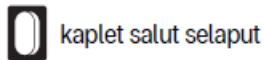


CRAVIT®

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 kaplet salut selaput mengandung:

Levofloxacin hemihydrate setara dengan levofloxacin anhydrate 750 mg

Bahan Tambahan :

Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Hypromellose, Stearic Acid, Magnesium Stearate, Crospovidone, Erythrosine, Sunset Yellow FCF, Coating Agent (Polyvinyl Alcohol, Titanium Dioxide, Talc, Macrogol, Lecithin (Soy)).

Pemerian :

Kaplet *oval shallow convex* berwarna pink, dengan *emboss* inti benzena pada satu sisi dan polos pada sisi lainnya.

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. 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

Posologi dan Pemberian :

Dosis :

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

Dosis umum **CRAVIT®** adalah 250 mg - 750 mg yang diberikan per oral setiap 24 jam, sesuai indikasi berdasarkan infeksi dan dijelaskan dalam bagan dosis.

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. Dosis oral sebaiknya diberikan minimal 2 jam sebelum atau 2 jam setelah antasida yang mengandung magnesium, aluminium, demikian juga dengan *sucralfate*,

kation logam seperti besi, dan preparat multivitamin yang mengandung *zinc* atau *didanosine*, tablet kunyah / *buffered* atau bubuk pediatrik untuk larutan oral.

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 ³	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
Infeksi kulit dan struktur kulit 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 $\leq$ 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 mg 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).

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 kardiovaskular, 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 trombositik; 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 fototoksitas 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*, fototoksitas telah diamati pada kurang dari 0,1% pasien. Pengobatan sebaiknya dihentikan jika fototoksitas (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, bisep, 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.

Interaksi Obat :

- *Levofloxacin* memiliki potensi untuk membentuk zat kimia yang stabil dengan banyak ion logam. Potensi kelas *in-vitro* ini secara berurutan sebagai berikut $Al^{+3} > Cu^{+2} > Zn^{+2} > Mg^{+2} > Ca^{+2}$. Antasida yang mengandung *aluminium* atau *magnesium* dan obat-obatan yang mengandung besi mengurangi absorpsi **CRAVIT®**. Pemberian obat-obatan ini direkomendasikan selama setidaknya 2 jam sebelum atau setelah pemberian **CRAVIT®**.
- 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.

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 (insiden tidak diketahui), anafilaksis (insiden 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) (insiden tidak diketahui), sindrom okuler mukokutaneus (*Stevens-Johnson syndrome*) (insiden 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 (insiden 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*) (insiden 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 (insiden tidak diketahui), nefritis interstisial (insiden 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 (insiden tidak diketahui), gangguan fungsi hati (<0,1%), ikterus (insiden 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 (insiden tidak diketahui), pansitopenia (insiden tidak diketahui), trombositopenia (insiden tidak diketahui), anemia hemolitik (insiden 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 (insiden 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 (insiden 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) Rhabdomiolisis (insiden tidak diketahui): Rhabdomiolisis 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 (insiden 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 dan ruptur tendon *Achilles*: Gangguan tendon seperti tendinitis dan ruptur tendon *Achilles* 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 (insiden 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 (insiden 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 (insiden 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 -	Peningkatan LDH, peningkatan bilirubin serum, peningkatan ALP	

	GTP, fungsi hati abnormal		
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, hiperhidrosis, hiperglikemia

Catatan) insiden 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%, moniliiasis genital 0,3%, pusing 0,3%, dispepsia 0,3%, insomnia 0,3%, perubahan rasa pengecap 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 pengecap.

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 pungtata 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 silindruria 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.

Pelaporan Efek Samping yang Dicurigai

Pelaporan reaksi efek samping yang dicurigai setelah otorisasi produk obat adalah penting. Hal ini memungkinkan pemantauan terus menerus terhadap keseimbangan manfaat/risiko obat.

Tenaga kesehatan diminta untuk melaporkan setiap dugaan efek samping ke:

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan Makanan

Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560

Email: pv-center@pom.go.id

Phone: +62-21-4244691 Ext.1079

Website: <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

Anda dapat juga melaporkan dugaan efek samping tersebut secara langsung dengan mengirim email ke: pharmacovigilance@kalbe.co.id

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.

