Rx

KAFLOVO

Viên nén bao phim

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC
THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG
KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Levofloxacin (dưới dạng levofloxacin hemihydrat) 500 mg

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose M101, natri starch glycolat type A, pregelatinized starch, lactose monohydrat, povidon K30, magnesi stearat, colloidal silicon dioxid, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 2910, polyethylen glycol (PEG) 6000, talc, titan dioxyd, màu đỏ oxyd sắt.

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình oval, bao phim màu hồng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH:

Kaflovo được chỉ định ở người lớn để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn sau:

- Viêm thận bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng.
- Viêm tuyến tiền liệt nhiễm khuẩn mạn tính.
- Dự phòng sau khi phơi nhiễm và điều trị bệnh than.

Kaflovo được sử dụng như một điều trị thay thế cho các thuốc kháng sinh thông thường khác đối với những nhiễm khuẩn sau đây:

- Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn: Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có Kaflovo liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng và viêm xoang cấp tính do vi khuẩn ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng Kaflovo cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.
- Đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bao gồm viêm phế quản mạn tính: Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có Kaflovo liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng và đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.
- Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.
- Nhiễm trùng da và mô mềm có biến chứng.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng: Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có Kaflovo liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng và nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng Kaflovo cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

Trước khi kê toa Kaflovo, nên lưu ý đến hướng dẫn chính thức của quốc gia và/hoặc địa phương về việc sử dụng hợp lý các thuốc kháng sinh.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Cách dùng: Thuốc được dùng qua đường uống, nuốt trọn viên thuốc, không nhai viên thuốc, và uống với một lượng đủ nước. Có thể uống thuốc trong bữa ăn hoặc giữa các bữa ăn.

Bảo vệ da tránh ánh sáng:

Cần tránh ánh nắng trực tiếp trong thời gian dùng Kaflovo. Da người bệnh sẽ nhạy cảm hơn với ánh nắng và có thể bị bỏng, rát hoặc phồng rộp nếu không áp dụng các biện pháp để phòng sau đây:

- Dùng kem chống nắng có chỉ số cao.
- Luôn luôn đội mũ và mặc áo dài tay và quần dài.
- Tránh tắm nắng

Nếu đang dùng muối sắt, muối kẽm, thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, didanosine, sucralfat: Không được uống những thuốc này cùng lúc với viên bao phim Kaflovo. Nên uống các thuốc này ít nhất là 2 giờ trước hoặc sau khi uống viên bao phim Kaflovo.

Nếu quên uống thuốc: Nếu quên uống một liều, hãy uống ngay sau khi nhớ ra trừ trường hợp đã gần đến giờ uống liều kế tiếp. Không được tăng gấp đôi liều kế tiếp để bù vào liều quên uống.

Nếu ngưng dùng Kaflovo: Đừng tự ngưng dùng Kaflovo chỉ vì cảm thấy khá hơn. Điều quan trọng là phải hoàn tất liệu trình Kaflovo mà bác sĩ đã hướng dẫn trong toa thuốc. Nếu ngưng dùng Kaflovo quá sớm, nhiễm khuẩn sẽ tái diễn, tình trạng có thể sẽ xấu hơn hoặc vi khuẩn sẽ trở nên kháng thuốc.

Liều dùng: Kaflovo được dùng một hoặc hai lần mỗi ngày. Liều dùng tùy thuộc vào loại và độ nặng của nhiễm khuẩn và độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh giả định.

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị thay đổi tùy theo loại bệnh. Như điều trị kháng sinh nói chung, nên tiếp tục sử dụng Kaflovo trong ít nhất 48 đến 72 giờ sau khi hết sốt hoặc có bằng chứng đã tiệt trừ vi khuẩn.

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

- Viêm thận bể thận cấp tính: 1 viên trong 7-10 ngày.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: 1 viên/ngày trong 7 - 14 ngày.
- Viêm tuyến tiền liệt nhiễm khuẩn mạn tính: 1 viên/ngày trong 28 ngày.
- Bệnh than: Uống 1 viên/ngày trong 8 tuần.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng: 1 viên, 1 - 2 lần/ngày trong 7-14 ngày.
- Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 1 viên, 1 - 2 lần/ngày trong 7-14 ngày.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng: Uống 250 mg/lần/ngày, trong 3 ngày.
- Đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bao gồm viêm phế quản mạn tính: 1 viên/ngày trong 7 - 10 ngày.
- Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn: 1 viên/ngày trong 10-14 ngày.

