

2019年3月改訂(第6版)

“台灣第一三共”可樂必妥[®] 膜衣錠500毫克

衛署藥製字第047516號

依衛授食字第1081400661A號公告加刊以下資訊：
Levofloxacin可能與肢體障礙及潛在不可逆嚴重不良反應之發生相關，包括肌腱炎、肌腱斷裂、周邊神經炎及中樞神經系統作用。

1 [品名]

可樂必妥膜衣錠500毫克Cravit[®] F.C. Tab 500mg

2 [定性與定量組成]

每一錠Cravit[®]膜衣錠包含500毫克的levofloxacin活性物質，相當於512.46毫克的levofloxacin半水合物。

完整賦形劑清單請見第 6.1 節。

3 [藥物形式]

膜衣錠。

槽線區分的黃色－白偏紅－白色膜衣錠。

錠劑可以分成相等的兩半。

4 [臨床特性]

4.1 [適應症]

治療成人因對levofloxacin有感受性的致病菌所引起之下列感染：

急性鼻竇炎、慢性支氣管炎的急性惡化、社區型肺炎、複雜性尿道感染(包括：腎盂腎炎)，慢性細菌性前列腺炎，皮膚和軟組織感染。

依衛授食字第1081400661A號公告加刊以下資訊：
使用本藥治療下列適應症時，應保留於沒有其他替代治療選擇時：

- 慢性支氣管炎急性惡化
- 急性鼻竇炎

4.2 [劑量與施用方法]

本藥須由醫師處方使用。

Cravit[®]錠劑每日施用一次或兩次。劑量依據感染類型與嚴重性，及假定致病病原的敏感性而定。

治療持續時間

治療持續時間視病情而有差異(見下表)。如同一般抗生素治療，患者復原或有證據顯示細菌根除後，應持續施用Cravit[®]錠劑至少48到72小時。

施用方法

Cravit[®]錠劑應配合足夠液體完整吞服，不得壓碎咀嚼。可以依據劃痕分開以調整劑量。錠劑可以在用餐時或兩餐之間服用。Cravit[®]錠劑應在施用鐵鹽、制酸劑及sucralfate前後至少兩小時服用，因為可能發生吸收量下降的情形(見第4.5節)。

劑 量

建議施用下列劑量的Cravit[®]：

腎功能正常患者的使用劑量(肌酸酐清除率>50 mL/min)

| 適 應 症 | 每日給藥方式(依據嚴重性) | 持續治療時間 |
|------------------|---------------------|--------|
| 急性鼻竇炎 | 每日一次500毫克 | 10-14天 |
| 慢性支氣管炎的急性惡化 | 每日一次250到500毫克 | 7-10天 |
| 社區型肺炎 | 每日兩次500毫克 | 7-14天 |
| 複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎) | 每日一次250毫克 | 7-10天 |
| 慢性細菌性前列腺炎 | 每日一次500毫克 | 28天 |
| 皮膚和軟組織感染 | 每日一次250毫克或每日兩次500毫克 | 7-14天 |

特殊族群

腎功能受損(肌酸酐清除率≤50mL/min)

| | 給 藥 方 式 | | |
|---------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 250 mg/24 h | 500 mg/24 h | 500 mg/12 h |
| 肌酸酐清除率 | 首次劑量：250毫克 | 首次劑量：500毫克 | 首次劑量：500毫克 |
| 50-20 mL/min | 之後：125 mg/24 h | 之後：250 mg/24 h | 之後：250 mg/12 h |
| 19-10 mL/min | 之後：125 mg/48 h | 之後：125 mg/24 h | 之後：125 mg/12 h |
| <10 mL/min (包含血液透析及腹膜透析) ¹ | 之後：125 mg/48 h | 之後：125 mg/24 h | 之後：125 mg/24 h |

¹ 血液透析或腹膜透析(CAPD)後不須使用後續劑量。

肝功能受損

不須調整劑量，因為levofloxacin並非由肝臟任何部位代謝，主要由腎臟排除。

年長者

年長患者不須調整劑量，只需考量腎臟功能。(見第4.4節肌腱炎及肌腱破裂與QT間隔延長)。

4.3 [禁忌症]
Cravit[®]錠劑不得用於：

- 對levofloxacin或其他quinolones類或列於第6.1節賦形劑過敏的患者
- 癲癇患者
- 患有施用Fluoroquinolones類有關的肌腱病變病史的患者
- 懷孕期間
- 哺乳女性