Kemasan :

CRAVIT® 750 mg : Dus isi 1 strip x 10 kaplet salut selaput

No. Reg. DKL1711645109A1

Penyimpanan :

CRAVIT® 750 mg : Simpan di bawah suhu 30°C, hindari dari suhu dan kelembaban tinggi.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER**Diproduksi oleh :**

PT KALBE FARMA Tbk., Bekasi – Indonesia

Di bawah lisensi dari :

Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo – Japan

Leaflet ini di revisi pada 18 Desember 2024



CRAVIT®

Levofloxacin



film coated caplet

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 film-coated caplet contains:

Levofloxacin hemihydrate equivalent to levofloxacin anhydrate 750 mg

Excipients :

Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Hypromellose, Stearic Acid, Magnesium Stearate, Crospovidone, Erythrosine, Sunset Yellow FCF, Coating Agent (Polyvinyl Alcohol, Titanium Dioxide, Talc, Macrogol, Lecithin (Soy)).

Appearances :

Pink, oval shallow convex caplet, with "benzene core" emboss on one side and plain on the other side.

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 the minimum inhibitory concentration.

The main mechanism of action of levofloxacin is through the inhibition of DNA gyrase, a type II topoisomerase. It results in the 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 concentrations 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 24 hour 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 metabolized to a minimal extent, the metabolites being desmethyl-levofloxacin and levofloxacin N-oxide. These metabolites account for < 5% of the dose excreted into 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. 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

Posology and Administration :

Dosage :

Given the bioequivalence of the parenteral and oral forms, the same dosage can be used. The usual dose of **CRAVIT®** is 250 mg – 750 mg administered orally 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. The oral dose should be administered at least two hours before or two hours after antacids containing magnesium, aluminium, as well as sucralfate, metal cations such as iron, and multivitamin preparations with zinc or didanosine, chewable/buffered tablets or the pediatric powder for oral solution.

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 ³	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 depending 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.

Patients with impaired liver function (but normal kidney function) should receive the same dosage as normal adults.

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

Patients with impaired renal function (creatinine clearance ≤ 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).

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 a history of tendon disorder related to fluoroquinolone administration.
- Children or growing adolescent
- During pregnancy
- In breastfeeding 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-Johnsons 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 of 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) [prolonged QT interval 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 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.

Drug Interactions :

- Levofloxacin has potential to form stable coordination compounds with many metal ions. This *in vitro* chelation potential has the following formation with $Al^{+3} > Cu^{+2} > Zn^{+2} > Mg^{+2} > Ca^{+2}$. Antacids containing aluminium or magnesium and drugs containing iron decrease absorption of **CRAVIT®**. The administration of these drugs is recommended at least 2 hours before or after **CRAVIT®** administration.
- 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. Patients should also be monitored for evidence of bleeding.
- The concomitant administration of drugs known to cause prolonged QT interval (delamanid etc) with levofloxacin may increase the effect of prolonged QT interval. Be careful when these drugs are 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.

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 multivitamin 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) Prolonged QT interval (incidence unknown), ventricular tachycardia (including Torsades de pointes) (incidence unknown): prolonged QT interval 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 maculopapular, 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
Psycho Neurologic		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 reaction	Injection site erythema, injection site itching, injection site swelling, injection site pain	Injection site 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.

Reporting Suspected Adverse Events

Reporting of suspected adverse reactions after authorization of a medicinal product is important. This allows for ongoing monitoring of the benefit/risk balance of the drug.

Healthcare professionals are requested to report any suspected adverse reactions to:
Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan Makanan
Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560
Email: pv-center@pom.go.id
Phone: +62-21-4244691 Ext.1079
Website: <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

You can also report the suspected side effects directly by sending an email to:
pharmacovigilance@kalbe.co.id

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 overdose, the stomach should be emptied. The patient should be observed and appropriate hydration maintained. Levofloxacin is not efficiently removed by hemodialysis or peritoneal dialysis.

Presentation :

CRAVIT® 750 mg : Box of 1 strip x 10 film coated caplet.

Reg. No. DKL1711645109A1

Storage :

CRAVIT® 750 mg : Store below 30°C, protect from heat and high humidity.

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

Manufactured by :

PT KALBE FARMA Tbk., Bekasi – Indonesia

Under license of :

Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo – Japan

This leaflet was revised on 18 December 2024.



PACKAGE LEAFLET: INFORMASI UNTUK PASIEN
Cravit 750 mg kaplet salut selaput
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). Tendon merupakan penghubung otot dengan tulang. Risiko ini semakin meningkat pada pasien dengan usia yang lebih dari 60 tahun, pada pasien pengguna obat *corticosteroid*, dan pada pasien dengan cangkuk ginjal, jantung, atau paru.
- Neuropati perifer.
- Efek sistem saraf pusat.

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].

Bacalah seluruh *leaflet* ini dengan hati-hati sebelum Anda mulai minum obat ini untuk mendapatkan informasi yang penting untuk Anda.

