

113/100

Lần đầu: 04 / 7 / 2018

[illegible]

J. Smith

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

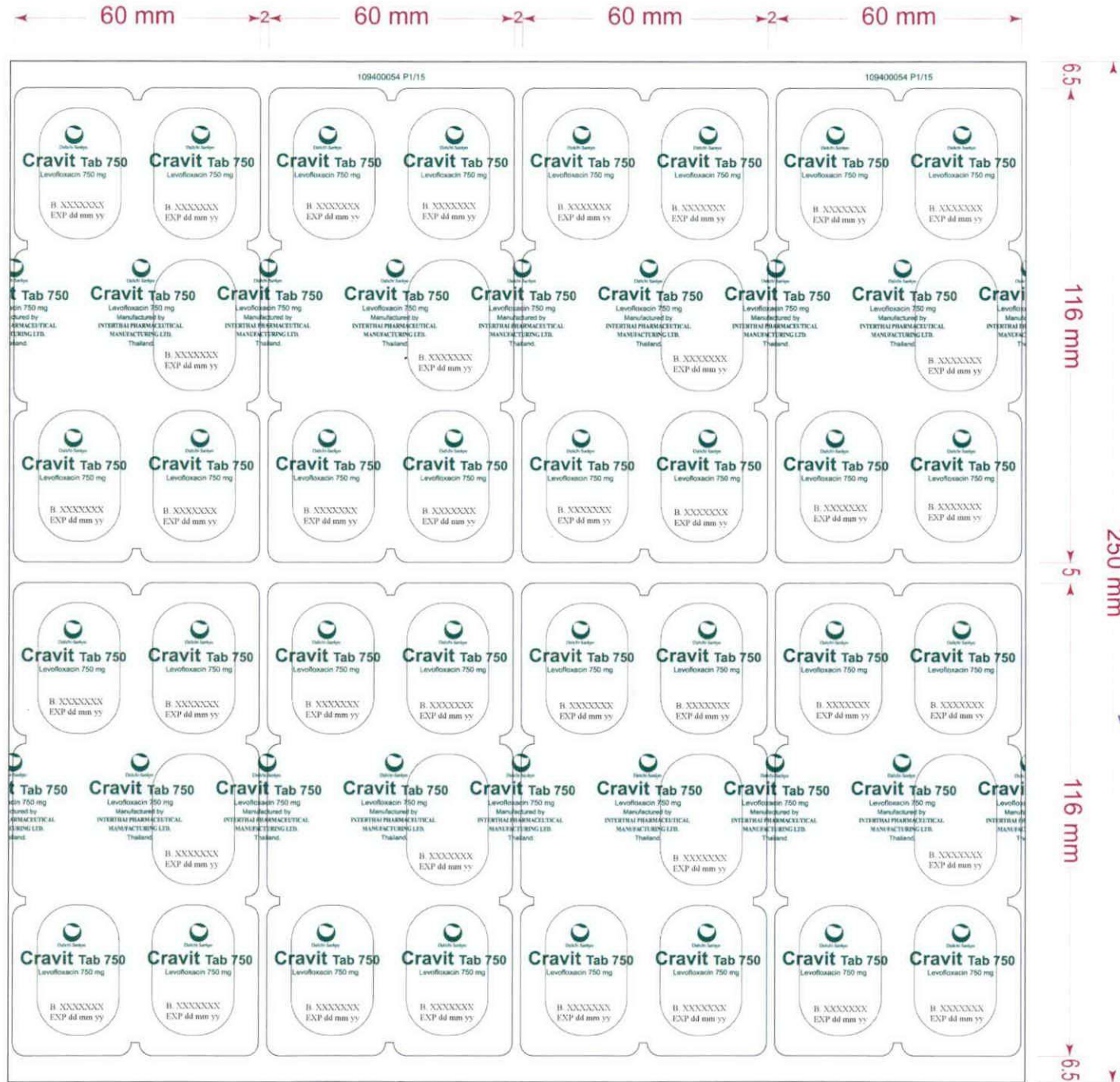
BRITISH INNOVATIONS

Code No. S10844 Job Name: Cravit Tab 750
 Date: 20/02/2015 Prod No. 2 Spd: 250 mm x rotary Material: Foil Graphic: Wongsichai
 Order: 2
 Rollers: 1
 Quantity: 1
 Status: 0

QC Sign: Customer Sign: Sale Sign: Graphic Sign:

ใบกำกับสินค้า (Invoice) เลขที่: 1084400054 P1/15
 วันที่ออกใบกำกับสินค้า: 20/02/2015
 รายการ: Cravit Tab 750 750 mg x 250 mm x rotary
 1084400054 P1/15

* ขนาดของตัวหนังสือใน Artwork คือขนาดตัวหนังสือที่จะเห็นจริงบนพอยต์



Rotary 496 mm

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

Signature

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

1. Tên thuốc

Cravit[®] Tab 250 mg

Cravit[®] Tab 500 mg

Cravit[®] Tab 750 mg
(Levofloxacin)

07

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc của bác sĩ.