4.4 [特別警告與使用注意事項]
依衛授食字第1081400661A號公告加刊以下資訊：
過去使用quinolone或fluoroquinolone類藥品曾發生嚴重不良反應的病人，應避免使用本藥。
依衛授食字第1081400661A號公告加刊以下資訊：
流行病學研究報告顯示，使用fluoroquinolone類藥品可能增加主動脈瘤及主動脈剝離相關風險，尤其是老年人。
當病人有主動脈瘤疾病之家族史，或經診斷已有主動脈瘤及/或主動脈剝離，或具有加重主動脈瘤及主動脈剝離之危險因子(如：Marfan syndrome、vascular Ehlers-Danlos syndrome、Takayasu arteritis、giant cell arteritis、Behcet’s disease、高血壓、已知有動脈粥樣硬化)時，levofloxacin需經謹慎評估其效益及風險與其他治療方式後方得使用。建議病人如有突發性腹痛、胸或背痛，應立即就醫。
小兒患者的安全性資料及適劑量尚未確立。
依部授食字第1051403279A號公告加刊以下資訊：
觀察到使用levofloxacin兒童患者，比起未使用者更易發生肌肉骨骼疾病(關節痛，關節炎，肌腱和步態異常)之不良反應。
動物實驗中在未成年的大鼠和幼犬，給予口服和靜脈注射之levofloxacin皆會導致骨軟骨病(osteochondrosis)增加，且於幼犬組織病理學檢查顯示，其承受重量的關節(weight-bearing joint)軟骨持續病變。其他氟 喹酮類藥物亦會造成未成年動物承受重量的關節軟骨病變及關節病等不良反應。
對甲氧苄青霉素(methicillin)具有抗藥性之金黃色葡萄球菌(S. aureus)極有可能對fluoroquinolone類抗生素(包括levofloxacin)具抗藥性。因此，除非實驗室培養已證實此菌株會受levofloxacin所抑制(而且常用以治療MRSA的抗菌藥物均不適用時)，否則一般不建議用levofloxacin來治療已知或懷疑可能是MRSA感染所引起的症狀。
當這些感染已被適當的診斷，levofloxacin也許可以被用來治療急性鼻竇炎及慢性支氣管炎的急性惡化。
大腸桿菌是尿道感染中最常見的病原體，其對fluoroquinolone類藥物的抗藥性在歐盟各國中並不一致；建議開藥時須考量當地大腸桿菌對fluoroquinolone類藥物的抗藥情形。
肌腱炎及肌腱斷裂
依衛授食字第1081400661A號公告加刊以下資訊:
肌腱炎及肌腱斷裂(好發於阿基里斯腱)，有時為雙側，可能在開始使用levofloxacin的48小時內很快發生，也可能甚至在停藥數個月後才發生。老年人、腎功能不良、曾進行器官移植或同時併用皮質類固醇的病人會增加肌腱炎及肌腱斷裂的風險，故使用本藥應避免併用皮質類固醇。
當出現肌腱炎的初期徵兆(如疼痛腫脹、發炎)，應停用levofloxacin並考慮使用替代藥物。受到影響的肢體應加以適當的治療(如加以固定) (見第4.3及4.8節)。倘出現肌腱病變的徵兆應避免使用皮質類固醇。
罕見情況下可能會發生肌腱炎，並可能導致肌腱破裂，有時會兩者同時發生。在60歲以上的患者、每日劑量達到1000mg的患者及使用皮質類固醇的患者身上，肌腱炎及肌腱破裂的風險會增加。若患者年紀較長，請根據其肌酸酐清除率來調整每日劑量(見第4.2節)。因此如果為這類患者開立levofloxacin處方，應密切觀察。如果發生肌腱炎症狀，所有患者均應諮詢醫師。
梭狀芽胞桿菌(Clostridium difficile)引起的疾病
Levofloxacin治療期間或之後(包含治療數周後)發生的下痢，尤其是嚴重、持續及／或出血，可能是梭狀芽胞桿菌引起的疾病症狀。梭狀芽胞桿菌引起的疾病症狀含輕微的到危及性命的，最嚴重的症狀是偽膜性大腸炎(pseudomembranous colitis)(見第4.8節)。因此病人在levofloxacin治療期間或之後發生嚴重的下痢症狀，須考慮是否與此相關。如果懷疑或確認發生梭狀芽胞桿菌引起的疾病，應立即停用levofloxacin，並立即針對患者進行適當的治療或特定性治療。在這種臨床情況下，禁用抑制腸蠕動的藥物。
依衛授食字第1081400661A號公告加刊以下資訊：
中樞神經系統作用
精神相關不良反應
Levofloxacin可能增加精神相關不良反應，包括中毒性精神病、精神病反應進展至自殺意念/想法、幻覺或妄想；憂鬱或自殘行為如企圖自殺或完成自殺；焦慮、躁動或緊張；精神混亂、瞻妄、失去方向感或注意力無法集中；失眠或做惡夢；記憶力受損。這些反應可能發生在第一次投藥後。建議使用本藥之病人倘出現前述不良反應，應立即告知醫療人員，停用此藥並開始適當的治療。
如果要將levofloxacin用於精神病患，或具有精神病史的患者，應特別注意。
依衛授食字第1081400661A號公告加刊以下資訊：
中樞神經系統不良反應

