Rx Thuốc kê đơn
Levofloxacin
COOPER
100ml
Truyền tĩnh mạch
LOT 26117 EXP 01/29

BỆNH VIỆN ĐA KHOA
ĐÔNG HƯNG
DONG HUNG GENERAL HOSPITAL

SAI SÓT LIÊN QUAN TỐC ĐỘ TRUYỀN TĨNH MẠCH LEVOFLOXACIN

Trung tâm Cảnh giác Dược Ai Cập (EPVC), Cơ quan Dược phẩm Ai Cập (EDA) đã cảnh báo về sai sót liên quan tốc độ truyền tĩnh mạch levofloxacin.

1 THÔNG TIN CẢNH BÁO

Gần đây, EPVC đã ghi nhận và đánh giá các chuỗi báo cáo ca mô tả các trường hợp truyền tĩnh mạch kháng sinh levofloxacin với tốc độ truyền không phù hợp.

Sai sót này dẫn đến các biến chứng như: hạ huyết áp, khó thở, phản ứng quá mẫn, phản ứng phẫn vệ, phát ban và đau đầu.

2 KHUYẾN CÁO SAU KHI THỰC HIỆN TRUYỀN TĨNH MẠCH LEVOFLOXACIN

Do đó, EPVC lưu ý nhân viên y tế cần tuân thủ các khuyến cáo sau khi thực hiện truyền tĩnh mạch levofloxacin cho bệnh nhân, bao gồm:

- Truyền tĩnh mạch chậm trong vòng 60 phút với liều 250 đến 500 mg và trong vòng 90 phút đối với liều 750 mg;
- Chỉ dùng thuốc qua đường truyền tĩnh mạch, không được tiêm tĩnh mạch;
- Không truyền đồng thời với các dung dịch chứa ion kim loại hóa trị 2 trở lên (như là: magnesi, calci).

Nguồn:
http://iris.who.int/bitstream/handle/10665/381509/9789240110755-eng.pdf?sequence=1

BỆNH VIỆN ĐA KHOA
ĐÔNG HƯNG
DONG HUNG GENERAL HOSPITAL

PHẢN ỨNG KÍCH ỨNG TẠI VỊ TRÍ TIÊM TRUYỀN LIÊN QUAN ĐẾN KHÁNG SINH NHÓM FLUOROQUINOLON

- Phản ứng tại vị trí tiêm truyền là phản ứng có hại thường gặp khi sử dụng ciprofloxacin, levofloxacin đường tiêm truyền.
- **Biểu hiện của phản ứng bao gồm cảm giác đau, ngứa, đỏ hoặc viêm tĩnh mạch tại vị trí truyền do tĩnh mạch bị kích ứng.** Với ciprofloxacin, phản ứng thường được cải thiện nhanh chóng sau khi kết thúc tiêm truyền, do đó thường không cần ngừng hay đổi thuốc, trừ khi phản ứng lặp lại và nặng hơn ở các lần dùng thuốc sau đó.
- Yếu tố liên quan nhiều nhất đến sự xuất hiện kích ứng nơi tiêm khi tiêm truyền ciprofloxacin được cho là thời gian truyền ngắn (dưới 30 phút).
- Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện kích ứng tại vị trí tiêm truyền, cần lưu ý một số vấn đề sau trong quá trình truyền thuốc:

CIPROFLOXACIN

Ciprofloxacin Polpharma 200mg/100ml

NỒNG ĐỘ TIÊM TRUYỀN
1 mg/ml

THỜI GIAN TRUYỀN TỐI THIỂU
60 phút

LƯU Ý Nên truyền chậm vào một tĩnh mạch lớn sẽ giảm thiểu sự khó chịu cho người bệnh và giảm nguy cơ kích thích tĩnh mạch.

LEVOFLOXACIN

Levofloxacin/cooper solution for infusion 500mg/100ml

NỒNG ĐỘ TIÊM TRUYỀN
5 mg/ml

THỜI GIAN TRUYỀN TỐI THIỂU
60 phút

LƯU Ý Truyền TM nhanh sẽ dẫn đến nguy cơ: hạ huyết áp, khó thở, phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ, phát ban và đau đầu, kích thích tĩnh mạch.

Nguồn: Cảnh giác dược, Dược thư Quốc gia Việt Nam, Hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất

BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐÔNG HƯNG
TỔ THÔNG TIN THUỐC

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh Phúc

HƯỚNG DẪN CÁCH PHA TIÊM MỘT SỐ LOẠI KHÁNG SINH SỬ DỤNG TẠI BỆNH VIỆN

(Căn cứ theo Dược thư Quốc gia(1), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế (2), Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc (3), Cảnh giác dược (4))

STT	Tên thuốc	Tên hoạt chất	Nồng độ, hàm lượng	Dạng bào chế	Dung môi tương hợp	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Chú ý
							Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ	
III. NHÓM QUINOLONE											
1	Levofloxacin/cooper	Levofloxacin	500mg/100ml	Dung dịch tiêm truyền	NaCl 0.9%, Glucose 5% [1], [2].	x	x	x	Dùng trực tiếp không cần pha loãng [1], [2], [3].	≥ 60 phút [1], [2], [3].	- Không dùng để tiêm bắp, không tiêm tĩnh mạch, không tiêm vào ống sống, tiêm phúc mạc hoặc tiêm dưới da [1], [3]. - Truyền TM nhanh sẽ dẫn đến nguy cơ: hạ huyết áp, khó thở, phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ, phát ban và đau đầu, kích thích tĩnh mạch [1], [3], [4]. - DD thuốc dùng không hết trong lần phải được loại bỏ [2], [3]. - Không thêm bất kỳ một thuốc nào khác vào dung dịch truyền Levofloxacin hoặc vào cùng một đường truyền[1].

BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐÔNG HƯNG
TỔ THÔNG TIN THUỐC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

LIỀU THƯỜNG DÙNG VÀ HIỆU CHỈNH LIỀU KHÁNG SINH Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN

TT	Hoạt chất	Tên thuốc	Nồng độ- Hàm lượng	Đường dùng	Liều thường dùng	Liều theo độ thanh thải creatinin (CrCl) (ml/ph)	Nguồn tài liệu
Fluoroquinolon							
1	Levofloxacin	Levofloxacin/cooper solution for infusion 500mg/100ml	500mg/100 ml	Tiêm/Tiêm truyền	- Người lớn: 500mg mỗi 12 - 24h. - Trẻ em và thiếu niên (dưới 18 tuổi): Chống chỉ định [1], [2]. (trừ bệnh than, dịch hạch)	***Liều khởi đầu 250 mg/24h:*** CrCl 20-50: Liều tiếp theo 125mg/24h CrCl 10-19: Liều tiếp theo 125mg/48h CrCl < 10: Liều tiếp theo 125mg/48h [1], [2]. ***Liều khởi đầu 500mg/24h:*** CrCl 20-50: Liều tiếp theo 250mg/24h CrCl 10-19: Liều tiếp theo 125mg/24h CrCl < 10: Liều tiếp theo 125mg/24h [1], [2]. ***Liều ban đầu 500mg/12h:*** CrCl 20-50: Liều tiếp theo 250mg/12h CrCl 10-19: Liều tiếp theo 125mg/12h CrCl < 10: Liều tiếp theo 125mg/24h [1], [2].	*1. Dược thư quốc gia Việt Nam 2022* *2. Tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc*

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tên thuốc:
LEVOFLOXACIN/COOPER SOLUTION FOR INFUSION 500mg/100ml
(dung dịch tiêm truyền Levofloxacin/Cooper 500 mg/100ml).

