182/9H

VN.
Version 2

Old code : 991058291
New code : 991058XXX

BSPA/OLIC0036A
B.S.P.A. LIMITED
Tel: 811-8343-5 Fax: 811-8346 Email: bspaltd@cscoms.com

	Cravit® i.v.
	750mg/150ml Carton
Dimension	70 x 70 x 125 mm.
Paper	
Print	5 Colors

1/12/2016
13/12/2016

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 05/9/2016

XXX950166

Daiichi-Sankyo
750mg/150ml
Cravit® i.v.
Levofloxacin

Số lô SX(BN):
NSX(MFG):
HD(EXP):

℞ PRESCRIPTION DRUG

Daiichi-Sankyo
750mg/150ml
Cravit® i.v.
Levofloxacin

1 bottle of 150ml (5mg/ml)
Solution for infusion
Single use only,
discard any unused contents

Manufactured by :
OLIC (Thailand) Limited
166 Moo 16, Bangpa-In Industrial Estate,
Udomsorayuth Road, Bangpa-In District,
Ayutthaya Province, Thailand
Under Authority of :
DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.
License holder :
DAIICHI SANKYO CO., LTD. Tokyo, Japan.

Vietnam 750mg / 150ml, (VN) 1/12/2016
1
V.2

Cravit® i.v.
150 ml containing: 750 mg Levofloxacin

Excipients:
Sodium Chloride, Sodium Hydroxide,
Hydrochloric acid (qs: *pH* 4.8),
Water for injections qs 150 ml

Slow intravenous infusion

Method of administration
Dosage
Contraindications
Special warnings
} see enclosed leaflet

To be kept in the carton
Use within 3 days after
removal from the carton

Protection from light is required
and guaranteed by storage
in this outer package

Keep out of the reach of children

℞ : Thuốc bán theo đơn

Daiichi-Sankyo
750mg/150ml
Cravit® i.v.
Levofloxacin

1 bottle of 150ml (5mg/ml)
QUALITY SPECIFICATION : Manufacturer's
READ PACKAGE INSERT CAREFULLY
BEFORE USE.

Vietnam Reg. No. VN- XXXXX-XX
Store below 30°C

Daiichi-Sankyo
750mg/150ml
Cravit® i.v.
Levofloxacin

1 bottle of 150ml (5mg/ml)

Rx. Thuốc bán theo đơn. Hộp 1 chai 150ml dung dịch tiêm truyền chứa 750 mg Levofloxacin, dùng đường truyền tĩnh mạch. Bảo quản dưới 30°C, tránh ánh sáng. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các dấu hiệu lưu ý: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng. SĐK: VN-xxxxx-xx.SX bởi: OLIC (Thailand) Limited, 166 Moo 16, Bangpa-In Industrial Estate, Udomsorayuth Road, Bangpa-In District, Ayutthaya Province, Thái Lan. Các thông tin khác đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
DNNK:

8 858690 800255

DIC
214

Bỏ hàm lợi chứa có SĐK / HDSD

70 mm | 69 mm

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

รุ่น VN.

Old code : 991058188(TH)
New code : 991058292

B.S.P.A. LIMITED
Tel: 811-8343-5 Fax: 811-8346 Email : bspaltd@csloxinfo.com

BSPA/OLIC0235A	
Cravit® i.v.	
	750mg/150ml Label
Dimension	58x143 mm
Paper	Art Mirror 80g.
Print	5 Colors

20/9/2016
28/9/2016
29/9/2016
1/12/2016

100%
(58 x 143 mm)

DIC
214

แก้ไข
– 1/12/2016 : *(1) แก้ที่อยู่*

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

Cravit® i.v. 750mg/150mL, 500mg/100mL, 250mg/50mL

Levofloxacin

Cravit i.v. là thuốc kháng khuẩn quinolone đường truyền tĩnh mạch 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 phổ rộng và hiệu lực kháng khuẩn cao chống các khuẩn gram dương như *Staphylococcus aureus, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae* (bao gồm các chủng kháng với penicillin), *Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis* và chống 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 đổi.