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ
Để xa tầm tay trẻ em*

3. THÀNH PHẦN

Cravit Tab 250, Cravit Tab 500 và Cravit Tab 750 là viên nén bao phim màu trắng-vàng nhạt hoặc trắng-đỏ nhạt, hình thuôn dài, hai mặt lõm, mỗi viên chứa 250, 500 mg và 750 mg levofloxacin.

Tá dược: Hypromellose, crospovidon, cellulose vi tinh thể, natri stearyl fumarate, nước cất, polyethylen glycol, titan dioxit, talc, oxid sắt đỏ, oxid sắt vàng.

4. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm

Viên nén Cravit Tab 250, Cravit Tab 500 và Cravit Tab 750 là viên nén bao phim, hai mặt lõm, hình thuôn dài, có màu trắng-vàng nhạt hoặc trắng-đỏ nhạt, chứa 250, 500 và 750 mg levofloxacin mỗi viên.

5. CHỈ ĐỊNH

Viên nén Cravit được chỉ định cho các nhiễm khuẩn nhẹ, trung bình và nặng ở người trưởng thành (≥ 18 tuổi) do các chủng vi khuẩn nhạy cảm trong các trường hợp sau đây:

- 1) **Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng** do *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm các chủng đề kháng với penicillin), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* hoặc *Mycoplasma pneumonia*.
- 2) **Viêm phổi mắc phải tại bệnh viện** do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* hoặc *Streptococcus pneumoniae*.
Cần sử dụng phác đồ hỗ trợ khi có chỉ định lâm sàng. Trong trường hợp tác nhân gây bệnh được xác định hoặc dự đoán là *Pseudomonas aeruginosa*, Cravit được khuyến cáo sử dụng kết hợp với một kháng sinh β -lactam kháng pseudomonas.

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

J. S. B.

- 3) **Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không phức tạp** (nhẹ đến trung bình) bao gồm áp xe, viêm mô tế bào, mụn nhọt, chốc lở, viêm da mủ, nhiễm khuẩn vết thương do *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*.
- 4) **Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da phức tạp** (nhẹ đến trung bình) do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* hoặc *Proteus mirabilis*.
- 5) **Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn** *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* hoặc *Staphylococcus epidermidis*.
- 6) **Viêm thận - bể thận** (nhẹ đến trung bình) do *Escherichia coli*.
- 7) **Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp** (Nhiễm khuẩn đường tiết niệu - nhẹ đến trung bình) do *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* hoặc *Staphylococcus saprophyticus*.

Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có viên nén Cravit liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng) và nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng viên nén Cravit cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế

- 8) **Đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính** do *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có viên nén Cravit liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận 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 viên nén Cravit cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

- 9) **Viêm xoang cấp do vi khuẩn:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có viên nén Cravit liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng) và viêm xoang cấp tính do vi khuẩn một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng viên nén Cravit cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

6. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường:

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường ($CL_{CR} > 50 \text{ mL/phút}$)

Nhiễm khuẩn ^a	Tần số mỗi 24h	Thời gian dùng ^b
Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng ^c	500 mg	7–14
Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng ^d	750 mg	5
Viêm phổi mắc phải ở bệnh viện	750 mg	7–14
Nhiễm trùng da và cấu trúc da phức tạp	750 mg	7–14
Nhiễm trùng da và cấu trúc da không phức tạp	500 mg	7–10

บริษัท ไดอิจิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด
DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính	500 mg	28
Nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (cUTI) hoặc viêm thận cấp (AP) ^e	750 mg	5
Nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (cUTI) hoặc viêm thận cấp (AP) ^f	250 mg	10
Nhiễm trùng đường tiết niệu không phức tạp	250 mg	3
Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính (ABECB)	500 mg	7
Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn (ABS) 	750 mg	5
	500 mg	10–14

a: Do các tác nhân gây bệnh được chỉ định

b: Liệu pháp theo tuần tự (từ tiêm tĩnh mạch đến uống) có thể được tiến hành theo quyết định của bác

c: Do các vi khuẩn nhạy với methicillin như *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (including multi-drug-resistant isolates [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, hoặc *Mycoplasma pneumoniae*

d: Do *Streptococcus pneumoniae* (không bao gồm chủng kháng đa thuốc- MDRSP), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *mycoplasma pneumoniae*, hoặc *Chlamydomphila pneumoniae*

e: Phác đồ này được chỉ định cho nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (cUTI) do *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* và viêm thận cấp (AP) do *E. coli*, bao gồm các trường hợp đồng thời có nhiễm trùng huyết

f: Phác đồ này được chỉ định cho nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (cUTI) do *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*; và cho viêm thận cấp (AP) do *E. coli*.