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

Thành phần, hàm lượng của thuốc:
1 ml dung dịch tiêm truyền chứa 5,1246 mg levofloxacin hemihydrate tương đương 5 mg levofloxacin.
100 ml dung dịch tiêm truyền chứa 500 mg levofloxacin.
Tá dược: Natri clorid, acid hydrochlorid, natri hydroxid, nước cất pha tiêm.

Dạng bào chế:
Dung dịch tiêm truyền trong suốt, màu vàng xanh.

Chỉ định
Dung dịch tiêm truyền LEVOFLOXACIN/COOPER được chỉ định để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn sau đây ở người lớn:
- Viêm phổi cộng đồng.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng.
- Viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường niệu có biến chứng.
- Viêm tuyến tiền liệt mạn do vi khuẩn.

Khuyến cáo không áp dụng điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp, đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính, viêm xoang cấp tính do vi khuẩn do kháng sinh fluoroquinolone có liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Liều lượng và cách dùng
Dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml được dùng truyền tĩnh mạch chậm mỗi ngày 1-2 lần. Liều lượng phụ thuộc vào loại và độ nặng của nhiễm khuẩn và độ nhạy cảm của các tác nhân gây bệnh được nghi ngờ. Sau khi điều trị bước đầu bằng đường truyền tĩnh mạch với dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml, chuyển sang dùng đường uống theo tóm tắt đặc tính sản phẩm dành cho thuốc Levofloxacin dạng viên nén bao phim và cân nhắc tùy theo tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân. Nếu thuốc dạng tiêm và dạng uống tương đương sinh học, có thể dùng cùng một liều.
Liều khuyến cáo sau đây được đưa ra cho dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml:
Liều dùng cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin > 50 ml/phút)

Chỉ định	Phác đồ liều dùng hàng ngày (theo mức độ nghiêm trọng)	Tổng thời gian điều trị[1] (theo mức độ nghiêm trọng)
Viêm phổi cộng đồng	500 mg - 1000 mg	7 - 14 ngày
Viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường niệu có biến chứng	250 mg	10 ngày
Viêm tuyến tiền liệt mạn do vi khuẩn	500 mg	28 ngày
Nhiễm khuẩn da và mô mềm	250 mg	7 - 14 ngày
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng	500 mg	7 - 14 ngày

Nhóm bệnh nhân đặc biệt
Bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/ phút)

Độ thanh	Phác đồ liều dùng		
	250 mg/24	500 mg/24	500 mg/12

kháng khuẩn quinolone. Do đó, nếu bắt buộc dùng levofloxacin ở những bệnh nhân này, cần đề phòng nguy cơ tan huyết có thể xảy ra.

Bệnh nhân suy thận
Do levofloxacin được bài tiết chủ yếu qua thận, phải điều chỉnh liều của dung dịch tiêm truyền LEVOFLOXACIN/ COOPER 5mg/ml ở những bệnh nhân suy thận.

Phản ứng quá mẫn
Levofloxacin có thể gây ra phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, nguy cơ gây tử vong (như phù mạch dẫn đến sốc phản vệ), đôi khi xảy ra sau liều ban đầu (xem mục Các tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân phải ngừng điều trị levofloxacin ngay lập tức và liên hệ với bác sĩ cấp cứu để tiến hành các biện pháp cấp cứu ban đầu thích hợp.

Phản ứng bóng nước nặng
Trường hợp phản ứng da bóng nước nặng như hội chứng Stevens-Johnson hoặc hội chứng Lyell đã được báo cáo với levofloxacin (xem mục Các tác dụng không mong muốn). Nếu da và/hoặc niêm mạc xảy ra phản ứng bóng nước, bệnh nhân cần liên hệ với bác sĩ ngay lập tức trước khi tiếp tục điều trị.

Rối loạn đường huyết
Như tất cả các quinolone khác, rối loạn đường huyết, bao gồm cả hạ đường huyết và tăng đường huyết đã được báo cáo với levofloxacin, thường gặp ở những bệnh nhân tiểu đường được điều trị đồng thời với một thuốc hạ đường huyết đường uống (ví dụ, glibenclamide) hoặc với insulin. Trường hợp hôn mê hạ đường huyết đã được báo cáo. Khuyến nghị giám sát chặt chẽ đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường (xem mục Các tác dụng không mong muốn).

Nhạy cảm với ánh sáng
Nhạy cảm ánh sáng đã được báo cáo với levofloxacin (xem mục Các tác dụng không mong muốn). Khuyến nghị bệnh nhân không nên phơi nhiễm một cách không cần thiết với ánh nắng chói hoặc với tia UV nhân tạo (như nhà tắm nắng), trong khi điều trị và trong 48 giờ sau khi ngưng điều trị với levofloxacin để phòng nhạy cảm với ánh sáng.

Bệnh nhân được điều trị với thuốc đối kháng vitamin K
Do levofloxacin có thể làm tăng thời gian đông máu trong xét nghiệm đông máu (PT/INR) và/hoặc chảy máu ở những bệnh nhân được điều trị với levofloxacin phối hợp với một thuốc đối kháng vitamin K (như warfarin), cần theo dõi các xét nghiệm đông máu trên bệnh nhân khi dùng phối hợp với các thuốc này (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Phản ứng tâm thần
Phản ứng tâm thần đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với quinolone, bao gồm levofloxacin. Một số trường hợp rất hiếm gặp phản ứng tâm thần dẫn đến suy nghĩ tự tử và hành động tự sát, đôi khi chỉ sau một liều levofloxacin duy nhất (xem mục Các tác dụng không mong muốn). Trong trường hợp bệnh nhân tăng các phản ứng này, phải ngừng dùng levofloxacin và thực hiện các biện pháp thích hợp. Khuyến nghị cần thận trọng nếu levofloxacin được sử dụng ở những bệnh nhân tâm thần hoặc ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tâm thần.