Thận trọng đối với bệnh nhân suy thận

Vì levofloxacin chủ yếu được bài tiết trong nước tiểu, nên giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận: Liều ban đầu không thay đổi khi dùng cho người bệnh suy thận, liều tiếp theo nên điều chỉnh theo ClCr

	Phác đồ liều dùng		
	250 mg/24 giờ	500 mg/24 giờ	500 mg/12 giờ
Thanh thải creatinin	Liều đầu tiên: 250 mg	Liều đầu tiên: 500 mg	Liều đầu tiên: 500 mg
20 - 50 ml/ phút	Liều kế tiếp: 125 mg/24 giờ	Liều kế tiếp: 250 mg/24 giờ	Liều kế tiếp: 250 mg/12 giờ
10 - 19 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 (kể cả lọc máu và thẩm phân phúc mạc liên tục lưu động*)	Liều kế tiếp: 125 mg/48 giờ	Liều kế tiếp: 125 mg/24 giờ	Liều kế tiếp: 125 mg/24 giờ
*Không cần dùng thêm liều sau khi lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục lưu động			

Bệnh nhân suy gan: không cần chỉnh liều.

Bệnh nhân cao tuổi: không cần chỉnh liều trên người cao tuổi, ngoài việc xem xét khả năng suy giảm chức năng thận.

Trẻ em: chống chỉ định dùng Kaflovo cho trẻ em và thiếu niên đang tăng trưởng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với levofloxacin, với các quinolon khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân mắc bệnh động kinh.
- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn gân cơ liên quan đến việc sử dụng fluoroquinolon.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Trẻ em dưới 18 tuổi.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Nên tránh sử dụng levofloxacin ở những bệnh nhân đã từng gặp phản ứng bất lợi nghiêm trọng khi sử dụng các sản phẩm thuốc có chứa quinolon hoặc fluoroquinolon trước đó. Việc điều trị cho những bệnh nhân này bằng levofloxacin chỉ nên được bắt đầu khi không có phương pháp điều trị thay thế và sau khi đánh giá cẩn thận tỷ lệ lợi ích/nguy cơ.

- 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

- Rủi ro kháng thuốc:

Vi khuẩn *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (*MRSA*) có nhiều khả năng đề kháng với các fluoroquinolon bao gồm levofloxacin. Vì thế khuyến cáo không dùng levofloxacin để điều trị các nhiễm trùng do *MRSA* đã biết hoặc nghi ngờ trừ khi có kết quả xét nghiệm vi sinh xác nhận tính nhạy cảm của tác nhân gây bệnh với levofloxacin.

Levofloxacin có thể được sử dụng trong điều trị viêm xoang cấp tính do vi khuẩn và đợt cấp của viêm phế quản mạn tính khi đã được chẩn đoán đầy đủ.

Vi khuẩn *Escherechia 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 tỷ lệ đề kháng fluoroquinolon của *E.coli* tại địa phương.

- Bệnh than: Việc sử dụng ở người dựa trên dữ liệu về độ nhạy *in vitro* đối với *Bacillus anthracis* và dữ liệu thực nghiệm trên động vật cũng như dữ liệu hạn chế ở người. Bác sĩ điều trị phải tham khảo các khuyến nghị quốc gia và/hoặc quốc tế liên quan đến việc điều trị bệnh than.

- Viêm gân cơ và đứt gân: Viêm gân cơ hiếm khi xảy ra. Thường gặp nhất là gân gót chân (gân 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 thỉnh thoảng bị cả hai bên và đã được ghi nhận cho tới vài tháng sau khi ngừng điều trị. Nguy cơ viêm gân cơ và đứt gân gia tăng ở các đối tượng có nguy cơ: người trên 60 tuổi, ở những bệnh nhân điều trị nội trú với liều hàng ngày 1000 mg và ở những bệnh nhân đang dùng corticosteroid (kể cả đường phun hít). Hơn nữa, bởi vì những bệnh nhân được ghép tạng có gia tăng nguy cơ viêm gân cơ, nên thận trọng khi dùng fluoroquinolon ở nhóm bệnh nhân này. Liều hàng ngày phải được điều chỉnh ở những bệnh nhân cao tuổi dựa trên độ thanh thải creatinin. Vì thế cần theo dõi sát những bệnh nhân này nếu được điều trị bằng levofloxacin. Tất cả bệnh nhân đều phải tư vấn bác sĩ điều trị của mình nếu đã từng trải qua các triệu chứng viêm gân cơ. Nếu nghi ngờ có viêm gân cơ, phải ngưng điều trị với levofloxacin ngay lập tức, và cần bắt đầu điều trị phù hợp (ví dụ giữ bất động) cho gân cơ bị ảnh hưởng.