Cravit có hiệu lực lâm sàng trên nhiễm khuẩn đường hô hấp, đường tiết niệu-sinh dục, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da. Từ các số liệu cho thấy rằng từ pH 0.6 đến 5.8, tính hoà tan của Cravit về cơ bản là ổn định (xấp xỉ 100 mg/mL). Cravit có thể hoà tan hoàn toàn trong phạm vi pH này. Trên độ pH 5.8 độ hoà tan tăng nhanh và đạt được mức tối đa là pH 6.7 (272 mg/mL) và nó cũng được hoà tan hoàn toàn trong độ pH này. Trên độ pH 6.7, độ hoà tan giảm xuống và đạt được giá trị tối đa (vào khoảng 50 mg/mL) ở độ pH khoảng 6.9. Cravit ở trạng thái ổn định khi liên kết với nhiều ion kim loại khác. Trong vitro khả năng hình thành chelat hoá theo các thứ tự sau: $AL^{+3} > Cu^{+2} > Zn^{+2} > Mg^{+2} > Ca^{+2}$.

THÀNH PHẦN

Mỗi lọ 50mL, 100mL và 150mL dung dịch Cravit i.v. để truyền tĩnh mạch có chứa 250mg, 500mg và 750mg levofloxacin (5 mg/mL) hoạt chất chính. Trong dung dịch này còn chứa các thành phần sau Natri chlorid; natri hydroxid; hydrochloric acid (pH 4.8) và nước cất vừa đủ 50mL, 100mL và 150mL. Dung dịch Cravit i.v. có màu vàng sáng ngả sang màu vàng lục.

CHỈ ĐỊNH

Cravit dạng tĩnh mạch được chỉ định điều trị 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, thuốc dùng đường tĩnh mạch có ưu điểm hơn đường uống cho bệnh nhân (như đối với bệnh nhân không thể dung nạp được bằng đường uống). Xin xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG cho những khuyến cáo đặc biệt:

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng do *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia* (bao gồm các 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 các mầm nhạy với methicillin như *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae* hoặc *Streptococcus pneumoniae*. Có thể điều trị bổ trợ khi có chỉ định của lâm sàng. Khi mà *Pseudomonas aeruginosa* được cho là đúng hoặc chứng minh được 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 mủ da, nhiễm khuẩn vết thương do *Staphylococcus aureus* hoặc *Streptococcus pyogenes*.

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng do các 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.*
Viêm thận-bể thận cấp (từ nhẹ tới trung bình) do *Escherichia coli.*

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Cravit dạng tĩnh mạch phải dùng đường truyền tĩnh mạch. Thuốc không được dùng tiêm bắp, trong vỏ, tiêm phúc mô, hoặc dưới da. Liều dùng phụ thuộc vào bệnh và mức độ nhiễm trùng và sự mẫn cảm của tác nhân gây bệnh. Thời gian điều trị khác nhau theo liệu trình điều trị của mỗi bệnh. Nhìn chung, giống với liệu pháp điều trị các kháng sinh khác, phải tiếp tục điều trị Cravit i.v. ít nhất là 48 đến 72 giờ sau khi bệnh nhân hết sốt hoặc có bằng chứng đã diệt được vi khuẩn gây bệnh. Thông thường sau vài ngày đầu điều trị bằng đường tĩnh mạch sẽ chuyển sang dạng uống. Liều dùng thông thường là 500 mg được truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút mỗi 24 giờ hoặc truyền tĩnh mạch chậm 750mg trong 90 phút, mỗi 24 giờ, dùng theo liều được mô tả trong biểu đồ dưới đây.

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh lọc creatinin CL_{CR} > 80mL/phút):

Nhiễm khuẩn	Liều đơn	Tần số	Thời gian dùng	Liều hàng ngày
Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng	500mg	mỗi 24 giờ	7-14 ngày	500mg
Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng	750mg	mỗi 24 giờ	5 ngày	750mg
Viêm phổi mắc phải ở bệnh viện	750mg	mỗi 24 giờ	7-14 ngày	750mg
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng	500mg	mỗi 24 giờ	7-10 ngày	500mg
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng	750mg	mỗi 24 giờ	7-14 ngày	750mg
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	250mg	mỗi 24 giờ	10 ngày	250mg
Viêm thận- bể thận cấp	250mg	mỗi 24 giờ	10 ngày	250mg

Bệnh nhân suy chức năng thận:

Trạng thái thận	Liều khởi đầu (mg)	Liều tiếp tục (mg)	Tần số
Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng/Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng			
CL_{CR} 50 - 80 mL/phút	không cần điều chỉnh liều		
CL_{CR} 20 - 49 mL/phút	500	250	mỗi 24 giờ
CL_{CR} 10 - 19 mL/phút	500	250	mỗi 48 giờ
Thẩm tách lọc máu	500	250	mỗi 48 giờ
CAPD	500	250	mỗi 48 giờ
Nhiễm khuẩn da có biến chứng/Viêm phổi mắc ở bệnh viện/Viêm phổi mắc ở cộng đồng			
CL_{CR} 50 - 80 mL/phút	không cần điều chỉnh liều		
CL_{CR} 20 - 49 mL/phút	750	750	mỗi 48 giờ
CL_{CR} 10 - 19 mL/phút	750	500	mỗi 48 giờ
Thẩm tách lọc máu	750	500	mỗi 48 giờ
CAPD	750	500	mỗi 48 giờ
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng/Viêm thận-bể thận cấp			
$CL_{CR} \geq 20$ mL/phút	không cần điều chỉnh liều		
CL_{CR} 10 - 19 mL/phút	250	250	mỗi 48 giờ

CL_{CR} = độ thanh lọc creatinin

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

CAPD = thẩm tách màng bụng mạn tính lưu động

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

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

Nữ giới: 0,85 x giá trị tính được 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.
Tính tương hợp và tính tương kỵ với các dịch truyền khác xem phần BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Levofloxacin được chống chỉ định cho những bệnh nhân sau:

1. Bệnh nhân tiền sử mẫn cảm với levofloxacin, ofloxacin hoặc 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. Phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai.
6. Phụ nữ cho con bú.

THẬN TRỌNG

Dùng thận trọng Cravit i.v. 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 hệ thần kinh trung ương có thể gây cơn động kinh hoặc hạ thấp ngưỡng gây động kinh.
4. Bệnh nhân đái tháo đường đang dùng phối hợp với thuốc uống hạ glucose-máu (đặc biệt là các sulfunylurea) hoặc với các chế phẩm insulin.
5. Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với kháng sinh nhóm quinolon.
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 magie 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. Tiêm tĩnh mạch nhanh hay chậm đều có thể gây hạ huyết áp. Cravit i.v. chỉ được truyền tĩnh mạch chậm kéo dài trong 60 phút hoặc 90 phút.
2. Levofloxacin dễ 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.
3. Bệnh thận cấp tính hoặc viêm thận kẽ.
4. 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 dừng thuốc nếu thấy có độc tính với ánh sáng (như kích ứng da).

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

5. 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 sylfonylurea hoặc các chế phẩm insulin), bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân lớn tuổi.
6. Viêm ruột nghiêm trọng phân có máu, như viêm ruột màng giả: Nếu có triệu chứng đau bụng hoặc thường xuyên tiêu chảy, cần dừng ngay điều trị bằng levofloxacin và có biện pháp điều trị thích hợp.
7. 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.
8. Các rối loạn cơ gân như viêm gân Achile hoặc đứt gân: nếu như quan sát thấy có triệu chứng đau và phù ở khu vực quanh gân thì cần dừng 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.
9. 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.
10. 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).
11. Sốc hoặc các phản ứng phản vệ (triệu chứng ban đầu như ban đỏ, rét run, khó thở...)
12. Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) hoặc các hội chứng da-niêm mạc-mắt (như hội chứng Stevens-Johnson).
13. Co giật.
14. 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, procanamide hydrochloride) và nhóm III (amiodarone hydrochloride, sotalol hydrochloride) và trên bệnh nhân lớn tuổi.
15. Viêm gan bùng phát, rối loạn chức năng gan hoặc vàng da (triệu chứng ban đầu: buồn nôn, nôn, chán ăn, khó chịu, ngứa...)
16. 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.
17. Viêm phổi kẽ hoặc viêm phổi ưa eosine kèm với sốt, ho, khó thở, hình ảnh X-quang ngực bất thường, hoặc ưa eosine...
18. Triệu chứng thần kinh như lẫn, mê sảng, trầm cảm.
19. 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 thấy đồng thời, cần dừng điều trị levofloxacin và dùng các biện pháp điều trị thích hợp.
20. Cơn cấp nhược cơ nặng.