Bệnh nhân suy chức năng thận:

Tình trạng chức năng thận	Liều khởi đầu	Liều tiếp theo
Viêm xoang cấp / Đợt cấp nhiễm khuẩn trong viêm phế quản mạn / Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng / Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không phức tạp / Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn		
CL _{CR} từ 50 đến 80 mL/phút	Không cần hiệu chỉnh liều	
CL _{CR} từ 20 đến 49 mL/phút	500 mg	250 mg mỗi 24 giờ
CL _{CR} từ 10 đến 9 mL/phút	500 mg	250 mg mỗi 48 giờ
Chạy thận nhân tạo	500 mg	250 mg mỗi 48 giờ
Thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú	500 mg	250 mg mỗi 48 giờ
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da phức tạp / Viêm phổi mắc phải tại bệnh viện / Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng		
CL _{CR} từ 50 đến 80 mL/phút	Không cần hiệu chỉnh liều	
CL _{CR} từ 20 đến 49 mL/phút	750 mg	750 mg mỗi 48 giờ
CL _{CR} từ 10 đến 19 mL/phút	750 mg	500 mg mỗi 48 giờ

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

Chạy thận nhân tạo	750 mg	500 mg mỗi 48 giờ
Thâm phân phúc mạc liên tục ngoại trú	750 mg	500 mg mỗi 48 giờ
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp/ Viêm thận - bể thận		
CL _{CR} ≥ 20 mL/phút	Không cần hiệu chỉnh liều	
CL _{CR} từ 10 đến 19 mL/phút	250 mg	250 mg mỗi 48 giờ
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp		
	Không cần hiệu chỉnh liều	
CL _{CR}	=	Độ thanh thải creatinin

Khi chỉ có dữ liệu về nồng độ creatinin huyết tương, sử dụng công thức sau để tính toán độ thanh thải creatinin.

DJ

Nam giới:
$$\text{Độ thanh thải creatinin (mL/phút)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times (140 - \text{tuổi})}{72 \times \text{nồng độ creatinin huyết thanh (mg/dL)}}$$

Nữ giới: 0.85 x giá trị tính được theo công thức trên.

Nồng độ creatinin huyết thanh cần được đo ở trạng thái chức năng thận ổn định.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều do levofloxacin được thải trừ chủ yếu qua thận, hầu như không được chuyển hóa qua gan.

Người cao tuổi:

Không cần hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi, tuy nhiên cần lưu ý chức năng thận của bệnh nhân.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định levofloxacin trong các trường hợp sau:

- 1) Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với levofloxacin, ofloxacin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- 2) Bệnh nhân động kinh
- 3) Bệnh nhân có tiền sử bệnh gân liên quan đến sử dụng fluoroquinolon
- 4) Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi
- 5) Phụ nữ mang thai hoặc nghi ngờ đang mang thai
- 6) Phụ nữ đang cho con bú

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

8.1 Thận trọng

Cravit Tab nên được sử dụng thận trọng trên các bệnh nhân sau:

- 1) Bệnh nhân suy thận
- 2) Bệnh nhân tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời
- 3) Bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ có rối loạn thần kinh trung ương, có xu hướng dễ gây các cơn co giật hoặc hạ thấp ngưỡng co giật.

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

- 4) Bệnh nhân đái tháo đường đang được điều trị đồng thời với các thuốc hạ glucose huyết đường uống (đặc biệt là các sulfonamide hoặc các chế phẩm insulin).
- 5) Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với kháng sinh nhóm quinolon.
- 6) Bệnh nhân có bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, như loạn nhịp tim, thiếu máu cơ tim cục bộ (có thể gây kéo dài khoảng QT), bệnh nhân rối loạn điện giải chưa được điều trị (như hạ kali huyết, hạ magne huyết), bệnh nhân đang được điều trị với các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III.
- 7) Bệnh nhân nhược cơ [có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng của bệnh nhược cơ]

8.2 Cảnh báo

- 1) Levofloxacin dễ tan hơn các quinolon khác, bệnh nhân đang sử dụng levofloxacin cần được bù dịch phù hợp để tránh tích lũy thuốc với nồng độ quá cao trong nước tiểu.
- 2) Suy thận cấp hoặc viêm thận kẽ.
- 3) Nên tránh tiếp xúc nhiều với ánh sáng mặt trời. Tuy nhiên, quang độc tính rất hiếm gặp: tỷ lệ < 0,01%. Cần ngừng sử dụng thuốc nếu xuất hiện quang độc tính (như ban da).
- 4) Rối loạn glucose huyết: Trong giai đoạn giám sát hậu mại, hạ glucose huyết và tăng glucose huyết đã được ghi nhận trên những bệnh nhân sử dụng levofloxacin. Các triệu chứng nghiêm trọng như hôn mê do tụt glucose huyết đã được ghi nhận trên các bệnh nhân đang sử dụng levofloxacin. Hạ glucose huyết dễ xảy ra trên các bệnh nhân đái tháo đường (đặc biệt, các trường hợp đang sử dụng sulfonamide hoặc chế phẩm chứa insulin), các bệnh nhân suy gan thận và người cao tuổi.
- 5) Viêm đại tràng nghiêm trọng với dấu hiệu phân lẫn máu như viêm đại tràng giả mạc: Nếu xuất hiện các triệu chứng như đau bụng và tiêu chảy kéo dài, cần ngừng sử dụng levofloxacin ngay và có biện pháp xử trí phù hợp.
- 6) Tiêu cơ vân, biểu hiện với các triệu chứng như đau cơ, yếu cơ, tăng creatin kinase (creatin phosphokinase) và tăng myoglobin trong huyết tương và trong nước tiểu, vv..., kèm theo suy giảm chức năng thận cấp.
- 7) Các rối loạn liên quan đến gân như viêm gân Achill hoặc đứt gân: Nếu xuất hiện các triệu chứng như đau và phù quanh gân, cần ngừng sử dụng levofloxacin ngay và có biện pháp xử trí phù hợp. Nguy cơ viêm gân và đứt gân tăng lên ở các bệnh nhân trên 60 tuổi, sử dụng đồng thời với corticosteroid, và bệnh nhân cấy ghép cơ quan.
- 8) Levofloxacin có thể ức chế sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis*, và do đó có thể gây ra kết quả âm tính giả khi chẩn đoán xác định vi khuẩn lao.
- 9) Một số tác dụng không mong muốn (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN) có thể làm giảm khả năng tập trung và phản xạ của bệnh nhân, do đó có thể nguy hiểm trong các tình huống mà các khả năng này đặc biệt quan trọng với bệnh nhân (như lái xe hoặc vận hành máy móc).
- 10) Sốc hoặc các phản ứng dạng phản vệ (triệu chứng ban đầu như ban đỏ, rét run, khó thở...).