Kéo dài khoảng QT
Cần thận trọng khi sử dụng các fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin, ở bệnh nhân được biết có yếu tố nguy cơ làm kéo dài khoảng QT như:
- Hội chứng QT kéo dài bẩm sinh
- Dùng đồng thời với các loại thuốc được biết là kéo dài khoảng QT (ví dụ như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, macrolid, thuốc chống loạn thần).
- Mất cân bằng điện giải chưa được chữa trị (như hạ kali máu, hạ magie máu)
- Bệnh tim (như suy tim, nhồi máu cơ tim, nhịp tim

thải Creatinine	giờ	giờ	giờ
	Liều đầu: 250 mg	*Liều đầu:* 500 mg	*Liều đầu:* 500 mg
50 - 20 ml/ phút	*Sau đó:* 125 mg/24 giờ	*Sau đó:* 250 mg/24 giờ	*Sau đó:* 250 mg/12 giờ
19-10 ml/ phút	*Sau đó:* 125 mg/48 giờ	*Sau đó:* 125 mg/24 giờ	*Sau đó:* 125 mg/12 giờ
< 10 ml/phút (bao gồm 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 thiết phải bổ sung liều sau khi chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục.

Bệnh nhân suy gan

Không cần thiết phải hiệu chỉnh liều do levofloxacin không bị chuyển hóa ở gan và được thải trừ chủ yếu ở thận.

Người già

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi, tuy nhiên cần chú ý đến chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trong sử dụng: "viêm gân và đứt gân" và "Kéo dài khoảng QT")

Bệnh nhi

Dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml chống chỉ định ở trẻ em và thiếu niên đang lớn (xem mục Chống chỉ định)

Cách dùng:

Dung dịch tiêm truyền levofloxacin 5mg/ml chỉ được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm; được dùng 1 hoặc 2 lần/ngày. Thời gian tiêm truyền ít nhất 60 phút đối với chai chứa 500mg levofloxacin (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trong sử dụng).

Tương kỵ: xem mục Tương kỵ và tương thích với các dung dịch truyền khác xem mục Thận trọng đặc biệt khi loại bỏ và xử lý thuốc.

Chống chỉ định

Dung dịch tiêm truyền levofloxacin không được dùng:

- bệnh nhân mẫn cảm với levofloxacin hoặc các thuốc nhóm quinolone khác và bất cứ thành phần nào của thuốc,
- bệnh nhân động kinh,
- bệnh nhân có tiền sử bệnh gân cơ liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolone,
- trẻ em hoặc thiếu niên,
- phụ nữ có thai,
- phụ nữ đang cho con bú.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Thời gian truyền

Thời gian tiêm truyền ít nhất phải là 60 phút. Được biết ofloxacin khi truyền có thể gây nhịp tim nhanh và hạ huyết áp nhất thời. Hiếm gặp, suy tuần hoàn có thể xảy ra do hạ huyết áp nặng. Cần chú ý đến việc hạ huyết áp xảy ra trong khi truyền levofloxacin, nếu hạ huyết áp xảy ra phải ngừng truyền ngay lập tức.

Viêm gân và đứt gân

Hiếm khi xảy ra viêm gân. Viêm gân thường liên quan đến gân gót chân (Achille), có thể dẫn tới đứt gân. Viêm gân và đứt gân, đôi khi bị cả hai bên, có thể xảy ra ở 48 giờ đầu tiên sau khi bắt đầu dùng levofloxacin và đã được báo cáo kéo dài đến vài tháng sau khi ngừng thuốc. Nguy cơ viêm gân và đứt gân tăng ở bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân điều trị hàng ngày liều 1000mg và bệnh nhân đang dùng corticoid. Nên điều chỉnh liều lượng thuốc hàng ngày ở bệnh nhân lớn tuổi theo độ thanh thải creatinin (Liều lượng và cách sử dụng). Do đó cần theo dõi cẩn thận bệnh nhân khi được chỉ định dùng levofloxacin. Tất cả bệnh nhân nên tham khảo ý kiến của bác sĩ nếu họ có các triệu chứng của viêm gân. Nếu nghi ngờ bị viêm gân, phải ngừng ngay lập tức việc điều trị với levofloxacin, và phải có biện pháp hỗ trợ thích hợp (như cố định) cho các dây chằng bị ảnh hưởng (xem mục Chống chỉ định và Các

Bệnh nhân lớn tuổi và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với thuốc kéo dài khoảng QT. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin đối với những nhóm bệnh nhân này (Xem mục Liều lượng và cách sử dụng, Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác, Các tác dụng không mong muốn và Quá liều).

Thần kinh ngoại biên

Tổn thương thần kinh cảm giác và thần kinh vận động đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, có thể khởi phát nhanh (xem mục Các tác dụng không mong muốn). Phải ngừng dùng levofloxacin nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng của bệnh thần kinh ngoại biên để tránh dẫn đến tình trạng không thể hồi phục.

Rối loạn gan mật

Trường hợp hoại tử gan dẫn đến suy gan gây tử vong đã được báo cáo với levofloxacin, chủ yếu ở những bệnh nhân có bệnh tiềm ẩn nặng, ví dụ như nhiễm trùng huyết (xem mục Các tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân nên ngừng điều trị và liên hệ với bác sĩ nếu có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan gây ra như chán ăn, vàng da, nước tiểu đậm màu, ngứa hoặc đau bụng.

Nhược cơ cấp

Fluoroquinolone, bao gồm levofloxacin, có hoạt tính ức chế thần kinh cơ và có thể làm trầm trọng thêm tình trạng yếu cơ ở bệnh nhân bị nhược cơ. Sau khi lưu hành trên thị trường các phản ứng phụ nghiêm trọng, bao gồm cả trường hợp tử vong và yêu cầu hỗ trợ hô hấp, được báo cáo có liên quan đến việc dùng fluoroquinolone ở bệnh nhân bị bệnh nhược cơ. Không khuyến nghị dùng levofloxacin ở những bệnh nhân được biết có tiền sử bị bệnh nhược cơ.

Rối loạn thị lực

Nếu thị lực bị giảm hoặc bất kỳ tác dụng phụ nào xảy ra với mắt, cần được bác sĩ nhãn khoa tư vấn ngay (xem mục Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc và Các tác dụng không mong muốn).

Bội nhiễm

Việc dùng levofloxacin, đặc biệt nếu dùng kéo dài, có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các sinh vật không nhạy cảm. Nếu bội nhiễm xảy ra trong khi điều trị, nên thực hiện các biện pháp thích hợp.

Ảnh hưởng tới các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

Ở những bệnh nhân được điều trị với levofloxacin, việc xác định sự có mặt của thuốc phiện trong nước tiểu có thể cho kết quả dương tính giả. Cần xác định kết quả dương tính với thuốc phiện bằng một phương pháp đặc hiệu hơn. Levofloxacin có thể ức chế sự tăng trưởng của vi khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis* và, do đó, có thể cho kết quả âm tính giả trong chẩn đoán lao.

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./.

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

Phụ nữ có thai

Dữ liệu về việc dùng levofloxacin ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy

tác dụng không mong muốn).