Levofloxacin可能與增加癲癇(痙攣)風險、增加顱內壓(假性腦腫瘤)、頭暈和顫抖有關。此類藥物已知會誘發癲癇或降低癲癇閾值。曾有癲癇重積狀態的通報案例。應小心使用於癲癇病人及已知或疑似患有可能會誘發癲癇或降低癲癇閾值之中樞神經疾病(如嚴重腦動脈硬化、有痙攣病史、腦部血流減少、腦部結構改變或中風)，或具其他可能會誘發癲癇或降低癲癇閾值危險因子(如藥物、腎功能不全)的病人。如發生癲癇應停用本藥並開始適當的治療。

Levofloxacin和其他Quinolone類藥物一樣，禁用於具有癲癇病史的患者(見第4.3節)，且用於容易發生痙攣的患者時或併用含有降低降低大腦痙攣閾值的藥物(如茶鹼)的患者(見第4.5節)，應特別小心。抽稀發作(見第4.8節)時，應停用levofloxacin治療。

缺乏G-6-磷酸去氫酶的患者

患有潛在或實際葡萄糖-6-磷酸去氫酶活性缺失的患者，使用quinolone類抗細菌感染藥物治療時，可能會發生溶血反應。因此這些患者使用levofloxacin時應特別監測可能出現的溶血症狀。

腎臟受損患者

由於levofloxacin主要由腎臟排除，應調整腎臟受損患者的Cravit[®]劑量(見第4.2節)。

過敏反應

Levofloxacin可能導致嚴重，甚至致命的過敏反應(如，導致過敏性休克的血管性水腫)，有時在初次給藥後就會發生(見第4.8節)。患者應立即停止治療，並聯繫醫師或急診室醫師，醫師會進行適當的緊急醫療處置。

嚴重水皰反應

有患者通報使用levofloxacin後出現嚴重的皮膚水皰反應，例如史蒂文斯強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)或毒性表皮溶解症(見第4.8節)。當患者出現皮膚及/或黏膜反應時，建議患者須馬上告知醫師，再決定是否繼續用藥。

血糖異常

依衛授食字第1081400661A號公告加刊以下資訊：

Levofloxacin可能與血糖異常有關，包括有症狀的高血糖和低血糖，通常發生於同時使用口服降血糖藥物(如glyburide)或胰島素之糖尿病病人，建議針對這些病人要小心監控血糖值。

曾有嚴重低血糖導致昏迷或死亡的通報案例。如使用本藥之病人發生低血糖反應，應停用本藥並立即開始適當的治療。

用於這些糖尿病患者時，建議小心監測血糖。(見第4.8節)。

預防光過敏反應

曾有levofloxacin引發的光過敏反應(見第4.8節)的案件，建議患者在治療期間及治療後48小時，應儘量不要接觸強烈日光或人工紫外光(如，白熾燈或日光浴)，以避免發生光過敏反應。

使用維他命K拮抗劑治療的患者

由於使用levofloxacin治療的患者併用維他命K拮抗劑(如warfarin)時，可能會增加凝血檢測參數(PT/INR)及／或出血，同時施用這些藥物時，應進行凝血檢測(見第4.5節)。

QT間隔延長

將包含levofloxacin在內的fluoroquinolones用於已知有QT間隔延長風險因子的患者時，應特別注意。這些風險因子包含：

- 先天性QT症候群
- 併用已知會延長QT間隔的藥物(如，類I A與III抗心律不整藥物，三環抗憂鬱藥物，巨環類抗生素，抗精神病藥物等)。
- 電解質失衡尚未回復(如，血鉀過低症，血鎂過低症)
- 心臟疾病(如心臟衰竭，心肌梗塞，心跳過慢)。
- 年長患者及對延長QTc間隔藥物敏感的女性，故這類患者在使用fluoroquinolones類藥物包括levofloxacin時，需小心服用(見第4.2節年長，第4.5節，第4.8節，第4.9節)

周邊神經病變

服用fluoroquinolones (包含levofloxacin)的患者曾發生過周邊感覺神經病變及週邊感覺運動神經病變，其發作可能非常迅速(見第4.8節)。如果患者發生神經病變症狀，應停用levofloxacin，以避免發展出不可逆病症。