- Bệnh do *Clostridium difficile*: tiêu chảy, đặc biệt là khi nặng, dai dẳng có hoặc không có lẫn máu, trong thời gian hoặc sau khi điều trị với levofloxacin (kể cả vài tuần sau khi điều trị), có thể là triệu chứng của bệnh do *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD có thể thay đổi mức độ từ nhẹ đến nặng có thể đe dọa tính mạng, thể nặng nhất của bệnh này là viêm đại tràng có giả mạc. Vì thế, cần cân nhắc chẩn đoán đối với người bệnh có tiêu chảy trầm trọng xảy ra trong hoặc sau thời gian điều trị với levofloxacin. Nếu nghi ngờ hoặc xác nhận có CDAD, phải ngừng 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 dễ mắc các cơn co giật: Quinolon có thể làm giảm ngưỡng xảy ra cơn co giật và có thể gây ra các cơn động kinh. Chống chỉ định levofloxacin ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh và, cũng như các quinolon khác, phải thật cẩn thận khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân dễ mắc các cơn bệnh hoặc đang điều trị cùng lúc với các hoạt chất có thể làm giảm ngưỡng xảy ra cơn bệnh ở não, như là theophylin. Trong các trường hợp co giật, phải ngừng điều trị với levofloxacin.

Bệnh nhân thiếu Glucose-6-phosphate dehydrogenase: Những bệnh nhân thiếu tiềm ẩn hoặc thực sự thiếu enzym glucose-6-phosphate dehydrogenase có thể có các phản ứng tán huyết khi được điều trị với các thuốc quinolon. Vì vậy, nếu phải dùng levofloxacin trên những bệnh nhân này, phải giám sát khả năng xảy ra tán huyết.

Bệnh nhân suy thận: Bởi vì levofloxacin được bài xuất chủ yếu qua đường thận, nên liều dùng của Kaflovo phải được điều chỉnh theo mức độ suy chức năng thận.

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 vị mạch lên đến sốc phản vệ), hoặc đôi khi theo sau một liều khởi đầu. Bệnh nhân phải ngừng điều trị ngay lập tức và đến tư vấn với bác sĩ điều trị hoặc một bác sĩ cấp cứu, để người này sẽ bắt đầu các biện pháp điều trị khẩn cấp thích hợp.

Các phản ứng nghiêm trọng trên da: Các phản ứng bất lợi ở da nghiêm trọng, bao gồm hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN, còn gọi là hội chứng Lyell), hội chứng Stevens Johnson và hội chứng DRESS (phản ứng hiếm gặp do thuốc đặc trưng bởi tăng bạch cầu ái toan và tổn thương nội tạng), có thể tiên lượng đe dọa đến tính mạng hoặc dẫn đến tử vong, đã được báo cáo với levofloxacin. Nếu xảy ra các phản ứng tại da và/hoặc ở niêm mạc, bệnh nhân được khuyên cần đi gặp bác sĩ điều trị ngay lập tức trước khi tiếp tục dùng thuốc này.

Rối loạn đường huyết: Cũng như các quinolon khác, các rối loạn đường huyết bao gồm cả loại hạ đường huyết lẫn tăng đường huyết đã được báo cáo, xảy ra phổ biến hơn ở người cao tuổi, thường ở các bệnh nhân đái tháo đường có sử dụng cùng lúc với một thuốc hạ đường huyết loại uống (ví dụ, glibenclamid) hoặc với insulin. Các trường hợp hôn mê do hạ đường huyết đã được báo cáo. Ở bệnh nhân đái tháo đường, khuyến cáo cần giám sát cẩn thận đường huyết.

