TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

(Ngày 06 tháng 06 năm 2025)

Rx *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

Bivelox I.V. 5mg/ml

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức thuốc

- Thành phần hoạt chất:

Levofloxacin (dưới dạng levofloxacin hemihydrate 5,1246 mg) 5 mg/ml ..... (0,5% (w/v))

- Thành phần tá dược: Sodium chloride, hydrochloric acid, nước cất pha tiêm.

2. Dạng bào chế

2.1. Dạng bào chế

Dung dịch tiêm truyền.

2.2. Mô tả dạng bào chế

Dung dịch trong, màu vàng hoặc màu vàng hơi xanh, đựng trong chai thủy tinh, đậy nút cao su, khằn nắp nhôm.

3. Chỉ định

Do nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng kéo dài, tàn tật và không hồi phục (xem phần 6 và phần 10), dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml chỉ được chỉ định khi các loại kháng sinh thường được khuyến cáo cho nhiễm khuẩn khác là không phù hợp. Điều này áp dụng cho tất cả các chỉ định được liệt kê dưới đây. Các trường hợp mà các loại kháng sinh khác được coi là **không phù hợp** là khi:

- Có sự kháng thuốc đối với các kháng sinh đầu tay khác được khuyến cáo cho nhiễm trùng;
- Các kháng sinh đầu tay khác bị chống chỉ định ở một bệnh nhân cụ thể;
- Các kháng sinh đầu tay khác gây ra tác dụng phụ cần phải ngừng điều trị;
- Điều trị bằng các kháng sinh đầu tay khác đã thất bại.

Dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml được chỉ định ở người lớn để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn sau đây (xem phần 6 và 12.1):

- Nhiễm trùng da và mô mềm có biến chứng/Nhiễm trùng da và cấu trúc da có biến chứng;
- Viêm phổi cộng đồng;
- Viêm bể thận cấp tính và nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng (xem phần 6);
- Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn;
- Bệnh than qua đường hô hấp: điều trị dự phòng sau phơi nhiễm và điều trị bệnh (xem phần 6).

Trước khi chỉ định levofloxacin 5mg/ml, nên lưu ý hướng dẫn chính thức của quốc gia và/ hoặc địa phương về việc sử dụng hợp lý các thuốc kháng sinh.

4. Liều dùng và cách dùng

Dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml được tiêm truyền tĩnh mạch chậm, một hoặc hai lần mỗi ngày.

Liều dùng phụ thuộc vào loại nhiễm khuẩn, mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của tác nhân gây bệnh.

Sau khi diều trị ban đầu bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch, có thể tiếp tục sử dụng levofloxacin đường uống theo hướng dẫn sử dụng của các thuốc này và tùy tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân.

Vì sự tương đương sinh học của các dạng tiêm và uống, nên có thể dùng cùng một liều lượng khi thay đổi đường dùng.

4.1. Liều dùng

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

Chỉ định	Liều dùng mỗi ngày (tùy theo mức độ nghiêm trọng)	Thời gian điều trị [1] (tùy theo mức độ nghiêm trọng)
Viêm phổi cộng đồng	500 mg một hoặc hai lần mỗi ngày	7 - 14 ngày
Viêm bể thận cấp tính	500 mg một lần mỗi ngày	7 - 10 ngày
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng	500 mg một lần mỗi ngày	7 – 14 ngày
Viêm tuyến tiền liệt nhiễm khuẩn mạn tính	500 mg một lần mỗi ngày	28 ngày
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng	500 mg một hoặc hai lần mỗi ngày	7 – 14 ngày
Bệnh than	500 mg một lần mỗi ngày	8 tuần

[1] Thời gian điều trị bao gồm điều trị bằng đường truyền tĩnh mạch và đường uống. Thời gian chuyển từ điều trị truyền tĩnh mạch sang điều trị bằng đường uống tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng, thông thường từ 2 đến 4 ngày.

Liều dùng cho đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/ phút):

Vì levofloxacin chủ yếu được bài tiết trong nước tiểu, nên giảm liều ở bệnh nhân suy thận. Các thông tin liên quan được trình bày trong bảng sau:

Độ thanh thải creatinin	Phác đồ liều		
	250mg / 24 giờ	500mg / 24 giờ	500mg / 12 giờ
	Liều đầu tiên: 250 mg	Liều đầu tiên: 500 mg	Liều đầu tiên: 500 mg
50 – 20 ml/phút	Liều kế tiếp: 125 mg/24 giờ	Liều kế tiếp: 250 mg/24 giờ	Liều kế tiếp: 250 mg/12 giờ
19 – 10 ml/phút	Liều kế tiếp: 125 mg/48 giờ	Liều kế tiếp: 125 mg/24 giờ	Liều kế tiếp: 125 mg/12 giờ
< 10 ml/phút (bao gồm thẩm phân máu và CAPD [2])	Liều kế tiếp: 125 mg/48 giờ	Liều kế tiếp: 125 mg/24 giờ	Liều kế tiếp: 125 mg/24 giờ
[2] Không cần dùng thêm liều sau khi thẩm phân máu hoặc CAPD (thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú).			

Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều dùng vì levofloxacin không được chuyển hóa ở gan với bất cứ mức độ nào và chủ yếu được bài tiết qua thận.

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần chỉnh liều trên người cao tuổi, ngoài việc xem xét khả năng suy giảm chức năng thận (xem mục "Viêm gân cơ và đứt gân" và "Kéo dài khoảng QT" ở phần 6)

Bệnh nhân trẻ em: Chống chỉ định dùng levofloxacin 5mg/ml cho trẻ em và thiếu niên đang tăng trưởng.

