽ dị ứng, co thắt phế quản.
Tiêu hóa: Tiêu chảy – xuất huyết trong những trường hợp rất hiếm gặp có thể là biểu hiện của viêm ruột, bao gồm viêm đại tràng màng giả. Viêm tụy.
Gan mật: Vàng da và tổn thương gan nặng, bao gồm các trường hợp suy gan cấp gây tử vong, chủ yếu ở bệnh nhân có bệnh lý nặng. Viêm gan.
Da và tổ chức dưới da: Hội chứng Stevens – Johnson, hoại tử biểu mô nhiễm độc, hồng ban đa dạng, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, viêm mạch tăng bạch cầu đa nhân trung tính, viêm miệng.
Cơ xương khớp và mô liên kết: Tiêu cơ vân, đứt gân (như gân gót chân), đứt cơ, đứt dây chằng, viêm khớp.
Toàn thân và tại chỗ: Đau (bao gồm đau lưng, ngực và tứ chi).
[a] Phản ứng quá mẫn và phản vệ thỉnh thoảng có thể xảy ra chậm chí sau ngay liều đầu tiên. Các phản ứng niêm mạc có thể xảy ra chậm chí sau ngay liều đầu tiên.
Những tác dụng không mong muốn khác có thể liên quan đến fluoroquinolone bao gồm các cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin ở bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Hướng dẫn xử trí ADR:

Cần ngừng levofloxacin trong các trường hợp: Bắt đầu có các biểu hiện ban da hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng quá mẫn hay tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương. Cần giám sát người bệnh để phát hiện viêm đại tràng màng giả và có các biện pháp xử trí thích hợp khi xuất hiện ỉa chảy trong khi đang dùng levofloxacin.
Khi xuất hiện các dấu hiệu viêm gân cần ngừng ngay thuốc, để hai gân gót chân nghỉ ngơi với các dụng cụ cố định thích hợp hoặc nẹp gót chân và hội chẩn chuyên khoa.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Theo các nghiên cứu độc tính trên động vật hoặc các nghiên cứu dược lý học lâm sàng được tiến hành với liều cao hơn liều điều trị, các dấu hiệu quan trọng nhất được dự kiến sau khi quá liều cấp tính là các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương như nhầm lẫn, hoa mắt chóng mặt, suy giảm trí nhớ và động kinh, tăng khoảng QT cũng như các phản ứng đường tiêu hóa, chẳng hạn buồn nôn và ăn mòn niêm mạc.
Các ảnh hưởng trên thần kinh trung ương bao gồm tình trạng nhầm lẫn, co giật, ảo giác và run đã được quan sát thấy sau khi levofloxacin lưu hành trên thị trường.
Trong trường hợp quá liều, không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên thực hiện điều trị triệu chứng. Giám sát ECG vì khả năng kéo dài khoảng QT. Có thể sử dụng thuốc kháng acid để bảo vệ niêm mạc dạ dày. Chạy thận nhân tạo, thẩm phân phúc mạc và CAPD không có hiệu quả để loại bỏ levofloxacin ra khỏi cơ thể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm fluoroquinolone.
Mã ATC: J01MA12

Levofloxacin là thuốc kháng sinh tổng hợp của nhóm fluoroquinolone và là đồng phân S (-) của hỗn hợp racemic ofloxacin.

Cơ chế hoạt động:

Giống như thuốc kháng sinh nhóm fluoroquinonlone, levofloxacin hoạt động trên phức hợp DNA – DNA – gyrase và topoisomerase IV.

Mối liên quan PK/PD:

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

Cơ chế đề kháng:

Đề kháng với levofloxacin mắc phải thông qua một quá trình từng bước đột biến vị trí đích ở cả hai enzym topoisomerase loại II, DNA gyrase và topoisomerase IV. Các cơ chế đề kháng thuốc khác như rào cản thẩm thấu (thường ở *Pseudomonas aeruginosa*) và cơ chế bơm đẩy cũng có thể ảnh hưởng đến độ nhạy cảm với levofloxacin.

Đề kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolone khác đã được quan sát thấy. Do cơ chế hoạt động, nhìn chung không có đề kháng chéo giữa levofloxacin và các thuốc kháng sinh nhóm khác.

Điểm gãy:

EUCAST khuyến cáo điểm gãy MIC cho levofloxacin, tách biệt các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm trung gian và các chủng nhạy cảm trung gian với các chủng đề kháng, được trình bày theo bảng dưới đây.