- 11) Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) hoặc hội chứng loét giác mạc – da – niêm mạc (hội chứng Stevens-Johnson).
- 12) Co giật
- 13) Kéo dài khoảng QT và nhịp nhanh thất (bao gồm xoắn đỉnh): Trong giai đoạn giám sát hậu mại, kéo dài khoảng QT đôi khi dẫn tới nhịp nhanh thất bao gồm xoắn đỉnh được ghi nhận trên bệnh nhân đang dùng levofloxacin. Nguy cơ gặp biến cố bất lợi này có thể tăng lên trên bệnh nhân mắc bệnh tim nặng (như loạn nhịp tim và thiếu máu cơ tim cục bộ), bệnh nhân giảm kali máu chưa được điều trị, bệnh nhân dùng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidine sulfat, procainamid hydrochlorid) và nhóm III (amiodaron hydrochlorid, sotalol hydrochlorid) và trên bệnh nhân cao tuổi.
- 14) Viêm gan kích phát, rối loạn chức năng gan hoặc vàng da (triệu chứng ban đầu: buồn nôn, nôn, chán ăn, khó chịu, ngứa, ...)
- 15) Giảm toàn bộ huyết cầu, mất bạch cầu hạt (triệu chứng ban đầu: sốt, đau họng, khó chịu,...), thiếu máu tan máu kèm hemoglobin niệu hoặc giảm tiểu cầu.
- 16) Viêm phổi kẽ hoặc viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin kèm theo sốt, ho, khó thở, X-quang ngực bất thường hoặc tăng bạch cầu eosin,...).
- 17) Triệu chứng tâm thần như lú lẫn, mê sảng và trầm cảm.
- 18) Viêm mạch dị ứng: Nếu xuất hiện các triệu chứng như sốt, đau bụng, đau khớp, ban xuất huyết hoặc ban sẩn, kèm theo dấu hiệu viêm mạch dị ứng (viêm mạch có sự xuất hiện của các mảnh bạch cầu) khi sinh thiết da, cần ngừng sử dụng levofloxacin ngay và có biện pháp xử trí phù hợp.
- 19) Làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ.
- 20) Bệnh nhân dùng Levofloxacin liều 750 mg có thể gặp một số phản ứng bất lợi như chóng mặt, đau đầu, buồn nôn hoặc nôn với tần suất cao hơn Levofloxacin liều 500 mg.
- 21) Các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng không hồi phục và gây tàn tật, bao gồm viêm gân, đứt gân, bệnh lý thần kinh ngoại biên và các tác dụng bất lợi trên thần kinh trung ương. Các kháng sinh nhóm fluoroquinolon có liên quan đến các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng gây tàn tật và không hồi phục trên các hệ cơ quan khác nhau của cơ thể. Các phản ứng này có thể xuất hiện đồng thời trên cùng bệnh nhân. Các phản ứng có hại thường được ghi nhận gồm viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau cơ, bệnh lý thần kinh ngoại vi và các tác dụng bất lợi trên hệ thống thần kinh trung ương (ảo giác, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, đau đầu nặng và lú lẫn). Các phản ứng này có thể xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Bệnh nhân ở bất kỳ tuổi nào hoặc không có yếu tố nguy cơ tồn tại từ trước đều có thể gặp những phản ứng có hại trên. Ngừng sử dụng thuốc ngay khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của bất kỳ phản ứng có hại nghiêm trọng nào. Thêm vào đó, tránh sử dụng các kháng sinh nhóm fluoroquinolon cho các bệnh nhân đã từng gặp các phản ứng nghiêm trọng liên quan đến fluoroquinolon.

