

CRAVIT®

Levofloxacin

PERINGATAN: EFEK SAMPING SERIUS TERMASUK TENDINITIS, RUPTUR TENDON, NEUROPATI PERIFER, EFEK SISTEM SARAF PUSAT DAN EKSASERBASI MIASTENIA GRAVIS

Fluoroquinolone, termasuk CRAVIT®, telah dikaitkan dengan efek samping serius yang mengakibatkan disabilitas dan berpotensi ireversibel yang telah terjadi bersamaan [lihat Peringatan dan Perhatian], termasuk:

- Tendinitis dan ruptur tendon (seperti tendinitis dan ruptur tendon Achilles dapat terjadi [lihat Peringatan dan Tindakan Pencegahan])
- Neuropati perifer [lihat Peringatan dan Perhatian]
- Efek sistem saraf pusat [lihat Peringatan dan Perhatian]

Hentikan CRAVIT® segera dan hindari penggunaan *fluoroquinolone*, termasuk CRAVIT®, pada pasien yang mengalami salah satu efek samping serius ini [lihat Peringatan dan Perhatian].

Fluoroquinolone, termasuk CRAVIT®, dapat memperburuk kelemahan otot pada pasien dengan miastenia gravis. Hindari CRAVIT® pada pasien dengan riwayat miastenia gravis [lihat Peringatan dan Perhatian].

Komposisi :

Setiap mL larutan infus mengandung :

Levofloxacin hemihydrate setara dengan levofloxacin anhydrate..... 5 mg

Bahan tambahan :

Sodium chloride, Hydrochloric acid, Sodium hydroxide, Water for injection

Deskripsi produk :

CRAVIT 750 mg / 150 mL :

Larutan jernih, encer, kuning kehijauan, bebas dari partikel serat, partikel kaca, partikel hitam, dan partikel lain dalam flexibag

CRAVIT 500 mg / 100 mL :

Larutan jernih, encer, kuning kehijauan, bebas dari partikel serat, partikel kaca, dan partikel lain dalam flexibag

Farmakologi :

Levofloxacin adalah isomer S-(-) optik dari *ofloxacin*. Obat ini memiliki spektrum efek antibakteri yang luas. *Levofloxacin* aktif terhadap bakteri Gram-positif dan Gram-negatif termasuk anaerob.

Selain itu, *levofloxacin* telah menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Chlamydia pneumoniae* dan *Mycoplasma pneumoniae*. *Levofloxacin* seringkali bersifat bakterisidal pada kadar setara dengan atau sedikit lebih tinggi dari kadar hambat minimum.

Mekanisme kerja utama *levofloxacin* adalah melalui hambatan *DNA gyrase*, suatu enzim *topoisomerase* tipe 2. Akibatnya terjadi hambatan replikasi dan transkripsi DNA bakteri.

Levofloxacin diabsorpsi secara cepat dan hampir sempurna setelah pemberian oral. Kadar puncak plasma biasanya dicapai pada satu sampai 2 jam setelah dosis oral. Bioavailabilitas absolut dari dosis *levofloxacin* oral 500 mg sekitar 99%. Makanan hanya sedikit berefek terhadap absorpsi *levofloxacin*. Kadar puncak dan dasar plasma yang dicapai setelah dosis oral multipel 500 mg sekali sehari masing-masing sekitar 5,7 dan 0,5 µg/mL. Kadar puncak dan dasar plasma yang dicapai setelah dosis IV 500 mg sekali sehari selama beberapa kali masing-masing sekitar 6,4 dan 0,6 µg/mL, dan setelah dosis 750 mg masing-masing sekitar 12,1 dan 1,3 µg/mL.

Levofloxacin didistribusikan secara luas ke berbagai bagian tubuh dalam kadar yang tinggi. *Levofloxacin* juga menembus jaringan paru dengan baik. Kadar jaringan paru secara umum 2 sampai 5 kali lipat lebih tinggi dari kadar plasma dan berkisar dari sekitar 2,4 sampai 11,3 µg/g selama lebih dari jangka waktu

24 jam setelah dosis oral 500 mg tunggal.

Levofloxacin menembus mukosa bronkial dan *epithelial lung fluid (ELF)* secara cepat dengan kadar maksimum di mukosa bronkial dan *epithelial lining fluid* setelah dosis 500 mg oral masing-masing 8,3 µg/g dan 10,8 µg/mL. Kadar ini dicapai sekitar 1 jam setelah pemberian.

Levofloxacin sangat sedikit mengalami metabolisme, metabolitnya adalah *desmethyl-levofloxacin* dan *levofloxacin N-oxide*. Kedua metabolit ini menyusun kurang dari 5 % dosis yang diekskresikan di urin.

Setelah pemberian *levofloxacin* oral dan intravena, obat ini dieliminasi secara relatif lambat dari plasma ($t_{1/2}$ = 6 – 8 jam). Ekskresi terutama melalui rute ginjal (> 85% dari dosis yang diberikan).

Bersihan *levofloxacin* menurun dan waktu paruh eliminasi memanjang pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (bersihan kreatinin ≤ 80 mL / menit), sehingga dibutuhkan penyesuaian dosis pada pasien-pasien tersebut untuk menghindari akumulasi.

Sebagian besar obat tidak dimetabolisme dalam tubuh. Sekitar 85% dari dosis yang diberikan diekskresikan di urin dalam bentuk yang tidak berubah.

Indikasi :

CRAVIT® diindikasikan untuk pengobatan orang dewasa (usia ≥18 tahun) dengan infeksi ringan, sedang dan berat yang disebabkan oleh mikroorganisme galur yang rentan untuk penyakit-penyakit berikut di bawah ini. **CRAVIT®** injeksi diindikasikan bila pemberian secara intravena memberikan keuntungan bagi pasien (contoh, pasien yang tidak dapat mentoleransi obat oral). Harap lihat **DOSIS DAN CARA PEMBERIAN** untuk rekomendasi yang spesifik.

Sinusitis bakterial akut karena *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* atau *Moraxella catarrhalis*.

Eksaserbasi bakteri akut dari bronkitis kronik karena *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, atau *Moraxella catarrhalis*.

Pneumonia nosokomial karena *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, atau *Streptococcus pneumoniae*. Pengobatan tambahan sebaiknya digunakan sesuai indikasi klinis. Di mana *Pseudomonas aeruginosa* terdokumentasi atau dianggap patogen, disarankan untuk menggunakan pengobatan kombinasi dengan *anti-pseudomonal β-lactam*.

Pneumonia yang didapat dari masyarakat karena *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (termasuk galur yang *multi-drug-resistant [MDRSP]*)*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, atau *Mycoplasma pneumoniae*.

* MDRSP (*Multi-drug resistant Streptococcus pneumoniae*) adalah isolat galur yang resisten terhadap dua atau lebih dari antibiotik berikut: *penicillin* (MIC ≥ 2 µg/mL), *cephalosporin* generasi ke-2, contoh, *cefuroxime*, *macrolide*, *tetracycline* dan *trimethoprim/sulfamethoxazole*.

Prostatitis bakterial kronik karena *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, atau *Staphylococcus epidermidis*.

Infeksi kulit dan struktur kulit dengan komplikasi

Infeksi saluran kemih dengan komplikasi

Pielonefritis akut

Kontraindikasi :

CRAVIT® tidak boleh digunakan:

- Pada pasien yang hipersensitif terhadap *levofloxacin*, obat antimikroba *quinolone* atau komponen lain obat ini.
- Pada pasien dengan epilepsi.
- Pada pasien dengan riwayat penyakit tendon terkait pemberian *fluoroquinolone*.

- Pada anak-anak atau remaja yang dalam masa pertumbuhan.
- Selama kehamilan
- Pada wanita yang sedang menyusui.

Peringatan dan Perhatian :

PERINGATAN :

