

衛署藥製字第055545號

“濟生” 可減妥靜脈輸液5毫克/毫升 Levofloxacin I.V. Solution for Infusion 5mg/ml“CHI SHENG”

Fluoroquinolone類藥品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。

- [醫藥產品名稱]** “濟生” 可減妥靜脈輸液5毫克/毫升 Levofloxacin I.V. Solution for infusion 5mg/ml “CHI SHENG”
- [定性與定量組成]** 包含250毫克levofloxacin的50毫升玻璃小瓶裝。 包含500毫克levofloxacin的100毫升玻璃小瓶裝。 包含750毫克levofloxacin的150毫升玻璃小瓶裝。 完整賦形劑清單請見第6.1節。
- [藥物形式]** 注射液。 淡黃色至黃綠色之澄清液。
- [臨床特性]**
 - 1 [治療適應症]** 治療成人因對Levofloxacin有感受性的致病菌所引起之下列感染： 社區型肺炎 複雜性尿道感染（包括：腎盂腎炎） 皮膚和軟組織感染。 慢性細菌性前列腺炎 說明：開立“濟生”可減妥靜脈輸液5毫克/毫升處方前，應考慮國家及/或當地適當使用fluoroquinolones抗生素之準則。
 - 2 [劑量與施用方法]** 依文獻記載 本藥限由醫師使用 Levofloxacin hemihydrate 注射液每天經由靜脈緩慢注射一或兩次。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。通常可以依據患者狀況，在幾天內由一開始的靜脈注射治療轉換為口服治療（Levofloxacin hemihydrate膜衣錠500毫克）。由於非腸道與口服形式具有生體等效性，可以使用相同的劑量。

治療持續時間 治療持續時間視病情而有差異。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 “Levofloxacin hemihydrate （注射液或錠劑）至少48到72小時。

施用方法 Levofloxacin hemihydrate 注射液僅適用於緩慢靜脈注射；每日施用一或兩次，最多14天。250毫克的注射時間必須至少30分鐘，而500毫克 Levofloxacin 至少為60分鐘，而750毫克Levofloxacin的輸注時間至少要90分鐘（見第4.4節）。依據患者狀況，可以在一開始施用靜脈注射幾天後，轉換為口服。不相容性請見第6.2節，與其他注射液的相容性請見第6.6節。

劑 量 建議施用下列劑量的Levofloxacin hemihydrate： 腎功能正常患者的使用劑量（肌酸酐清除率>50mL/min）

適 應 症	每日給藥劑量（依據嚴重性）
社區型肺炎	500毫克一天一次或兩次；750毫克一天一次
複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎）	每日一次250毫克 ¹
慢性細菌性前列腺炎	每日一次500毫克
皮膚和軟組織感染	每日兩次500毫克

¹嚴重感染案例應考慮增加劑量。**特殊族群** **腎功能受損（肌酸酐清除率≤50mL/min）**

	給 藥 方 式			
	250mg/24h	500mg/24h	500mg/12h	750mg/24h
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	首次劑量:750毫克
50-20mL/min	之後:125mg/24h	之後:250mg/24h	之後:250mg/12h	之後:750mg/48h
19-10mL/min	之後:125mg/48h	之後:125mg/24h	之後:125mg/12h	之後:500mg/48h
<10mL/min(包含血液透析及腹膜透析)	之後:125mg/48h	之後:125mg/24h	之後:125mg/24h	之後:500mg/48h

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，只需考量腎功能（見第4.4節 QT間隔延長）。

- 3 [禁忌症]** 依文獻記載 Levofloxacin hemihydrate 注射液不得用於：
 - 對levofloxacin或任何其他Quinolone及任何賦形劑過敏的患者，
 - 癲癇患者，

- 患有施用Fluoroquinolone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]** 依文獻記載 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。 對於肺炎球菌引發的嚴重肺炎，Levofloxacin hemihydrate可能不是最佳治療方式。 綠膿桿菌(P.aeruginosa)引起的院內感染可能需要合併治療。