8.3 Sử dụng thuốc cho trẻ em:

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด
DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

Độ an toàn và hiệu quả trên bệnh nhi và trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Quinolon, bao gồm levofloxacin, gây bệnh khớp và viêm xương sụn ở một số loài động vật đang trong thời kì phát triển.

8.4 Sử dụng thuốc cho người cao tuổi:

Đặc điểm dược động học của levofloxacin ở người trưởng thành trẻ tuổi và người già không có sự khác biệt đáng kể khi xem xét sự thay đổi độ thanh thải creatinin. Tuy nhiên, do con đường thải trừ chủ yếu của thuốc là bài tiết qua thận, nguy cơ gặp phản ứng có hại của thuốc này có thể tăng lên trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Mặt khác, chức năng thận của người cao tuổi thường suy giảm, cần thận trọng trong việc lựa chọn liều dùng và có thể cần giám sát chức năng thận của bệnh nhân.

9. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc trong thời kì mang thai

Levofloxacin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trên chuột cống ở mức liều đường uống 360 mg/kg/ngày. Levofloxacin không gây dị tật thai nhi trên chuột cống ở mức liều 810 mg/kg/ngày đường uống hoặc mức liều lên tới 160 mg/kg/ngày đường tiêm tĩnh mạch. Không ghi nhận dị tật thai nhi trên thỏ ở mức liều 50 mg/kg/ngày đường uống.

Do thiếu các dữ liệu trên người và các fluoroquinolon có nguy cơ gây tổn thương thực nghiệm sụn nâng đỡ của các tổ chức đang phát triển, levofloxacin không được sử dụng cho phụ nữ có thai hoặc phụ nữ nghi ngờ có thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Sử dụng thuốc trong thời kì cho con bú

Do thiếu các dữ liệu trên người và các fluoroquinolon có nguy cơ gây tổn thương thực nghiệm sụn nâng đỡ của các tổ chức đang phát triển, levofloxacin không được sử dụng cho phụ nữ cho con bú (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

10. ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Các tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương như hoa mắt/chóng mặt và ngủ gà có thể xuất hiện. Do đó, bệnh nhân cần được khuyến cáo các tác dụng không mong muốn trên thần kinh có thể gây suy giảm khả năng tập trung, phản xạ và có thể gây nguy hiểm trong những tình huống mà các khả năng này đặc biệt quan trọng với bệnh nhân (ví dụ, làm việc ở trên cao, lái xe hoặc vận hành máy móc).

11. 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 magiê, 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 hàm lượng 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.

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

2. Theophyllin

Không có ảnh hưởng có ý nghĩa nào của Cravit 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 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. Tác dụng phụ, bao gồm cả co giật có thể xảy ra khi có tăng hoặc không tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương.

3. Fenbufen hoặc các thuốc chống viêm không steroid tương tự (NSAIDs)

Khả năng tương tác dược lý (có thể tăng nguy cơ kích thích hệ thần kinh trung ương và co giật). Các nghiên cứu trên động vật cho thấy nguy cơ này có thể ít hơn so với các fluoroquinolone khác và nguy cơ đó khác nhau tùy thuộc vào từng NSAID cụ thể.

Khi có Fenbufen, nồng độ Levofloxacin cao hơn khoảng 13% so với khi không dùng cùng.

4. Thuốc điều trị đái tháo đường

Các rối loạn đường huyết, bao gồm tăng đường huyết và hạ đường huyết, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với fluoroquinolones và một thuốc chống đái tháo đường. Do đó, nên theo dõi cẩn thận lượng đường trong máu khi phối hợp các thuốc này.

5. 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

6. 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 sotalol hydrochloride). Khoảng QT có thể bị kéo dài.

7. Cyclosporine

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở người tình nguyện khỏe mạnh, không ghi nhận được ảnh hưởng đáng kể của Cravit 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 hoặc cyclosporin khi dùng đồng thời hai thuốc.

8. Probenecid và cimetidine

Probenecid và cimetidin có tác động mang ý nghĩa thống kê đến sự thải trừ của Cravit. Độ thanh thải qua thận của levofloxacin giảm 24% do cimetidine và 34% do probenecid. Do cả hai loại thuốc đều có khả năng ngăn chặn sự bài tiết ở ống thận của levofloxacin. Tuy nhiên, ở liều lượng thử nghiệm trong nghiên cứu, sự khác biệt về động lực học đường như không liên quan đến lâm sàng.

Cần thận trọng khi dùng Cravit cùng với các thuốc có bài tiết ở ống thận như probenecid và cimetidine, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

9. Digoxin

Trong một nghiên cứu lâm sàng liên quan đến tình nguyện viên khỏe mạnh, không phát hiện tác động đáng kể nào của Cravit lên nồng độ đỉnh trong huyết tương, AUC và các

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

thông số định hướng khác đối với digoxin. Sự hấp thu và động học của levofloxacin là tương tự nhau cả khi có hoặc không có mặt của digoxin. Do đó, không cần điều chỉnh liều lượng cho Cravit hoặc digoxin khi dùng đồng thời hai thuốc này.