Phòng ngừa tăng nhạy cảm với ánh sáng: Tăng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo với levofloxacin. Khuyến cáo các bệnh nhân này không phơi mình ra một cách không cần thiết với ánh sáng mạnh hoặc tia tử ngoại nhân tạo (ví dụ, đèn ánh nắng, phòng tắm nắng), trong thời gian điều trị và suốt trong 48 giờ theo sau khi ngừng để phòng ngừa tăng nhạy cảm với ánh sáng.

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

Các phản ứng tâm thần: Các phản ứng tâm thần đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị quinolon, bao gồm levofloxacin. Rất hiếm gặp các trường hợp tiến triển đến có những ý nghĩ về tự tử và hành vi tự gây nguy hiểm đôi khi chỉ sau một liều levofloxacin. Trong trường hợp bệnh nhân có những phản ứng này, nên ngưng levofloxacin và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp. Cần thận trọng nếu dùng levofloxacin ở 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 fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin, ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gây kéo dài khoảng QT đã được biết như là:

- Hội chứng QT kéo dài bẩm sinh
- Sử dụng đồng thời các thuốc đã biết gây kéo dài khoảng QT (ví dụ: thuốc chống loạn nhịp loại IA và III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, macrolid, thuốc chống loạn thần).
- Mất cân bằng điện giải không được điều chỉnh (ví dụ: hạ kali máu, hạ magnesi máu)
- Bệnh tim (ví dụ: suy tim, nhồi máu cơ tim, nhịp tim chậm).

Bệnh nhân cao tuổi và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với các thuốc đã biết gây kéo dài khoảng QT. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin, trong các nhóm bệnh nhân này.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên: Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên và bệnh lý thần kinh vận động cảm giác ngoại biên đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin, có thể nhanh chóng khởi phát. Cần ngưng dùng levofloxacin nếu bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh lý thần kinh ngoại biên để phòng ngừa tiến triển đến tình trạng mất khả hồi.

Rối loạn gan mật: Các trường hợp hoại tử gan hay suy gan gây tử vong đã được báo cáo khi dùng levofloxacin, chủ yếu ở những bệnh nhân có bệnh nền nghiêm trọng, ví dụ: nhiễm trùng huyết. Phải khuyên 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 nặng thêm bệnh nhược cơ: Fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin, có khả năng chẹn chỗ tiếp hợp thần kinh cơ và có thể làm yếu cơ nặng thêm ở bệnh nhân nhược cơ. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng sau khi lưu hành thuốc, bao gồm tử vong và nhu cầu cần trợ giúp hô hấp, xảy ra đi kèm với việc sử dụng fluoroquinolon ở những bệnh nhân bị nhược cơ. Khuyến cáo không dùng levofloxacin ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh nhược cơ.

Rối loạn thị lực: Nếu thị lực bị suy giảm hoặc xuất hiện bất kỳ tác động nào trên mắt, người bệnh phải được tư vấn với một chuyên gia nhãn khoa ngay lập tức.

Bội nhiễm: Việc sử dụng levofloxacin, đặc biệt nếu 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, cần thực hiện các biện pháp đánh giá thích hợp.

Làm thay đổi các xét nghiệm:

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

Phình động mạch chủ, bóc tách động mạch chủ và hở van tim/suy tim

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ phình động mạch chủ và bóc tách động mạch chủ tăng lên, đặc biệt ở người cao tuổi, cũng như hở van động mạch chủ và van hai lá sau khi dùng fluoroquinolon. Các trường hợp phình và bóc tách động mạch chủ, đôi khi biến chứng do vỡ (bao gồm cả vỡ gây tử vong), cũng như các trường hợp hở/suy một trong các van tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fluoroquinolon.

Do đó, fluoroquinolon chỉ nên được sử dụng sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ và sau khi xem xét các lựa chọn điều trị khác ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình với bệnh phình động mạch hoặc bệnh van tim bẩm sinh, hoặc ở những bệnh nhân được chẩn đoán mắc chứng phình động mạch chủ và/hoặc bóc tách động mạch chủ trước hoặc bệnh van tim, hoặc có các yếu tố nguy cơ hoặc tình trạng nguy cơ khác.