4.2. Cách dùng

Dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml chỉ dùng để truyền tĩnh mạch chậm, một hoặc hai lần mỗi ngày. Thời gian truyền ít nhất là 30 phút đối với 250 mg levofloxacin (50ml dung dịch tiêm truyền) hoặc ít nhất là 60 phút đối với 500 mg levofloxacin (100ml dung dịch tiêm truyền).

Thông tin về sự không tương thích, xem phần 9.2.

4.3. Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng.

5. Chống chỉ định

Không dùng levofloxacin 5mg/ml cho các trường hợp:

- Người dị ứng với levofloxacin hoặc với bất kỳ kháng sinh quinolon nào khác hay dị ứng với bất kỳ thành phần nào khác của thuốc.

- Người bệnh động kinh.

- Người có tiền sử rối loạn gân cơ liên quan đến việc điều trị bằng kháng sinh quinolon.

- Trẻ em hoặc trẻ vị thành niên.

- Phụ nữ mang thai, cho con bú.

6. 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 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 (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 fluoroquinolon cho các bệnh nhân đã từng gặp các phản ứng nghiêm trọng liên quan đến fluoroquinolon.

Ở những bệnh nhân sử dụng kháng sinh nhóm quinolon và fluoroquinolon, đã ghi nhận các trường hợp xảy ra tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, kéo dài (tiếp tục trong nhiều tháng hoặc nhiều năm), gây tàn tật và có khả năng không hồi phục; ảnh hưởng khác nhau trên các cơ quan, tổ chức trong cơ thể, đôi khi cùng lúc nhiều cơ quan bao gồm hệ cơ xương, hệ thần kinh, tâm thần và giác quan. Các phản ứng bất lợi 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 độ tuổi nào hoặc không có yếu tố nguy cơ tồn tại từ trước đều có thể gặp những phản ứng có hại trên.

Hiện nay, chưa có thuốc nào điều trị hiệu quả những tác dụng không mong muốn được đề cập ở trên. Nên ngưng sử dụng thuốc ngay khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của bất kỳ phản ứng bất lợi nghiêm trọng nào. Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ khi sử dụng fluoroquinolon. Khuyến cáo bệnh nhân thông báo với bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng.

Nên tránh sử dụng levofloxacin ở những bệnh nhân đã có tiền sử gặp những phản ứng bất lợi nghiêm trọng trong khi sử dụng các chế phẩm có chứa quinolon hoặc fluoroquinolon (xem phần 10). Chỉ nên bắt đầu điều trị những bệnh nhân này bằng levofloxacin trong trường hợp không có lựa chọn điều trị thay thế và sau khi đánh giá lợi ích/ nguy cơ cẩn thận (xem thêm phần 5).

Phình và bóc tách động mạch chủ, hở van tim hoặc van mất khả năng hoạt động

Các nghiên cứu dịch tễ học đã báo cáo các trường hợp sau khi dùng fluoroquinolon gây tăng nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ, đặc biệt là ở bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân hở van động mạch chủ và van hai lá. Các trường hợp phình và bóc tách động mạch chủ, đôi khi biến chứng do vỡ (bao gồm cả những trường hợp tử vong) và trào ngược/ không đóng kín của bất kỳ van tim nào đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fluoroquinolon (xem phần 10).

Các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng, việc sử dụng thuốc fluoroquinolon có thể làm tăng nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ, đặc biệt là ở những người lớn tuổi, những người hở van động mạch chủ và van hai lá. Đã có những trường hợp bệnh nhân sử dụng thuốc gặp phải tình trạng phình và bóc tách động mạch chủ, đôi khi vỡ dẫn đến biến chứng nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Tình trạng van tim không đóng kín hoàn toàn cũng đã được ghi nhận (xem phần 6).

Chỉ nên dùng fluoroquinolon khi đã cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích-nguy cơ và sau khi xem xét các lựa chọn điều trị khác đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao. Nhóm đối tượng này gồm người có tiền sử gia đình hoặc bản thân được chẩn đoán mắc bệnh phình động mạch chủ, bóc tách động mạch chủ, hoặc các vấn đề về van tim; hoặc khi có các yếu tố nguy cơ khác; hoặc tình trạng nguy cơ khác:

- Bao gồm cả phình động mạch chủ, bóc tách động mạch chủ và hở van tim (như rối loạn mô liên kết như hội chứng Marfan hoặc hội chứng Ehlers-Danlos, hội chứng Turner, bệnh Behcet, tăng huyết áp, viêm khớp dạng thấp).

- Hoặc phình động mạch chủ và bóc tách động mạch chủ (ví dụ các rối loạn mạch máu như: viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch tế bào khổng lồ, xơ vữa động mạch, hội chứng Sjögren).

- Hoặc hở van tim (ví dụ: viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn).

Nguy cơ vỡ khi phình động mạch chủ, bóc tách động mạch chủ có thể tăng lên ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với corticosteroid toàn thân.

Trong trường hợp đau bụng, đau ngực hoặc đau lưng đột ngột, bệnh nhân nên được tư vấn ngay lập tức tham khảo ý kiến bác sĩ tại khoa cấp cứu.

Cần tư vấn cho bệnh nhân tìm kiếm sự chăm sóc y tế ngay lập tức trong trường hợp khó thở cấp tính, khởi phát tim đập nhanh mới hoặc tiến triển phù nề bụng hoặc chi dưới.

Các vi khuẩn kháng levofloxacin

Vi khuẩn *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) rất có khả năng đồng kháng fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin. Do đó, levofloxacin không được khuyến cáo để điều trị nhiễm MRSA đã biết hoặc nghi ngờ trừ khi kết quả xét nghiệm đã xác nhận tính nhạy cảm của vi khuẩn với levofloxacin (các thuốc kháng khuẩn thường được khuyến cáo để điều trị nhiễm MSRA được coi là không phù hợp).