10. Các tương tác với xét nghiệm chẩn đoán

Một số fluoroquinolones, bao gồm cả levofloxacin, có thể cho kết quả dương tính giả với kết quả sàng lọc nước tiểu với opiates bằng cách sử dụng bộ dụng cụ kiểm tra miễn dịch có sẵn. Có thể cần phải kiểm tra lại kết quả opiate dương tính bằng các phương pháp chính xác hơn.

12. .PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại sau đây đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng và hoạt động giám sát giai đoạn hậu mại. Tần suất của các phản ứng có hại dưới đây được xác định khi sử dụng viên nén levofloxacin 500 mg trên tổng số 1930 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng pha 3 và pha 4 (bao gồm 1582 bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 được tiến hành ở Nhật Bản (337 bệnh nhân) và ở Trung Quốc (1245 bệnh nhân) và 348 bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha 4) hoặc trên 29880 bệnh nhân trong một nghiên cứu giai đoạn hậu mại được tiến hành ở Nhật Bản. Nếu tỉ lệ của một phản ứng có hại có sự khác biệt giữa hai nguồn trên (tức là tỉ lệ từ các thử nghiệm lâm sàng khác với tỉ lệ từ nghiên cứu hậu mại), tỉ lệ cao hơn sẽ được chọn.

Phân loại tần suất của các phản ứng có hại theo CIOMS:

Rất phổ biến:	$10\% \leq \text{Tỉ lệ}$
Thường gặp:	$1\% \leq \text{Tỉ lệ} < 10\%$
Ít gặp:	$0.1\% \leq \text{Tỉ lệ} < 1\%$
Hiếm gặp:	$0.01\% \leq \text{Tỉ lệ} < 0.1\%$
Rất hiếm gặp:	$\text{Tỉ lệ} < 0.01\%$

*: Xem phần “Cảnh báo”

• Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết

Ít gặp:	thiếu máu
Rất hiếm gặp:	giảm tiểu cầu*
Tần suất chưa xác định:	giảm toàn bộ huyết cầu*, mất bạch cầu hạt*, thiếu máu tan máu kèm hemoglobin niệu *

• Rối loạn hệ miễn dịch

Tần suất chưa xác định:	phản ứng dạng phản vệ*
-------------------------	------------------------

• Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

Ít gặp:	chán ăn
Tần suất chưa xác định:	hạ glucose huyết (có thể xuất hiện hôn mê do hạ glucose huyết)*, tăng glucose huyết*

• Rối loạn tâm thần

Thường gặp:	mất ngủ
Tần suất chưa xác định:	các triệu chứng rối loạn tâm thần như lú lẫn*, mê sảng*, trầm cảm*, ảo giác.

• Rối loạn hệ thần kinh

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

Thường gặp:	Chóng mặt, đau đầu
Ít gặp:	ngủ gà, tê cứng, run, sa sút trí tuệ, loạn vị giác
Hiếm gặp:	rối loạn nhận thức
Rất hiếm gặp:	co giật*, mất vị giác
Tần suất chưa xác định:	bệnh thần kinh ngoại vi, rối loạn ngoại tháp, mất khứu giác, rối loạn khứu giác.

• **Rối loạn trên mắt**

Hiếm gặp:	rối loạn thị giác
-----------	-------------------

• **Rối loạn tai và tai trong**

Ít gặp:	ù tai
Tần suất chưa xác định :	điếc

D₇

• **Rối loạn trên tim**

Ít gặp:	đánh trống ngực
Tần suất chưa xác định:	nhịp nhanh thất (bao gồm xoắn đỉnh)*, kéo dài khoảng QT*, nhịp tim nhanh.

• **Rối loạn mạch**

Rất hiếm:	Shock*
Tần suất chưa xác định:	Hạ huyết áp

• **Rối loạn trung thất, ngực và hệ hô hấp**

Ít gặp:	Khô họng,
Tần suất chưa xác định:	Viêm phổi kẽ*, Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin*

• **Rối loạn hệ tiêu hóa**

Thường gặp:	buồn nôn, nôn, tiêu chảy, tức bụng
Ít gặp:	đau bụng, khó tiêu, đầy hơi, táo bón.
Hiếm gặp:	viêm miệng
Rất hiếm gặp:	viêm lưỡi
Tần suất chưa xác định:	viêm đại tràng kèm phân lẫn máu, như viêm đại tràng giả mạc*.