- Cả chứng phình động mạch chủ, bóc tách động mạch chủ và hở van tim/suy van tim (ví dụ: rối loạn mô liên kết như hội chứng Marfan hoặc hội chứng Ehlers-Danlos, bệnh Turner, bệnh Behcet, huyết áp cao, viêm khớp dạng thấp) hoặc thấm chí
- Phình và bóc tách động mạch chủ (ví dụ rối loạn mạch máu như viêm động mạch Takayasu hoặc viêm động mạch tế bào khổng lồ, xơ vữa động mạch hoặc hội chứng Sjogren) hoặc
- Hở van tim/suy van tim (ví dụ viêm nội tâm mạc nhiễm trùng).

Nguy cơ phình và bóc tách động mạch chủ cũng như vỡ van động mạch chủ cũng có thể tăng lên ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với corticosteroid toàn thân.

Cảnh báo tá dược: Thuốc có chứa lactose nên bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactose Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai: Có rất ít dữ liệu từ việc sử dụng levofloxacin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động trực tiếp hoặc gián tiếp về 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 các sinh vật đang phát triển, nên không dùng levofloxacin ở phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú: Kaflovo không chỉ định dùng ở phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ. Không có đủ thông tin về sự bài tiết levofloxacin qua sữa mẹ; tuy nhiên, các fluoroquinolon khác có bài tiết qua sữa mẹ. Vì thiếu dữ liệu trên con người và do dữ liệu thực nghiệm đó cho thấy fluoroquinolon là 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 sữa mẹ.

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

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Thuốc có tác động không mong muốn lên hệ thần kinh gây cảm giác hoa mắt, buồn ngủ, chóng mặt, hoặc các rối loạn thị giác nên không sử dụng được cho người lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với levofloxacin:

Muối sắt, muối kẽm, thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, didanosin: Sự hấp thu levofloxacin bị giảm đáng kể khi uống cùng lúc muối sắt, thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, didanosin (chỉ có các công thức của didanosin với nhôm, magnesi có chứa các chất đệm) với levofloxacin.

Uống fluoroquinolon với các viên phối hợp nhiều vitamin và có chứa kẽm rõ ràng làm giảm sự hấp thu các fluoroquinolon qua đường uống.

Chuyển cáo không được uống các chế phẩm chứa cation 2^+ hoặc 3^+ như muối sắt, muối kẽm, hoặc thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhôm, hoặc didanosin (chỉ có các công thức của didanosin với nhôm, magnesi có chứa các chất đệm) trong vòng 2 giờ trước hoặc sau khi uống viên Kaflovo. Muối calci ảnh hưởng rất ít đến sự hấp thu của levofloxacin qua đường uống.

Sucralfat: Sinh khả dụng của levofloxacin giảm đáng kể khi dùng chung với sucralfat. Nếu bệnh nhân dùng cả sucralfat và levofloxacin, tốt nhất nên uống sucralfat 2 giờ sau khi uống levofloxacin.

Theophyllin, fenbufen hoặc các thuốc kháng viêm không steroid: Ghi nhận không có tương tác dược động học giữa levofloxacin với theophylin trong một nghiên cứu lâm sàng. Tuy nhiên, ngưỡng co giật ở não có thể giảm đáng kể khi dùng đồng thời quinolon với theophyllin, thuốc kháng viêm không steroid, hoặc các thuốc làm giảm ngưỡng co giật. Khi có sự hiện diện của fenbufen nồng độ của levofloxacin cao hơn khoảng 13% so với khi dùng đơn lẻ.

Probenecid và cimetidin: Qua thống kê, probenecid và cimetidin có ảnh hưởng rõ rệt lên sự thải trừ của levofloxacin. Độ thanh thải qua thận của levofloxacin giảm 24% do cimetidin và 34% do probenecid. Điều này là do cả hai thuốc này có khả năng ngăn chặn bài tiết levofloxacin qua ống thận. Tuy nhiên, ở những liều thử nghiệm trong nghiên cứu này, sự khác biệt về mặt dược động học có ý nghĩa thống kê không chắc là có liên quan trên lâm sàng.

Cần thận trọng khi dùng levofloxacin với các thuốc ảnh hưởng đến bài tiết ống thận như probenecid và cimetidin, đặc biệt là ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Các thuốc khác: nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy dược động học của levofloxacin không bị ảnh hưởng đến bất kỳ mức độ liên quan lâm sàng nào, khi uống đồng thời với calci carbonat, digoxin, glibeclamid và ranitidin.

Ảnh hưởng của levofloxacin lên các thuốc khác:

Cyclosporin: thời gian bán thải của cyclosporin tăng 33% khi dùng đồng thời 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.