Bệnh tiêu chảy liên quan đến vi khuẩn Clostridium difficle

Tiêu chảy, đặc biệt nếu tiêu chảy nặng, dai dẳng và/ hoặc có máu, trong hoặc sau khi điều trị với levofloxacin (bao gồm vài tuần sau khi điều trị), có thể là triệu chứng của bệnh viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD có thể xảy ra ở tất cả các mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng, trong đó mức độ nghiêm trọng nhất là viêm đại tràng giả mạc (xem mục Các tác dụng không mong muốn). Do đó, cần lưu ý chẩn đoán chính xác các trường hợp tiêu chảy nặng trong hoặc sau khi điều trị với levofloxacin. Nếu nghi ngờ hoặc xác nhận bị CDAD, phải ngừng dùng levofloxacin ngay lập tức và bắt đầu việc điều trị thích hợp. Chống chỉ định dùng các thuốc chống tăng nhu động ruột trong tình huống lâm sàng này.

Bệnh nhân dễ bị co giật

Quinolon có thể làm giảm ngưỡng co giật và có thể gây cơn co giật. Chống chỉ định dùng Levofloxacin ở bệnh nhân có tiền sử bị động kinh (Chống chỉ định) và, giống như các quinolone khác, cần hết sức thận trọng khi dùng levofloxacin ở những bệnh nhân dễ bị co giật hoặc dùng đồng thời với các hoạt chất làm giảm ngưỡng co giật, chẳng hạn như theophylline (Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Trong trường hợp bị co giật (xem mục Các tác dụng không mong muốn), nên ngừng dùng levofloxacin.

Bệnh nhân bị thiếu enzym G6PD

Bệnh nhân bị thiếu enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase dễ bị tán huyết khi điều trị với các thuốc levofloxacin có tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Tuy nhiên, trong trường hợp không có dữ liệu ở người và do dữ liệu thực nghiệm cho thấy fluoroquinolone có nguy cơ gây hại với các sụn khớp chịu lực ở những cơ thể đang tăng trưởng, không được dùng levofloxacin ở phụ nữ mang thai (xem mục Chống chỉ định).

Phụ nữ cho con bú

Dung dịch tiêm truyền levofloxacin chống chỉ định với phụ nữ cho con bú. Không có đủ thông tin về sự bài tiết của levofloxacin trong sữa mẹ, tuy nhiên các fluoroquinolone khác được bài tiết vào sữa mẹ. Trong trường hợp không có dữ liệu ở người và do dữ liệu thực nghiệm cho thấy fluoroquinolone có nguy cơ gây hại với các sụn khớp chịu lực ở những cơ thể đang tăng trưởng, không được dùng levofloxacin ở phụ nữ cho con bú.

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Một số tác dụng không mong muốn (ví dụ như chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn thị giác) có thể làm giảm khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân, và là một trong những nguyên nhân gây ra nguy cơ trong những trường hợp cần khả năng tập trung (ví dụ như lái xe hay vận hành máy móc).

Tương tác của thuốc với thuốc khác và các loại tương tác khác

Theophylline, fenbufen hoặc thuốc kháng viêm không steroid tương tự

Trong một nghiên cứu lâm sàng, không thấy các tương tác dược động học của levofloxacin với theophylline. Tuy vậy, ngưỡng co giật ở não có thể giảm đáng kể khi

dùng chung quinolone với theophylline, fenbufen hoặc các thuốc kháng viêm không-steroid tương tự hoặc các thuốc khác có tác dụng hạ thấp ngưỡng co giật. Nồng độ levofloxacin khi có sự hiện diện của fenbufen cao hơn khoảng 13% so với khi dùng một mình.

Probenecid và cimetidine

Probenecid và cimetidine có ảnh hưởng đáng kể đến việc thải trừ levofloxacin. Sự thải trừ ở thận của levofloxacin bị giảm bởi cimetidine (24%) và probenecid (34%). Việc này là do cả hai loại thuốc này có khả năng ức chế sự bài tiết ở ống thận của levofloxacin. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu, ở liều thử nghiệm, sự khác biệt về dược động học không có ý nghĩa thống kê trên lâm sàng. Nên thận trọng khi dùng chung levofloxacin với các thuốc có ảnh hưởng đến sự bài tiết ở ống thận như probenecid và cimetidine, đặc biệt là trên bệnh nhân suy thận.

Thông tin có liên quan khác

Nghiên cứu dược lý lâm sàng cho thấy dược động học của levofloxacin bị ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê trên lâm sàng khi dùng chung levofloxacin với các thuốc sau: calcium carbonate, digoxin, glibenclamide, ranitidine.

Ảnh hưởng của dung dịch tiêm truyền levofloxacin5mg/ml đến các thuốc khác:

Cyclosporin

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

Thuốc đối kháng Vitamin K

Tăng thời gian đông máu (PT/INR) và/hoặc chảy máu, có thể trầm trọng, đã được báo cáo trên bệnh nhân được điều trị levofloxacin phối hợp với thuốc đối kháng vitamin K (ví dụ warfarin). Do đó, cần theo dõi các xét nghiệm đông máu trên bệnh nhân được điều trị thuốc đối kháng vitamin K (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trong sử dụng).

Thuốc được biết kéo dài khoảng QT

Như các fluoroquinolone khác, nên thận trọng khi dùng levofloxacin ở những bệnh nhân đang được điều trị với các thuốc được biết kéo dài khoảng QT (ví dụ như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, macrolid, thuốc chống loạn thần) (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trong sử dụng: kéo dài khoảng QT).

Thông tin liên quan khác

Trong một nghiên cứu tương tác dược động học, cho thấy levofloxacin không phải là một chất ức chế CYP1A2, levofloxacin không ảnh hưởng đến dược động học của theophylline (chất chuyển hóa qua enzym CYP1A2).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tần suất trong bảng này được xác định bằng cách sử dụng quy ước sau đây: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100, <1/10), ít gặp (≥ 1/1000, ≤ 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000, ≤ 1/1000), rất hiếm gặp (≤ 1/10000), không rõ tỷ lệ (không thể tính được từ các dữ liệu có sẵn).Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được thể hiện theo thứ tự giảm dần mức độ.

Thường gặp (≥1/100 đến <1/10)	Ít gặp (≥1/1000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/1000)	Không rõ tỷ lệ (không tính được từ các dữ liệu có sẵn)
	Nhiễm nấm candida, vi khuẩn kháng thuốc		
	Giảm bạch cầu Tăng bạch cầu ái toan	Giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu trung tính	Giảm huyết cầu toàn thể (thiếu máu toàn dòng) Mất bạch cầu hạt Thiếu máu tán huyết
		Phù mạch Quá mẫn	Sốc quá mẫn Sốc phản vệ
	Chán ăn	Hạ đường huyết đặc biệt ở bệnh nhân tiểu đường	Tăng đường huyết Hôn mê hạ đường huyết
Mất ngủ	Lo sợ Tình trạng lú lẫn Căng thẳng	Phản ứng loạn thần (như ảo giác, hoang tưởng) Trầm cảm Kích động Giấc mơ bất thường, ác mộng	Phản ứng loạn thần với hành vi tự gây nguy hiểm cho bản thân bao gồm ý nghĩ tự tử hoặc tự tử
			Tổn thương thần kinh cảm giác, tổn thương thần kinh vận

tiến hành theo dõi điện tâm đồ ECG, do khả năng kéo dài khoảng QT.