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)

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

Có 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 dung dịch truyền Cravit i.v. cho phụ nữ có thai (xin xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

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 dung dịch truyền Cravit i.v. cho phụ nữ cho con bú (xin xem phần 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. Quinolone, bao gồm levofloxacin, gây bệnh khớp và bệnh xương-sụn ở động vật chưa trưởng thành ở nhiều loài.

Sử dụng với người cao tuổi
Nếu xét đến độ thanh lọc creatinin thì những tính chất dược động học của levofloxacin giữa người trẻ với người cao tuổi không khác nhau rõ rệt. Tuy nhiên, vì thuốc này đào thải chủ yếu qua thận, nên nguy cơ các phản ứng độc của thuốc này có thể lớn hơn nếu dùng cho người suy chức năng thận. Vì rằng bệnh nhân cao tuổi dễ có suy chức năng thận, nên cần thận trọng khi chọn liều dùng và rất cần theo dõi chức năng thận.

TƯƠNG TÁC

1. Thuốc kháng acid, sucralfat, cation kim loại, multivitamin:
Không có số liệu về tương tác thuốc giữa các quinolone dạng truyền với các thuốc uống kháng acid, sucralfate, multivitamin hoặc các cation kim loại. Tuy nhiên, không nên dùng phối hợp bất cứ quinolone nào với các dung dịch có chứa multivitamin, cation chung cùng một đường truyền.

2. Theophyllin
Không có ảnh hưởng có ý nghĩa nào của cravit i.v 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 i.v. 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 điều trị đái tháo đường
Ở bệnh nhân dùng phối hợp các quinolon với thuốc điều trị đái tháo đường, có gặp rối loạn về glucose-máu, bao gồm tăng glucose-máu và hạ glucose-máu. Vì vậy, cần theo dõi rất cẩn thận glucose-máu khi phối hợp các thuốc này.

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

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. Các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA hoặc nhóm III
Levofloxacin cần sử dụng thận trọng trên bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (như quinidine sulfate và procainamide hydrochloride) và nhóm III (như amiodarone hydrochloride và sotalol hydrochloride). Khoảng QT bị kéo dài có thể xuất hiện.

6. Cyclosporin
Trong các nghiên cứu lâm sàng ở người tình nguyện khỏe mạnh, không ghi nhận được ảnh hưởng đáng kể của Cravit i.v 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 $t_{½}$ 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 i.v 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 đệm (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).

TÁC DỤNG PHỤ
Các phản ứng phụ sau đây được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng trong giai đoạn hậu marketing. Tỉ 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 tỉ lệ tác dụng phụ khác nhau giữa các nhóm (ví dụ như từ các thử nghiệm lâm sàng gộp hoặc tỉ lệ từ các nghiên cứu hậu marketing), thì tỉ lệ cao hơn sẽ được báo cáo.
Tỉ lệ tần xuất CIOMS sau được sử dụng:

Rất thường gặp	tỉ lệ ≥ 10%
Thường gặp	tỉ lệ ≥ 1% và < 10%
Không thường gặp	tỉ lệ ≥ 0,1% và < 1%
Hiếm gặp	tỉ lệ ≥ 0,01% và < 0,1%
Rất hiếm	tỉ 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*
Tỉ lệ chưa xác định có huyết niệu*	Giảm toàn bộ huyết cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

Rối loạn hệ thống miễn dịch
Tỉ lệ chưa xác định: phản ứng mẫn cảm*

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa
Không thường gặp: biếng ăn
Tỉ 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
Không thường gặp: #ảo giác
Tỉ lệ chưa xác định: các triệu chứng thần kinh như nhầm lẫn*, mê sảng*, trầm cảm*

Các rối loạn hệ thần kinh
Thường gặp: Chóng mặt, đau đầu
Không thường gặp: ngủ gà, tê cóng, 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, #viêm phổi kẽ*
Tỉ lệ chưa xác định: Viêm phổi ưa eosin*

Các rối loạn hệ tiêu hóa
Thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó chịu vùng bụng, #táo bón,
Không thường gặp: Đau vùng bụng, khó tiêu, đầy bụng, #viêm lưỡi,
Hiếm: Viêm dạ dày
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
Hiếm: rối loạn chức năng gan*
Tỉ lệ chưa xác định: viêm gan bùng phát*, vàng da*

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

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 nhược cơ nặng cấp*, đứt cơ.