• **Rối loạn hệ thống gan mật**

Ít gặp:	rối loạn chức năng gan
Tần suất chưa xác định:	viêm gan kịch phát*, vàng da*

• **Rối loạn cấu trúc da và mô mềm**

Ít gặp:	ngứa, phát ban
Hiếm gặp:	tăng tiết mồ hôi, mày đay
Rất hiếm gặp:	tăng nhạy cảm với ánh sáng

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด
DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

Tần suất chưa xác định: hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) *, hội chứng loét giác mạc – da – niêm mạc (hội chứng Stevens-Johnson) *, viêm mạch dị ứng*

• **Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết**

Ít gặp: đau khớp, đau chi, đau lưng, yếu cơ

Hiếm gặp: bệnh khớp, đau cơ

Tần suất chưa xác định: tiêu cơ vân*, bệnh gân như viêm gân Achill hoặc đứt gân *, làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ*, rách cơ

• **Rối loạn thận - tiết niệu**

Ít gặp: đái máu

Hiếm gặp: đa niệu, thiểu niệu, suy thận cấp*

Tần suất chưa xác định: viêm thận kẽ*, vô niệu, tiểu buốt, bí tiểu

• **Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí đưa thuốc**

Ít gặp: khát, tức ngực, khó chịu, cảm giác nóng, phù nề

Rất hiếm gặp: sốt

Tần suất chưa xác định: đau ngực

• **Xét nghiệm**

Thường gặp: Tăng AST, tăng ALT, tăng LDH, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eo sin

Ít gặp: tăng creatinin, protein niệu dương tính, tăng phosphatase kiềm, tăng γ -GTP, tăng bilirubin máu, giảm lympho bào, giảm bạch cầu trung tính, tăng CPK, glucose niệu dương tính, giảm glucose máu, giảm tiểu cầu

Hiếm gặp: giảm BUN, giảm thể tích nước tiểu.

Rất hiếm gặp: tăng glucose máu.

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

13. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Theo các nghiên cứu độc tính trên động vật, những dấu hiệu quan trọng nhất để nhận biết quá liều cấp Cravit 500 mg hoặc 750 mg bao gồm các triệu chứng trên thần kinh trung ương như lú lẫn, chóng mặt, suy giảm nhận thức, động kinh co giật, và các phản ứng tại đường tiêu hóa như buồn nôn, loét niêm mạc.

Trong trường hợp quá liều cấp, cần tháo rỗng dạ dày. Có thể sử dụng antacid để bảo vệ niêm mạc dạ dày. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Bệnh nhân cần được theo dõi và bù dịch thích hợp. Thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc không có hiệu quả trong việc loại bỏ levofloxacin.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Levofloxacin là đồng phân dạng L của hỗn hợp racemic, ofloxacin - một kháng sinh nhóm quinolon. Hoạt tính kháng khuẩn của ofloxacin chủ yếu do đồng phân dạng L.

Dạng đồng phân này có hoạt tính mạnh gấp 2 lần so với ofloxacin.

Cơ chế tác dụng của levofloxacin và các kháng sinh fluoroquinolon khác liên quan đến khả năng ức chế topoisomerase IV và ADN gyrase của vi khuẩn (cả hai enzym này thuộc loại enzym topoisomerase tuýp II), các enzym này cần thiết cho quá trình nhân đôi, sao chép, sửa chữa và tái tổ hợp ADN. Levofloxacin có tác dụng kháng khuẩn *in vitro* trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Levofloxacin thường có tác dụng diệt khuẩn ở nồng độ bằng hoặc cao hơn một chút so với nồng độ ức chế.

Các Fluoroquinolon bao gồm levofloxacin, có cấu trúc hóa học và cơ chế tác dụng khác so với các kháng sinh nhóm aminoglycosid, macrolid và β -lactam, bao gồm các penicillin. Do đó các fluoroquinolon có thể có hoạt tính trên các vi khuẩn đã đề kháng với các kháng sinh kể trên. Đề kháng với levofloxacin do đột biến tự phát *in vitro* rất hiếm gặp (khoảng 10^{-9} đến 10^{-10}). Mặc dù đã ghi nhận đề kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolon khác, tuy nhiên một vài chủng vi khuẩn đã kháng các fluoroquinolon khác có thể vẫn nhạy cảm với levofloxacin.

Levofloxacin thể hiện hoạt tính kháng khuẩn trên hầu hết các chủng vi khuẩn dưới đây ở cả *in vitro* và trên lâm sàng với các nhiễm khuẩn đã được mô tả ở phần CHỈ ĐỊNH VÀ CÁCH SỬ DỤNG:

Các vi khuẩn hiếu khí Gram dương

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm các chủng kháng penicillin), *Streptococcus pyogenes*

Các vi khuẩn hiếu khí Gram âm

Enterobacter cloacae, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*

Các vi khuẩn khác

Chlamydia pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*

Các dữ liệu sau đây được chứng minh *in vitro* nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa được thiết lập.

Các vi khuẩn hiếu khí Gram dương

Staphylococcus epidermidis, *Streptococcus* (Nhóm C/F), *Streptococcus* (Nhóm G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, nhóm *Streptococcus Viridan*

Các vi khuẩn hiếu khí Gram âm

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*

Các vi khuẩn kỵ khí Gram dương

Clostridium perfringens

15. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và nồng độ thuốc trong huyết tương

Levofloxacin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi sử dụng theo đường uống. Thuốc đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống 1 đến 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

một viên nén 500 mg hấp thụ 99%, cho thấy khả năng hấp thu hoàn toàn qua đường uống của levofloxacin. Dược động học của levofloxacin tuyến tính và có thể dự đoán được sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại đường uống. Giá trị trung bình $\pm$ SD của nồng độ đỉnh và nồng độ đáy đạt được sau khi sử dụng chế độ liều lặp lại ngày 1 lần theo đường uống lần lượt là 5.7 ± 1.4 và 0.5 ± 0.2 $\mu\text{g/mL}$ với mức liều 500 mg và 8.6 ± 1.9 và 1.1 ± 0.4 $\mu\text{g/mL}$ với mức liều 750 mg.