Thẩm phân máu, bao gồm thẩm phân màng bụng và thẩm phân phúc mạc liên tục, không có hiệu quả trong việc thải trừ levofloxacin khỏi cơ thể. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Dược lực học

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm quinolon

Mã ATC: J01MA12

Levofloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm flouroquinolone và là đồng phân quang học dạng S (đồi hình S (-)) trong *hỗn hợp racemic*.

Cơ chế tác dụng

Là một tác nhân kháng khuẩn thuộc nhóm fluoroquinolone, levofloxacin ức chế sự tổng hợp ADN vi khuẩn bằng cách tác động trên phức hợp gyrase và topoiso-merase IV ADN.

Mối tương quan giữa dược động học và dược lực học (PK/ PD)

Mức độ hoạt tính diệt khuẩn của levofloxacin phụ thuộc vào tỷ lệ giữa nồng độ đỉnh thuốc trong huyết thanh (C_{max}) hoặc diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của levofloxacin đối với vi khuẩn gây bệnh.

Cơ chế đề kháng

Việc kháng levofloxacin đạt được thông qua một quá trình bậc thang bằng cách gây biến đổi điểm đích ở cả loại topoisomerases II, DNA gyrase và topoisomerase IV. Các cơ chế kháng khác như là giảm tính thấm (thường gặp ở *Pseudomonas aeruginosa*) và cơ chế bơm ngược kháng sinh ra ngoài làm ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với levofloxacin. Kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolone khác đã được ghi nhận. Do cơ chế tác dụng, nói chung không có kháng chéo giữa levofloxacin và các họ kháng sinh khác.

Ngưỡng giá trị

EUCAST (ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm của Châu âu) đưa ra các khuyến nghị về ngưỡng giá trị MIC (nồn độ ức chế tối thiểu) đối với levofloxacin, và các giá trị được phân biệt cụ thể đối với vi khuẩn còn nhạy cảm, vi khuẩn nhạy cảm trung gian và các vi khuẩn đề kháng, được trình bày trong bảng dưới đây để xác định giá trị MIC (mg/l).

	MIC (mg/ml)	Vùng ức chế (mm)
Nhạy cảm	≤2	≥17
Trung gian	4	16-14
Đề kháng	≥8	≤13

Tỷ lệ về sự đề kháng mắc phải có thể khác nhau về mặt địa lý và thời gian đối với các loài vi khuẩn chọn lọc và thông tin về sự đề kháng ở địa phương là cần thiết, đặc biệt khi đang điều trị các nhiễm khuẩn nặng. Nếu cần thiết, nên tham khảo lời khuyên của các chuyên gia bởi vì tỷ lệ đề kháng ở địa phương là một yếu tố hữu dụng, ít nhất đối với một số loại nhiễm khuẩn đáng ngờ.

<u>Các vi khuẩn thường nhạy cảm</u>

Vi khuẩn 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 khuẩn hiếu khí Gram âm

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

Khác: *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum*

<u>Chủng có thể có khả năng đề kháng</u>

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương

Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus kháng methicillin[a]
Coagulase âm tính Staphylococcus spp

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm

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

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*

Đau đầu Chóng mặt	Buồn ngủ Run Loạn vị giác	Co cơ giật Dị cảm	động Rối loạn khứu giác bao gồm mất khứu giác, rối loạn vận động, rối loạn ngoại tháp, rối loạn vị giác, ngất, tăng áp lực nội sọ lành tính
		Rối loạn thị lực như nhìn mờ	Mất thị lực thoáng qua
	Chóng mặt	Ù tai	Mất thính lực Suy giảm thính lực
		Nhịp nhanh, đánh trống ngực	Nhịp nhanh trên thất có thể dẫn tới ngừng tim, loạn nhịp thất và xoắn đỉnh (được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ khoảng QT kéo dài), điện tâm đồ có khoảng QT kéo dài
Viêm tĩnh mạch		Hạ huyết áp	
	Khó thở		Co thắt phế quản Viêm phổi do dị ứng
Tiêu chảy Ói mửa Buồn nôn	Đau bụng Khó tiêu Đầy hơi Táo bón		Tiêu chảy có máu mà trong một số trường hợp rất hiếm có thể là viêm ruột-đại tràng, kể cả viêm đại tràng giả mạc, viêm tụy
Men gan tăng (ALT/ AST, alkaline phosphatase, GGT)	Tăng bilirubin máu		Vàng da và tổn thương gan nghiêm trọng, kể cả những trường hợp tử vong do suy gan cấp tính, chủ yếu ở bệnh nhân có bệnh tiềm ẩn nặng, viêm gan.
	Phát ban Mề đay Ngứa Tăng tiết mồ hôi		Hội chứng Lyell, hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa hình, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, viêm mạch máu quá mẫn, viêm miệng
	Đau khớp, đau cơ	Rối loạn gân cơ kể cả viêm gân (như gân Achilles), yếu cơ có thể có ý nghĩa đặc biệt quan trọng trên bệnh nhân bị bệnh nhược cơ nặng	Tiêu cơ vân Đứt gân (ví dụ gân Achilles), vỡ dây chằng, vỡ cơ, viêm khớp.
	Tăng creatinin máu	Suy thận cấp (như do viêm thận kẽ)	
Phản ứng tại vị trí truyền (đau, đỏ tại chỗ truyền)	Suy nhược	Sốt	Đau (bao gồm đau ở lưng, ngực, tứ chi)

Quá liều và xử trí

Các dấu hiệu quan trọng nhất có thể thấy sau khi quá liều dung dịch tiêm truyền LEVOFLOXACIN/COOPER 5mg/ml là các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương như lú lẫn, chóng mặt, suy giảm ý thức, và co giật, tăng khoảng QT.

Ảnh hưởng trên thần kinh trung ương bao gồm tình trạng lú lẫn, co giật, ảo giác, và run đã được quan sát thấy khi thuốc lưu hành trên thị trường.

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng. Cần

Chủng vi khuẩn đã đề kháng

Vi khuẩn ưa khí Gram dương *Enterococcus faecium*

Staphylococcus aureus: tụ cầu đề kháng methicillin rất có khả năng cũng kháng với các flouroquinolone, kể cả levofloxacin.

Dược động học

Hấp thu

Sau khi uống levofloxacin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn với nồng độ đỉnh trong huyết tương thu được trong vòng 1-2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối là 99 - 100%. Thức ăn ít ảnh hưởng đến sự hấp thu levofloxacin. Trạng thái nồng độ ổn định đạt được trong vòng 48 giờ sau khi dùng liều 500mg một hoặc hai lần mỗi ngày.

Phân bố

Khoảng 30 - 40% levofloxacin gắn với protein huyết thanh. Thể tích phân bố trung bình của levofloxacin là khoảng 100L sau liều đơn và lặp lại 500mg, cho thấy levofloxacin phân bố rộng rãi vào các mô trong cơ thể.