肝膽管疾病

使用levofloxacin曾發生過肝臟壞死案例，甚至產生致命的肝衰竭，這些案例主要發生在患有潛在嚴重疾病的患者身上，如敗血症(見第4.8節)。如果發展出肝臟疾病徵兆與症狀，如食欲不振、黃疸、尿液暗沉、腹部搔癢或易感，應建議患者停止治療並聯繫其醫師。

重症肌無力的惡化

Fluoroquinolones類藥物包括levofloxacin，具有阻斷神經肌肉傳導作用，會使具有重症肌無力的患者肌肉無力的情形更加惡化。具有重症肌無力的患者服用fluoroquinolone類藥物所產生上市後嚴重的副作用包括死亡及需要呼吸支援系統。故具有重症肌無力病史的患者不建議使用levofloxacin。

視覺病變

若視力減弱或眼睛出現任何異常狀況，請立即洽詢眼科醫師(見第4.7及4.8節)。

重複感染

使用levofloxacin (尤其長時間使用)可能會導致抗藥性菌種過度孳生，若在治療期間出現重複感染現象，須採取適當措施。

干擾實驗室檢測結果

正接受levofloxacin治療的患者，其尿液鴉片類篩檢可能會出現偽陽性的結果，可能需要使用專一性更高的方法，確認鴉片篩檢呈現陽性的結果。

Levofloxacin可能會抑制結核分支桿菌(Mycobacterium tuberculosis)的生長，因此在進行結核病的細菌診斷時，可能會出現偽陰性的結果。

4.5 [與其他醫藥產品的交互作用，及其他形式的交互作用]

其他醫藥產品對於Cravit[®]的影響

鐵鹽、鋅鹽、包含鎂離子或鋁離子制酸劑、didanosine

同時施用鐵鹽、含鎂離子或鋁離子制酸劑或didanosine (僅限於didanosine配方中含有鋁或鎂的緩衝溶液)與Cravit[®]錠劑時，levofloxacin的吸收會顯著降低。同時服用fluoroquinolones及含鋅的綜合維他命會降低口服吸收。建議包含雙價或三價陽離子的製劑如鐵鹽、鋅鹽或包含鎂離子或鋁離子的制酸劑或didanosine (僅限於didanosine配方中含有鋁或鎂的緩衝溶液)，不應在施用Cravit[®]錠劑前後2小時內使用(見第4.2節)。鈣鹽與對於口服吸收levofloxacin的影響極小。

Sucralfate

Cravit[®]錠劑與sucralfate同時施用時，其生體利用率會顯著降低。如果患者同時接受sucralfate與Cravit[®]治療，最好在施用sucralfate 2小時後，再施用Cravit[®]錠劑(見第4.2節)。

茶鹼、fenbufen或類似的非皮質類固醇抗發炎藥物

臨床研究中沒有發現到levofloxacin和茶鹼會產生藥物動力學交互作用。不過Quinolone與茶鹼、非皮質類固醇發炎藥物、或降低痙攣閾值的藥物同時施用時，可能會導致大腦痙攣閾值大幅降低。在fenbufen存在的情況下，levofloxacin的濃度大約比單獨施用時高13%。

Probenecid與cimetidine

Probenecid與cimetidine在統計上會顯著影響levofloxacin的排除。Cimetidine與probenecid分別會降低levofloxacin的腎臟排除率24%與34%。這是因為這兩種藥物都能阻斷levofloxacin透過腎管分泌。不過，使用研究測試過的劑量時，統計上顯著的動力學差異，不太可能產生临床上重要的影響。

同時施用levofloxacin 及影響腎管分泌的藥物，如probenecid與cimetidine時，應特別注意，尤其是在用腎臟受損的患者身上時。

其他重要資訊

臨床藥理學研究已經顯示，levofloxacin與下列藥物同時施用時，其藥物動力學不會受到临床上重要的影響：

碳酸鈣、毛地黃、glibenclamide、ranitidine。

Cravit[®]對於其他藥物的影響

Cyclosporin

Cyclosporin與levofloxacin同時施用時，半衰期會增加33%。

維他命K拮抗劑

併用levofloxacin與維他命K拮抗劑(如warfarin)的患者，曾發生凝血檢測參數(PT/INR)及／或出血增加的情況，這些情況可能很嚴重。因此，應密切監測使用維他命K拮抗劑治療患者的凝血參數(見第4.4節)。

已知延長QT間隔的藥物

Levofloxacin和其他Fluoroquinolone一樣，用於服用已知延長QT間隔藥物的患者時，應特別小心(如，類IA及III抗心律不整藥物、三環抗憂鬱劑、巨環類抗生素、抗精神病藥物)。(見第4.4節QT間隔延長)。