- Keamanan dan efektivitas **CRAVIT®** pada anak-anak, remaja (usia di bawah 18 tahun), wanita hamil, dan ibu menyusui belum diketahui (lihat Kontraindikasi).
- Pada tikus dan anjing yang imatur, pemberian *levofloxacin* oral dan intravena meningkatkan kejadian dan keparahan osteokondrosis. *Fluoroquinolone* lain juga menghasilkan erosi yang serupa pada sendi-sendi yang menopang berat badan dan tanda-tanda *arthropathy* lainnya pada hewan imatur dan berbagai spesies.
- Kejang dan psikosis toksik telah dilaporkan pada pasien yang mendapatkan *quinolone*, termasuk *levofloxacin*. *Quinolone* dapat juga menyebabkan kenaikan tekanan intrakranial dan stimulasi susunan saraf pusat yang dapat menyebabkan tremor, kegelisahan, kecemasan, rasa melayang, kebingungan, halusinasi, paranoia, depresi, mimpi buruk, insomnia, dan kadang-kadang, tindakan atau pikiran ingin bunuh diri. Reaksi-reaksi ini dapat terjadi setelah dosis pertama. Jika reaksi-reaksi ini terjadi pada pasien yang mendapatkan *levofloxacin*, obat ini sebaiknya dihentikan dan dilakukan tindakan yang sesuai. Seperti halnya *quinolone* lain, *levofloxacin* sebaiknya digunakan secara hati-hati pada pasien yang diketahui atau diduga memiliki penyakit susunan saraf pusat yang dapat memperberat ambang rangsang kejang (contoh, arteriosklerosis serebral berat, epilepsi) atau jika memiliki faktor risiko lain yang dapat meningkatkan risiko kejang atau menurunkan ambang rangsang kejang (contoh, beberapa obat, gangguan ginjal).
- Hipersensitivitas yang serius dan terkadang fatal dan / atau reaksi anafilaktik telah dilaporkan pada pasien yang mendapatkan pengobatan dengan *quinolone*. Reaksi-reaksi ini biasanya terjadi setelah dosis pertama. Beberapa reaksi telah disertai dengan kegagalan kardiovaskuler, hipotensi/syok, kejang, hilang kesadaran, kesemutan, angioedema (termasuk lidah, laring, tenggorok, atau edema / pembengkakan wajah), obstruksi jalan napas (termasuk bronkospasme, napas pendek, dan gangguan pernapasan akut), sesak napas, urtikaria, gatal, dan reaksi-reaksi kulit lainnya. *Levofloxacin* sebaiknya dihentikan dengan segera jika muncul tanda ruam kulit atau tanda-tanda hipersensitivitas lainnya. Reaksi hipersensitivitas akut yang serius mungkin membutuhkan pengobatan dengan *epinephrine* dan tatalaksana resusitatif lainnya, termasuk oksigen, cairan intravena, *antihistamine*, *corticosteroid*, *pressor amine*, dan tatalaksana jalan napas, sesuai indikasi klinis.
- Kejadian yang serius dan terkadang fatal, beberapa karena hipersensitivitas dan beberapa karena sebab yang tidak pasti, kadang-kadang telah dilaporkan pada pasien yang mendapatkan pengobatan *quinolone*. Kejadian-kejadian ini bisa berat dan biasanya terjadi setelah pemberian dosis multipel. Manifestasi klinisnya dapat meliputi satu atau lebih dari gejala berikut ini : demam, ruam, atau reaksi kulit yang berat (contoh, *toxic epidermal necrolysis*, *Stevens-Johnson syndrome*); vaskulitis; artralgia; mialgia; *serum sickness*; pneumonitis alergi, nefritis interstisial; insufisiensi atau gagal ginjal akut; hepatitis; *jaundice*; nekrosis atau gagal hati akut; anemia termasuk hemolitik dan aplastik; trombositopenia, termasuk purpura trombositopenik trombotik; leukopenia; agranulositosis; pansitopenia; dan/atau abnormalitas hematologi lainnya. Obat ini sebaiknya dihentikan segera jika muncul ruam kulit atau tanda-tanda hipersensitivitas lainnya dan diberikan tatalaksana suportif.
- Kolitis pseudomembranosa telah dilaporkan dengan hampir semua obat antibakteri, termasuk *levofloxacin*, dan dapat bervariasi tingkat keparahannya dari ringan sampai mengancam nyawa. Oleh karena itu, diagnosis ini penting untuk dipertimbangkan pada pasien dengan gejala diare setelah pemberian obat antibakteri.
- Pengobatan dengan obat antibakteri mengubah flora normal kolon dan merangsang pertumbuhan *Clostridia*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa toksin yang dihasilkan oleh *Clostridium difficile* adalah salah satu penyebab utama dari "kolitis terkait antibiotik".
- Setelah diagnosis kolitis pseudomembranosa dibuat, langkah-langkah pengobatan sebaiknya dilakukan. Kasus-kasus kolitis pseudomembranosa yang ringan biasanya berespons terhadap penghentian pengobatan saja. Pada kasus sedang sampai berat, perhatian sebaiknya diberikan untuk tatalaksana dengan cairan dan elektrolit, suplemen protein, dan pengobatan dengan obat

antibakteri yang efektif secara klinik terhadap kolitis *Clostridium difficile*.

- Ruptur tendon bahu, tangan dan *achilles* yang membutuhkan perbaikan secara bedah atau mengakibatkan disabilitas berkepanjangan telah dilaporkan pada pasien-pasien yang mendapatkan *quinolone*. *Levofloxacin* sebaiknya dihentikan jika pasien merasakan nyeri, peradangan, atau ruptur tendon. Pasien-pasien sebaiknya istirahat dan menghentikan olahraga sampai diagnosis tendinitis atau ruptur tendon telah disingkirkan. Ruptur tendon dapat terjadi selama atau setelah pengobatan dengan *quinolone*, termasuk *levofloxacin*.

PERHATIAN :

- Meskipun *levofloxacin* lebih larut daripada *quinolone* lainnya, hidrasi yang cukup pada pasien yang mendapatkan *levofloxacin* sebaiknya dipertahankan untuk mencegah pembentukan urin dengan kepekatan yang tinggi.
- *Levofloxacin* sebaiknya diberikan secara hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Pengamatan klinik yang hati-hati dan pemeriksaan laboratorium yang sesuai sebaiknya dilakukan sebelum dan selama pengobatan karena eliminasi *levofloxacin* dapat menurun. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (bersihan kreatinin ≤ 80 mL/menit), penyesuaian dosis obat diperlukan untuk menghindari akumulasi *levofloxacin* karena penurunan bersihan.
- Reaksi fototoksikitas tingkat sedang sampai berat telah diamati pada pasien-pasien yang terpajan pada sinar matahari secara langsung saat mereka mendapatkan obat golongan ini. Paparan sinar matahari berlebihan sebaiknya dihindari. Bagaimanapun pada beberapa uji klinik dengan *levofloxacin*, fototoksikitas telah diamati pada kurang dari 0,1% pasien. Pengobatan sebaiknya dihentikan jika fototoksikitas (seperti erupsi kulit) terjadi.
- Seperti halnya *quinolone* lainnya, *levofloxacin* sebaiknya digunakan dengan hati-hati pada pasien yang diketahui atau diduga memiliki penyakit susunan saraf pusat yang dapat meningkatkan risiko kejang atau menurunkan ambang rangsang kejang (contoh arteriosklerosis serebral berat, epilepsi) atau jika memiliki faktor risiko lainnya yang mungkin meningkatkan risiko kejang atau menurunkan ambang rangsang kejang (contoh beberapa obat tertentu, gangguan fungsi ginjal).
- *Levofloxacin* sebaiknya diberikan secara hati-hati pada pasien dengan gangguan jantung serius (misalnya, aritmia, penyakit jantung iskemik) [Pemanjangan QT dapat terjadi], miastenia gravis [Gejala mungkin bertambah parah], dan pasien lanjut usia.
- *Levofloxacin* sebaiknya diberikan secara hati-hati pada pasien dengan komplikasi aneurisma aorta atau diseksi aorta, atau pasien yang memiliki riwayat sebelumnya, riwayat keluarga atau faktor risiko (sindrom Marfan, dll.) untuk aneurisma aorta atau diseksi aorta.
- Aneurisma aorta atau diseksi aorta dapat terjadi. Pasien harus diawasi dan diinstruksikan untuk mencari pertolongan medis segera jika mereka mengalami gejala seperti nyeri di perut, dada, atau punggung. Penilaian radiologi harus dipertimbangkan jika perlu, untuk pasien dengan komplikasi aneurisma aorta atau diseksi aorta, atau pasien yang memiliki riwayat sebelumnya, riwayat keluarga, atau faktor risiko aneurisma aorta atau diseksi aorta.
- Seperti halnya *quinolone* lainnya, telah dilaporkan gangguan glukosa darah, termasuk hiper dan hipoglikemia simptomatik, biasanya pada pasien-pasien diabetik mendapatkan pengobatan bersamaan dengan obat hipoglikemik oral (contoh, *glyburide* / *glibenclamide*) atau dengan *insulin*. Pada pasien-pasien ini, disarankan pemantauan gula darah secara hati-hati. Jika reaksi hipoglikemik terjadi pada pasien yang diobati dengan *levofloxacin*, *levofloxacin* sebaiknya segera dihentikan dan pengobatan yang tepat segera diberikan.
- Seperti halnya obat antimikroba poten lainnya, penilaian berkala fungsi sistem organ, termasuk ginjal, hati dan hematopoietik, disarankan selama pengobatan.
- Tendinitis dan Ruptur Tendon

Fluoroquinolone, termasuk **CRAVIT®**, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko tendinitis dan ruptur tendon pada segala usia. Efek samping ini paling sering melibatkan tendon Achilles dan juga telah dilaporkan pada rotator cuff (bahu), tangan, bicep, ibu jari, dan tendon lainnya. Tendinitis atau ruptur tendon dapat terjadi dalam beberapa jam atau hari setelah memulai **CRAVIT®** atau selama beberapa bulan setelah selesainya terapi *fluoroquinolone*. Tendinitis dan ruptur tendon dapat terjadi secara bilateral.

Risiko berkembangnya tendinitis terkait *fluoroquinolone* dan ruptur tendon meningkat pada pasien berusia di atas 60 tahun, pada mereka yang memakai obat *corticosteroid*, dan pada pasien dengan transplantasi ginjal, jantung atau paru. Faktor lain yang secara independen dapat meningkatkan risiko ruptur tendon termasuk aktivitas fisik yang berat, gagal ginjal, dan gangguan tendon sebelumnya seperti artritis reumatoid. Tendinitis dan ruptur tendon telah dilaporkan pada pasien yang

menggunakan *fluoroquinolone* yang tidak memiliki faktor risiko di atas. Hentikan **CRAVIT®** segera jika pasien mengalami nyeri, bengkak, radang atau ruptur tendon. Pasien harus disarankan untuk beristirahat pada tanda pertama tendinitis atau ruptur tendon, dan menghubungi dokter mengenai penggantian ke obat antimikroba *non-quinolone*. Hindari penggunaan **CRAVIT®** pada pasien yang memiliki riwayat gangguan tendon atau ruptur tendon.