Điểm gãy MIC cho levofloxacin được thiết lập bởi EUCAST:

Vi sinh vật	***Nhạy cảm ≤***	***Đề kháng >***
Họ vi khuẩn đường ruột	1 mg/l	2 mg/l
Pseudomonas spp.	1 mg/l	2 mg/l
Acinetobacter spp.	1 mg/l	2 mg/l
Staphylococcus spp.	1 mg/l	2 mg/l
S. pneumoniae [1]	2 mg/l	2 mg/l
Streptococcus A,B,C,G	1 mg/l	2 mg/l
H. influenzae [2, 3] *M. catarrhalis* [3]	1 mg/l	1 mg/l
Điểm gãy không liên quan đến các loài [4]	1 mg/l	2 mg/l

1. Điểm gãy của levofloxacin liên quan đến phác đồ liều cao.
2. Mức độ đề kháng fluoroquinolone 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 khi nhiễm khuẩn đường hô hấp bởi *H. influenzae*.
3. Các chủng có giá trị MIC cao hơn điểm gãy nhạy cảm rất hiếm gặp hoặc không được báo cáo. Xác định và thử nghiệm tính nhạy cảm của kháng sinh trên bất kỳ chủng phân lập nào phải được lặp lại và nếu kết quả được xác nhận, gửi chủng phân lập đến phòng thí nghiệm tham chiếu. Cho đến khi có bằng chứng về đáp ứng lâm sàng đối với các chủng được xác định với MIC trên ngưỡng kháng thuốc hiện tại, chúng phải được báo cáo là có tính kháng thuốc.
4. Điểm gãy áp dụng cho liều uống 500 mg x 1 đến 500 mg x 2 và liều truyền tĩnh mạch 500 mg x 1 đến 500 mg x 2.

Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi về mặt địa lý và theo thời gian đối với các loài được chọn và cần thiết nên có thông tin địa phương về sự đề kháng, đặc biệt khi điều trị nhiễm khuẩn nặng. Cần tham khảo ý kiến các chuyên gia về tỷ lệ đề kháng ở khu vực mà việc áp dụng điều trị cho một vài trường hợp nhiễm khuẩn vẫn chưa rõ ràng.

Những loài thường nhạy cảm

Vi sinh vật hiếu khí Gram dương
Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus nhạy cảm với methicillin
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci nhóm C và G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Vi sinh vật hiếu khí Gram âm
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Vi sinh vật kỵ khí
Peptostreptococcus
Vi sinh vật khác
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum
Những loài đề kháng mắc phải đáng quan tâm
Vi sinh vật hiếu khí Gram dương
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus đề kháng methicillin[#]
Staphylococcus spp coagulase âm tính
Vi sinh vật hiếu khí Gram âm
Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa *Serratia marcescens*
Vi sinh vật kỵ khí *Bacteroides fragilis*
Vi sinh vật đã đề kháng
Vi sinh vật hiếu khí Gram dương *Enterococcus faecium*

S. aureus đề kháng methicillin rất có khả năng cùng đề kháng với các fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

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

Thức ăn ít ảnh hưởng đến sự hấp thu của levofloxacin.

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

Phân bố:

Khoảng 30 – 40% levofloxacin liên kết với protein huyết thành. Thể tích phân bố trung bình của levofloxacin khoảng 100 lít sau liều đơn và lặp lại 500 mg, cho thấy sự phân bố rộng vào các mô của cơ thể.

Quá trình thâm nhập vào các mô và dịch cơ thể:

Levofloxacin được thấy thâm nhập vào niêm mạc phế quản, dịch biểu mô, đại thực bào phế nang, mô phổi, da (dịch trong nốt phồng), mô tuyến tiền liệt và nước tiểu. Tuy nhiên, levofloxacin thâm nhập kém vào dịch não tủy.

Chuyển hóa:

Levofloxacin được chuyển hóa ở mức độ rất nhỏ, các chất chuyển hóa là desmethyl-levofloxacin và levofloxacin N-oxide. Những chất chuyển hóa này chiếm < 5% liều bài tiết trong nước tiểu. Levofloxacin là đồng phân lập thể ổn định và không bị đảo ngược bất đối xứng.

Thải trừ:

Sau khi uống hoặc truyền tĩnh mạch levofloxacin, thuốc được thải trừ tương đối chậm ra khỏi huyết tương (thời gian bán thải 6 – 8 giờ). Sự bài tiết chủ yếu qua thận > 85% liều dùng.

Tổng độ thanh thải toàn thân biểu kiến trung bình của levofloxacin sau khi dùng đơn liều 500 mg là 175 ± 29,2 ml/phút.

Không có sự khác biệt lớn về dược động học của levofloxacin sau khi uống và truyền tĩnh mạch, gợi ý rằng có thể dùng đường uống và đường tĩnh mạch thay thế cho nhau.

Tuyến tính:

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

Những đối tượng đặc biệt:

Người suy thận:

Suy thận ảnh hưởng đến dược động học của levofloxacin. Cùng với suy giảm chức năng thận, sự thải trừ và độ thanh thải của thận giảm, và thời gian bán thải tăng lên theo bảng sau:

Dược động học khi suy thận với đơn liều 500 mg:

Cl_{Cr} (ml/phút)	< 20	20 – 49	50 – 80
Cl_R (ml/phút)	13	26	57

Thời gian bán thải (giờ)	35	27	9

Người cao tuổi:

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

Khác biệt về giới tính:

Nghiên cứu tách biệt giữa nam và nữ cho thấy sự khác biệt nhỏ đến cận biên về dược động học của levofloxacin. Không có bằng chứng liên quan trên lâm sàng cho những sự khác biệt này.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Viên nén bao phim Levofloxacin 250 mg:

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

Viên nén bao phim Levofloxacin 500 mg:

Hộp 03 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

USP 41.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

CỘNG HÒA X.H.C.N VIỆT NAM
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
BỘ Y TẾ

TL. CỤC TRƯỞNG
KT. TRƯỞNG PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh