

181/gh

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 05/09/2016

Outer carton: CRAVIT TAB 500



PHARMACEUTICAL MANUFACTURING LTD.
 (Pacharee Setthasawad)
 License Holder & Director

Thuốc kháng khuẩn uống có phổ rộng

Viên nén Cravit[®] (250mg và 500mg)
(Levofloxacin)

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

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

THÀNH PHẦN

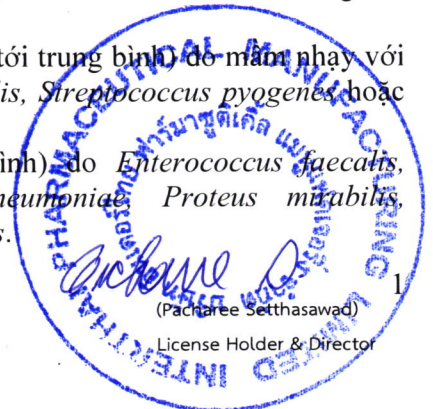
Viên nén Cravit 250 và viên nén Cravit 500 màu trắng-vàng nhạt tới trắng-đỏ nhạt, hình thuôn, hai mặt lõm, bao phim, mỗi viên nén chứa 250mg và 500mg levofloxacin.

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

CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG

Viên nén Cravit dùng cho người lớn (≥ 18 tuổi), điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ, trung bình và nghiêm trọng do các chủng nhạy của các vi sinh vật trong các điều kiện ghi sau đây:

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



8. Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* hoặc *Staphylococcus epidermidis*.
 9. Viêm thận-bể thận cấp (từ nhẹ tới trung bình) do *Escherichia coli*.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường:

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

Bệnh nhân suy chức năng thận:

Tình trạng thận	Liều khởi đầu	Liều tiếp theo
Viêm xoang cấp/ Đợt kịch phát của viêm phế quản mạn tính/ Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng/ Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng/ Viêm tuyến tiền liệt mạn do vi khuẩn.		
CL _{CR} từ 50 - 80 mL/phút	không cần chỉnh liều	
CL _{CR} từ 20 - 49 mL/phút	500 mg	250 mg mỗi 24 giờ
CL _{CR} từ 10 - 19 mL/phút	500 mg	250 mg mỗi 48 giờ
Lọc máu	500 mg	250 mg mỗi 48 giờ
CAPD	500 mg	250 mg mỗi 48 giờ
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng/ Viêm phổi mắc phải ở bệnh viện/ Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.		
CL _{CR} 50 - 80 mL/phút	không cần điều chỉnh liều	
CL _{CR} 20 - 49 mL/phút	750 mg	750 mg mỗi 48 giờ
CL _{CR} 10 - 19 mL/phút	750 mg	500 mg mỗi 48 giờ
Thẩm tách lọc máu	750 mg	500 mg mỗi 48 giờ
CAPD	750 mg	500 mg mỗi 48 giờ
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, viêm thận – bể thận cấp.		
CL _{CR} ≥ 20 mL/phút	không cần điều chỉnh liều	
CL _{CR} từ 10 - 19 mL/phút	250 mg	250 mg mỗi 48 giờ
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng	không cần điều chỉnh liều	

CL_{CR} : độ thanh lọc creatinin

CAPD: thẩm tách màng bụng mạn tính ở bệnh nhân ngoại trú



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

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

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

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

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

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

Cách dùng:

Tương tác thuốc với các yếu tố tạo Chelat: kháng acid, sucralfat, cation kim loại, multivitamin: Viên nén Cravit cần được uống ít nhất hai giờ trước hoặc hai giờ sau khi uống thuốc kháng acid có chứa magiê hoặc nhôm, sucralfat, các cation kim loại như sắt và các chế phẩm multivitamin có chứa kẽm hoặc viên nén nhai/đệm didanosin.

Hướng dẫn cách uống thuốc: Thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, có thể uống mà không cần để ý tới bữa ăn.

Bổ sung nước cho bệnh nhân uống viên nén Cravit: Việc bổ sung nước đầy đủ cho bệnh nhân uống viên nén Cravit cần được duy trì để ngăn cản sự hình thành nước tiểu cô đặc. Tình thế niệu và trụ niệu đã được báo cáo khi dùng quinolon.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng levofloxacin cho những bệnh nhân sau:

1. Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với levofloxacin, ofloxacin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
2. Người bị động kinh.
3. Người có tiền sử rối loạn gân do dùng fluoroquinolon.
4. Trẻ em và thiếu niên (dưới 18 tuổi).
5. Người mang thai hoặc phụ nữ nghi ngờ có thai.
6. Thời kỳ cho con bú.

THẬN TRỌNG

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

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

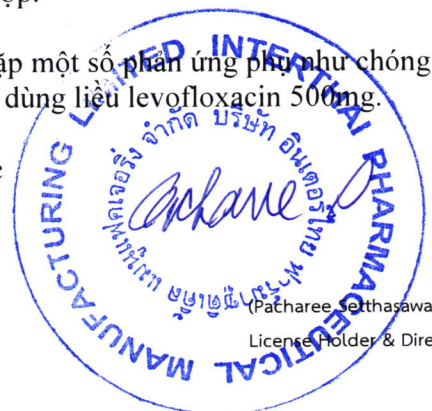
CẢNH BÁO

1. Levofloxacin tan hơn các quinolon khác, nên cần tránh để bệnh nhân bị mất nước để ngăn ngừa sự tạo nên nước tiểu quá cô đặc.
2. Bệnh thận cấp tính hoặc viêm thận kẽ.



3. Tránh tiếp xúc nhiều với ánh sáng mặt trời. Tuy nhiên, đã thấy độc tính với ánh sáng ở tỉ lệ rất hiếm <0,01%. Cần dùng thuốc nếu thấy có độc tính với ánh sáng (như kích ứng da).
4. Rối loạn đường huyết: Trong giai đoạn giám sát hậu marketing, giảm đường huyết và tăng đường huyết đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng levofloxacin. Các triệu chứng nghiêm trọng như hôn mê giảm đường huyết đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng levofloxacin. Giảm đường huyết có xu hướng phát triển trên bệnh nhân đái tháo đường (đặc biệt trên những bệnh nhân dùng thuốc điều trị đái tháo đường nhóm sulfonamide hoặc các chế phẩm insulin), bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân lớn tuổi.
5. Viêm ruột nghiêm trọng phân có máu, như viêm ruột màng giả: Nếu có triệu chứng đau bụng hoặc thường xuyên tiêu chảy, cần dùng ngay điều trị bằng levofloxacin và có biện pháp điều trị thích hợp.
6. Globin cơ niệu kịch phát biểu hiện như đau cơ, yếu, tăng CK (CPK) và tăng myoglobin trong huyết tương và nước tiểu... và sau đó là suy giảm chức năng thận cấp.
7. Các rối loạn cơ gân như viêm gân Achille hoặc đứt gân: nếu như quan sát thấy có triệu chứng đau và phù ở khu vực quanh gân thì cần dùng ngay điều trị bằng levofloxacin và cần có biện pháp điều trị thích hợp. Nguy cơ viêm gân và đứt gân tăng trên những bệnh nhân trên 60 tuổi và trên các bệnh nhân điều trị đồng thời với corticoid và các thuốc chống thải ghép.
8. Levofloxacin có thể ức chế sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis*, vì vậy có thể cho kết quả âm tính giả khi chẩn đoán bệnh lao bằng phương pháp vi sinh.
9. Một số tác dụng ngoại ý (xin xem phần TÁC DỤNG PHỤ) có thể ảnh hưởng xấu tới khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân, do đó nó có thể là nguy cơ gây hại khi các khả năng đó là quan trọng (như lái xe hoặc vận hành máy).
10. Sốc hoặc các phản ứng phản vệ (triệu chứng ban đầu như ban đỏ, rét run, khó thở...)
11. Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) hoặc các hội chứng da-niêm mạc-mắt (như hội chứng Stevens-Johnson).
12. Co giật.
13. Khoảng QT kéo dài hoặc nhịp nhanh thất (bao gồm cả Torsades de pointes): Trong giai đoạn giám sát hậu marketing, khoảng QT kéo dài đôi khi dẫn tới nhịp nhanh thất bao gồm torsades de pointes được báo cáo trên bệnh nhân dùng levofloxacin. Nguy cơ biến cố này có thể tăng trên bệnh nhân có bệnh tim nặng (như loạn nhịp tim và bệnh cơ tim cục bộ) bệnh nhân giảm kali máu chưa được cân bằng, bệnh nhân dùng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidine sulfate, procainamide hydrochloride) và nhóm III (amiodarone hydrochloride, sotalol hydrochloride) và trên bệnh nhân lớn tuổi.
14. Viêm gan bùng phát, rối loạn chức năng gan hoặc vàng da (triệu chứng ban đầu: buồn nôn, chán ăn, khó chịu, ngứa...)
15. Giảm toàn bộ huyết cầu, mất bạch cầu hạt (triệu chứng ban đầu như sốt, đau họng, khó chịu...), thiếu máu tan máu có huyết niệu hoặc giảm tiểu cầu.
16. Viêm phổi kẽ hoặc viêm phổi ưa eosine kèm với sốt, ho, khó thở, hình ảnh X-quang ngực bất thường, hoặc ưa eosine...
17. Triệu chứng thần kinh như lảo đảo, mê sảng, trầm cảm.
18. Viêm mạch mẫn cảm: Nếu các triệu chứng như sốt, đau bụng, đau khớp, ban xuất huyết hoặc phát ban và bằng chứng sinh thiết da cho thấy dấu hiệu viêm mạch như hiện tượng tổn thương mạch máu do sự rò rỉ bạch cầu trung tính quanh mạch, sự thay đổi bạch cầu ái toan ở thành mạch và các mảnh vỡ nhân tế bào được quan sát đồng thời, cần dùng điều trị levofloxacin và dùng các biện pháp điều trị thích hợp.
19. Con cấp nhược cơ nặng.
20. Bệnh nhân dùng liều levofloxacin 750mg có thể gặp một số phản ứng phụ như chóng mặt, đau đầu, buồn nôn và nôn với tần suất cao hơn khi dùng liều levofloxacin 500mg.

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



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

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

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

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

Với trẻ em: Chưa xác định được hiệu lực và độ an toàn của levofloxacin ở trẻ em và thiếu niên dưới tuổi 18. Quinolon, bao gồm levofloxacin, gây bệnh khớp và bệnh xương-sụn ở động vật non ở nhiều loài.

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

TƯƠNG TÁC THUỐC

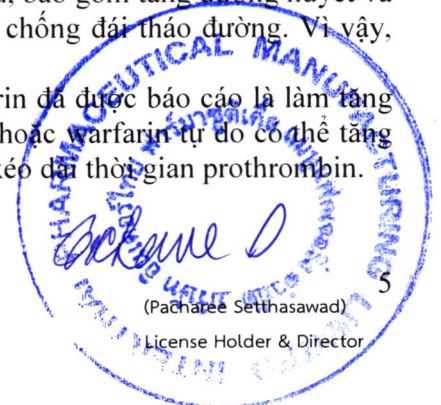
1. Thuốc kháng acid, sucralfat, cation kim loại, multivitamin: Trong khi sự tạo phức với các cation hóa trị 2 ít xảy ra với các quinolon khác, thì với Cravit 500 có khác: phối hợp viên nén Cravit 500 với thuốc kháng acid chứa magesi, nhôm hoặc với sucralfat, các cation kim loại như sắt và các chế phẩm multivitamin với kẽm sẽ có tương tác với sự hấp thu của levofloxacin ở ống tiêu hóa, làm cho nồng độ kháng sinh sẽ thấp đi trong máu so với mong muốn. Do đó, chỉ nên uống các thuốc này 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng levofloxacin.

2. Theophyllin: Không có ảnh hưởng có ý nghĩa nào của Cravit Tab tới nồng độ huyết tương, diện tích dưới đường cong và các thông số phân bố khác của theophyllin được phát hiện trong thử nghiệm lâm sàng ở người tình nguyện khỏe mạnh. Tương tự, không có ảnh hưởng rõ ràng nào của theophyllin tới sự phân bố và hấp thu của levofloxacin được ghi nhận. Tuy nhiên, việc sử dụng đồng thời các fluoroquinolon khác với theophyllin dẫn tới kéo dài thời gian bán thải, tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương, dẫn tới tăng nguy cơ tác dụng phụ do theophyllin ở những bệnh nhân này. Do đó, nồng độ theophyllin cần được giám sát chặt chẽ và điều chỉnh liều phù hợp khi dùng đồng thời với Cravit Tab. Tác dụng phụ, bao gồm cả co giật có thể xảy ra khi có tăng hoặc không tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương.

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs): Có sự tương tác dược lý học (nguy cơ kích thích thần kinh trung ương và co giật tăng lên) giữa levofloxacin và các NSAIDs. Các nghiên cứu trên động vật gợi ý rằng nguy cơ có thể ít hơn so với các fluoroquinolone khác và nguy cơ này dao động phụ thuộc vào loại NSAIDs.

3. Thuốc chống đái tháo đường: Có gặp rối loạn glucose-máu, bao gồm tăng đường huyết và giảm đường huyết ở bệnh nhân phối hợp quinolon với thuốc chống đái tháo đường. Vì vậy, cần theo dõi cẩn thận glucose-máu khi phối hợp như vậy.

4. Thuốc chống đông máu (warfarin): Dùng cùng với warfarin đã được báo cáo là làm tăng hiệu quả của warfarin (chuyển hóa warfarin ở gan bị ức chế, hoặc warfarin tự do có thể tăng bằng cách thay thế cạnh tranh vị trí liên kết protein) và do đó kéo dài thời gian prothrombin.



5. Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III: Levofloxacin dùng thận trọng với bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (như quinidine sulfate hay procainamide hydrochloride) và thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như amiodarone hydrochloride và sotalolol hydrochloride). Khoảng QT có thể bị kéo dài.

6. Cyclosporin: Trong các nghiên cứu lâm sàng ở người tình nguyện khỏe mạnh, không ghi nhận được ảnh hưởng đáng kể của Cravit Tab 500 tới nồng độ đỉnh trong huyết tương, diện tích dưới đường cong và các thông số động học khác của cyclosporin. Tuy nhiên, đã có báo cáo nồng độ cyclosporin huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với các fluoroquinolon khác. Trong các nghiên cứu khác không có thuốc dùng kèm, C_{max} và k_e của levofloxacin thấp hơn một chút trong khi thời gian T_{max} và $t_{1/2}$ kéo dài hơn một chút khi có mặt cyclosporin. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, không cần điều chỉnh liều Cravit Tab 500 hoặc cyclosporin khi dùng đồng thời hai thuốc.

7. Didanosin: Có sự tương tác dược động học giữa levofloxacin và didanosin (sự hấp thu của levofloxacin đường uống giảm). Viên nén hoặc dung dịch uống levofloxacin cần được uống ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi uống didanosin đậm (dung dịch uống trẻ em kết hợp với chất kháng acid).

8. Thuốc chống trầm cảm: Có sự tương tác dược lý học giữa levofloxacin và imipramin (tăng tác dụng kéo dài khoảng QT).

PHẢN ỨNG CÓ HẠI

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

Tỷ lệ tần xuất CIOMS sau được sử dụng:

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

*: xem phần “Chú ý”

Máu và các rối loạn hệ bạch huyết

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

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Tỷ lệ chưa xác định: phản ứng mẫn cảm*

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

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

Các rối loạn tâm thần

Thường gặp:	mất ngủ
-------------	---------



Tỉ lệ chưa xác định: các triệu chứng thần kinh như nhàn lãn*, mê sảng*, trầm cảm*, ảo giác

Các rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Chóng mặt, đau đầu

Không thường gặp: ngủ gà, tê cứng, run, giảm trí tuệ, loạn vị giác

Hiếm: ý thức giảm sút

Rất hiếm: co giật*, mất vị giác

Tỉ lệ chưa xác định: rối loạn thần kinh ngoại vi, rối loạn ngoại tháp, mất khứu giác, loạn khứu giác.