其他相關資訊

在一項藥物動力學的交互作用實驗中，發現levofloxacin未影響theophylline (為CYP1A2的探針性受質)的藥物動力學，表示levofloxacin不是CYP1A2的抑制劑。

其他形式的交互作用

食物

與食物之間沒有临床上重要的交互作用。Cravit[®]錠劑因此可以空腹或隨餐服用。

4.6 [生育能力、懷孕與哺乳]

懷孕

關於懷孕婦女使用levofloxacin的資料，其數量相當有限，而動物實驗並沒有發現直接或間接的生殖毒性(見第5.3節)。不過在缺乏人類資料，且實驗室的資料說明Fluoroquinolones具有破壞成長生物承重軟骨的風險，levofloxacin不應用於懷孕女性(見第4.3與5.3節)。

哺乳

Cravit[®]錠劑禁用於哺乳中的婦女。目前沒有足夠的資訊以了解levofloxacin是否會進入人類母乳中；不過其他fluoroquinolone類的藥物會進入母乳中。在缺乏人類資料，且Fluoroquinolones具有破壞成長生物承重軟骨的可能實驗風險的情況下，levofloxacin不應用於哺乳女性(見第4.3與5.3節)。

生育能力

Levofloxacin不會損害大鼠的生育能力及生殖行為。

4.7 [對於開車與操作機器能力的影響]

某些不良影響(如暈眩、嗜睡、視覺模糊)可能影響患者的集中力與反應能力，因此在這些能力特別重要的情況下，可能會造成風險(如，開車或操作機器)。

4.8 [不良反應]

下列資訊來自超過8300位患者參與的臨床研究，及上市後的廣泛用藥經驗。

不良反應依據下面MedDRA系統器官類別描述。頻率定義如下：很常見(≥ 1/10)，常見(≥ 1/100, < 1/10)，不常見(≥ 1/1000, ≤ 1/100)，罕見(≥ 1/10000, ≤ 1/1000)，很罕見(≤ 1/10000)，未知(無法依據現有資料推估)。

在每個頻率分群中，不良效果依據遞減的嚴重性排序。

| | | | | |
|------------------------|---------------------------|------------------------|---|---|
| 系統器官類別 | 常見（≥1/100，to <1/10） | 不常見（≥1/1000，to <1/100） | 罕見（≥1/10000，to <1/1000） | 未知（無法依據現有資料推估） |
| 傳染與感染 | | 真菌感染包括念珠菌感染及具抗藥性致病菌增生 | | |
| 血液與淋巴系統疾病 | | 白血球減少、嗜伊紅血球增加 | 血小板減少、嗜中性白血球減少 | 各類血細胞減少、顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血 |
| 免疫系統疾病 | | | 血管神經性水腫、過敏 | 過敏性休克(anaphylactic shock及anaphylactoid shock, 見第4.4節) ^a |
| 代謝與營養疾病 | | 食欲不振 | 血糖過低，尤其是糖尿病患者(見第4.4節) | 高血糖、血糖過低引起的昏迷(見第4.4節) |
| 精神疾病 | 失眠 | 焦慮、意識混淆、神經質 | 精神病反應(如幻覺、偏執行為)、憂鬱、易感易怒、異常多夢、作惡夢 | 具有自殘行為的精神病反應包含自殺念頭或行為(見第4.4節) |
| 神經系統疾病 | 頭痛、暈眩 | 嗜睡、顫抖、味覺障礙 | 抽搐、感覺異常 | 周邊感覺神經病變(見第4.4節)、周邊感覺運動神經病變(見第4.4節)、味覺錯亂包括嗅覺喪失、運動障礙、錐體外障礙、味覺喪失、昏厥、良性的顱內高血壓 |
| 眼疾 | | | 視覺障礙如視覺模糊(見第4.4節) | 暫時性地視覺喪失(見第4.4節) |
| 耳朵與迷路病變 | | 暈眩 | 耳鳴 | 聽力喪失、聽力受損 |
| 心臟疾病 | | | 心跳過快心悸 | 心室性心律過速所導致的心臟驟停、心室性心律不整及torsade de pointes (病人主要會發生延長QT間隔的危險性)、心電圖QT間隔延長(見第4.4節及4.9節) |
| 血管疾病 | 限於靜脈注射劑型：靜脈炎 | | 低血壓 | |
| 呼吸、胸部與縱膈疾病 | | 呼吸困難 | | 支氣管痙攣、過敏性肺炎 |
| 胃腸道疾病 | 下痢、嘔吐、噁心 | 腹部疼痛、消化不良、脹氣、便秘 | | 出血性下痢，極罕見的案例顯示可能患有腸炎，包含偽膜性大腸炎(見第4.4節)、胰臟炎 |
| 肝膽管疾病 | 肝臟酵素增加(ALT/AST、鹼性磷酸酶，GGT) | 血中膽紅素增加 | | 黃疸與嚴重肝受損，包含急性肝衰竭，主要發生在患有嚴重潛在疾病的患者(見第4.4節)、肝炎 |
| 皮膚與皮下組織疾病 ^b | | 出疹、搔癢症、蕁麻疹、多汗症 | | 毒性表皮壞死、Stevens-Johnson症候群、多形性紅斑、光過敏反應(見第4.4節)、白血球破碎性血管炎、口腔炎 |
| 肌肉骨骼與結締組織疾病 | | 關節痛、肌肉痛 | 肌腱病變包含肌腱炎(如，阿基里斯腱Achilles tendon) (見第4.3節及4.4節)、肌肉虛弱對患有重症肌無力的患者可能特別重要(見第4.4節) | 橫紋肌溶解、肌腱破裂(如，阿基里斯腱Achilles tendon) (見第4.3節及4.4節)、韌帶破裂、肌斷裂關節炎 |
| 腎臟與尿道疾病 | | 血中肌酸酐增加 | 急性腎衰竭(如，導因於間質性腎炎) | |
| 一般疾病與施用部位症狀 | 限於靜脈注射劑型：注射部位反應(疼痛、發紅) | 虛弱 | 發熱 | 疼痛(包含背部、胸腔及四肢疼痛) |