Thâm nhập vào các mô và dịch cơ thể

Levofloxacin đã được chứng minh xâm nhập vào niêm mạc phế quản, dịch biểu mô, các đại thực bào phế nang, mô phổi, da (dịch nốt phỏng), 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 thấp, các chất chuyển hóa là desmethyl-levofloxacin và levofloxacin N-oxide. Các chất chuyển hóa chiếm <5% liều điều trị và được bài tiết trong nước tiểu. Levofloxacin có cấu hình ổn định và không bị chuyển dạng đồng phân.

Thải trừ

Sau khi uống và tiêm tĩnh mạch, levofloxacin được thải trừ khỏi huyết tương tương đối chậm (t ½: 6 - 8 giờ). Bài tiết chủ yếu qua thận (> 85% liều dùng). Độ thanh thải trung bình của levofloxacin sau khi dùng một liều duy nhất 500mg là 175± 29,2 ml/phút. Không có sự khác biệt lớn về các thông số dược động học của levofloxacin sau khi tiêm truyền tĩnh mạch và dùng đường uống, gợi ý rằng có thể dùng đường uống và đường tĩnh mạch thay thế nhau.

Tuyến tính

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

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của levofloxacin bị ảnh hưởng bởi suy thận. Khi bị giảm chức năng thận, độ thanh thải ở thận giảm đi, và làm tăng thời gian bán thải.

Dược động học ở bệnh nhân suy thận sau khi uống liều đơn 500 mg

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

Người già

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

Sự khác biệt giới tính

Phân tích riêng biệt giữa nam và nữ cho thấy sự khác biệt nhỏ về dược động học của levofloxacin liên quan đến giới tính. Không có bằng chứng cho thấy những khác biệt giới tính này có ý nghĩa lâm sàng.

Quy cách đóng gói: Chai 100ml; Hộp 01 chai 100ml

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng

Hạn dùng của thuốc:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi lấy khỏi bao bì gốc: 3 ngày (trong điều kiện ánh sáng trong phòng).

Sau khi chọc thủng nắp cao su: 3 giờ. Xét về mặt vi sinh, nên sử dụng ngay. Nếu không sử dụng ngay, việc lưu trữ chờ sử dụng và các điều kiện bảo quản khác thuộc trách nhiệm người sử dụng

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất:

COOPER S.A. Pharmaceuticals

64, Aristovoulou Str., 118 53 Athens - Greece/Hy Lạp

PL1900000-VT

Levofloxacin

(*Nguồn: Dược thư quốc gia)*

Tên chung quốc tế: Levofloxacin.

Mã ATC: J01MA12; S01AE05.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon (phân nhóm fluoroquinolon).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg, 750 mg.

Dung dịch uống: 25 mg/ml (100 ml, 200 ml, 480 ml).

Thuốc tiêm truyền: 250 mg/50 ml, 500 mg/100 ml, 750 mg/150 ml.

Dung dịch tiêm: 25 mg/ml (20 ml; 30 ml).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,5% (5 ml); 1,5% (5 ml).

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với levofloxacin, như:

Viêm xoang cấp.

Đợt cấp viêm phế quản mạn.

Viêm phổi cộng đồng.

Viêm tuyến tiền liệt.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng hoặc không.

Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có biến chứng hoặc không.

Nhiễm khuẩn đường mật.

Nhiễm khuẩn ruột.

Dự phòng sau khi phơi nhiễm và điều trị triệt để bệnh than.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với levofloxacin, với các quinolon khác, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Động kinh, thiếu hụt G6PD, tiền sử bệnh ở gân cơ do fluoroquinolon gây ra.

Thận trọng

Viêm gân đặc biệt là gân gót chân (Achille), có thể dẫn tới đứt gân. Biến chứng này có thể xuất hiện ở 48 giờ đầu tiên, sau khi bắt đầu dùng thuốc và có thể bị cả hai bên. Viêm gân xảy ra chủ yếu ở các đối tượng có nguy cơ: Người trên 65 tuổi, đang dùng corticoid (kể cả đường phun hít). Hai yếu tố này làm tăng nguy cơ viêm gân. Để phòng, cần điều chỉnh liều lượng thuốc hàng ngày ở người bệnh lớn tuổi theo mức lọc cầu thận.

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương: Levofloxacin, cũng như phần lớn các quinolon khác, có thể gây thoái hóa sụn ở khớp chịu trọng lực trên nhiều loài động vật non, do đó không nên sử dụng levofloxacin cho trẻ em dưới 18 tuổi, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Nhược cơ: Cần thận trọng ở người bệnh bị bệnh nhược cơ vì các biểu hiện có thể nặng lên.

Tác dụng trên TKTW: Đã có các thông báo về phản ứng bất lợi như rối loạn tâm thần, tăng áp lực nội sọ, kích thích TKTW dẫn đến co giật, run rẩy, bồn chồn, đau đầu, mất ngủ, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ác mộng, có ý định hoặc hành động tự sát (hiếm gặp) khi sử dụng các kháng sinh nhóm quinolon, thậm chí ngay khi sử dụng ở liều đầu tiên. Nếu xảy ra những phản ứng bất lợi này trong khi sử dụng levofloxacin, cần dừng thuốc và có các biện pháp xử trí triệu chứng thích hợp. Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có các bệnh lý trên TKTW như động kinh, xơ cứng mạch não…vì có thể tăng nguy cơ co giật.

Phản ứng mẫn cảm: Phản ứng mẫn cảm với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, thậm chí sốc phản vệ khi sử dụng các quinolon, bao gồm cả levofloxacin đã được thông báo. Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của phản ứng mẫn cảm và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

Viêm đại tràng màng giả do Clostridium difficile: Phản ứng bất lợi này đã được thông báo với nhiều loại kháng sinh trong đó có levofloxacin, có thể xảy ra ở tất cả các mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Cần lưu ý chẩn đoán chính xác các trường hợp ỉa chảy xảy ra trong thời gian người bệnh đang sử dụng kháng sinh để có biện pháp xử trí thích hợp.

Mẫn cảm với ánh sáng mức độ từ trung bình đến nặng đã được thông báo với nhiều kháng sinh nhóm fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin (mặc dù đến nay, tỷ lệ gặp phản ứng bất lợi này khi sử dụng levofloxacin rất thấp < 0,1%). Người bệnh cần tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng trong thời gian điều trị và 48 giờ sau khi điều trị.

Tác dụng trên chuyển hóa: Cũng như các quinolon khác, levofloxacin có thể gây ra rối loạn chuyển hóa đường, bao gồm tăng và hạ đường huyết thường xảy ra ở các người bệnh đái tháo đường đang sử dụng levofloxacin đồng thời với một thuốc uống hạ đường huyết hoặc với insulin; do đó cần giám sát đường huyết trên người bệnh này. Nếu xảy ra hạ đường huyết, cần ngừng levofloxacin và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp. Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ: Sử dụng các quinolon có thể gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ ở một số người bệnh và một số hiếm ca loạn nhịp, do đó cần tránh sử dụng trên các người bệnh sẵn có khoảng QT kéo dài, người bệnh hạ kali huyết, người bệnh đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid…) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol…); thận trọng khi sử dụng levofloxacin cho các người bệnh đang trong các tình trạng tiền loạn nhịp như nhịp chậm và thiếu máu cơ tim cấp.