- Neuropati Perifer

Fluoroquinolone, termasuk **CRAVIT®**, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko neuropati perifer. Kasus polineuropati aksonal sensorik atau sensorimotor yang mempengaruhi akson kecil dan / atau besar yang mengakibatkan parestesia, hipoestesia, disestesia, dan kelemahan telah dilaporkan pada pasien yang mendapat *fluoroquinolone*, termasuk **CRAVIT®**. Gejala dapat muncul segera setelah penggunaan **CRAVIT®** dan mungkin ireversibel pada beberapa pasien.

Hentikan **CRAVIT®** segera jika pasien mengalami gejala neuropati termasuk nyeri, terbakar, kesemutan, mati rasa, dan / atau kelemahan atau perubahan sensasi lainnya termasuk sentuhan ringan, nyeri, suhu, posisi, dan getaran. Hindari penggunaan *fluoroquinolone*, termasuk **CRAVIT®**, pada pasien yang sebelumnya pernah mengalami neuropati perifer.

Informasi untuk pasien :

Pasien-pasien sebaiknya disarankan untuk:

- Minum air dalam jumlah yang cukup.
- Bahwa obat-obatan antasida yang mengandung magnesium, atau aluminium, dan juga *sucralfate*, kation logam seperti besi, dan preparat multi-vitamin dengan *zinc* sebaiknya dikonsumsi minimal dua jam sebelum atau dua jam setelah pemberian *levofloxacin*.
- Bahwa *levofloxacin* dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan.
- Bahwa *levofloxacin* dapat menyebabkan efek samping neurologis (contoh, pusing, rasa melayang) dan bahwa pasien sebaiknya tahu bagaimana reaksi mereka terhadap *levofloxacin* sebelum mereka mengoperasikan mesin atau kendaraan atau terlibat pada aktivitas lainnya yang membutuhkan koordinasi dan kewaspadaan mental.
- Untuk menghentikan pengobatan dan menginformasikan kepada dokter jika pasien merasakan nyeri, peradangan, atau ruptur tendon, dan untuk istirahat dan tidak berolahraga sampai diagnosis tendinitis atau ruptur tendon telah disingkirkan.
- Bahwa *levofloxacin* dapat terkait dengan reaksi hipersensitivitas, bahkan setelah dosis pertama, dan untuk menghentikan obat jika muncul tanda-tanda pertama ruam kulit, biduran, atau reaksi kulit lainnya, degup jantung yang cepat, kesulitan menelan atau bernapas, adanya bengkak yang menandakan angioedema (contoh, bengkak di bibir, lidah, wajah, rasa ketat di tenggorok, suara parau), atau gejala-gejala reaksi alergi yang lainnya.
- Untuk menghindari sinar matahari yang berlebihan atau sinar ultraviolet selama mendapatkan *levofloxacin* dan untuk menghentikan pengobatan jika fototoksitas (seperti erupsi kulit) terjadi.
- Bahwa jika pasien mengalami diabetes dan sedang diobati dengan *insulin* atau obat hipoglikemik oral dan reaksi hipoglikemik terjadi, mereka sebaiknya menghentikan *levofloxacin* dan berkonsultasi dengan dokter.

Efek Samping :

Efek Samping yang Signifikan secara Klinis

1) Syok (insidens tidak diketahui), anafilaksis (insidens tidak diketahui): Syok atau anafilaksis (manifestasi baru jadi: eritema, menggigil, sesak napas, dll.) dapat terjadi. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

2) *Toxic epidermal necrolysis* (TEN) (insidens tidak diketahui), sindrom okuler mukokutaneus (*Stevens-Johnson syndrome*) (insidens tidak diketahui): *Toxic epidermal necrolysis*, sindrom okuler mukokutaneus dapat timbul. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

3) Kejang (insidens tidak diketahui): Kejang dapat terjadi. Pantau secara hati-hati selama pengobatan

dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

4) Pemanjangan QT atau takikardia ventrikel (termasuk *Torsades de pointes*) (insidens tidak diketahui): Pemanjangan QT atau takikardia ventrikel (termasuk *Torsades de pointes*) dapat muncul. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

5) Gagal ginjal akut (insidens tidak diketahui), nefritis interstisial (insidens tidak diketahui): Gagal ginjal akut atau nefritis interstisial dapat terjadi. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

6) Hepatitis fulminan (insidens tidak diketahui), gangguan fungsi hati (<0,1%), ikterus (insidens tidak diketahui): Hepatitis fulminan, gangguan fungsi hati, penyakit kuning (gejala awal: mual / muntah, anoreksia, malaise, pruritus, dll) mungkin terjadi. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

7) Agranulositosis (insidens tidak diketahui), pansitopenia (insidens tidak diketahui), trombositopenia (insidens tidak diketahui), anemia hemolitik (insidens tidak diketahui): Agranulositosis (gejala awal: demam, faringodinia, malaise, dll.), pansitopenia, trombositopenia, atau anemia hemolitik dengan hemoglobinuria dapat terjadi. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

8) Pneumonia interstisial (0,2%), pneumonia eosinofilik (insidens tidak diketahui): Pneumonia interstisial atau pneumonia eosinofilik disertai dengan demam, batuk, sesak napas, kelainan pada radiogram dada dan eosinofilia dapat terjadi. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

9) Kolitis berat dengan feses disertai darah, seperti kolitis pseudomembranosa (insidens tidak diketahui): Kolitis berat dengan feses disertai darah, seperti kolitis pseudomembranosa dapat terjadi. Jika gejala seperti nyeri perut dan diare sering timbul, obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

10) Rhabdomyolisis (insidens tidak diketahui): Rhabdomyolisis ditandai oleh mialgia, lemah, peningkatan CK (CPK) dan peningkatan mioglobin plasma dan urin, dan disertai dengan eksaserbasi akut fungsi ginjal dapat terjadi. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

11) Hipoglikemia (insidens tidak diketahui): Hipoglikemia, dan terkadang koma hipoglikemik, telah dilaporkan pada pasien yang mendapat *levofloxacin*. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat. Hipoglikemia mungkin cenderung terjadi pada pasien dengan diabetes melitus (terutama yang menerima *sulfonylurea* atau insulin), pasien dengan gangguan fungsi ginjal, dan pasien lanjut usia .

12) Gangguan tendon seperti tendinitis Achilles dan ruptur tendon: Gangguan tendon seperti tendinitis Achilles dan ruptur tendon dapat terjadi. Jika terdapat gejala seperti nyeri, edema, dan kemerahan di sekitar tendon, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat. Gangguan tendon ini lebih cenderung terjadi pada pasien dengan riwayat transplantasi organ.

13) Gejala psikiatrik seperti kebingungan, delirium dan depresi (insidens tidak diketahui): Gejala kejiwaan seperti kebingungan, *delirium* dan depresi dapat terjadi. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

14) Vaskulitis hipersensitivitas (insidens tidak diketahui): Vaskulitis hipersensitivitas dapat terjadi. Jika terdapat gejala seperti demam, sakit perut, artralgia, purpura dan makulopapula, dan bukti biopsi kulit berupa vaskulitis leukositoklastik, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

15) Eksaserbasi miastenia gravis (insidens tidak diketahui) : Gejala miastenia gravis dapat mengalami eksaserbasi. Pantau secara hati-hati selama pengobatan dan jika ditemukan tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

16) Aneurisma aorta atau diseksi aorta: Aneurisma aorta atau diseksi aorta dapat terjadi. Jika ditemukan kelainan, lakukan terapi yang tepat.

17) Neuropati perifer: Neuropati perifer dapat terjadi. Jika ditemukan gejala seperti mati rasa, kelemahan otot, atau nyeri, pemberian obat ini harus dihentikan dan dilakukan terapi yang tepat.

Efek Samping Lainnya

Efek samping berikut dapat terjadi. Jika terdapat tanda kelainan, pemberian obat ini harus dihentikan dan lakukan terapi yang tepat.

	≥1%	<1%	Tidak diketahui Catatan)*
Hipersensitivitas	-	Gatal, ruam, urtikaria	Fotosensitivitas
Psikoneurologis	-	Pusing, sakit kepala, mati rasa, halusinasi, insomnia	Somnolen, tremor, apatis, gangguan kesadaran, neuropati perifer, gangguan ekstrapiramidal
Saluran kemih	-	Hematuria, protein urin positif, peningkatan kreatinin, peningkatan BUN	Retensi urin, anuria, pollakiuria
Hati	Peningkatan AST (GOT), peningkatan ALT (GPT), peningkatan γ-GTP, fungsi hati abnormal	Peningkatan LDH, peningkatan bilirubin serum, peningkatan ALP	-
Hematologis	Eosinofilia	Neutropenia, leukopenia, trombositopenia, limfopenia, anemia	-
Saluran pencernaan	Diare	Mual, muntah, anoreksia, ketidaknyamanan perut, sakit perut, haus, perut penuh, glositis, sembelit	Dispepsia, gastroenteropati, stomatitis

Sensorik	-	Tinitus	Kelainan penglihatan, ageusia, kelainan pengecapan, anosmia, parosmia
Kardiovaskular	-	-	Palpitasi, hipotensi, takikardia
Reaksi di lokasi injeksi	Eritema pada lokasi injeksi, gatal pada lokasi injeksi, bengkak pada lokasi injeksi, nyeri pada lokasi injeksi	Indurasi pada lokasi injeksi, terasa panas pada lokasi injeksi, flebitis, vaskulitis, ketidaknyamanan pada lokasi injeksi, gangguan kapiler, nyeri pada lokasi injeksi	-
Lainnya	-	Artralgia, malaise, peningkatan CK (CPK), demam, mialgia, artropati, glukosa urin positif	Ketidaknyamanan pada dada, nyeri dada, nyeri ekstremitas, tenggorokan kering, terasa panas, edema, lemah, hiperdrosis, hiperglikemia

Catatan)* Insidens efek samping tidak diketahui karena efek samping ini adalah yang telah dilaporkan pada sediaan yang mengandung bahan aktif yang sama atau telah dilaporkan di luar negeri.