Vi khuẩn *Escherichia coli* đề kháng với fluoroquinolon – một tác nhân gây bệnh thường gặp nhất trong các nhiễm trùng đường tiết niệu, phân bố thay đổi theo từng khu vực. Bác sĩ điều trị được khuyến cáo phải chú ý tỉ lệ khảng fluoroquinolon của *E.coli* tại địa phương.

Bệnh than qua đường hô hấp: thuốc được sử dụng ở người dựa trên dữ liệu nhạy cảm với *Bacillus anthracis* trong các nghiên cứu *in vitro,* thí nghiệm trên động vật và dữ liệu hạn chế ở người. Các bác sĩ điều trị nên tham khảo các tài liệu về việc điều trị bệnh than.

Thời gian truyền tĩnh mạch

Thời gian tiêm truyền tĩnh mạch khuyến cáo ít nhất phải là 30 phút đối với 250mg levofloxacin (50ml dung dịch tiêm truyền) hoặc ít nhất là 60 phút với 500 mg levofloxacin (100ml dung dịch tiêm truyền). Đã ghi nhận các trường hợp tăng nhịp tim và tụ huyết áp trong khi truyền dịch ofloxacin. Trong một số trường hợp hiếm gặp, do hậu quả của việc giảm huyết áp nhiều có thể xảy ra trụy tim mạch. Trong khi truyền dịch levofloxacin – là đồng phân tả truyền của ofloxacin – nếu ghi nhận có giảm huyết áp rõ rệt, phải ngưng truyền ngay lập tức.

Viêm gân cơ và đứt gân

Viêm gân cơ hiếm khi xảy ra. Thường gặp nhất là gân gót (Achilles) và có thể dẫn đến đứt gân. Viêm gân cơ và đứt gân có thể xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị với quinolon và fluoroquinolon, đôi khi bị cả hai bên và đã được ghi nhận cho tới vài tháng sau khi ngừng điều trị ở những bệnh nhân dùng liều hàng ngày 1000mg. Nguy cơ viêm gân có và đứt gân gia tăng ở những bệnh nhân lớn tuổi, ở những bệnh nhân suy thận, bệnh nhân ghép tạng và những bệnh nhân đang dùng corticoid. Do đó nên tránh sử dụng đồng thời corticoid.

Khi xuất hiện dấu hiệu đầu tiên viêm gân (ví dụ: sưng đau, viêm), nên ngừng điều trị bằng levofloxacin và xem xét điều trị thay thế. Các chi bị ảnh hưởng cần được điều trị thích hợp (ví dụ: giữ cố định). Corticosteroid không nên được sử dụng nếu có dấu hiệu của bệnh gân xảy ra.

Liều hàng ngày nên được điều chỉnh ở bệnh nhân cao tuổi dựa trên độ thanh thải creatinin (xem phần 4). Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này khi họ được kê đơn levofloxacin.

Bệnh liên quan đến *Clostridium difficile*

Tiêu chảy, đặc biệt nếu nặng, dai dẳng có hoặc không có lẫn máu, trong hoặc sau khi điều trị với levofloxacin (kể cả vài tuần sau khi điều trị), có thể là triệu chứng của bệnh liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD có thể dao động từ mức độ từ nhẹ đến nặng có thể đe dọa tính mạng, nặng nhất là viêm đại tràng có giả mạc (xem phần 10). Vì thế cần cân nhắc chẩn đoán đối với cả người bệnh có tiêu chảy trầm trọng xảy ra trong hoặc sau thời gian điều trị với levofloxacin và bắt đầu điều trị phù hợp ngay, không được trì hoãn. Điều trị với các thuốc kháng nhu động ruột là chống chỉ định trong tình huống lâm sàng này.

Bệnh nhân có nguy cơ động kinh

Các quinolon 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 quinolon khác, nên dùng thận trọng levofloxacin ở bệnh nhân có nguy cơ động kinh hoặc điều trị đồng thời với các thuốc làm giảm ngưỡng co giật như theophyllin (xem phần 9). Trong trường hợp động kinh, co giật (xem phần 10), nên ngừng điều trị với levofloxacin.

Những bệnh nhân thiếu Glucose-6-phosphate dehydrogenase

Bệnh nhân thiếu hụt Glucose – 6 – phosphate dehydrogenase tiềm ẩn hay đã được chẩn đoán, có thể dễ bị phản ứng tan máu khi điều trị bằng kháng sinh nhóm quinolon. 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 đường thận, nên liều dùng của thuốc phải được điều chỉnh theo mức độ suy chức năng thận (xem phần 4).

Các phản ứng quá mẫn

Levofloxacin có thể gây ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, có khả năng gây tử vong (ví dụ: phù vi mạch đến sốc phản vệ), đôi khi xuất hiện sau một liều khởi đầu (xem phần 10). Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng

Phản ứng bất lợi ở da nghiêm trọng (SCAR) bao gồm hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN: hay được gọi là hội chứng Lyell), Hội chứng Stevens Johnson (SJS) và phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong. Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng và được theo dõi chặt chẽ. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý những phản ứng này, nên ngừng sử dụng levofloxacin ngay lập tức và xem xét phương pháp điều trị thay thế. Nếu bệnh nhân xuất hiện phản ứng nghiêm trọng như SJS, TEN hoặc DRESS khi sử dụng levofloxacin, không được bắt đầu lại điều trị bằng levofloxacin ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Rối loạn đường huyết

Cũng như các quinolon khác, levofloxacin có thể gây ra rối loạn đường huyết, bao gồm tăng và hạ đường huyết đã được báo cáo, thường xảy ra ở các bệnh nhân đái tháo đường đang sử dụng levofloxacin đồng thời với một thuốc hạ đường huyết đường uống (ví du: glibenclamid) hoặc với insulin. Các trường hợp hạ đường huyết gây hôn mê đã được ghi nhận. Ở bệnh nhân tiểu đường, khuyến cáo cần giám sát cẩn thận đường huyết (xem phần 10).