Thời kỳ mang thai

Không dùng levofloxacin cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa đo được nồng độ levofloxacin trong sữa mẹ, nhưng căn cứ vào khả năng phân bố vào sữa của ofloxacin, có thể dự đoán rằng levofloxacin cũng được phân bố vào sữa mẹ. Vì thuốc có nhiều nguy cơ tổn thương sụn khớp trên trẻ nhỏ, không cho con bú khi dùng levofloxacin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Levofloxacin được dùng dưới dạng hemihydrat, nhưng liều lượng và hàm lượng được biểu thị dưới dạng base; 256 mg levofloxacin hemihydrat tương ứng với 250 mg levofloxacin.

Dùng đường uống:

Thời điểm uống levofloxacin không phụ thuộc vào bữa ăn (có thể uống trong hoặc xa bữa ăn).

Không được dùng các antacid có chứa nhôm và magnesi, chế phẩm có chứa kim loại nặng như sắt và kẽm, sucralfat, didanosin (vì trong dạng bào chế thuốc này có chứa antacid) trong vòng 2 giờ trước và sau khi uống levofloxacin.

Dùng ngoài đường tiêu hoá:

Levofloxacin chỉ được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm, truyền nhanh sẽ dẫn đến nguy cơ hạ huyết áp. Thời gian truyền phụ thuộc vào liều lượng thuốc (liều 250 mg hoặc 500 mg thường truyền trong 60 phút, liều 750 mg truyền trong 90 phút). Không được dùng để tiêm bắp, tiêm vào ống sống, tiêm phúc mạc hoặc tiêm dưới da. Các dung dịch có chứa levofloxacin với nồng độ 5 mg/ml trong dextrose 5%, có thể dùng ngay không cần pha loãng. Dung dịch levofloxacin với hàm lượng 500 mg/20 ml trong lọ thuốc tiêm bắt buộc phải pha loãng trong các dung dịch tương hợp thành dung dịch có nồng độ 5 mg/ml trước khi sử dụng. Các dung dịch tương hợp dùng để pha loãng được nhà sản xuất quy định trong thông tin trên nhãn thuốc. Một số dung dịch tương hợp thường dùng là: Dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% phối hợp với natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer Lactat và dextrose 5%, dung dịch natri bicarbonat 5%, dung dịch Plasma LyteÒ 56/5% dextrose, dung dịch natri lactat 1/6M, dung dịch dextrose 5% và natri clorid 0,45%, nước cất pha tiêm.

Liều lượng

Liều dùng của levofloxacin áp dụng cho cả đường uống và đường tĩnh mạch: Liều thường dùng khoảng từ 250 - 500 mg, ngày 1 - 2 lần trong 7 - 14 ngày tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ và tác nhân gây bệnh. Nhiễm khuẩn đường hô hấp

Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính: 500 mg, 1 lần/ngày trong 7 ngày.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 500 mg, 1 - 2 lần/ngày trong 7 - 14 ngày.

Viêm xoang hàm trên cấp tính: 500 mg, 1 lần/ngày trong 10 - 14 ngày.

Nhiễm trùng da và tổ chức dưới da Có biến chứng: 750 mg, 1 lần/ngày trong 7 - 14 ngày.

Không có biến chứng: 500 mg, 1 lần/ngày trong 7 - 10 ngày

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu Có biến chứng: 250 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày. Không có biến chứng: 250 mg, 1 lần/ngày trong 3 ngày.

Viêm thận - bể thận cấp: 250 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường mật: 500 mg, 1 lần/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc uống.

Viêm tuyến tiền liệt mạn: 500 mg, 1 lần/ngày trong 28 ngày.

Bệnh than: Điều trị dự phòng sau khi phơi nhiễm với trực khuẩn than: Ngày uống 1 lần, 500 mg, dùng trong 8 tuần.

Điều trị bệnh than: Truyền tĩnh mạch, sau đó uống thuốc khi tình trạng người bệnh cho phép, liều 500 mg, 1 lần/ngày, trong 8 tuần.

Trẻ em ≥ 6 tháng tuổi, cân nặng > 50 kg: 500 mg, 1 lần/ngày. Nếu cân nặng < 50 kg: 8 mg/kg (không vượt quá 250 mg/liều), cách 12 giờ/lần.

Thời gian dự phòng sau phơi nhiễm còn chưa rõ. Thời gian 60 ngày có thể thỏa đáng nếu phơi nhiễm liều thấp, nhưng nếu phơi nhiễm liều cao, có thể cần một khoảng thời gian trên 4 tháng.

Viêm tuyến tiền liệt: 500 mg/24 giờ, truyền tĩnh mạch. Sau vài ngày có thể chuyển sang uống.

Liều dùng cho người bệnh suy thận: Liều ban đầu không thay đổi khi dùng cho người bệnh suy thận, liều tiếp theo nên được điều chỉnh dựa trên Clcr. Liều levofloxacin cho người lớn suy thận khuyến cáo như sau:

Liều thông thường Chức năng thận bình thường Clcr ≥ 50 ml/phút	Clcr (ml/phút)	Liều khi suy thận
250 mg	20 - 49	Không cần điều chỉnh liều
250 mg	10 - 19	Viêm đường tiết niệu không biến chứng: Không cần điều chỉnh liều. Các nhiễm khuẩn khác: 250 mg mỗi 24 giờ
250 mg	Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng	Chưa có thông tin
500 mg	20 - 49	Liều đầu: 500 mg; sau đó 250 mg cách nhau 24 giờ/lần
500 mg	10 - 19	Liều đầu: 500 mg; sau đó 250 mg cách nhau 48 giờ/lần
500 mg	Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng	Liều đầu: 500 mg; sau đó 250 mg cách nhau 48 giờ/lần Không cần liều bổ sung sau thẩm phân
750mg	20 - 49	Liều đầu: 750 mg; sau đó 750 mg cách nhau 48 giờ/lần

750mg	10 - 19	Liều đầu: 750 mg; sau đó 500 mg cách nhau 48 giờ/lần
750mg	Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng	Liều đầu: 750 mg; sau đó 500 mg cách nhau 48 giờ/lần Không cần liều bổ sung sau thẩm phân.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, táo bón, khó tiêu.

Gan: Tăng enzym gan.

Thần kinh: Mất ngủ, đau đầu.

Da: Kích ứng nơi tiêm, ngứa, ban da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Hoa mắt, căng thẳng, kích động, lo lắng.

Tiêu hoá: Đau bụng, đầy hơi, khó tiêu, nôn, táo bón.

Gan: Tăng bilirubin huyết.

Tiết niệu, sinh dục: Viêm âm đạo, nhiễm nấm Candida sinh dục.