- Simpanlah *leaflet* ini. Anda mungkin perlu membacanya lagi.
- Jika Anda memiliki pertanyaan di luar *leaflet* ini, tanyakan kepada dokter atau apoteker.
- Obat ini hanya diresepkan untuk Anda. Jangan memberikan obat ini untuk diminum oleh orang lain karena dapat memberikan efek yang buruk walaupun orang tersebut memiliki penyakit dengan gejala yang sama dengan Anda.
- Jika Anda mengalami efek samping, konsultasikan kepada dokter atau apoteker. Efek samping yang dimaksud ialah termasuk efek samping lain yang tidak tertulis dalam informasi untuk pasien ini.

Daftar isi *leaflet*:

1. Apa Itu Cravit dan Kegunaan dari Cravit
2. Apa Saja yang Perlu Anda Ketahui Sebelum Minum Cravit
3. Bagaimana Cara Menggunakan Cravit
4. Apa Saja Efek Samping yang Dapat Terjadi Pada Penggunaan Cravit
5. Bagaimana Cara Penyimpanan Cravit
6. Isi Kemasan dan Informasi lainnya

1. Apa Itu Cravit dan Kegunaan dari Cravit

Cravit memiliki kandungan obat yang bernama *levofloxacin*. *Levofloxacin* adalah antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi bakteri pada organ-organ berikut:

- Sinus
- Paru-paru, orang dengan gangguan pernapasan jangka panjang atau Pneumonia
- Kelenjar prostat, digunakan saat anda memiliki infeksi dalam waktu lama
- Kulit dan struktur kulit
- Saluran kemih, termasuk ginjal atau kandung kemih

2. Apa Saja yang Perlu Anda Ketahui Sebelum Minum Cravit

Jangan menggunakan Cravit, serta informasikan kepada dokter Anda jika:

- Anda memiliki riwayat alergi terhadap *levofloxacin*, atau antibiotik golongan *quinolone* lainnya, seperti *moxifloxacin*, *ciprofloxacin*, atau *ofloxacin*, atau terhadap komponen lain obat ini. Gejala dari reaksi alergi dapat berupa: degup/detak jantung cepat, kemerahan pada kulit, sulit menelan atau sulit bernapas, bengkak pada bagian bibir, wajah, tenggorokan atau lidah.
- Anda memiliki riwayat epilepsi.
- Anda memiliki riwayat penyakit tendon seperti radang tendon yang berhubungan dengan pengobatan antibiotik *quinolone*. Tendon merupakan penghubung otot dengan tulang.
- Anda berusia muda (anak-anak atau remaja berumur di bawah 18 tahun).
- Anda sedang hamil, atau dalam usaha untuk hamil, atau menyusui.

Jangan minum obat ini jika salah satu hal di atas terdapat pada diri Anda. Jika Anda tidak yakin, hubungi dokter atau apoteker sebelum minum Cravit.

Peringatan dan Perhatian

Bicarakan kepada dokter atau apoteker sebelum minum Cravit jika:

- Anda berusia 60 tahun atau lebih.
- Anda minum *corticosteroid*, terkadang disebut *steroid*.
- Anda pernah menjalani prosedur cangkok ginjal, jantung, atau paru.
- Jika Anda pernah mengalami kejang.
- Jika Anda memiliki penyakit susunan saraf pusat (contoh: penyempitan pembuluh darah otak, epilepsi).
- Anda memiliki gangguan fungsi ginjal.
- Anda memiliki riwayat gangguan mental.
- Anda menderita diabetes.

Peringatan Lainnya

- Cravit dapat menyebabkan nyeri dan peradangan pada tendon. Risiko ini semakin meningkat pada usia yang lebih tua, biasanya lebih dari 60 tahun, pada pasien pengguna obat *corticosteroid*, dan pada pasien dengan cangkok ginjal, jantung, atau paru. Jika Anda mengalami masalah pada tendon yang ditandai dengan rasa nyeri atau bengkak pada daerah tendon yang bermasalah selama atau setelah menggunakan Cravit, segeralah cari pertolongan medis dan istirahatkan tungkai yang bermasalah. Jangan menggunakan Cravit lebih lanjut kecuali atas petunjuk dokter.
- Jika Anda mulai mengalami diare yang berat, menetap, dan/atau disertai darah selama atau setelah pengobatan dengan Cravit, segera beritahukan kepada dokter. Hal ini mungkin diakibatkan oleh peradangan serius pada usus (kolitis pseudomembranosa), yang terkadang dapat terjadi akibat pengobatan dengan antibiotik. Anda mungkin harus berhenti menggunakan Cravit sehingga dokter Anda dapat memberikan pengobatan lainnya.
- Selama minum Cravit, Anda disarankan untuk menghindari paparan sinar matahari dan tidak menggunakan lampu ultraviolet. Hal ini dikarenakan beberapa pasien dapat menjadi lebih sensitif terhadap cahaya selama minum Cravit dan mengalami reaksi seperti terbakar matahari.
- Jika terjadi infeksi yang berhubungan dengan infeksi bakteri jenis *P. aeruginosa* yang didapat selama perawatan di rumah sakit, disarankan untuk menggunakan pengobatan kombinasi. Jika Anda tidak yakin apakah salah satu hal di atas terjadi pada diri Anda, beritahukan kepada dokter atau apoteker sebelum minum Cravit.