Phòng ngừa tăng nhạy cảm ánh sáng

Đã ghi nhận những trường hợp nhạy cảm ánh sáng trên người dùng levofloxacin. Khuyến cáo bệnh nhân không tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia UV nhân tạo (ví du: đèn chiếu tia, phòng tắm nắng) khi không cần thiết trong thời gian điều trị và trong 48 giờ sau khi ngừng điều trị.

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng Vitamin K

Do khả năng làm tăng các chỉ số xét nghiệm đông máu (PT/INR) và/ hoặc chảy máu ở những bệnh nhân điều trị với levofloxacin cùng lúc với một thuộc kháng vitamin K (ví dụ: warfarin), phải giám sát các xét nghiệm đông máu khi dùng các thuốc này đồng thời.

Phản ứng loạn thần

Phản ứng loạn thần đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng quinolon, bao gồm levofloxacin. Trong một số trường hợp (rất hiếm gặp), bệnh nhân 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 (xem phần 10). Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp. Nên xem xét liệu pháp kháng khuẩn thay thế không chứa fluoroquinolon và áp dụng các biện pháp thích hợp. Cần thận trọng nếu sử dụng levofloxacin ở bệnh nhân rối loạn tâm thần hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh tâm thần.

Kéo dài khoảng QT

Sử dụng các fluoroquinolon bao gồm levofloxacin có thể gây kéo dài khoảng QT ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT như:

- Người bệnh có khoảng QT dài bẩm sinh.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc được biết làm kéo dài khoảng QT (ví dụ: thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, các macrolid, thuốc chống loạn thần).

- Người bệnh mất cân bằng điện giải (ví dụ: hạ kali huyết, hạ magie huyết).

- Người bệnh tim (ví dụ: suy tim, nhồi máu cơ tim, nhịp tim chậm).

- Người cao tuổi và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với tác dụng của các thuốc đã biết gây kéo dài khoảng QT. Do đó, nên chú ý khi sử dụng fluoroquinolon kể cả levofloxacin ở những đối tượng này.

(Xem mục "bệnh nhân cao tuổi" phần 4; phần 9; phần 10; phần 11)

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Các trường hợp bệnh lý thần kinh cảm giác hoặc bệnh đa dây thần kinh cảm giác và vận động dẫn đến dị cảm, giảm cảm giác, rối loạn cảm giác, hoặc yếu lực đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng quinolon và fluoroquinolon. Bệnh nhân đang điều trị với levofloxacin nên được khuyến cáo thông báo cho bác sĩ trước khi tiếp tục điều trị nếu có triệu chứng đau nhức, nóng rát, ngứa ran, tê mỏi hoặc yếu cơ phát triển để phòng ngừa tiến triển đến tình trạng mất khả năng phục hồi (xem phần 10).

Rối loạn gan mật

Các trường hợp hoại tử gan dẫn đến suy gan gây tử vong đã được báo cáo khi sử dụng levofloxacin, chủ yếu ở những bệnh nhân mắc các bệnh nền nghiêm trọng, ví dụ như nhiễm trùng huyết (xem phần 10). Khuyến cáo bệnh nhân ngừng điều trị và liên hệ với bác sĩ nếu có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan tiến triển như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa hoặc có đau bụng khi ấn chấn.

Làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ

Các fluoroquinolon bao gồm levofloxacin, có thể làm tăng sự yếu cơ ở bệnh nhân mắc bệnh nhược cơ.

Các phản ứng phụ nghiêm trọng, bao gồm tử vong và yêu cầu hỗ trợ hô hấp, đã được ghi nhận. Levofloxacin không được khuyến nghị cho bệnh nhân có tiền sử bệnh nhược cơ.

Rối loạn thị lực

Nếu suy giảm thị lực hoặc có bất kỳ ảnh hưởng nào lên mắt, cần được tư vấn ngay bởi bác sĩ chuyên khoa mắt (xem phần 8 và 10).

Bội nhiễm

Việc sử dụng levofloxacin, đặc biệt sử dụng kéo dài, có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm. Nếu bội nhiễm xảy ra trong quá trình điều trị, cần thực hiện các biện pháp thích hợp.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng levofloxacin, việc xác định opiat trong nước tiểu có thể cho kết quả dương tính giả. Cần sử dụng các phương pháp tầm soát đặc hiệu hơn để khẳng định xét nghiệm opiat là dương tính thật.

Levofloxacin có thể ức chế sự tăng trưởng của *Mycobacterium tuberculosis* và do đó có thể cho kết quả âm tính giả trong chẩn đoán vi sinh cho bệnh lao.

Thận trọng với tá dược

Natri

Sản phẩm dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml có chứa 7,7 mmol (177mg) natri trong 50ml và 15,4 mmol (354mg) natri trong 100ml, tương ứng với 8,85% và 17,7% lượng natri tối đa được khuyến nghị hàng ngày của WHO. Cần xem xét và kiểm soát chế độ ăn uống có chứa natri cho bệnh nhân.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

7.1. Phụ nữ có thai

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng levofloxacin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Tuy nhiên vì thiếu dữ liệu trên con người và do dữ liệu thực nghiệm cho thấy fluoroquinolon làm tăng nguy cơ tổn thương cho mô sụn chịu sức nặng của cơ thể đang phát triển, nên không được sử dụng levofloxacin cho phụ nữ có thai (xem phần 5 và 12.3).