Kejadian efek samping terkait obat pada pasien selama uji klinik fase 2 dan 3 yang dilakukan di Amerika Utara adalah 6,2%. Di antara pasien-pasien yang mendapatkan pengobatan dosis multipel, 3,7 % menghentikan pengobatan *levofloxacin* karena mengalami efek samping.

Pada uji klinik, kejadian-kejadian ini diperkirakan terkait dengan obat pada pasien yang mendapatkan dosis multipel *levofloxacin*; diare 1,2%, mual 1,2%, vaginitis 0,8%, flatulensi 0,5%, gatal 0,5%, ruam 0,3 %, nyeri perut 0,3%, moniliasis genital 0,3%, pusing 0,3%, dispepsia 0,3%, insomnia 0,3%, perubahan rasa pengecapan 0,2%, muntah 0,2%, anoreksia 0,1%, ansietas 0,1%, konstipasi 0,1%, edema 0,1%, kelelahan 0,1%, sakit kepala 0,1%, peningkatan keringat 0,1%, leukorea 0,1%, malaise 0,1%, gugup 0,1%, gangguan tidur 0,1%, tremor 0,1%, urtikaria 0,1%.

Pada uji klinik, laporan efek samping yang paling sering terjadi pada > 3% dari populasi penelitian, tanpa memperhatikan keterkaitan dengan obat, antara lain : mual 6,6%, diare 5,4%, sakit kepala 5,4%, konstipasi 3,1%.

Pada beberapa uji klinik, kejadian-kejadian ini terjadi pada 1 sampai 3% pasien, tanpa memperhatikan keterkaitan dengan obat, antara lain: insomnia 2,9%, pusing 2,5%, muntah 2,1%, nyeri perut 2,0%, dispepsia 2,0%, ruam 1,7%, vaginitis 1,8%, flatulensi 1,6%, gatal 1,6%, nyeri 1,4%, nyeri dada 1,1%, nyeri punggung 1,0%.

Kejadian-kejadian efek samping yang terjadi pada uji klinik berkisar 0,5 sampai kurang dari 1%, tanpa memperhatikan keterkaitan dengan obat, antara lain: agitasi, anoreksia, ansietas, artralgia, mulut kering, sesak napas, edema, kelelahan, demam, gatal pada genital, peningkatan keringat, kegugupan, faringitis, rinitis, penyakit kulit, somnolen, perubahan rasa pengecapan.

Efek samping tambahan yang terjadi pada uji klinik berkisar 0,3 sampai kurang dari 0,5%, tanpa memperhatikan keterkaitan dengan obat, meliputi: gagal jantung, hipertensi, leukorea, infark miokard, mialgia, purpura, tinitus, tremor, urtikaria.

Kejadian-kejadian dengan frekuensi kurang dari 0,3% tanpa memperhatikan keterkaitan dengan obat tetapi dianggap penting secara medis meliputi : koordinasi yang abnormal, mimpi buruk, gangguan fungsi hati, gangguan fungsi trombosit, gangguan fungsi ginjal, gangguan penglihatan, gagal ginjal akut, perburukan diabetes melitus, reaksi agresif, anemia, angina pectoris, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), aritmia, artritis, asma, bradikardi, henti jantung, gangguan serebrovaskuler, kegagalan sirkulasi, koma, bingung, konvulsi (kejang), trombotik koroner, delirium, depresi, diplopia, emboli bekuan darah, ketidakstabilan mental, eritema nodosum, perdarahan saluran cerna, granulositopenia, halusinasi, blok jantung, koma hepatik, hipoglikemia, hipotensi, gangguan konsentrasi, peningkatan *lactate dehydrogenase* (LDH), ikterus, leukositosis, leukopenia, limfadenopati, reaksi manik, defisiensi mental, kelemahan otot, pankreatitis, paralisis, paranoia, hipertensi postural, kolitis pseudomembranosa, *rhabdomyolysis*, gangguan tidur, stupor, sinkop, takikardi, tendinitis, trombositopenia, vertigo, penurunan berat badan, gangguan sel darah putih yang tidak spesifik.

Pada uji-uji klinik menggunakan pengobatan dosis multipel, gangguan optalmologi, termasuk katarak, dan opasitas lentikuler pungkata multipel, telah terdokumentasi pada pasien-pasien yang mengalami pengobatan dengan *quinolone* lainnya. Kaitan antara obat ini dengan kejadian-kejadian tersebut saat ini belum pasti.

Kristaluria dan silinduria telah dilaporkan dengan *quinolone* lainnya. Kelainan laboratorium berikut muncul pada 1,9% dari pasien-pasien yang mendapatkan dosis multipel dari *levofloxacin*. Tidak diketahui apakah kelainan-kelainan ini disebabkan oleh obat ataukah oleh penyakit yang sedang diobati. Kimia darah : penurunan kadar gula darah, penurunan jumlah limfosit.

Efek Samping Pasca-Pemasaran:

Efek samping serius tambahan yang dilaporkan dari pengalaman pemasaran *levofloxacin* di luar USA tanpa memperhatikan keterkaitan dengan obat meliputi : pneumonitis alergik, syok anafilaktik, reaksi anafilaktoid, disfonia, EEG yang abnormal, ensefalopati, eosinofilia, eritema multiforme, anemia hemolitik, gagal fungsi sistem organ multipel, palpitasi, parestesia, *Stevens-Johnson Syndrome*, ruptur tendon, vasodilatasi.

Overdosis :

Levofloxacin menunjukkan potensi toksisitas akut yang rendah. Mencit, tikus, anjing dan monyet menunjukkan tanda-tanda klinis berikut setelah mendapatkan dosis tunggal *levofloxacin* yang tinggi: ataksia, ptosis, penurunan aktivitas lokomotorik, sesak napas, prostrasi, tremor, dan kejang. Dosis yang melebihi 1500 mg / kgBB oral dan 250 mg / kgBB IV menghasilkan mortalitas yang bermakna pada mencit. Jika terjadi overdosis akut, lambung harus dikosongkan. Pasien harus diawasi dan hidrasi yang sesuai dipertahankan. *Levofloxacin* tidak dieliminasi secara efisien oleh hemodialisis atau dialisis peritoneal.

Interaksi Obat :

- Pemberian bersamaan antara obat anti-inflamasi *non-steroid* dengan *quinolone*, termasuk **CRAVIT®**, dapat meningkatkan risiko stimulasi susunan saraf pusat dan kejang konvulsif.
- Obat-obatan antidiabetes : Gangguan glukosa darah, termasuk hiperglikemia dan hipoglikemia. Oleh karena itu, disarankan untuk memantau kadar gula darah secara hati-hati apabila kedua obat ini diberikan bersamaan.
- *Levofloxacin* dapat menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*, dan karena itu, dapat memberikan hasil negatif-palsu pada diagnosis bakteriologis tuberkulosis.
- *Warfarin* : Tidak ada efek *levofloxacin* yang bermakna pada kadar puncak plasma, AUC, dan parameter disposisi lainnya dari *warfarin* R- atau S- yang terdeteksi pada uji klinik yang melibatkan sukarelawan sehat. Begitu juga, tidak ada efek dari *warfarin* terhadap absorpsi dan disposisi *levofloxacin* yang teramati. Tetapi, telah ada laporan-laporan selama masa pasca-pemasaran pada pasien-pasien bahwa *levofloxacin* meningkatkan efek *warfarin*. Pemanjangan waktu protrombin pada saat penggunaan *warfarin* dan *levofloxacin* bersamaan telah dikaitkan dengan episode- episode perdarahan. Waktu protrombin, *International Normalized Ratio* (INR), atau pemeriksaan antikoagulan yang sesuai harus dipantau secara ketat jika *levofloxacin* diberikan secara bersamaan dengan *warfarin*. Pasien-pasien sebaiknya juga dipantau untuk tanda-tanda perdarahan.
- Pemberian bersamaan antara obat yang dapat menyebabkan pemanjangan QT (*delamanid* dll)

dengan *levofloxacin* dapat meningkatkan efek pemanjangan QT. Hati-hati saat obat ini digunakan bersamaan.

- *Theophylline* : Tidak ada efek *levofloxacin* yang bermakna terhadap kadar plasma, AUC, dan parameter disposisi lain untuk *theophylline* yang terdeteksi pada uji klinik pada sukarelawan sehat. Begitu juga, tidak ada efek yang jelas dari *theophylline* terhadap absorpsi dan disposisi *levofloxacin* yang teramati. Tetapi, pemberian bersamaan antara *fluoroquinolone* lain dengan *theophylline* telah menghasilkan pemanjangan waktu paruh eliminasi, peningkatan kadar serum *theophylline*, dan peningkatan risiko efek samping *theophylline* pada populasi pasien. Oleh karena itu, kadar *theophylline* sebaiknya dipantau secara ketat dan penyesuaian dosis yang tepat diberikan jika *levofloxacin* diberikan secara bersamaan. Reaksi-reaksi efek samping, termasuk kejang, dapat terjadi dengan atau tanpa peningkatan kadar *theophylline* serum.

Dosis dan Pemberian :

Dosis :

Karena bioekuivalensi antara sediaan parenteral dengan oral, dosis yang sama dapat digunakan.

CRAVIT® injeksi sebaiknya hanya diberikan melalui infus intravena. Obat ini tidak untuk pemberian secara intramuskuler, intratekal, intraperitoneal, atau subkutan.