^a 過敏性與類過敏性反應有時可能在第一劑後就發生

^b 黏膜皮膚反應有時候在第一劑後就會發生

其他與施用fluoroquinolones類藥物有關的不良作用包含：

- 紫質症患者紫質沈積發作。

4.9 [劑量過量]

依據超過治療劑量的動物研究或臨床藥理學研究，最重要的Cravit[®]錠劑急性劑量過量徵兆為中樞神經系統症狀，例如精神混亂，暈眩，意識模糊，及抽搐性痙攣，QT間隔增加，及胃腸道反應，例如噁心與黏膜糜爛。

藥品上市後使用經驗，曾有患者出現中樞神經系統症狀，包括精神混亂、痙攣、幻覺以及打顫。

劑量過量時，應針對症狀進行治療。應進行心電圖監測，因為可能發生QT間隔延長。可以使用制酸劑保護胃部黏膜。血液透析，包含腹部透析與CAPD，不足以將levofloxacin從身體排除。目前沒有專用的解毒劑。

5 [藥理性質]

5.1 [藥物藥效學性質]

藥物治療分類：Quinolone類抗細菌感染藥物，Fluoroquinolone

ATC代碼：J01MA12

Levofloxacin是一類合成氟化奎林酮類抗細菌感染藥物，是左右旋混合藥物ofloxacin的S(-)對映異構體。

作用機制

作為一種Fluoroquinolone類抗細菌感染藥物，levofloxacin作用在DNA-DNA-促旋(gyrase)複合體與第四型拓模異構酶(topoisomerase IV)。

PK/PD關連性

Levofloxacin的殺菌活性，與血中最大濃度(C_{max})或曲線下面積(AUC)和最低抑制濃度(MIC)之間的比例有關。

抗藥性產生機制

菌種須經過一連串的過程才會對levofloxacin產生抗藥性，其過程須包括在第二型拓模異構酶、DNA促旋酶以及拓模異構酶IV的藥物作用點上發生突變。其他的抗藥機制，例如滲透性屏障(常見於綠膿桿菌)以及藥物排出機制，都有可能影響菌株對levofloxacin的抗藥性。

levofloxacin與其他Fluoroquinolone之間有交叉抗藥性。基於其作用機制，levofloxacin與其他類別的抗細菌感染藥物之間，通常沒有交叉抗藥性。

用藥臨界點

EUCAST將levofloxacin易感與中度易感菌種分開，中度易感與抗藥性菌種分開，其建議之MIC用藥臨界點列在下面的MIC檢測(mg/L)表中。

EUCAST的levofloxacin用藥臨床 MIC臨界點 (version 2.0, 2012-01-01)：

| 病原 | 易感性 | 抗藥性 |
|-------------------------------------|---------|---------|
| 腸桿菌（Enterobacteriaceae） | ≤1 mg/L | >2 mg/L |
| 假單胞菌屬（Pseudomonas spp.） | ≤1 mg/L | >2 mg/L |
| 不動桿菌屬（Acinetobacter spp.） | ≤1 mg/L | >2 mg/L |
| 葡萄球菌屬（Staphylococcus spp.） | ≤1 mg/L | >2 mg/L |
| 肺炎鏈球菌（S.pneumoniae） ¹ | ≤2 mg/L | >2 mg/L |
| A,B,C,G型鏈球菌 | ≤1 mg/L | >2 mg/L |
| 感冒嗜血桿菌（H.influenzae） ^{2,3} | ≤1 mg/L | >1 mg/L |
| 黏膜炎莫氏菌（M.catarrhalis） ³ | ≤1 mg/L | >1 mg/L |
| 與菌種無關之用藥臨界點 ⁴ | ≤1 mg/L | >2 mg/L |