7.2. Thời kỳ cho con bú

Levofloxacin chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú. Không có đủ thông tin về sự bài tiết của levofloxacin qua sữa mẹ, tuy nhiên các fluoroquinolon có khả năng bài tiết qua sữa mẹ. Vì thiếu dữ liệu trên người và do dữ liệu thực nghiệm đó cho thấy fluoroquinolon làm tăng nguy cơ tổn thương cho mô sụn chịu sức nặng của các sinh vật đang phát triển, nên không được sử dụng levofloxacin ở phụ nữ cho con bú (xem phần 5 và 12.3).

7.3. Khả năng sinh sản

Levofloxacin không làm giảm khả năng sinh sản hoặc sự hoàn thành sinh sản ở chuột.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Levofloxacin có thể gây ảnh hưởng nhẹ đến vừa lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Một số tác dụng không mong muốn (ví dụ: hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn thị giác) có thể làm giảm khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân, do đó có thể gây nguy hiểm trong một số tình huống quan trọng (ví dụ: lái xe ô tô hoặc vận hành máy móc).

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc

Tác dụng của các thuốc khác lên levofloxacin

Theophylin, fenbufen hoặc các thuốc kháng viêm không steroid

Không phát hiện được tương tác dược động học của levofloxacin với theophylin trong nghiên cứu lâm sàng. Tuy nhiên, kết quả cho thấy có sự giảm rõ rệt ngưỡng co giật ở não khi sử dụng quinolon đồng thời với theophylin, thuốc kháng viêm không phải steroid.

Nồng độ levofloxacin cao hơn khoảng 13% khi phối hợp với fenbufen so với sử dụng riêng lẻ.

Probenecid và cimetidin

Probenecid và cimetidin có ảnh hưởng đáng kể đến thanh thải levofloxacin. Độ thanh thải của levofloxacin qua thận bị giảm khi phối hợp cimetidin (24%) và probenecid (34%). Cơ chế được cho là các thuốc này có khả năng ngăn chặn sự bài tiết của levofloxacin ở ống thận.

Do đó, cần thận trọng khi sử dụng levofloxacin với các thuốc probenecid hoặc cimetidin, đặc biệt là ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Thông tin liên quan khác

Các nghiên cứu dược lý lâm sàng đã chỉ ra rằng dược động học của levofloxacin không bị ảnh hưởng ở bất kỳ mức độ liên quan đến lâm sảng nào khi dùng levofloxacin cùng với các thuốc sau: calcium carbonat, digoxin, glibenclamid, ranitidin.

Tác dụng của levofloxacin đối với các thuốc khác

Ciclosporin

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

Thuốc đối kháng vitamin K

Đã ghi nhận có sự gia tăng các trị số xét nghiệm đông máu (PT/INR) và/hoặc chảy máu, ở những bệnh nhân được điều trị levofloxacin cùng lúc với thuốc kháng vitamin K (ví dụ: warfarin). Do đó, phải giám sát các xét nghiệm đông máu ở những bệnh nhân đang điều trị với các thuốc kháng vitamin K (xem phần 6).

Các thuốc đã biết gây kéo dài khoảng QT

Levofloxacin, giống như các fluoroquinolon khác, nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc đã biết gây kéo dài khoảng QT (ví dụ: thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, macrolid, thuốc chống loạn thần).

Thông tin liên quan khác

Trong một nghiên cứu tương tác dược động học, levofloxacin không ảnh hưởng đến dược động học của theophylin (là một cơ chất để thăm dò CYP1A2), chỉ ra rằng levofloxacin không phải là một chất ức chế CYP1A2.

9.2. Tương kỵ của thuốc

Sản phẩm thuốc này không nên được trộn lẫn với heparin hoặc các dung dịch kiềm (ví dụ: natri bicarbonate).

Sản phẩm thuốc này không được trộn lẫn với các sản phẩm thuốc khác ngoại trừ những dung dịch sau: natri clorid 0,9%; dung dịch dextrose 5%; dung dịch dextrose 2,5% trong Ringer.

10. Tác dụng không mong muốn

Các trường hợp phản ứng thuốc có hại nghiêm trọng kéo dài (kéo dài trong nhiều tháng hoặc nhiều năm), gây tàn tật và có khả năng không thể phục hồi ảnh hưởng đến các hệ thống cơ thể khác nhau, đôi khi là nhiều hệ thống (bao gồm cơ xương, thần kinh, tâm thần và giác quan) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng quinolon và fluoroquinolon bất kể tuổi tác và các yếu tố nguy cơ hiện có của họ. Không có phương pháp điều trị dược lý nào được xác định là phương pháp điều trị hiệu quả các triệu chứng của tác dụng phụ kéo dài hoặc gây tàn tật liên quan đến fluoroquinolone. Cần ngừng ngay dung dịch truyền levofloxacin 5mg/ml khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của bất kỳ phản ứng có hại nghiêm trọng nào kể trên và bệnh nhân nên được khuyên liên hệ với bác sĩ kê đơn để được tư vấn, để có thể điều tra các triệu chứng một cách thích hợp và tránh tiếp xúc thêm có thể làm trầm trọng

thêm các phản ứng có hại.