Các rối loạn thận và tiết niệu
Không thường gặp: huyết niệu
Hiếm: đa niệu, thiểu niệu, suy thận cấp*
Tỉ lệ chưa xác định: viêm thận kẽ, vô niệu, bí tiểu, đái rắt, tắc đường niệu

Các rối loạn chung và tại vị trí tiêm
Rất thường gặp: #phản ứng tại nơi tiêm (ban đỏ, ngứa, sưng, đau, cứng, nóng, khó chịu, viêm tĩnh mạch, viêm mạch, bệnh tĩnh mạch, đau nơi tiêm)
Không thường gặp: khát, khó chịu vùng ngực, mệt, cảm giác nóng, phù, #sốt
Tỉ lệ chưa xác định: đau ngực

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

#Tỉ lệ của các tác dụng phụ dựa trên số liệu thử nghiệm lâm sàng tại Nhật Bản trên 342 bệnh nhân điều trị bằng levofloxacin đường tĩnh mạch.

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 dung dịch Cravit i.v. 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 tiêu hóa, như buồn nôn và sướt niêm mạc ống tiêu hóa. Nếu gặp quá liều cấp tính, cần làm rỗng dạ dày. Có thể sử dụng thuốc kháng acid để bảo vệ niêm mạc dạ dày. Không có thuốc chống độc đặc hiệu. Cần theo dõi bệnh nhân và duy trì bù dịch cho bệnh nhân. Đưa levofloxacin ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân lọc máu và thẩm tách màng bụng không đạt hiệu quả.

DƯỢC LỰC HỌC
Levofloxacin là đồng phân L của racemate, ofloxacin, là thuốc kháng khuẩn nhóm quinolone. 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

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

DNA gyrase của vi khuẩn (vi khuẩn topoisomerase tuýp II), enzym này cần cho sự nhân đôi, sao chép, sửa chữa và tái kết hợp của DNA.

Trên vitro Levofloxacin có hoạt tính chống lại 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, bao gồm levofloxacin, có khác biệt về cấu trúc hóa học và về các tác dụng so với các kháng sinh khác, như aminoglycosid, macrolid và các beta-lactam, kể cả các penicillin.Vì vậy, fluoroquinolon có thể có hoạt tính chống vi khuẩn đã đề kháng với các kháng sinh β-lactam. Đề kháng với levofloxacin do đột biến tự phát in vitro hiếm gặp (trong khoảng 10^{-9} tới 10^{-10}). Mặc dầu có thấy đề 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 phần CHỈ ĐỊNH VÀ CÁCH DÙNG:

Vi khuẩn Gram-dương hiếu khí
Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus nhạy cảm với methicilline, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae (bao gồm chủng kháng penicillin), *Streptococcus pyogenes.*

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

Các vi sinh vật 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 hiếu khí: *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus* (nhóm C/F), *Streptococcus* (nhóm G), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus milleri,* các streptococci nhóm Viridans.

Khuẩn Gram âm hiếu khí: *Acinetobacter anitratus, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter lwoffii, Bordetella pertussis, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter sakazakii, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, 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
Với người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt 6,2 µg/mL sau khi truyền tĩnh mạch 500mg levofloxacin một lần trong 60 phút và đạt 11,5 µg/mL nếu truyền 750mg một lần trong 90 phút. Dược động học của levofloxacin là tuyến tính và có thể đoán trước được sau khi theo các chế độ truyền tĩnh mạch một hoặc nhiều liều. Trạng thái lúc ổn định đạt được trong 48 giờ sau khi dùng chế độ 500mg hoặc 750mg, ngày một lần. Các nồng độ đỉnh và đáy trong huyết tương đạt được sau khi dùng nhiều lần (mỗi ngày 1 lần 500mg truyền tĩnh mạch) là khoảng 6,4 và 0,6 µg/mL, nhưng nếu dùng mỗi ngày truyền tĩnh mạch 750mg, thì nồng độ đỉnh/đáy là 12,1/1,3 µg/mL.