Các rối loạn trên mắt

Hiếm: nhìn bất thường

Các rối loạn tai và tai trong

Không thường gặp: ù tai

Tỉ lệ chưa xác định: mất thính giác

Các rối loạn tim

Không thường gặp: đánh trống ngực

Tỉ lệ chưa xác định: nhịp nhanh thất (bao gồm Torsades de pointes)*, QT kéo dài*, nhịp tim nhanh.

Các rối loạn mạch

Rất hiếm: Sốc*

Tỉ lệ chưa xác định: Hạ huyết áp

Các rối loạn trung thất, ngực, hệ hô hấp

Không thường gặp: Khô họng,

Tỉ lệ chưa xác định: Viêm phổi kẽ*, Viêm phổi ưa eosin*

Các rối loạn hệ tiêu hóa

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó chịu vùng bụng,

Không thường gặp: Đau vùng bụng, khó tiêu, đầy bụng, táo bón,

Hiếm: Viêm dạ dày

Rất hiếm: Viêm lưỡi

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

Các rối loạn gan mật:

Không thường gặp: chức năng gan bất thường

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

Các rối loạn da và mô dưới da

Không thường gặp: ngứa, phát ban

Hiếm: giữ nước, mày đay

Rất hiếm: nhạy cảm với ánh sáng

Tỉ lệ chưa xác định: Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)*, hội chứng da niêm mạc mắt (Hội chứng Stevens Johnson)*, viêm mạch mẫn cảm*

Các rối loạn cơ xương và mô liên kết

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



Hiếm: các bệnh khớp, đau cơ
Tỉ lệ chưa xác định: Globin cơ niệu kịch phát*, rối loạn gân như viêm gân Achilles hoặc đứt gân*, cơn nhức cơ nặng cấp*, đứt cơ.

Các rối loạn thận và tiết niệu

Không thường gặp: huyết niệu
Hiếm: đa niệu, thiếu niệu, suy thận cấp*
Tỉ lệ chưa xác định: viêm thận kẽ, vô niệu, bí tiểu, sỏi, tắc đường niệu

Các rối loạn chung và tại vị trí tiêm

Không thường gặp: khát, khó chịu vùng ngực, mệt, cảm giác nóng, phù,
Rất hiếm: sốt
Tỉ lệ chưa xác định: đau ngực

Các phát hiện khác

Thường gặp: AST tăng, ALT tăng, LDH tăng, bạch cầu giảm, bạch cầu ưa eosin tăng,
Không thường gặp: creatinin tăng, protein niệu dương tính, phosphatase kiềm tăng, tăng γ -GTP, bilirubin máu tăng, bạch cầu giảm, bạch cầu trung tính giảm, CPK tăng, có đường niệu, đường huyết giảm, tiểu cầu giảm.
Hiếm: BUN tăng, lượng nước tiểu giảm
Rất hiếm: đường huyết tăng

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

QUÁ LIỀU

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

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

DƯỢC LỰC HỌC

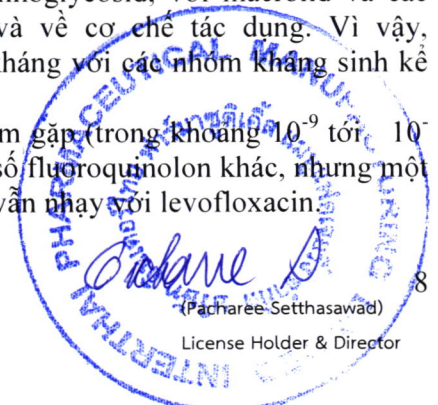
Levofloxacin là đồng phân L của ofloxacin racemic, là thuốc kháng khuẩn nhóm quinolon. Hoạt tính kháng khuẩn của ofloxacin chủ yếu là do đồng phân L. Đồng phân L mạnh hơn ofloxacin 2 lần.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Khuẩn Gram dương kỵ khí: *Clostridium perfringens*.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và nồng độ trong huyết thanh