HATI-HATI : INFUS INTRAVENA CEPAT ATAU BOLUS HARUS DIHINDARI.

Levofloxacin injeksi sebaiknya diinfuskan secara intravena lambat dalam jangka waktu tidak kurang dari 60 atau 90 menit, tergantung dosis. (Lihat **PERHATIAN**)

Dosis umum **CRAVIT®** injeksi adalah 250 mg atau 500 mg diberikan secara infus lambat selama lebih dari 60 menit setiap 24 jam atau 750 mg yang diberikan secara infus lambat selama lebih dari 90 menit setiap 24 jam, sesuai indikasi infeksi dan tampak pada bagan dosis berikut. Rekomendasi ini berlaku untuk pasien-pasien dengan fungsi ginjal yang normal (yaitu, bersihan kreatinin > 80 mL / menit). Untuk pasien-pasien dengan gangguan fungsi ginjal lihat bagan dosis pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Pasien dengan fungsi ginjal yang normal

Infeksi ¹	Unit Dosis	Frekuensi	Durasi ²	Dosis Harian
Pneumonia komunitas	500 mg 750 mg ³	Setiap 24 jam Setiap 24 jam	7-14 hari 5 hari	500 mg 750 mg
Pneumonia nosokomial	750 mg	Setiap 24 jam	7-14 hari	750 mg
Sinusitis bakterial akut	500 mg 750 mg	Setiap 24 jam Setiap 24 jam	7-14 hari 5 hari	500 mg 750 mg
Eksaserbasi bakterial akut dari bronkitis kronik	500 mg 750 mg	Setiap 24 jam Setiap 24 jam	7 hari 3-5 hari	500 mg 750 mg
Prostatitis bakterial kronik	500 mg	Setiap 24 jam	28 hari	500 mg
SSSI dengan komplikasi UTI dengan komplikasi Pielonefritis akut	250 mg – 750 mg sekali sehari bergantung pada tipe dan keparahan patogen yang diperkirakan, biasanya selama 7 – 14 hari bergantung pada keparahan penyakit.			

¹ **INFEKSI KARENA PATOGEN TERTENTU** (Lihat **INDIKASI DAN PENGGUNAAN**)

² Terapi sekuensial (intravena ke oral) dapat diberikan sesuai kebijakan dokter.

³ Efikasi regimen alternatif ini telah terbukti efektif untuk infeksi yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* (tidak termasuk MDRSP), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* dan *Chlamydia pneumoniae*.

Secara umum, memungkinkan peralihan terapi dari rute intravena ke rute per oral setelah beberapa hari, disesuaikan dengan kondisi pasien.

Pasien lanjut usia dan pasien dengan gangguan fungsi hati (tetapi fungsi ginjal normal) sebaiknya mendapatkan dosis yang sama dengan orang dewasa normal..

Pasien dengan gangguan fungsi ginjal (bersihan kreatinin ≤ 50 mL/menit) :

Bersihan kreatinin	Regimen dosis	
> 50 mL/menit	1 x 250 mg/24 jam (tanpa penyesuaian dosis)	1 x 500 mg/24 jam (tanpa penyesuaian dosis)
50 - 20 mL/menit	dosis awal : 250 mg lalu : 125 mg/24 jam	dosis awal : 500 mg lalu : 250 mg/24 jam
19 - 10 mL/menit	dosis awal : 250 lalu : 125 mg/48 jam	dosis awal : 500 mg lalu : 125 mg/24 jam
< 10 mL/menit (termasuk hemodialisis dan CAPD) ¹	dosis awal : 250 mg lalu : 125 mg/48 jam	dosis awal : 500 mg lalu : 125 mg/24 jam

¹ Tidak ada dosis tambahan yang diperlukan setelah hemodialisis atau *continuous ambulatory peritoneal dialysis* (CAPD).

Cara Pemberian :

- **CRAVIT®** IV sebaiknya tidak dicampur dengan *heparin* atau larutan basa (contoh, *sodium hydrogen carbonate*).
- **CRAVIT®** IV siap digunakan, sebaiknya hanya diberikan melalui infus intravena lambat. Waktu infus untuk 500 mg (100 mL) dan 750 mg (150 mL) sebaiknya masing-masing tidak kurang dari 60 menit (1 jam) dan 90 menit (1,5 jam). Perlindungan dari cahaya tidak diperlukan selama masa infus. Sekali vial telah dibuka (*stopper* karet tertembus) larutan sebaiknya digunakan dengan segera (dalam waktu 3 jam) untuk mencegah kontaminasi bakterial.
- **CRAVIT®** IV sebaiknya diberikan tunggal kecuali kompatibilitas dengan cairan infus lain telah terbukti.

Larutan infus yang kompatibel adalah sebagai berikut:

- Larutan natrium klorida 0,9 %.
- *Dextrose* 5 %.
- *Dextrose* 2,5 % dalam larutan ringer.
- Larutan kombinasi untuk nutrisi parenteral (asam amino, karbohidrat, elektrolit).

Kemasan :

Flexy bag 750 mg / 150 mL : 1 *flexy bag*

No. Reg. DKL0111632749A2

Flexy bag 500 mg / 100 mL : 1 *flexy bag*

No. Reg. DKL0111632749A2

Penyimpanan :

Simpan di bawah suhu 30°C. Lindungi dari cahaya. Simpan dalam ruang tertutup

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh :

PT Finusolprima Farma International, Bekasi – Indonesia

Untuk:

PT KALBE FARMA Tbk., Bekasi – Indonesia

Di bawah lisensi dari:

Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo – Japan

CRAVIT®

Levofloxacin

WARNING: SERIOUS ADVERSE REACTIONS INCLUDING TENDINITIS, TENDON RUPTURE, PERIPHERAL NEUROPATHY, CENTRAL NERVOUS SYSTEM EFFECTS AND EXACERBATION OF MYASTHENIA GRAVIS

Fluoroquinolones, including CRAVIT®, have been associated with disabling and potentially irreversible serious adverse reactions that have occurred together [see Warnings and Precautions], including:

- Tendinitis and tendon rupture (such as Achilles tendinitis and tendon rupture may occur) [see Warnings and Precautions]
- Peripheral neuropathy [see Warnings and Precautions]
- Central nervous system effects [see Warnings and Precautions]

Discontinue CRAVIT® immediately and avoid the use of fluoroquinolones, including CRAVIT®, in patients who experience any of these serious adverse reactions [see Warnings and Precautions].

Fluoroquinolones, including CRAVIT®, may exacerbate muscle weakness in patients with myasthenia gravis. Avoid CRAVIT® in patients with a known history of myasthenia gravis [see Warnings and Precautions].

Composition :

Each mL of infusion contains :

Levofloxacin hemihydrate equivalent levofloxacin anhydrate..... 5 mg

Excipients :

Sodium chloride, Hydrochloric acid, Sodium hydroxide, Water for injection

Product Description :

CRAVIT 750 mg / 150 mL

Clear, non viscous, greenish yellow solution, free from fiber particle, glass particle, black particle, and any particles in flexibag

CRAVIT 500 mg / 100 mL

Clear, non viscous, greenish yellow solution, free from fiber particle, glass particle, and any particles in flexibag

Pharmacology :

Levofloxacin is the optical S-(-) isomer of ofloxacin. It has a wide-spectrum antibacterial effect. Levofloxacin is active against Gram-positive and Gram-negative bacteria including anaerobes. Moreover, levofloxacin has shown antibacterial activity against *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. Levofloxacin is often bactericidal at concentrations equal to or slightly greater than minimum inhibitory concentration.

The main mechanism of action of levofloxacin is through the inhibition of DNA gyrase, a type II topoisomerase. It is resulting in inhibition of bacterial DNA replication and transcription.

Levofloxacin is rapidly and essentially completely absorbed after oral administration. Peak plasma concentrations are usually attained one to two hours after oral dosing. The absolute bioavailability of a 500 mg oral dose of levofloxacin is approximately 99 %. Food has little effect on the absorption of levofloxacin. The peak and trough plasma concentration attained following multiple once-daily oral 500 mg regimens were approximately 5.7 and 0.5 µg/mL, respectively. The peak and trough concentration attained following multiple once-daily IV 500 mg regimens were approximately 6.4 and 0.6 µg/mL, respectively, after the 750 mg doses were 12.1 and 1.3 µg/mL, respectively.

Levofloxacin is widely distributed throughout the body in high concentration. Levofloxacin also penetrates well into lung tissue. Lung tissue concentrations were generally 2 to 5 fold higher than plasma concentrations and ranged from approximately 2.4 to 11.3 µg/g over a 24 hour period after a single 500 mg oral dose.

Levofloxacin penetrates rapidly into bronchial mucosa and epithelial lung fluid (ELF) with maximum concentration in bronchial mucosa and epithelial lining fluid after 500 mg per oral were 8.3 µg/g and 10.8 µg/mL, respectively. These were reached approximately one hour after administration.

Levofloxacin is metabolised to a very small extent, the metabolites being desmethyl- levofloxacin and levofloxacin N-oxide. These metabolites account for < 5 % of the dose excreted to urine.

Following oral and intravenous administration of levofloxacin, it is eliminated relatively slowly from the plasma ($t_{1/2}$ = 6-8 hours). Excretion is primarily by the renal route (> 85 % of the administered dose). Clearance of levofloxacin is reduced and plasma elimination half-life is prolonged in patients with impaired renal function (creatinine clearance ≤ 80 mL/min), requiring dosage adjustment in such patients to avoid accumulation.

The majority of the drug is not metabolized in the body. About 85% of the administered dose is excreted in urine as an unchanged form.