Các phản ứng bất lợi được phân loại khi thích hợp theo loại cơ quan hệ thống và tần suất theo quy ước sau: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000); không rõ (không ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tác dụng bất lợi	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm nấm bao gồm nhiễm Candida, kháng thuốc	Ít gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan	Ít gặp
	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính	Hiếm gặp
	Giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu	Không rõ
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phù mạch, quá mẫn (xem phần 6)	Hiếm gặp
	Sốc phản vệ[a], sốc dạng phản vệ[a] (xem phần 6)	Không rõ
Rối loạn nội tiết	Hội chứng tăng tiết hormon chống bài niệu (ADH) không thích hợp	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Biếng ăn	Ít gặp
	Hạ đường huyết, đặc biệt ở bệnh nhân tiểu đường (xem phần 6)	Hiếm gặp
	Tăng đường huyết, hạ đường huyết gây hôn mê (xem phần 6)	Không rõ
Rối loạn tâm thần*	Mất ngủ	Thường gặp
	Lo âu, trạng thái nhầm lẫn, tình trạng kích động	Ít gặp
	Phản ứng loạn thần (ví dụ: hoang tưởng ảo giác), trầm cảm, kích động, giấc mơ bất thường, ác mộng	Hiếm gặp
	Rối loạn tâm thần với hành vi tự gây nguy hiểm bao gồm ý định tự sát hoặc cố gắng tự sát (xem phần 6)	Không rõ
Rối loạn hệ thần kinh*	Đau đầu, chóng mặt	Thường gặp
	Buồn ngủ, run rẩy, rối loạn vị giác	Ít gặp
	Co giật (xem phần 5 và 6), dị cảm	Hiếm gặp
	Bệnh lý thần kinh ngoại biên (xem phần 6), bệnh lý thần kinh vận động-cảm giác ngoại biên (xem phần 6), rối loạn khứu giác mất khứu giác, rối loạn vận động, rối loạn ngoại tháp, mất vị giác, ngất, tăng áp lực nội sọ lành tính.	Không rõ
Rối loạn mắt*	Rối loạn thị giác như mờ mắt (xem phần 6)	Hiếm gặp
	Mất thị lực thoáng qua (xem phần 6)	Không rõ
Rối loạn tai và mê đạo*	Chóng mặt	Ít gặp
	Ù tai	Hiếm gặp
	Mất thính lực, giảm thính lực	Không rõ
Rối loạn tim**	Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực	Hiếm gặp
	Nhịp nhanh thất có thể dẫn đến ngừng tim, loạn nhịp thất và xoắn đỉnh (báo cáo chủ yếu ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bị kéo dài khoảng QT), kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ (xem phần 6 và 11)	Không rõ
Rối loạn mạch máu**	Viêm tĩnh mạch (chỉ đối với trường hợp tiêm tĩnh mạch)	Thường gặp
	Hạ huyết áp	Hiếm gặp

Hệ cơ quan	Tác dụng bất lợi	Tần suất
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Ít gặp
	Co thắt phế quản, viêm phổi dị ứng	Không rõ
Rối loạn dạ dày-ruột	Tiêu chảy, nôn, buồn nôn	Thường gặp
	Đau bụng, chứng khó tiêu, đầy hơi, táo bón	Ít gặp
	Tiêu chảy kèm xuất huyết, trong những trường hợp rất hiếm gặp có thể là dấu hiệu của viêm ruột, bao gồm viêm đại tràng giả mạc (xem phần 6), viêm tụy	Không rõ
Rối loạn gan mật	Tăng men gan (ALT/AST, phosphatase kiềm GGT)	Thường gặp
	Tăng bilirubin trong máu	Ít gặp
	Vàng da và tổn thương gan nặng, bao gồm các trường hợp suy gan cấp tính gây tử vong, chủ yếu ở những bệnh nhân có bệnh nền nặng (xem phần 6), viêm gan	Không rõ
Rối loạn da và mô dưới da[b]	Ban đỏ, ngứa, mề đay, tăng tiết mồ hôi	Ít gặp
	Phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) (xem phần 6), ban đỏ nhiễm sắc cố định	Hiếm gặp
	Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, phản ứng nhạy cảm ánh sáng (xem phần 6), viêm mạch bạch cầu, viêm miệng	Không rõ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết*	Đau khớp, đau cơ	Ít gặp
	Rối loạn gân (xem phần 5 và 6) bao gồm viêm gân và đứt gân (ví dụ: gân Achilles), yếu cơ có thể có tầm quan trọng đặc biệt ở bệnh nhân nhược cơ (xem phần 6)	Hiếm gặp
	Tiêu cơ vân, đứt dây chằng, rách cơ, viêm khớp	Không rõ
Rối loạn thận và tiết niệu	Creatinine máu tăng	Ít gặp
	Suy thận cấp tính (ví dụ: do viêm thận kẽ)	Hiếm gặp
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm *	Phản ứng tại chỗ truyền dịch (đau, đỏ) (chỉ đối với trường hợp tiêm tĩnh mạch)	Thường gặp
	Suy nhược	Ít gặp
	Sốt	Hiếm gặp
	Đau (bao gồm đau ở lưng, ngực và tứ chi)	Không rõ

[a] Sốc phản vệ, sốc dạng phản vệ đôi khi có thể xảy ra ngay cả sau liều đầu tiên.

[b] Phản ứng niêm mạc đôi khi có thể xảy ra ngay cả sau liều đầu tiên.