注射時間 250毫克Levofloxacin 的建議注射時間為至少30分鐘，而500毫克為至少60分鐘。已知使用ofloxacin時，注射期間可能會發展出心跳過快及暫時性血壓降低。在罕見情況下，由於血壓大幅降低，可能發生循環性虛脫。如果懷疑注射levofloxacin(ofloxacin的L異構物)期間血壓降低，必須立即暫停注射。

梭狀芽胞桿菌(Clostridium difficile)引起的疾病 Levofloxacin hemihydrate 注射液治療期間或之後發生的下痢，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，最嚴重的症狀是偽膜性大腸炎(pseudomembranous colitis)。如果懷疑發生偽膜性大腸炎，應立即停用Levofloxacin hemihydrate 注射液，並立即針對患者進行支持性治療(如，口服萬古黴素)。在這種臨床情況下，禁用抑制腸蠕動的藥物。

肌腱炎及肌腱破裂 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fluoroquinolone類藥品的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)，應停用本藥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)。倘出現肌腱病變的徵兆應避免使用皮質類固醇。

中樞神經系統不良反應 Fluoroquinolone類藥品可能與增加癲癇(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)，或其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。

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抗細菌感染藥物治療時，可能會發生溶血反應，因此使用levofloxacin時應特別注意。

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Levofloxacin hemihydrate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。

血糖異常 Fluoroquinolone類藥品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。

預防光過敏反應 雖然levofloxacin引發的光過敏反應很罕見，建議患者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 hemihydrate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)。

精神相關不良反應 Fluoroquinolone類藥品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、嗜食、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。

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，類別IA與III抗心律不整藥物，三環抗憂鬱藥物，巨環黴素等)。 -電解質失衡尚未回復(如，血鉀過低症，血鎂過低症) -年長患者 -心臟疾病(如心臟衰竭，心肌梗塞，心跳過慢)(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)的患者曾發生過感覺或感覺運動周邊神經病變，其發作可能非常迅速。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。

鴉片類麻醉劑 使用levofloxacin治療的患者，尿液鴉片類麻醉劑檢測可能會出現偽陽性結果。可能需要使用專一性更高的方法，確認陽性藥物篩檢結果。

肝膽管疾病 使用levofloxacin曾發生過肝臟壞死案例，甚至產生危及生命的肝衰竭，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、腹部搔癢或易痛感，應建議患者停止治療並聯繫其醫師。

主動脈瘤及主動脈剝離

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/或主動脈剝離相關風險，尤其是老年人。當病人有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，fluoroquinolone類藥品須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。

- 5 [與其他醫藥產品的交互作用，及其他形式的交互作用]** 依文獻記載 其他醫藥產品對於**Levofloxacin hemihydrate**的影響 **Theophylline**、**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theophylline會產生藥物動力學交互作用。不過quinolones與theophylline、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，統計上有顯著的動力學差異，但不太可能產生臨床上的重要的影響。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，尤其是在用在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臨床上重要的影響：碳酸鈣、毛地黃、glibenclamide、ramitidine。 **Levofloxacin hemihydrate**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fluoroquinolones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、巨環黴素)。(見第4.4節QT間隔延長)。

- 6 [懷孕與哺乳]** 依文獻記載 **懷 孕** 動物生殖研究沒有發生具體的問題。不過在缺乏人類資料，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 hemihydrate不應用於懷孕女性(見第4.3與5.3節)。**哺 乳** 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 hemihydrate不應用於哺乳女性(見第4.3與5.3節)。
- 7 [對於開車與操作機器能力的影響]** 依文獻記載 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)。
- 8 [副作用]** 依文獻記載 下列資訊來自超過5000位患者參與的臨床研究，及上市後的廣泛用藥經驗。不良反應依據下表的MedDRA系統器官類別描述。表中列出的頻率定義如下：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，不良反應依據遞減的嚴重性排序。