Indications :

CRAVIT® is indicated for the treatment of adults (≥ 18 years of age) with mild, moderate, and severe infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms in the conditions listed below.

CRAVIT® injection is indicated when intravenous administration offers a route of administration advantageous to the patient (e.g., patient cannot tolerate an oral dosage form). Please see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** for specific recommendations.

Acute bacterial sinusitis due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*.

Acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis due to *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, or *Moraxella catarrhalis*.

Nosocomial pneumonia due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, or *Streptococcus pneumoniae*. Adjunctive therapy should be used as clinically indicated. Where *Pseudomonas aeruginosa* is a documented or presumptive pathogen, combination therapy with an anti-pseudomonal β-lactam is recommended.

Community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (including multi-drug-resistant strains [MDRSP])*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, or *Mycoplasma pneumoniae*.

* MDRSP (Multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae*) isolates are strains resistant to two or more of the following antibiotics: penicillin (MIC ≥ 2 µg/mL), 2nd generation cephalosporins, e.g., cefuroxime, macrolides, tetracyclines and trimethoprim/ sulfamethoxazole.

Chronic bacterial prostatitis due to *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, or *Staphylococcus epidermidis*.

Complicated skin and skin structure infections

Complicated urinary tract infections

Acute pyelonephritis

Contraindications :

CRAVIT® must not be used :

- In patients hypersensitive to levofloxacin, quinolone antimicrobial agents or any other components of this product.
- In patients with epilepsy.
- In patients with history of tendon disorder related to fluoroquinolone administration.
- Children or growing adolescent
- During pregnancy
- In breast feeding women

Warnings and Precautions :

WARNINGS :

- The safety and efficacy of **CRAVIT®** in children, adolescents (under the age of 18 years), pregnant women, and nursing women has not been established (see contraindication).
- In immature rats and dogs, the oral and intravenous administration of levofloxacin increased the incidence and severity of osteochondrosis. Other *fluoroquinolones* also produce similar erosions in the weight bearing joints and other signs of arthropathy in immature animals of various species.
- Convulsions and toxic psychoses have been reported in patients receiving quinolones, including levofloxacin. Quinolones may also cause increased intracranial pressure and central nervous system stimulation which may lead to tremors, restlessness, anxiety, light-headedness, confusion, hallucinations, paranoia, depression, nightmares, insomnia, and rarely, suicidal thoughts or acts. These reactions may occur following the first dose. If these reactions occur in patients receiving levofloxacin, the drug should be discontinued and appropriate measures instituted. As with other quinolones, levofloxacin should be used with caution in patients with a known or suspected CNS disorder that may predispose to seizure threshold (e.g. severe cerebral arteriosclerosis, epilepsy) or in the presence of other risk factors that may predispose to seizures or lower the seizure threshold (e.g. certain drug therapy, renal dysfunction).
- Serious and occasionally fatal hypersensitivity and/or anaphylactic reactions have been reported in patients receiving therapy with quinolones. These reactions often occur following the first dose. Some reactions have been accompanied by cardiovascular collapse, hypotension/shock, seizure, loss of consciousness, tingling, angioedema (including tongue, laryngeal, throat, or facial edema/swelling), airway obstruction (including bronchospasm, shortness of breath, and acute respiratory distress), dyspnea, urticaria, itching, and other serious skin reactions. Levofloxacin should be discontinued immediately at the first appearance of a skin rash or any other sign of hypersensitivity. Serious acute hypersensitivity reactions may require treatment with epinephrine and other resuscitative measures, including oxygen, intravenous fluids, antihistamines, corticosteroids, pressor amines, and airway management, as clinically indicated.
- Serious and sometimes fatal events, some due to hypersensitivity, and some due to uncertain etiology, have been reported rarely in patients receiving therapy with quinolones. These events may be severe and generally occur following the administration of multiple doses. Clinical manifestations may include one or more of the following : fever, rash or severe dermatologic reactions (e.g. toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson's Syndrome); vasculitis; arthralgia; myalgia; serum sickness; allergic pneumonitis; interstitial nephritis; acute renal insufficiency or failure; hepatitis; jaundice; acute hepatic necrosis or failure; anemia including hemolytic and aplastic; thrombocytopenia, including thrombotic thrombocytopenic purpura; leukopenia; agranulocytosis; pancytopenia; and/or other hematologic abnormalities. The drug should be discontinued immediately at the first appearance of a skin rash or any other sign of hypersensitivity and supportive measures instituted.
- Pseudomembranous colitis has been reported with nearly all antibacterial agents, including levofloxacin, and may range in severity from mild to life threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhea subsequent to the administration of any antibacterial agent.
- Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *Clostridia*. Studies indicate that a toxin produced by *Clostridium difficile* is one primary cause of "antibiotic-associated colitis".
- After the diagnosis of pseudomembranous colitis has been established, therapeutic measures should be initiated. Mild cases of pseudomembranous colitis usually respond to drug discontinuation alone. In moderate to severe cases, consideration should be given to management with fluids and electrolytes, protein supplementation, and treatment with an antibacterial drug clinically effective against *Clostridium difficile* colitis.
- Ruptures of the shoulder, hand and achilles tendons that required surgical repair or resulted in prolonged disability have been reported in patients receiving quinolones. Levofloxacin should be discontinued if the patient experiences pain, inflammation, or rupture of a tendon. Patients should rest and refrain from exercise until the diagnosis of tendinitis or tendon rupture has been confidently excluded. Tendon rupture can occur during or after therapy with quinolones, including levofloxacin.

PRECAUTIONS :

- Although levofloxacin is more soluble than other quinolones, adequate hydration of patients receiving levofloxacin should be maintained to prevent the formation of a highly concentrated urine.
- Administered levofloxacin with caution in the presence of renal insufficiency. Careful clinical observation and appropriate laboratory studies should be performed prior to and during therapy since elimination of levofloxacin may be reduced. In patients with impaired renal function (creatinine clearance ≤ 80 mL/min), adjustment of the dosage regimen is necessary to avoid the accumulation of levofloxacin due to decreased clearance.
- Moderate to severe phototoxicity reactions have been observed in patients exposed to direct sunlight while receiving drugs in this class. Excessive exposure of sunlight should be avoided. However in clinical trials with levofloxacin, phototoxicity has been observed in less than 0.1 % of patients. Therapy should be discontinued if phototoxicity (e.g. skin eruption) occurs.
- As with other quinolones, levofloxacin should be used with caution in any patient with a known or suspected CNS disorder that may predispose to seizures or lower the seizure threshold (e.g. severe cerebral arteriosclerosis, epilepsy) or in the presence of other risk factors that may predispose to seizures or lower the seizure threshold (e.g. certain drug therapy, renal dysfunction).
- Administer levofloxacin with caution in patients with serious cardiac disorders (e.g., arrhythmia, ischemic heart disease) [QT prolonged may occur], myasthenia gravis [Symptoms may be exacerbated], and elderly.
- Administer levofloxacin with caution in patients complicated with aortic aneurysm or aortic dissection, or patients who have a previous history, a family history or risk factors (Marfan's syndrome, etc.) of aortic aneurysm or aortic dissection
- Aortic aneurysm or aortic dissection may occur. Patients should be carefully monitored and instructed to seek medical attention immediately if they experience symptoms such as pain in the abdomen, chest, or back. Imaging assessment should be considered if necessary, for patients complicated with aortic aneurysm or aortic dissection, or patients who have a previous history, a family history, or risk factors of aortic aneurysm or aortic dissection.
- As with other quinolones, disturbances of blood glucose, including symptomatic hyper- and hypoglycaemia, have been reported, usually in diabetic patients receiving concomitant treatment with an oral hypoglycaemic agent (e.g. glyburide/glibenclamide) or with insulin. In these patients, careful monitoring of blood glucose is recommended. If a hypoglycaemic reaction occurs in a patient being treated with levofloxacin, levofloxacin should be discontinued immediately and appropriate therapy should be initiated immediately.
- As with any potent antimicrobial drug, periodic assessment of organ system functions, including renal, hepatic and hematopoietic, is advisable during therapy.
- Tendinitis and Tendon Rupture

Fluoroquinolones, including **CRAVIT®**, have been associated with an increased risk of tendinitis and tendon rupture in all ages. This adverse reaction most frequently involves the Achilles tendon and has also been reported with the rotator cuff (the shoulder), the hand, the biceps, the thumb, and other tendon sites. Tendinitis or tendon rupture can occur within hours or days of starting **CRAVIT®** or as long as several months after completion of fluoroquinolone therapy. Tendinitis and tendon rupture can occur bilaterally. The risk of developing fluoroquinolone-associated tendinitis and tendon rupture is increased in patients over 60 years of age, in those taking corticosteroid drugs, and in patients with kidney, heart or lung transplants. Other factors that may independently increase the risk of tendon rupture include strenuous physical activity, renal failure, and previous tendon disorders such as rheumatoid arthritis. Tendinitis and tendon rupture have been reported in patients taking fluoroquinolones who do not have the above risk factors. Discontinue **CRAVIT®** immediately if the patient experiences pain, swelling, inflammation or rupture of a tendon. Patients should be advised to rest at the first sign of tendinitis or tendon rupture, and to contact their healthcare provider regarding changing to a non-quinolone antimicrobial drug. Avoid **CRAVIT®** in patients who have a history of tendon disorders or tendon rupture.

- Peripheral Neuropathy

Fluoroquinolones, including **CRAVIT®**, have been associated with an increased risk of peripheral neuropathy. Cases of sensory or sensorimotor axonal polyneuropathy affecting small and/or large axons resulting in paresthesias, hypoesthesias, dysesthesias and weakness have been reported in patients receiving fluoroquinolones, including **CRAVIT®**. Symptoms may occur soon after initiation of **CRAVIT®** and may be irreversible in some patients.