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

Nồng độ Levofloxacin trong huyết thanh sau khi truyền là tương tự và thuốc đều ngấm mạnh (AUC) so với Levofloxacin dạng uống với liều tương đương (mg/mg). Do vậy, thuốc dạng uống và thuốc dạng truyền có thể được thay thế cho nhau.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của levofloxacin nói chung nằm trong phạm vi 74 - 112 lít sau khi dùng liều đơn hoặc nhiều liều 500mg hoặc 750mg, cho thấy sự phân bố rộng khắp của thuốc vào các mô của cơ thể. Sự thấm của levofloxacin vào dịch của vết bỏng sẽ nhanh và rộng. Tỷ số AUC giữa dịch vết bỏng/huyết tương là khoảng 1. Levofloxacin còn thấm tốt vào mô phổi. Nồng độ trong mô phổi thường gấp 2-5 lần so với nồng độ trong huyết tương và chiếm khoảng 2,4 - 11,3 µg/g trong 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 µg/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-oxyde, là những chất chuyển hóa duy nhất tìm thấy ở người. Chúng ít có tác dụng dược lý.

Thải trừ

Levofloxacin thải mạnh qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương khoảng 6-8 giờ sau khi uống hoặc truyền một hoặc nhiều liều. Sự thanh thải trung bình của cơ thể và sự thanh thải qua thận khoảng 144 - 226mL/phút và 96-142mL/phút, tương ứng. Sự thanh thải thận ở cầu thận mạnh 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 dùng levofloxacin, không tìm thấy tinh thể levofloxacin trong các mẫu nước tiểu thu thập được.

MÔ TẢ

Mô tả sản phẩm

Lọ thuỷ tinh 50ml, 100 ml và 150ml có chứa 50ml, 100 ml và 150ml dung dịch tiêm với nắp bằng cao su.

Tính chất hóa lý của hoạt chất:

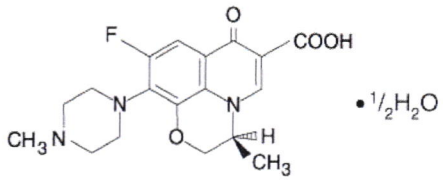
Danh pháp quốc tế: Levofloxacin

Viết tắt: LVFX

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

Cấu trúc hóa học:

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director



Công thức phân tử: $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \bullet 1/2H_2O$
Phân tử lượng: 370.38
Điểm chảy: 222^0 - 230^0C (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

Bảo quản
Tránh ánh sáng.
Để ngoài tầm với của trẻ em.
Bảo quản dưới 30°C

Hạn dùng:
Trong nguyên hộp: 60 tháng kể từ ngày sản xuất.
Bỏ thuốc ra khỏi vỏ hộp ngoài: 3 ngày
Thuốc đã được mở nắp lọ: 3 giờ.

Tính tương kỵ
Dung dịch Cravit i.v. pha truyền không được pha truyền lẫn với dung dịch heparin hoặc alkaline (tức là sodium hydrogen carbonate)

Tính tương hợp
Dung dịch Cravit i.v. pha truyền tương hợp với các dung dịch truyền sau đây:
Nước muối sinh lý 0.9%, USP
Dung dịch dextrose 5%, USP
Dung dịch dextrose trong Ringer 2.5%
Những dung dịch phối hợp cho dinh dưỡng ngoài đường tiêu hoá (amino acid, carbohydrate, điện giải)

ĐÓNG GÓI

Lọ thuỷ tinh 50ml, 100 ml và 150 ml có chứa 50ml, 100 ml và 150 ml dung dịch tiêm với nắp bằng cao su.
Hộp 1 lọ hoặc hộp 100 lọ.

Ngày duyệt lại tờ thông tin: 01.2016

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."

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director

Sản xuất bởi:
OLIC (Thailand) Limited
166 Moo 16 Bangpa-In Industrial Estate, Udomsorayuth Road, Bangpa-In District, Ayutthaya Province - Thailand.
Tel: (66)35-221-031-6 Fax: (66)35-221-030

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

Sở hữu giấy phép bởi:
DAIICHI SANKYO CO., LTD. TOKYO, JAPAN

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

DƯỢC

Ms. Thitima Thongkam
Quality Operations Director