Thuốc gây kéo dài khoảng QT: cũng giống như các kháng sinh nhóm fluoroquinolon khác, nên thận trọng khi dùng levofloxacin đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT (như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, III, thuốc chống trầm cảm 3 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.

Tác dạng tương tác khác:

Thức ăn: không có tương tác liên quan trên lâm sàng với thức ăn. Vì vậy, thuốc có thể được uống không cần lưu ý đến thời điểm các bữa ăn.

Tương kỵ của thuốc: Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tần suất được phân loại như sau: *Rất thường gặp (ADR ⩾ 1/10), thường gặp (1/100 ⩽ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ⩽ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ⩽ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) và không rõ tần suất (không ước tính được tần suất từ các dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần số, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.*

Thường gặp, ADR > 1/100

Rối loạn tiêu hóa: tiêu chảy, nôn, buồn nôn.

Rối loạn gan mật: tăng men gan (ALT/AST, phosphatase kiềm, GGT)

Rối loạn thần kinh*: đau đầu, choáng váng

Rối loạn tâm thần*: mất ngủ

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: nhiễm nấm bao gồm nhiễm Candida, tác nhân gây bệnh đề kháng thuốc.

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết: giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn

Rối loạn tâm thần*: lo âu, lú lẫn, căng thẳng

Rối loạn thần kinh*: buồn ngủ, chứng run (tremor), rối loạn vị giác

Rối loạn tai và mê đạo*: chóng mặt do mất thăng bằng

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: khó thở

Rối loạn tiêu hóa: đau bụng, khó tiêu, đầy hơi chướng bụng, táo bón.

Rối loạn gan mật: tăng bilirubin huyết

Rối loạn da và mô dưới da[b]: phát ban, ngứa, mề đay, tăng tiết mồ hôi

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: đau khớp, đau cơ

Rối loạn thận và tiết niệu: tăng creatinin

Rối loạn chung và tại chỗ: suy nhược

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính

Rối loạn hệ thống miễn dịch: phù vị mạch, quá mẫn

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết, đặc biệt ở bệnh nhân tiểu đường

Rối loạn tâm thần*: lo âu, lú lẫn, căng thẳng

Rối loạn thần kinh*: co giật, dị cảm.

Rối loạn mắt*: rối loạn thị giác như nhìn mờ

Rối loạn tai và mê đạo*: ù tai

Rối loạn tim mạch**: nhịp tim nhanh, hồi hộp

Rối loạn mạch máu**: hạ huyết áp

Rối loạn da và mô dưới da[b]: hội chứng DRESS, ban đỏ nhiễm sắc cố định

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: các rối loạn gân cơ bao gồm viêm gân (ví dụ: gân Achilles), yếu cơ có thể là quan trọng đặc biệt ở các bệnh nhân bị nhược cơ.

Rối loạn thận và tiết niệu: suy thận cấp (ví dụ: do viêm thận kẽ)

Rối loạn chung và tại chỗ: sốt

Không rõ tần suất:

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết: Giảm toàn thể các tế bào máu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết

Rối loạn hệ thống miễn dịch: sốc phản vệ[a], sốc dạng phản vệ[a]

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng đường huyết, hôn mê hạ đường huyết

Rối loạn tâm thần*: có hành vi tự gây nguy hiểm bao gồm có tưởng hoặc toan tính tự tử

Rối loạn thần kinh*: bệnh ký thần kinh cảm giác ngoại biên, bệnh lý thần kinh vận động-cảm giác ngoại biên, rối loạn khứu giác bao gồm mất khứu giác, loạn vận động, rối loạn ngoại tháp, mất vị giác, ngất, tăng áp lực nội sọ lành tính

Rối loạn mắt*: mất thị lực thoáng qua, viêm màng bồ đào

Rối loạn tai và mê đạo*: mất thính lực, giảm thính lực

Rối loạn tim mạch**: 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

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: co thắt phế quản, viêm phổi do dị ứng

Rối loạn tiêu hóa: 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, viêm tụy

Rối loạn gan mật: vàng da và tổn thương gan nặng, kể cả tử vong do suy gan cấp, chủ yếu ở những bệnh nhân có rối loạn lý nền nặng, viêm gan

Rối loạn da và mô dưới da[b]: hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevents Johnson, hồng ban đa dạng, tăng