- Levofloxacin之用藥臨界點關係到高劑量療法中的劑量。
- Fluoroquinolone也可能引起低程度的抗藥性(ciprofloxacin之MICs為0.12-0.5 mg/l)，不過目前沒有證據顯示此抗藥性在感冒嗜血桿菌引發的呼吸道感染中，具有任何臨床重要性。
- MIC值高於易感臨界點的菌株非常罕見，或者尚未有報告證實。這些菌株分離出來之後的鑑定結果，及細菌對藥物的敏感性測試皆必須重複檢測，若結果確認無誤，必須將此分離出來的菌株送至評估中心(reference laboratory)；直到有臨床反應證實此菌株的MIC值高於目前的抗藥性臨界點，才可通報其抗藥情形。
- 臨界值適用口服劑量為500 mg x 1至500 mg x 2，靜脈注射的劑量為500 mg x 1至500 mg x 2。

特定菌種不同地區，時間的抗藥性發生率可能有差異，最好能取得當地抗藥性資訊，尤其是治療嚴重感染的時候。在當地抗藥性發生率達到將藥物用於至少某些類型感染的效果存疑時，應視需要尋求專家建議。

| |
|---------------------------------------|
| 常見易感性菌種 |
| 好氧性革蘭氏陽性菌 |
| 炭疽桿菌(Bacillus anthracis) |
| 甲氧苯青黴素(methicillin)有效之金黃色葡萄球菌 |
| 腐生性葡萄球菌(Staphylococcus saprophyticus) |
| C型及G型鏈球菌 |
| 無乳鏈球菌(Streptococcus agalactiae) |
| 肺炎鏈球菌 |
| 化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes) |
| 好氧性革蘭氏陰性菌 |
| 嚙蝕艾肯氏菌(Eikenella corrodens) |
| 感冒嗜血桿菌(Haemophilus influenzae) |
| 副流感嗜血桿菌(Haemophilus para-influenzae) |
| 產酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca) |
| Moraxella catarrhalis |
| 巴斯德桿菌(Pasteurella multocida) |
| 普通變形桿菌(Proteus vulgaris) |

| |
|---|
| Providencia rettgeri |
| 厭氧菌 |
| 消化鏈球菌屬(Peptostreptococcus) |
| 其他 |
| 肺炎披衣菌(Chlamydophila pneumoniae) |
| 鸚鵡熱披衣菌(Chlamydophila psittaci) |
| 砂眼披衣菌(Chlamydia trachomatis) |
| 肺炎退伍軍人桿菌(LEGIONELLA PNEUMOPHILA) |
| 肺炎黴漿菌(Mycoplasma pneumoniae) |
| 人型黴漿菌(Mycoplasma hominis) |
| 尿溶性尿漿菌(Ureaplasma urealyticum) |
| 獲得抗藥性後可能造成問題的菌種 |
| 好氧性革蘭氏陽性菌 |
| 糞腸球菌(Enterococcus faecalis) |
| 具甲氧苯青黴素抗藥性之金黃色葡萄球菌 [#] |
| 凝血酶陰性之葡萄球菌屬 |
| 好氧性革蘭氏陰性菌 |
| 鮑氏不動桿菌(Acinetobacter baumannii) |
| 弗氏檸檬酸菌(Citrobacter freundii) |
| 產氣桿菌(Enterobacter aerogenes) |
| 陰溝腸桿菌(Enterobacter cloacae) |
| 大腸桿菌(Escherichia coli) |
| Morganella morganii |
| 肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumonia) |
| 奇異變形桿菌(Proteus mirabilis) |
| Providencia stuartii |
| 綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa) |
| 沙雷氏黏質菌(Serratia marcescens) |
| 厭氧菌 |
| 鬆脆桿菌(Bacteroides fragilis) |
| 本質抗藥性菌種 (Inherently resistant strains) |
| 好氧性革蘭氏陽性菌 |
| <i>Enterococcus faecium</i> |

[#]對甲氧苯青黴素(methicillin)具有抗藥性之金黃色葡萄球菌(S. aureus)極有可能對fluoroquinolone類抗生素(包括levofloxacin)也具抗藥性。

5.2 [藥物動力學性質]