Discontinue **CRAVIT®** immediately if the patient experiences symptoms of neuropathy including pain, burning, tingling, numbness, and/or weakness or other alterations of sensation including light touch, pain, temperature, position sense, and vibratory sensation. Avoid fluoroquinolones, including **CRAVIT®**, in patients who have previously experienced peripheral neuropathy.

Information for patients :

Patients should be advised :

- To drink fluid liberally.
- That antacids containing magnesium, or aluminium, as well as sucralfate, metal cations such as iron, and multi-vitamin preparations with zinc should be taken at least two hours before or two hours after levofloxacin administration.
- That levofloxacin can be taken without regard to meals.
- That levofloxacin may cause neurologic adverse effects (e.g. dizziness, light-headedness) and that patients should know how they react to levofloxacin before they operate automobile or machinery or engage in other activities requiring mental alertness and coordination.
- To discontinue treatment and inform their physician if they experience pain, inflammation, or rupture of a tendon, and to rest and refrain from exercise until the diagnosis of tendinitis or tendon rupture has been confidently excluded.
- That levofloxacin may be associated with hypersensitivity reactions, even following the first dose, and to discontinue the drug at the first sign of a skin rash, hives or other skin reactions, a rapid heartbeat, difficulty in swallowing or breathing, any swelling suggesting angioedema (e.g. swelling of the lips, tongue, face, tightness of the throat, hoarseness), or other symptoms of an allergic reaction.
- To avoid excessive sunlight or artificial ultraviolet light while receiving levofloxacin and to discontinue therapy if phototoxicity (i.e. skin eruption) occurs.
- That if they are diabetic and are being treated with insulin or an oral hypoglycaemic agent and hypoglycaemic reaction occurs, they should discontinue levofloxacin and consult a physician.

Adverse Reactions :

Clinically Significant Adverse Reactions

- 1) Shock (incidence unknown), anaphylaxis (incidence unknown) : Shock or anaphylaxis (incipient manifestations: erythema, rigors, dyspnea, etc.) may occur. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are observed, administration of this drug should be discontinued and appropriate therapeutic measures be taken.
- 2) Toxic epidermal necrolysis (TEN) (incidence unknown), mucocutaneous ocular syndrome (Stevens-Johnson syndrome) (incidence unknown): Toxic epidermal necrolysis, mucocutaneous ocular syndrome may develop. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken.
- 3) Convulsion (incidence unknown): Convulsion may occur. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures taken.
- 4) QT prolonged (incidence unknown), ventricular tachycardia (including Torsades de pointes) (incidence unknown): QT prolonged or ventricular tachycardia (including Torsades de pointes) may appear. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken.
- 5) Acute renal failure (incidence unknown), interstitial nephritis (incidence unknown): Acute renal failure or interstitial nephritis may occur. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken.
- 6) Fulminant hepatitis (incidence unknown), hepatic function disorder (<0.1%), jaundice (incidence unknown): Fulminant hepatitis, hepatic function disorder, jaundice (initial symptoms: nausea/vomiting,

anorexia, malaise, pruritus, etc.) may occur. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, administration of this drug should be discontinued and appropriate therapeutic measures be taken.

7) Agranulocytosis (incidence unknown), pancytopenia (incidence unknown), thrombocytopenia (incidence unknown), hemolytic anemia (incidence unknown): Agranulocytosis (incipient symptoms: fever, pharyngodynia, malaise, etc.), pancytopenia, thrombocytopenia, or hemolytic anemia with hemoglobinuria may occur. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken.

8) Interstitial pneumonia (0.2%), eosinophilic pneumonia (incidence unknown): Interstitial pneumonia or eosinophilic pneumonia accompanied with fever, cough, dyspnea, abnormality on chest radiograms and eosinophilia may occur. If any such symptoms are observed, administration of this drug should be discontinued and appropriate therapeutic measures be taken.

9) Serious colitis with bloody stool, such as pseudomembranous colitis (incidence unknown): Serious colitis with bloody stool, such as pseudomembranous colitis may occur. If such symptoms as abdominal pain and frequent diarrhea are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken.

10) Rhabdomyolysis (incidence unknown): Rhabdomyolysis characterized by myalgia, weakness, elevated CK (CPK) and increased plasma and urinary myoglobin, and accompanied with acute exacerbation of renal function may occur. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken.

11) Hypoglycemia (incidence unknown): Hypoglycemia, and sometimes hypoglycaemic coma, have been reported in patients receiving levofloxacin. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken. Hypoglycaemia may be prone to develop in patients with diabetes mellitus (especially, those receiving sulfonylureas or insulin preparations), patients with impaired renal function and elderly patients.

12) Tendon disorders such as Achilles tendinitis and tendon rupture: Tendon disorders such as Achilles tendinitis and tendon rupture may occur. If symptoms such as pain, edema, and redness around the tendon are observed, administration of this drug should be discontinued and appropriate measures should be taken. These tendon disorders are more likely to occur in patients with a history of organ transplant.

13) Psychiatric symptoms such as confusion, delirium and depression (incidence unknown): Psychiatric symptoms such as confusion, delirium and depression may occur. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken.

14) Hypersensitivity vasculitis (incidence unknown): Hypersensitivity vasculitis may occur. If symptoms such as fever, abdominal pain, arthralgia, purpura and maculopapules, and skin biopsy evidence of leukocytoclastic vasculitis are observed, administration of this drug should be discontinued and appropriate therapeutic measures be taken.

15) Exacerbation of myasthenia gravis (incidence unknown): Symptoms of myasthenia gravis may be exacerbated. Be carefully observed during treatment and if any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken.

16) Aortic aneurysm or aortic dissection: Aortic aneurysm or aortic dissection may occur. If any abnormalities are observed, appropriate measures should be taken.

17) Peripheral neuropathy: Peripheral neuropathy may occur. If symptoms such as numbness, muscle weakness, or pain are observed, administration of this drug should be discontinued and appropriate measures should be taken.

Other adverse reactions

The following adverse reactions may occur. If any signs of abnormality are noted, this drug should be discontinued and appropriate measures be taken.

	≥1%	<1%	Unknown (note)*
Hypersensitivity	-	Pruritus, rash, urticaria	Photosensitivity
Psychoneurologic	-	Dizziness, headache, numbness, hallucination, insomnia	Somnolence, tremor, apathy, disturbance of consciousness, peripheral neuropathy, extrapyramidal disorder
Urinary	-	Hematuria, positive urinary protein, increased creatinine, increased BUN	Urinary retention, anuria, pollakiuria
Hepatic	Increased AST(GOT), increased ALT(GPT), increased γ-GTP, abnormal hepatic function	Increased LDH, increased serum bilirubin, increased ALP	-
Hematologic	Eosinophilia	Neutropenia, leucopenia, thrombocytopenia, lymphopenia, anemia	-
Gastrointestinal	Diarrhea	Nausea, vomiting, anorexia, abdominal discomfort, abdominal pain, thirst, abdominal fullness, glossitis, constipation	Dyspepsia, gastroenteropathy, stomatitis
Sensory	-	Tinnitus	Abnormal vision, ageusia, taste abnormality, anosmia, parosmia
Cardiovascular	-	-	Palpitation, hypotension, tachycardia
Injection site	Injection	Injection site	-

reaction	site erythema, injection site itching, injection site swelling, injection site pain	induration, feeling hot at the injection site, phlebitis, vasculitis, injection site discomfort, capillary disorder, puncture site pain	
Others	-	Arthralgia, malaise, increased CK (CPK), fever, myalgia, arthropathy, positive urinary glucose	Chest discomfort, chest pain, pain of extremities, dry throat, feeling hot, edema, weakness, hyperhidrosis, hyperglycemia

Note)* The incidence of adverse reactions is unknown as these adverse reactions are those which have been reported with preparation containing the same active ingredients or have been reported overseas.

The incidence of drug-related adverse reaction in patients during phase 2 and 3 clinical trials conducted in North America was 6.2 %. Among patients receiving multiple-dose therapy, 3.7 % discontinued therapy with levofloxacin due to adverse experience.

In clinical trials, the following events were considered likely to be drug-related in patients receiving multiple doses of levofloxacin: diarrhea 1.2%, nausea 1.2%, vaginitis 0.8%, flatulence 0.5%, pruritus 0.5%, rash 0.3%, abdominal pain 0.3%, genital moniliasis 0.3%, dizziness 0.3%, dyspepsia 0.3%, insomnia 0.3%, taste perversion 0.2%, vomiting 0.2 %, anorexia 0.1%, anxiety 0.1%, constipation 0.1%, edema 0.1%, fatigue 0.1%, headache 0.1%, increased sweating 0.1%, leukorrhea 0.1%, malaise 0.1%, nervousness 0.1%, sleep disorder 0.1%, tremor 0.1%, urticaria 0.1%.

In clinical trials, the most frequently reported adverse events occurring in > 3% of the study population regardless of drug relationship, were : nausea 6.6%, diarrhea 5.4%, headache 5.4 %, constipation 3.1%. In clinical trials, the following events occurred in 1 to 3% of patients, regardless of drug relationship: insomnia 2.9%, dizziness 2.5%, vomiting 2.1%, abdominal pain 2.0%, dyspepsia 2.0%, rash 1.7%, vaginitis 1.8%, flatulence 1.6%, pruritus 1.6%, pain 1.4 %, chest pain 1.1%, back pain 1.0%.