* Rất hiếm các trường hợp tác dụng phụ nghiêm trọng, dai dẳng (kéo dài vài tháng hoặc nhiều năm), gây tàn tật và có khả năng không hồi phục, ảnh hưởng đến nhiều hệ cơ quan cảm giác khác nhau, đôi khi là nhiều cơ quan (bao gồm các tác động như viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau tứ chi, rối loạn đi lại, bệnh thần kinh liên quan đến dị cảm, trầm cảm, mệt mỏi, rối loạn trí nhớ, rối loạn giấc ngủ và rối loạn thính giác, thị giác, vị giác và khứu giác), đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng quinolon và fluoroquinolon, đôi khi bất kể các yếu tố nguy cơ đã có từ trước.

** Các trường hợp phình và bóc tách động mạch chủ, đôi khi phức tạp do vỡ (bao gồm cả vỡ gây tử vong) và hở/suy một trong các van tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fluoroquinolon.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ: Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi lưu hành thuốc là rất quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ lợi ích/nguy cơ của thuốc.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều: theo các nghiên cứu độc tính trên động vật hoặc nghiên cứu dược lâm sàng được thực hiện với liều điều trị rất cao, những dấu hiệu quan trọng nhất dự kiến có thể xảy ra sau khi quá liều levofloxacin cấp tính là các triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương như lú lẫn, chóng mặt, suy giảm nhận thức, và các cơn bệnh loại co giật, kéo dài khoảng QT cũng như các phản ứng ở dạ dày-ruột như buồn nôn, bào mòn niêm mạc.

Xử trí khi dùng thuốc quá liều: nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng. Cần theo dõi ECG vì có khả năng kéo dài khoảng QT. Có thể dùng các thuốc kháng acid để bảo vệ niêm mạc dạ dày. Lọc máu, kể cả thẩm phân phúc mạc và thẩm phân phúc mạc liên tục lưu động, không có hiệu quả loại bỏ levofloxacin ra khỏi cơ thể. Hiện không có thuốc giải độc đặc hiệu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Levofloxacin là thuốc kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm fluoroquinolon.

Mã ATC: J01MA12

Cơ chế tác động

Là thuốc kháng khuẩn nhóm fluoroquinolon, levofloxacin ức chế tổng hợp DNA của vi khuẩn bằng cách tác động trên phức hợp DNA-DNA gyrase và topoisomerase IV.

Mối quan hệ dược động/dược lực (PK/PD): mức độ hoạt tính diệt khuẩn của levofloxacin tùy thuộc vào tỷ số của nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh (Cmax) hoặc diện tích dưới đường cong (AUC) với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC).

Cơ chế đề kháng: sự đề kháng với levofloxacin có được qua một quá trình từng bước bằng cách có các đột biến ở vị trí đích của tất cả các loại topoisomerase tuýp II, DNA gyrase và topoisomerase tuýp IV. Các cơ chế kháng thuốc khác như các hàng rào cản thuốc thẩm thấu (hay gặp ở *Pseudomonas aeruginosa*) và các cơ chế bơm đẩy thuốc cũng có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với levofloxacin. Có sự kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolon khác. Do có cơ chế tác động, thông thường không có sự kháng chéo giữa levofloxacin và các thuốc kháng sinh nhóm khác.

Điểm gãy: EUCAST đề nghị các điểm gãy MIC đối với levofloxacin, ở đây có sự tách riêng chủng vi khuẩn nhạy cảm với chủng vi khuẩn nhạy cảm trung gian và chủng vi khuẩn nhạy cảm trung gian với chủng vi khuẩn đề kháng, được trình bày trong Bảng dưới đây để kiểm tra MIC (mg/l).