Phân bố

Thể tích phân bố của levofloxacin khoảng 74 đến 112 L sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại 500 mg hoặc 750 mg, cho thấy khả năng phân bố rộng của thuốc trong các mô của cơ thể. Nồng độ đỉnh của levofloxacin trong mô da và dịch bóng nước trên đối tượng người khỏe mạnh đạt được trong khoảng 3 giờ sau khi uống. Tỷ số AUC trong mô da sinh thiết /AUC huyết tương xấp xỉ 2 và tỷ số AUC dịch bóng nước/AUC huyết tương xấp xỉ 1 khi dùng liều lặp lại levofloxacin 500 mg và 750 mg 1 lần/ngày trên đối tượng người khỏe mạnh. Levofloxacin cũng thấm tốt vào trong mô phổi. Nồng độ thuốc trong mô phổi cao hơn 2 đến 5 lần nồng độ thuốc trong huyết tương và dao động từ 2.4 đến 11.3 $\mu\text{g/g}$ trong vòng 24 giờ khi dùng một liều đơn 500 mg đường uống.

In vitro, trong khoảng nồng độ levofloxacin trong huyết thanh/huyết tương có ý nghĩa lâm sàng (1 đến 10 $\mu\text{g/mL}$), tỉ lệ liên kết của levofloxacin với protein huyết thanh của tất cả các loài động vật nghiên cứu, được xác định bằng phương pháp thẩm tách cân bằng nằm trong khoảng 24 đến 38%. Trên người, levofloxacin liên kết chủ yếu với albumin huyết tương. Liên kết của levofloxacin với protein huyết thanh không phụ thuộc vào nồng độ của thuốc.

Chuyển hóa

Levofloxacin ổn định về cấu trúc hóa lập thể trong huyết tương và nước tiểu, không bị chuyển hóa thành dạng đồng phân đối quang của nó D-ofloxacin. Trên người levofloxacin rất ít được chuyển hóa và được thải trừ chủ yếu dưới dạng nguyên vẹn qua nước tiểu. Sau khi dùng đường uống, khoảng 87% liều dùng được phục hồi nguyên vẹn trong nước tiểu sau 48 giờ, trái lại chỉ có dưới 4% liều dùng được tìm thấy trong phân sau 72 giờ. Dưới 5% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa desmethyl và N-oxid, hai chất chuyển hóa duy nhất được xác định trên người. Tác dụng dược lý của những chất chuyển hóa này ít có ý nghĩa.

Bài tiết

Levofloxacin được bài tiết một lượng lớn dưới dạng nguyên vẹn qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ của levofloxacin trong huyết tương trung bình khoảng 6 đến 8 giờ sau khi dùng levofloxacin liều đơn và liều lặp lại theo đường uống. Giá trị trung bình độ thanh thải biểu kiến toàn phần và độ thanh thải thận lần lượt là 144 đến 226 ml/phút và 96 đến 142 ml/phút. Độ thanh thải thận lớn hơn tốc độ lọc ở cầu thận chứng tỏ có sự bài tiết tích cực ở ống thận của levofloxacin kèm theo cơ chế lọc ở cầu thận. Sử dụng đồng thời levofloxacin với cimetidin hoặc probenecid làm giảm độ thanh thải qua thận của levofloxacin lần lượt là 24% và 35 %, chứng tỏ có sự bài tiết levofloxacin xảy ra ở ống lượn gần. Không tìm thấy tinh thể levofloxacin trong bất kỳ mẫu nước tiểu được thu từ các đối tượng sử dụng levofloxacin.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Viên nén 250 mg: 5 viên nén trong 1 vỉ, hộp 1 hoặc 2 vỉ.

Viên nén 500 mg: 5 viên nén trong 1 vỉ, hộp 1 vỉ.

Viên nén 750 mg: 5 viên nén trong 1 vỉ nhôm – nhôm, hộp 1 vỉ

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.

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

Bảo quản: bảo quản nơi khô ráo, dưới 30⁰C

Hạn dùng: 48 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

02

18. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất.

Nhà sản xuất: **Interthai Pharmaceutical Manufacturing Ltd.**

1899 Phaholyothin 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.

Giấy phép của:

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

Mọi chi tiết xin liên hệ:

Daiichi Sankyo (Thailand) Ltd.

Địa chỉ: **24th Fl., United Center Bldg., 323 Silom Rd., Silom, Bangrak, Bangkok 10500, Thailand.**

Tel: +66 26312070-9 Fax: +66 2236 2656



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

บริษัท ไดอิชิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด

DAIICHI SANKYO (THAILAND) LTD.