The following adverse events occurred in clinical trials at a rate of 0.5 to less than 1% regardless of drug relationship: agitation, anorexia, anxiety, arthralgia, dry mouth, dyspnea, edema, fatigue, fever, genital pruritus, increased sweating, nervousness, pharyngitis, rhinitis, skin disorder, somnolence, taste perversion.

Additional adverse events occurring in clinical trials at a rate of 0.3 to less than 0.5% regardless of drug relationship include: cardiac failure, hypertension, leukorrhea, myocardial infarction, myalgia, purpura, tinnitus, tremor, urticaria.

Events occurring at a frequency lower than 0.3% regardless of drug relationship but considered medically important include: abnormal coordination, abnormal dreaming, abnormal hepatic function, abnormal platelets, abnormal renal function, abnormal vision, acute renal failure, aggravated diabetes mellitus, aggressive reaction, anemia, angina pectoris, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), arrhythmia, arthritis, asthma, bradycardia, cardiac arrest, cerebrovascular disorder, circulatory failure, coma, confusion, convulsions (seizures), coronary thrombosis, delirium, depression, diplopia, embolism-blood clot, emotional lability, erythema nodosum, gastrointestinal hemorrhage, granulocytopenia, hallucination, heart block, hepatic coma, hypoglycemia, hypotension, impaired concentration, increased Lactate Dehydrogenase (LDH), jaundice, leukocytosis, leukopenia,

lymphadenopathy, manic reaction, mental deficiency, muscle weakness, pancreatitis, paralysis, paranoia, postural hypertension, pseudomembranous colitis, rhabdomyolysis, sleep disorder, stupor, syncope, tachycardia, tendinitis, thrombocytopenia, vertigo, weight decrease, White Blood Cell (WBC) abnormal not otherwise specified.

In clinical trials using multiple-dose therapy, ophthalmologic abnormalities, including cataracts and multiple punctate lenticular opacities, have been noted in patients undergoing treatment with other quinolones. The relationship of the drugs to these events is not presently established.

Crystalluria and cylindruria have been reported with other quinolones. The following laboratory abnormalities appeared in 1.9% of patients receiving multiple doses of levofloxacin. It is not known whether these abnormalities were caused by the drug or the underlying condition being treated.

Blood chemistry: decreased glucose, decreased lymphocytes.

Post-Marketing Adverse Reactions:

Additional serious adverse reported from the marketing experience with levofloxacin outside of the United States regardless of drug relationship include : allergic pneumonitis, anaphylactic shock, anaphylactoid reaction, dysphonia, abnormal EEG, encephalopathy, eosinophilia, erythema multiforme, hemolytic anemia, multi-system organ failure, palpitation, paresthesia, Stevens-Johnson Syndrome, tendon rupture, vasodilation.

Overdosage :

Levofloxacin exhibits a low potential for acute toxicity. Mice, rats, dogs and monkeys exhibited the following clinical signs after receiving a single high dose of levofloxacin: ataxia, ptosis, decreased locomotor activity, dyspnea, prostration, tremors, and convulsions. Doses in excess of 1500 mg/kg orally and 250 mg/kg IV produced significant mortality in rodents. In the event of an acute overdosage, the stomach should be emptied. The patient should be observed and appropriate hydration maintained. Levofloxacin is not efficiently removed by hemodialysis or peritoneal dialysis.

Drug Interactions :

- The concomitant administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug with a quinolone, including **CRAVIT®**, may increase the risk of CNS stimulation and convulsive seizures.
- Anti-diabetic agents : Disturbances of blood glucose, including hyperglycaemia and hypoglycaemia. Therefore, careful monitoring of blood glucose is recommended when these agents are co-administered.
- Levofloxacin may inhibit the growth of *Mycobacterium tuberculosis*, and therefore, may give false-negative results in the bacteriological diagnosis of tuberculosis.
- Warfarin : No significant effect of levofloxacin on the peak plasma concentration, AUC, and other disposition parameters for R- and S- warfarin was detected in a clinical study involving healthy volunteers. Similarly, no apparent effect of warfarin on levofloxacin absorption and disposition was observed. However, there have been reports during the postmarketing experience in patients that levofloxacin enhances the effects of warfarin. Elevations of the prothrombin time in the setting of concurrent warfarin and levofloxacin use have been associated with episodes of bleeding. Prothrombin time, International Normalized Ratio (INR), or the suitable anticoagulation tests should be closely monitored if levofloxacin is administered concomitantly with warfarin. Patient should also be monitored for evidence of bleeding.
- The concomitant administration of drugs known to cause QT prolonged (delamanid etc) with levofloxacin may increase the effect of QT prolonged. Be care when these drugs used concomitantly.
- Theophylline : No significant effect of levofloxacin on the plasma concentrations, AUC, and other disposition parameters for theophylline was detected in a clinical study involving healthy volunteers. Similarly, no apparent effect of theophylline on levofloxacin absorption and disposition was observed. However, concomitant administration of other *fluoroquinolones* with theophylline has resulted in prolonged elimination half-life, elevated serum theophylline levels, and a subsequent increase in the risk of theophylline –related adverse reaction in the patient population. Therefore,

theophylline levels should be closely monitored and appropriate dosage adjustments made when levofloxacin is coadministered. Adverse reactions, including seizures, may occur with or without an elevation in serum theophylline levels.

Dosage and Administration :

Dosage :

Given the bioequivalence of the parenteral and oral forms, the same dosage can be used.

CRAVIT® injection should only be administered by intravenous infusion. It is not for intramuscular, intrathecal, intraperitoneal, or subcutaneous administration.

CAUTION: RAPID OR BOLUS INTRAVENOUS INFUSION MUST BE AVOIDED.

Levofloxacin injection should be infused intravenously slowly over a period of not less than 60 or 90 minutes, depending on the dosage. (See **PRECAUTIONS**)

The usual dose of **CRAVIT®** injection is 250 mg or 500 mg administered by slow infusion over 60 minutes every 24 hours or 750 mg administered by slow infusion over 90 minutes every 24 hours, as indicated by infection and described in the following dosing chart. These recommendations apply to patients with normal renal function (i.e., creatinine clearance > 80 mL/min).

For patients with altered renal function, see the patients with impaired renal function subsection.

Patients with normal renal function

Infection ¹	Unit Dose	Freq.	Duration ²	Daily Dose
Community Acquired Pneumonia	500 mg 750 mg ³	q24h q24h	7-14 days 5 days	500 mg 750 mg
Nosocomial Pneumonia	750 mg	q24h	7-14 days	750 mg
Acute Bacterial Sinusitis	500 mg 750 mg	q24h q24h	7-14 days 5 days	500 mg 750 mg
Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis	500 mg 750 mg	q24h q24h	7 days 3-5 days	500 mg 750 mg
Chronic Bacterial Prostatitis	500 mg	q24h	28 days	500 mg
Complicated SSSI Complicated UTI Acute pyelonephritis	250 mg – 750 mg once daily depends on the type and severity of the presumed causative pathogen, usually for 7-14 days depending on the severity of the disease.			

¹ **DUE TO THE DESIGNATED PATHOGENS** (See **INDICATIONS AND USAGE**.)

² Sequential therapy (intravenous to oral) may be instituted at the discretion of the physician.

³ Efficacy of this alternative regimen has been demonstrated to be effective for infections caused by *Streptococcus pneumoniae* (excluding MDRSP), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*.

It is usually possible to switch from initial intravenous treatment to the oral route after a few days, according to the condition of the patient.

Elderly patients and patients with impaired liver function (but normal kidney function) should receive the same dosage as normal adult.

Patients with impaired renal function (creatinine clearance $\leq$ 50 mL/min) :

Creatinine clearance	Dose regimen	
> 50 mL/min	1 x 250 mg/24 h (no dose adaption)	1 x 500 mg/24 h (no dose adaption)
50 - 20 mL/min	initial dose : 250 mg then : 125 mg/24 h	initial dose : 500 mg then : 250 mg/24 h
19 - 10 mL/min	initial dose : 250 mg then : 125 mg/48 h	initial dose : 500 mg then : 125 mg/24 h
< 10 mL/min (including hemodialysis and CAPD) ¹	initial dose : 250 mg then : 125 mg/48 h	initial dose : 500 mg then : 125 mg/24 h

¹ No additional doses are required after hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

Administration :

- **CRAVIT®** IV should not be mixed with heparin or alkaline solution (e.g. sodium hydrogen carbonate).
- **CRAVIT®** IV is ready for use, and should only be administered by slow intravenous infusion. The infusion time for 500 mg (100 mL) and 750 mg (150 mL) should not be less than 60 minutes (1 hour) and 90 minutes (1.5 hour), respectively. Protection from light is not necessary during infusion time. Once the vial has been opened (rubber stopper perforated) the solution should be used immediately (within 3 hours) in order to prevent any bacterial contamination.
- **CRAVIT®** IV should be administered alone unless compatibility with other infusion fluids has been demonstrated.

Compatible infusion solutions include the following :

- 0.9 % sodium chloride solution, USP.
- 5 % dextrose injection, USP.
- 2.5 % dextrose in ringer solution.
- Combination solution for parenteral nutrition (amino acids, carbohydrates, electrolytes).

Presentation :

Flexy bag 750 mg / 150 mL : 1 flexy bag

Reg. No. DKL0111632749A2

Flexy bag 500 mg / 100 mL : 1 flexy bag

Reg. No. DKL0111632749A2

Storage :

Store below 30°C. Protect from light. Keep in well-closed containers

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

Manufactured by :

PT Finusolprima Farma International, Bekasi – Indonesia

For:

PT KALBE FARMA Tbk., Bekasi – Indonesia

Under license of:

Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo – Japan