* Ở những bệnh nhân sử dụng kháng sinh nhóm quinolon và fluoroquinolon, đã ghi nhận các trường hợp xảy ra tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, kéo dài (tiếp tục trong nhiều tháng hoặc nhiều năm), gây tàn tật và có khả năng không hồi phục; ảnh hưởng khác nhau trên các cơ quan, tổ chức trong cơ thể, đôi khi cùng lúc nhiều cơ quan và giác quan (bao gồm tác động lên hệ cơ xương như viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau cơ, rối loạn dáng đi, bệnh lý thần kinh liên quan đến dị cảm, mệt mỏi; các triệu chứng tâm thần như suy giảm trí nhớ, thính giác, thị giác, vị giác và khứu giác). Một loạt các triệu chứng tâm thần có thể xảy ra như một phần của các tác dụng bất lợi này, có thể bao gồm nhưng không nhất thiết giới hạn ở rối loạn giấc ngủ, lo âu, hoảng loạn, lú lẫn hoặc trầm cảm. Hiện nay, chưa có thuốc nào điều trị hiệu quả những tác dụng không mong muốn được đề cập ở trên. Tần suất xuất hiện của các triệu chứng này không được ước tính chính xác bằng dữ liệu có sẵn nhưng báo cáo về tỉ lệ xuất hiện từ phản ứng thuốc có hại cho biết tần suất ít nhất là từ 1/1000 đến 1/10000 (hiếm gặp).

**Các trường hợp phình và bóc tách động mạch chủ, đôi khi biến chứng do vỡ (bao gồm cả trường hợp tử vong) và hở/ không đóng kín của van tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng các

fluoroquinolon (xem phần 6).

Các tác dụng không mong muốn khác có liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolon bao gồm:

- Các cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin ở bệnh nhân mắc chứng rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

11. Quá liều và cách xử trí

11.1. Quá liều

Theo các nghiên cứu về độc tính ở động vật hoặc nghiên cứu dược lý lâm sàng được thực hiện với liều cao hơn mức điều trị, các dấu hiệu quan trọng nhất có thể xảy ra sau khi dùng quá liều cấp tính levofloxacin là các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương như lú lẫn, chóng mặt, giảm ý thức và co giật, kéo dài khoảng QT.

Các tác động lên hệ thần kinh trung ương bao gồm trạng thái lú lẫn, co giật, ảo giác và run đã được quan sát thấy sau khi thuốc được đưa ra thị trường.

11.2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Trong trường hợp quá liều, cần tiến hành điều trị triệu chứng. Cần thực hiện theo dõi ECG vì có khả năng thuốc làm kéo dài khoảng QT. Thẩm tách máu bao gồm thẩm phân phúc mạc và thẩm phân phúc mạc liên tục (CAPD), không hiệu quả trong việc loại bỏ levofloxacin khỏi cơ thể. Hiện không có thuốc giải độc đặc hiệu.

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm quinolon (phân nhóm fluoroquinolon)

Mã ATC: J01MA12

Levofloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm fluoroquinolon. Nó là đồng phân đối quang S (-) của ofloxacin racemic.

Cơ chế tác dụng

Levofloxacin là một kháng sinh diệt khuẩn phân nhóm fluoroquinolon, nó tác động trên phức hợp DNA-DNA gyrase và enzym topoisomerase IV.

Mối quan hệ PK/PD

Mức độ tác dụng diệt khuẩn của levofloxacin phụ thuộc vào tỉ lệ giữa nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}) hoặc diện tích dưới đường cong (AUC) với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC).

Cơ chế đề kháng

Do đột biến thay đổi vị trí đích của cả 2 loại của topoisomerase tuýp 2, DNA-gyrase và topoisomerase IV. Cơ chế đề kháng khác là cơ chế thấm màng (phổ biến ở *Pseudomonas aeruginosa*) và cơ chế bơm ngược dòng.

Có hiện tượng kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolon khác. Do cơ chế tác động, thông thường không có sự kháng chéo giữa levofloxacin và các họ kháng sinh khác.

Điểm gãy (Breakpoint)

EUCAST đề nghị điểm gãy MIC đối với levofloxacin, phân biệt giữa vi khuẩn nhạy cảm với vi khuẩn nhạy cảm trung gian và vi khuẩn nhạy cảm trung gian với vi khuẩn đề kháng được trình bày trong bảng dưới đây để kiểm tra MIC (mg/L).

Điểm gãy MIC lâm sảng cho levofloxacin, theo EUCAST (phiên bản 2.0, 01/01/2012):

Mầm bệnh	Nhạy cảm	Đề kháng
Enterobacteriacae	≤ 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.influenza[2,3]	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
M.catarrhalis[3]	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
Điểm gãy với các chủng loài không đặc hiệu[4]	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L

1. Các điểm gãy của levofloxacin liên quan đến liệu pháp liều cao.

2. Đề kháng fluoroquinolon ở mức độ thấp (MIC của ciprofloxacin là 0,12-0,5 mg/l) có thể xảy ra nhưng không có bằng chứng nào cho thấy tình trạng kháng thuốc này có tầm quan trọng về mặt lâm sàng trong nhiễm khuẩn đường hô hấp với *H. influenzae*.

3. Các chủng có giá trị MIC trên điểm nhạy cảm là rất hiếm hoặc chưa được báo cáo. Việc xác định và kiểm tra tính nhạy cảm với kháng sinh trên bất kỳ chủng phân lập nào như vậy phải được lặp lại và nếu kết quả được xác nhận thì mẫu đó phải được gửi đến phòng thí nghiệm tham chiếu. Cho đến khi có bằng chứng về mặt lâm sàng đối với các chủng được xác nhận với MIC lớn hơn ngưỡng kháng thuốc hiện tại, phải báo cáo tình trạng đề kháng kháng sinh này.

4. Điểm gãy áp dụng cho liều uống từ 500 mg × 1 đến 500 mg × 2 và liều tiêm tĩnh mạch từ 500 mg × 1 đến 500 mg × 2

Tỉ lệ kháng thuốc có thể khác nhau về mặt địa lý và thời gian đối với các loài được chọn và cần có thông tin địa phương về tình trạng kháng thuốc, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng. Khi cần thiết, nên tìm kiếm lời khuyên của chuyên gia khi tỉ lệ kháng thuốc tại địa phương cao đến mức nghi ngờ về tác dụng của thuốc trong ít nhất một số loại bệnh nhiễm khuẩn.