Điểm gãy MIC lâm sàng cho levofloxacin, theo EUCAST (phiên bản 10.0, 01/01/2020):

Tác nhân gây bệnh	Nhạy cảm	Đề kháng
Enterobacteriacae	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 0.001mg/l	> 1 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
Staphylococcus aureus *Coagulase-negative staphylococci*	≤ 0.001mg/l	> 1 mg/l
Enterococcus spp.[1]	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0.001mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	≤ 0.001mg/l	> 2 mg/l
Hemophilus influenzae	≤ 0.06 mg/l	> 0.06 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0.125 mg/l	> 0.125 mg/l
Helicobacter pylori	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Aerococcus Sanguinicola and *Urinae*[2]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Aeromonas spp.	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
Điểm gãy PK-PD (chủng không đặc hiệu)	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l

[1]Chỉ dành cho nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng

[2]Độ nhạy cảm có thể tham khảo từ độ nhạy cảm với ciprofloxacin

Tỷ lệ kháng thuốc có thể khác nhau về mặt không gian và thời gian và có yêu cầu cần phải biết thông tin kháng thuốc này tại địa phương, nhất là khi điều trị cho các nhiễm trùng nặng. Khi cần thiết, phải xin ý kiến chuyên gia tư vấn về tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương về lợi ích của thuốc này trong ít nhất một số loại bệnh nhiễm trùng nghi ngờ.

Các chủng loài vi khuẩn thường là 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 parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Peptostreptococcus*

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

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

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin (*S.aureus* kháng methicillin rất có khả năng kháng với các fluoroquinolon, bao gồm levofloxacin), *Staphylococcus* spp *coagulase* âm tính.

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobactercloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*

Chủng loài vi khuẩn vốn đã đề kháng:

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecium*

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu: Levofloxacin dùng đường uống được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1-2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 99-100%. Thức ăn ảnh hưởng ít đến sự hấp thu Levofloxacin. Trạng thái ổn định thường đạt được trong vòng 48 giờ sau khi dùng liều 500 mg 1-2 lần/ ngày.

Phân bố:

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

Thâm nhập vào các mô và dịch thể: Levofloxacin đã được chứng minh là xuyên thấm vào niêm mạc phế quản, dịch lót biểu mô, đại thực bào phế nang, mô phổi, da (dịch trong vết rộp dưới da), mô tuyến tiền liệt, nước tiểu. Tuy nhiên, phân bố kém trong dịch não tủy.

Chuyển hóa: Levofloxacin được chuyển hoá ít, dạng chuyển hoá là desmethyl-levofoxacin và levofloxacin N-oxide. Mức độ của những dạng chuyển hoá này dưới 5% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu. Levofloxacin là dạng ổn định hóa học lập thể và không bị thay đổi cấu trúc.

Thải trừ: Khi sử dụng đường uống levofloxacin được thải trừ tương đối chậm từ huyết tương (thời gian bán thải 6 – 8 giờ). Sự bài tiết chủ yếu qua thận (> 85% liều dùng). Mức thanh thải toàn cơ thể trung bình của levofloxacin sau liều đơn 500 mg là 175 ± 29,2 ml/phút. Không có khác biệt nhiều trong dược động học levofloxacin sau khi tiêm tĩnh mạch và sau khi uống, gợi ý rằng đường tiêm truyền tĩnh mạch và đường uống có thể thay thế lẫn nhau.

Tính chất tuyến tính: dược động học levofloxacin có tính chất tuyến tính trong khoảng liều từ 50 đến 1000 mg.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận: Dược động học của levofloxacin bị ảnh hưởng trong trường hợp suy thận. Khi chức năng thận giảm, sự thanh thải và bài tiết của thận bị giảm và thời gian bán huỷ đào thải tăng.

Dược động học ở bệnh nhân suy thận khi dùng liều đơn 500 mg.

Cl_{cr} < 20 ml/ phút: $t_{1/2}$ = 35 giờ

Cl_{cr} từ 20 - 49 ml/ phút: $t_{1/2}$ = 27 giờ

Cl_{cr} từ 50 - 80 ml/phút: $t_{1/2}$ = 9 giờ

Bệnh nhân cao tuổi: không có sự khác biệt về dược động học levofloxacin giữa người trẻ và người cao tuổi, trừ khi có sự khác biệt về độ thanh thải creatinin.

Sự khác biệt về giới: phân tích riêng biệt cho đối tượng nam và nữ cho thấy sự khác biệt nhỏ về giới tính cận biên đối với dược động học levofloxacin. Không có bằng chứng cho thấy những khác biệt về giới này có liên quan đến lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 5 viên, Hộp 4 vỉ x 5 viên, Hộp 6 vỉ x 5 viên, Hộp 10 vỉ x 5 viên, Hộp 50 vỉ x 5 viên, Chai 30 viên, Chai 200 viên, Chai 500 viên, Chai 1000 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Dưới 30°C. Nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.