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

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

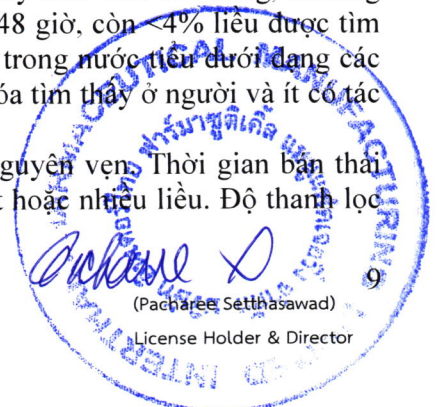
Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của levofloxacin thường ở khoảng 74 - 112 lít sau khi uống các liều đơn và nhiều liều 500mg chứng tỏ thuốc được phân bố rộng khắp trong các mô của cơ thể. Levofloxacin đạt mức đỉnh ở mô da và dịch phòng dộp da ở người khỏe mạnh sau khi uống khoảng 3 giờ. Tỷ số sinh thiết mô da/AUC huyết tương khoảng bằng 2, còn tỷ số dịch phòng dộp da/AUC huyết tương là khoảng bằng 1 sau khi cho người khỏe mạnh uống mỗi ngày một lần 750mg và 500mg levofloxacin và uống nhiều ngày. Levofloxacin cũng thâm tốt vào mô phổi. Các nồng độ ở mô phổi thường gấp 2-5 lần nồng độ trong huyết tương và đạt khoảng 2,4 - 11,3 microgam/gam qua thời gian 24 giờ sau khi uống liều đơn 500mg.

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

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

Thải trừ: Levofloxacin thải mạnh qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương khoảng 6-8 giờ sau khi uống một hoặc nhiều liều. Độ thanh lọc



trung bình của cơ thể và độ thanh lọc qua thận khoảng 144 - 226mL/phút và 96-142mL/phút. Tỷ lệ độ thanh lọc qua thận dư thừa của lọc qua cầu thận chứng tỏ có đào thải tích cực của levofloxacin qua ống thận kèm vào cơ chế lọc qua cầu thận. Phối hợp với cimetidine hoặc probenecid làm giảm khoảng 24% hoặc 35% độ thanh lọc của levofloxacin qua thận, chứng minh là đào thải của levofloxacin còn xảy ra ở ống lượn gần. Ở người uống levofloxacin, không tìm thấy tinh thể levofloxacin trong các mẫu nước tiểu thu thập được.

MÔ TẢ

Mô tả sản phẩm:

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

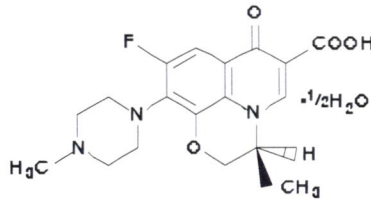
Tính chất hóa lý của hoạt chất:

Danh pháp quốc tế: Levofloxacin

Viết tắt: LVFX

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

Cấu trúc hóa học:



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

Phân tử lượng: 370,38

Điểm chảy: $222^{\circ} - 230^{\circ}C$ (phân hủy)

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

BẢO QUẢN VÀ THAO TÁC

Phân loại thuốc

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

Bảo quản: bảo quản dưới $30^{\circ}C$

Hạn dùng: ghi ở ngoài bao bì.

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

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

ĐÓNG GÓI

Viên nén 250mg, viên nén 500mg.

Hộp 1 vỉ x 5 viên

Ngày duyệt lại tờ thông tin: 3/2016

Thuốc đạt tiêu chuẩn chất lượng nhà sản xuất.

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

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

Nên để thuốc ngoài tầm tay trẻ em."

Sản xuất bởi:

Interthai Pharmaceutical Manufacturing Ltd.

1899 Paholyothin Road, Ladyao, Chatuchak, Bangkok 10900, Thailand.



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

Dưới bản quyền của:

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

Sở hữu giấy phép:

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

Mọi chi tiết xin liên hệ:

Daiichi Sankyo (Thailand) Ltd.

24th Fl., United Center Bldg.,

323, Silom Rd., Silom, Bangrak, Bangkok 10500, Thailand

Tel:+66 2631-2070-9 FAX: +66 2236-2656



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng



(Pacharee Setthasawad)
License Holder & Director

14