Phổ kháng khuẩn:

Các chủng vi khuẩn thường nhạy cảm

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus nhạy cảm với methicillin, *Staphylococcus saprophyticus, Streptococci* nhóm C và G, *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.*

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí

Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri.

Vi khuẩn kỵ khí

Peptostreptococcus.

Khác

Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum.

Các chủng loài vi khuẩn khi sự đề kháng thu được có thể là vấn đề:

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus kháng methicillin [#], *Staphylococcus spp* cho phản ứng coagulase âm tính.

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí

Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.

Vi khuẩn kỵ khí

Bacteroides fragilis.

Chủng vi khuẩn vốn đã đề kháng

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

Enterococcus faecium

[#] *S. aureus* kháng methicillin rất có khả năng kháng với các fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin.

12.2 Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống, levofloxacin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn; nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được sau 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối xấp xỉ 99 - 100%.

Thức ăn ít ảnh hưởng đến hấp thu khi uống.

Trạng thái ổn định đạt được trong vòng 48 giờ sau khi dùng chế độ liều 500mg một hoặc hai lần mỗi ngày.

Phân bố

Tỉ lệ gắn protein huyết tương là 30 - 40%.

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

Thâm nhập vào các mô và dịch cơ thể

Levofloxacin đã được chứng minh là có khả năng xuyên qua niêm mạc phế quản, dịch lót biểu mô, đại thực bào phế nang, mô phổi, da (dịch mụn nước), mô tuyến tiền liệt và nước tiểu. Tuy nhiên, levofloxacin có khả năng thâm nhập kém vào dịch não tủy.

Chuyển hóa

Levofloxacin rất ít bị chuyển hóa, chất chuyển hóa là desmethyl-levofloxacin và levofloxacin N-oxid. Các chất chuyển hóa này chiếm < 5% liều dùng và được bài tiết qua nước tiểu. Levofloxacin ổn định về mặt hóa học lập thể và không trải qua quá trình nghịch đảo bất đối.

Thải trừ

Sau khi uống và tiêm tĩnh mạch levofloxacin, thuốc được thải trừ tương đối chậm khỏi huyết tương (thời gian bán thải: 6 - 8 giờ), bài tiết chủ yếu qua thận (> 85% liều dùng). Độ thanh thải toàn thân trung bình biểu kiến của levofloxacin sau liều duy nhất 500mg là 175 ± 29,2ml/phút. Không có sự khác biệt lớn về dược động học của levofloxacin sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch và đường uống, cho thấy rằng đường uống và đường tiêm tĩnh mạch có thể thay thế cho nhau.

Tính tuyến tính:

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

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận:

Dược động học của levofloxacin bị ảnh hưởng trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận: giảm khả năng thanh thải thuốc qua thận; giảm độ thanh thải và kéo dài thời gian bán thải như thể hiện trong bảng dưới đây:

Dược động học trên bệnh nhân suy thận sau khi dùng liều duy nhất 500mg levofloxacin, đường uống:

Cl_{cr} [ml/phút]	<20	20 - 49	50 - 80
Cl_R [ml/phút]	13	26	57
$t_{1/2}$ [giờ]	35	27	9

Bệnh nhân cao tuổi:

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

Giới tính:

Phân tích trên các đối tượng nam giới và nữ giới cho thấy có sự khác biệt nhỏ liên quan đến giới tính về dược động học của levofloxacin. Tuy nhiên, không có bằng chứng cho thấy những khác biệt về giới tính ảnh hưởng đến lâm sàng.

12.3. Dữ liệu an toàn cứu tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về độc tính liều đơn, độc tính liều lặp lại, khả năng gây ung thư và độc tính đối với sinh sản và phát triển.

Levofloxacin không gây suy giảm khả năng sinh sản hoặc hiệu suất sinh sản ở chuột và tác dụng duy nhất của nó đối với thai nhi là làm chậm quá trình trưởng thành do độc tính đối với mẹ.

Levofloxacin không gây đột biến gen ở tế bào vi khuẩn hoặc động vật có vú nhưng lại gây ra các bất thường nhiễm sắc thể ở tế bào phổi chuột lang Trung Quốc (CHL) trong ống nghiệm. Những tác dụng này có thể là do ức chế topoisomerase II. Các thử nghiệm trong cơ thể sống (vi nhân, trao đổi nhiễm sắc thể chị em, tổng hợp DNA không theo lịch trình, thử nghiệm gây chết ưu thế) không cho thấy bất kỳ tiềm năng gây độc gen nào.

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy levofloxacin chỉ có hoạt tính quang độc ở liều rất cao. Levofloxacin không cho thấy bất kỳ tiềm năng gây độc gen nào trong thử nghiệm đột biến quang và nó làm giảm sự phát triển khối u trong thử nghiệm quang ung thư.

Giống như các fluoroquinolon khác, levofloxacin cho thấy tác dụng trên sụn (phồng rộp và sâu răng) ở chuột và chó. Những phát hiện này rõ rệt hơn ở động vật non.

13. Quy cách đóng gói: Hộp 1 chai 50ml, hộp 1 chai 100ml, chai 50ml, chai 100ml.

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

14.1. Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

14.2. Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

14.3. Tiêu chuẩn chất lượng: JP

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

Địa chỉ: Số 498 đường Nguyễn Thái Học, phường Quang Trung, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

Điện thoại: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846