吸收

口服施用levofloxacin會迅速並幾乎完全吸收，1-2小時內達到最高血中濃度。絕對生體利用率為99-100%。

食物對levofloxacin吸收的影響很小。

每日給予500 mg藥物一次或兩次之後，在48小時之內可達到穩定狀態。

分佈

大約30-40%的levofloxacin與血中蛋白質結合。在單劑及重複給予500 mg的levofloxacin之後，其平均分佈體積為100公升，表示藥物廣泛散佈於身體組織中。

穿透進入組織與體液：

已知levofloxacin可穿透進入支氣管黏膜、上皮內襯液體、肺泡巨噬細胞、肺組織、皮膚(水疱中的液體)、前列腺組織以及尿液，不過levofloxacin穿透到腦脊髓液的能力很差。

生體轉換

Levofloxacin被代謝的比例很低，代謝物為desmethyl-levofloxacin與levofloxacin N-oxide。這些代謝物佔尿液排出劑量的5%以下。Levofloxacin的立體化學性質穩定，不會進行鏡像異構物轉換。

排除

口服與靜脈施用levofloxacin後，會以相對較慢的速率從血中排出(t_{1/2}: 6-8小時)。主要經由腎臟途徑排除(>85%的服用劑量)。

單劑量500 mg的levofloxacin，其平均全身清除率為175 +/-29.2 ml/min。

靜脈注射與口服施用levofloxacin後，藥物動力學沒有重大差異，顯示口服與靜脈注射給藥方式可以互換。

線性

Levofloxacin在50到1000毫克劑量範圍內，遵循線性藥物動力學。

特殊族群

腎功能不足患者

Levofloxacin的藥物動力學可能會受到腎功能不足的影響。腎功能下降時，腎臟的排出與清除量會下降，而排除半衰期會如下表所示增加：

單劑量口服500 mg後腎功能不足患者之藥物動力學

| | | | |
|---------------------------|-----|-------|-------|
| Cl _{cr} [mL/min] | <20 | 20-49 | 50-80 |
| Cl _R [mL/min] | 13 | 26 | 57 |
| t _{1/2} [小時] | 35 | 27 | 9 |

年長患者

年輕與年長受試者的levofloxacin藥物動力學沒有顯著差異，與肌酸酐清除率有關的參數除外。

性別差異

男性與女性受試者的獨立分析顯示，levofloxacin藥物動力學有很小到最低限度的性別差異。沒有證據顯示這些性別差異在臨床上有何重要性。

5.3 [臨床前安全性資料]

非臨床資料顯示levofloxacin對人體不會產生特殊傷害，此資料是根據一般執行的單劑量毒性試驗、重複劑量毒性試驗、致癌風險以及對生殖與發育的毒性試驗所得出的結果。

Levofloxacin不會損害大鼠的生育能力及生殖行為；由於母體毒性，levofloxacinand對胚胎的唯一影響為生長遲緩。

在活體外實驗中，levofloxacin不會誘發細菌或哺乳動物細胞的基因突變，不過會誘發中國倉鼠肺細胞的染色體異常；這些現象可歸因於levofloxacin抑制了第二型拓模異構酶。在體內實驗中(微核、姐妹分體交換、未排定DNA合成試驗、顯性致死試驗)，未顯示levofloxacin具有任何基因毒性的可能性。

小鼠研究顯示，levofloxacin只會在很高劑量具有光毒性活性。Levofloxacin在光致突變檢測中，沒有觀察到任何基因毒性，且在光致癌性檢測中，減緩腫瘤的發展。

6 [藥物細目]

6.1 [賦形劑清單]

Cravit[®] 膜衣錠500毫克的630毫克重量中，包含下列賦形劑：

錠劑核心：

HPMC

POVIDONE CL

MICROCRYSTALLINE CELLULOSE 102

SODIUM STEARYL FUMARATE

錠劑外膜：

RED FERRIC OXIDE

YELLOW FERRIC OXIDE

Titanium Dioxide USP

POLYETHYLENE GLYCOL 8000

TALC

HPMC

6.2 [不相容性]

不適用。

6.3 [保存期限]

請參照折盒刊載。

6.4 [儲存特殊注意事項]

25 °C以下貯存

6.5 [容器本質與內容物]

包裝：4-1000錠 塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

6.6 [棄置特殊注意事項]

錠劑上的槽線可以讓腎功能受損患者調整劑量。

如同所有藥物，任何未使用的藥品應依據並符合當地環保法規棄置。

| | |
|----------------------------|---------------------|
| | 台灣第一三共股份有限公司 |
| | |

製造廠：健亞生物科技股份有限公司新竹廠
 新竹縣湖口鄉新竹工業區工業一路1號

委託者：台灣第一三共股份有限公司

台北市八德路二段308號7樓之1

電話：(02)8772-2250

® 第一三共株式會社授權使用註冊商標