Da: Ngứa, phát ban

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Tăng hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp.

Tiêu hoá: Viêm đại tràng màng giả, khô miệng, viêm dạ dày, phù lưỡi.

Cơ xương - khớp: Đau khớp, yếu cơ, đau cơ, viêm tủy xương, viêm gân Achille.

Thần kinh: Co giật, giấc mơ bất thường, trầm cảm, rối loạn tâm thần. Dị ứng: Phù Quinck, choáng phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson và Lyelle.

Hướng dẫn cách 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 mẫn cảm hay ADR trên TKTW. 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 dấu hiệu viêm gân cần ngừng ngay thuốc, để hai gân gót nghỉ với các dụng cụ cố định thích hợp hoặc nẹp gót chân và hội chẩn chuyên khoa.

Tương tác thuốc

Antacid, sucralfat, ion kim loại, multivitamin: Khi sử dụng đồng thời có thể làm giảm hấp thu levofloxacin, cần uống các thuốc này cách xa levofloxacin ít nhất 2 giờ.

Theophylin: Một số nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy không có tương tác. Tuy nhiên, do nồng độ trong huyết tương và AUC theophylin thường bị tăng khi sử dụng đồng thời với các quinolon khác, vẫn cần giám sát chặt chẽ nồng độ theophylin và hiệu chỉnh liều nếu cần khi sử dụng đồng thời với levofloxacin.

Warfarin: Do đã có thông báo warfarin tăng tác dụng khi dùng cùng với levofloxacin, cần giám sát các chỉ số về đông máu khi sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Cyclosporin, digoxin: Tương tác không có ý nghĩa lâm sàng, do đó không cần hiệu chỉnh liều các thuốc này khi dùng đồng thời với levofloxacin.

Các thuốc chống viêm không steroid: Có khả năng làm tăng nguy cơ kích thích TKTW và co giật khi dùng đồng thời với levofloxacin. Các thuốc hạ đường huyết: Dùng đồng thời với levofloxacin có thể làm tăng nguy cơ rối loạn đường huyết, cần giám sát chặt chẽ. Tránh dùng đồng thời norfloxacin với các thuốc sau: Artemether, BCG, dronedaron, pimozid, nilotinib, nitrofurantoin, lumefantrin, quinin, tetrabenazin, thioridazin, tolvaptan, toremifen, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Levofloxacin làm giảm tác dụng của BCG, mycophenolat, sulfonylurê, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 o C, trong lọ kín, tránh ánh sáng. Dung dịch thuốc sau khi pha loãng trong dịch tương hợp, ổn định trong vòng 72 giờ ở nhiệt độ dưới 25 o C và trong vòng 14 ngày ở nhiệt độ 5 o C. Dung dịch pha loãng này có thể ổn định tới 6 tháng nếu bảo quản ở nhiệt độ - 20 o C; sau khi đưa ra khỏi tủ lạnh, để tan đông ở nhiệt độ phòng, không tan đông bằng lò vi sóng hoặc ngâm trong nước nóng. Không để đông lạnh lại sau khi đã tan đông. Các lọ thuốc không chứa chất bảo quản chỉ nên dùng một lần, phần còn thừa phải loại bỏ.

Tương kỵ

Vì có rất ít các thông tin về tương kỵ của levofloxacin, không thêm bất kỳ một thuốc nào khác vào dung dịch truyền levofloxacin hoặc vào cùng một đường truyền.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, xử trí quá liều bằng cách loại thuốc ngay khỏi dạ dày nếu dùng đường uống, bù dịch đầy đủ cho người bệnh. Thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc liên tục không có hiệu quả loại levofloxacin ra khỏi cơ thể. Theo dõi điện tâm đồ vì thuốc gây kéo dài khoảng QT.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levofloxacin là một kháng sinh tổng hợp có phổ rộng thuộc nhóm quinolon (dẫn chất fluoroquinolon). Cũng như các fluoroquinolon khác, levofloxacin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế enzym topoisomerase II (DNA-gyrase) và/hoặc topoisomerase IV là những enzym thiết yếu của vi khuẩn tham gia xúc tác trong quá trình sao chép, phiên mã và tu sửa DNA của vi khuẩn. Levofloxacin là đồng phân S-(-)-isomer của ofloxacin, nó có tác dụng diệt khuẩn mạnh gấp 8 -

128 lần so với đồng phân D-isomer và tác dụng mạnh gấp khoảng 2 lần so với ofloxacin racemic. Levofloxacin, cũng như các fluoroquinolon khác là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Levofloxacin (cũng như sparfloxacin) có tác dụng trên vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí tốt hơn so với các fluoroquinolon khác (như ciprofloxacin, enoxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin), tuy nhiên levofloxacin và sparfloxacin lại có tác dụng in vitro trên Pseudomonas aeruginosa yếu hơn so với ciprofloxacin.

Phổ tác dụng:

Vi khuẩn nhạy cảm in vitro và nhiễm khuẩn trong lâm sàng:

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: Enterobacter cloacae, E. coli, H. influenzae, H. parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Legionalla pneumophila, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.

Vi khuẩn khác: Chlamydia pneumoniae, Mycopasma pneumoniae.

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus nhạy cảm methicilin (meti-S), Staphylococcus coagulase âm tính nhạy cảm methicilin, Streptococcus pneumoniae.

Vi khuẩn kỵ khí: Fusobacterium, Peptostreptococcus, Propionibacterium.

Các loại vi khuẩn nhạy cảm trung gian in vitro: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Enterococcus faecalis.

Vi khuẩn kỵ khí: Bacteroides fragilis, Prevotella.

Các loại vi khuẩn kháng levofloxacin: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus meti-R, Staphylococcus coagulase âm tính meti-R.

Kháng chéo: In vitro, có kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolon khác. Do cơ chế tác dụng, thường không có kháng chéo giữa levofloxacin và các họ kháng sinh khác.

Dược động học

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%. Các thông số dược động học của levofloxacin sau khi dùng đường tĩnh mạch và đường uống với liều tương đương là gần như nhau, do đó nên ưu tiên đường uống và chỉ sử dụng đường tiêm khi không uống được. Thức ăn ít ảnh hưởng đến hấp thu khi uống. Levofloxacin được phân bố rộng rãi trong cơ thể, tuy nhiên thuốc khó thấm vào dịch não tủy. Tỷ lệ gắn protein huyết tương là 30 - 40%. Levofloxacin rất ít bị chuyển hóa trong cơ thể và thải trừ gần như hoàn toàn qua nước tiểu ở dạng còn nguyên hoạt tính, chỉ dưới 5% liều điều trị được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa desmethyl và N-oxid, các chất chuyển hóa này có rất ít hoạt tính sinh học. Thời gian bán thải của levofloxacin từ 6 - 8 giờ, kéo dài ở người bệnh suy thận. Thuốc thải trừ qua nước tiểu khoảng 87% ở dạng không biến đổi và qua phân khoảng 12,8%. Thuốc không loại bỏ được bằng thẩm phân máu hoặc màng bụng.