- a. 傳染與感染** 不常見：真菌感染(及其他具抗藥性微生物增生)
- b. 血液與淋巴系統疾病** 不常見：白血球減少，嗜伊紅血球增加(eosinophilia) 罕見：血小板減少，嗜中性白血球減少 很罕見：粒性白血球缺乏症 未知：各類血細胞減少，溶血性貧血
- c. 免疫系統疾病** 很罕見：過敏性休克(見第4.4節) 過敏性與類過敏性反應有時可能在第一劑後就發生 未知：過敏(見第4.4節)
- d. 代謝與營養疾病** 不常見：食欲不振 很罕見：血醣過低，尤其是糖尿病患者(見第4.4節)
- e. 精神疾病** 不常見：失眠，神經質 罕 見：精神疾病，憂鬱，意識混淆，易感易怒，焦慮 很罕見：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)，幻覺
- f. 神經系統病症** 不常見：暈眩，頭痛，嗜睡 罕 見：抽搐，顫抖，感覺異常 很罕見：感覺或感覺運動周邊神經病變，包含喪失味覺在內的味覺障礙，包含喪失嗅覺在內的嗅覺錯亂
- g. 眼 疾** 很罕見：視覺模糊
- h. 耳朵與迷路病變** 不常見：暈眩 很罕見：聽力受損 未 知：耳鳴
- i. 心臟疾病** 罕 見：心跳過快

- 未 知**：心電圖QT間隔延長(見第4.4節QT間隔延長及第4.9節)
- j. 血管疾病** 常 見：靜脈炎 罕 見：低血壓
- K. 呼吸、胸部與縱膈疾病** 罕 見：支氣管痙攣，呼吸困難 很罕見：過敏性肺炎

- 1. 胃腸道疾病** 常 見：下痢，噁心 不常見：嘔吐，腹部疼痛，消化不良，脹氣，便秘 罕 見：極罕見的出血性下痢案例顯示可能患有腸炎，包含偽膜性大腸炎
- m. 肝膽管疾病** 常 見：肝臟酵素增加(ALT/AST，鹼性磷酸酶，GGT) 不常見：肝中膽紅素增加 很罕見：肝炎 未 知：使用levofloxacin的患者曾發生過黃疸與嚴重肝受損，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)。
- n. 皮膚與皮下組織疾病** 不常見：出疹，搔癢症 罕 見：蕁麻疹 很罕見：血管神經性水腫，光過敏反應 未 知：毒性表皮壞死，Stevens-Johnson症候群，多形性紅斑，多汗症 黏膜皮膚反應有時候在第一劑後就會發生
- o. 肌肉骨骼與結締組織疾病** 罕 見：肌腱病變(見第4.4節)，包含肌腱炎(如，阿基里斯腱Achilles tendon)，關節痛，肌肉痛 很罕見：肌腱破裂(見第4.4節)。這項不良效果可能在開始治療後48小時發生，並可能兩側同時發生，肌肉虛弱對患有重症肌無力的患者可能特別重要 未 知：橫紋肌溶解
- p. 腎臟與尿道疾病** 不常見：血中肌酸酐增加 很罕見：急性腎衰竭(如，導因於間質性腎炎)
- q. 一般疾病與施用部位症狀** 常 見：注射部位反應 不常見：虛弱 很罕見：發熱 未 知：疼痛(包含背部、胸腔及四肢疼痛)
- r. 其他與施用Fluoroquinolones類藥物有關的不良作用包含：**
 - 錐體外徑症狀及其他肌肉協調疾病
 - 過敏性血管炎
 - 紫質症患者紫質沈積發作。
- 4. 9 [劑量過量]** 依文獻記載 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Levofloxacin hemihydrate 注射液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。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。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。
- 4. 10 [醫語]**
 - a.** 本藥品具有使重症肌無力惡化之風險，具有重症肌無力患者應避免使用。
 - b.** 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(osteocondrosis) 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。其他氟喹諾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。

- [藥理性質]**
 - 5. 1 [藥物藥效學性質]** 依文獻記載 藥物治療分類：Quinolones類抗細菌感染藥物，Fluoroquinolones ATC代碼：J01MA12 Levofloxacin是一類合成Fluoroquinolones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Fluoroquinolones類抗細菌感染藥物，levofloxacin作用在DNA-DNA-促旋酶(gyrase)複合體與第四型拓撲異構酶(topoisomerase IV)。**PK/PD關連性** Levofloxacin的殺菌活性，與血中最大濃度(Cmax)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** 主要抗藥性機制來自一個gyr-A基因突變。在體外研究中，levofloxacin與其他Fluoroquinolones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（2006-06-20）：