Obat-Obatan Lainnya dan Cravit

Beritahukan kepada dokter atau apoteker jika Anda sedang, atau baru-baru ini atau mungkin akan minum obat-obatan lainnya. Hal ini dikarenakan Cravit dapat mempengaruhi cara kerja obat-obatan lainnya. Beberapa obat juga dapat mempengaruhi cara kerja Cravit.

- *Warfarin* – digunakan untuk mengencerkan darah. Pada penggunaan obat ini, Anda memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami perdarahan. Dokter Anda mungkin akan melakukan tes darah secara rutin untuk memastikan fungsi pembekuan darah Anda untuk menghentikan perdarahan.
- *Theophylline* – digunakan untuk gangguan pernapasan. Penggunaan bersamaan Cravit dapat meningkatkan terjadinya efek samping akibat penggunaan *theophylline*, termasuk efek samping berupa kejang.
- Obat anti-inflamasi *non-steroid* – digunakan untuk mengatasi nyeri dan peradangan. Penggunaan bersamaan dengan Cravit dapat meningkatkan risiko kejang.
- Obat-obatan antidiabetes – menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes. Penggunaan bersamaan dengan Cravit dapat meningkatkan risiko terjadinya peningkatan atau penurunan kadar gula dalam darah.

Jangan meminum Cravit bersamaan dengan obat-obatan berikut. Hal ini dikarenakan hal tersebut dapat mempengaruhi kerja dari Cravit :

Tablet besi (untuk terapi anemia), suplemen yang mengandung seng (*zinc*), antasida yang mengandung aluminium atau magnesium (untuk menetralkan asam lambung), *didanosine*, atau *sucralfate* (untuk mengobati ulkus lambung).

Tes Tuberkulosis

Pengobatan dengan Cravit dapat menyebabkan hasil negatif palsu pada tes laboratorium untuk mencari bakteri penyebab tuberkulosis.

Meminum Cravit Bersamaan dengan Makanan dan Minuman

Meminum Cravit bersamaan dengan makanan hanya sedikit mempengaruhi penyerapan obat tersebut. Disarankan untuk minum air dalam cukup selama minum Cravit.

Kehamilan dan Menyusui

Anda dilarang menggunakan Cravit selama hamil, mencoba hamil, atau sedang menyusui.

Mengoperasikan Mesin atau Kendaraan

Cravit dapat menyebabkan efek samping pada sistem saraf seperti pusing, rasa melayang, rasa berputar (*vertigo*), dan gangguan penglihatan. Beberapa efek samping ini dapat mempengaruhi kemampuan konsentrasi dan reaksi Anda. Jika hal ini terjadi, jangan mengoperasikan mesin atau kendaraan, atau aktivitas lain yang memerlukan konsentrasi tingkat tinggi.

3. Bagaimana Cara Menggunakan Cravit

Selalu minum Cravit sesuai dengan anjuran dokter. Tanyakan kembali kepada dokter atau apoteker jika Anda tidak yakin.

Cara Minum Obat Ini

- Minum obat ini lewat mulut.
- Telan seluruh dengan air putih.
- Cravit dapat diminum selama makan atau waktu antara makan.

Lindungi Kulit Anda dari Paparan Sinar Matahari

Hindari paparan langsung sinar matahari selama minum obat ini. Hal ini dikarenakan menggunakan obat ini dapat menyebabkan kulit Anda menjadi lebih sensitif terhadap paparan sinar matahari, serta dapat timbul reaksi fototoksitas (pengelupasan kulit). Anda dapat melakukan pencegahan sebagai berikut untuk menghindarinya:

- Gunakan tabir surya.
- Selalu gunakan topi dan pakaian yang menutupi tangan dan tungkai bawah.
- Hindari berjemur di bawah sinar matahari.

Jika Anda minum tablet besi, suplemen zinc, antasida, didanosine atau sucralfate

Jangan minum obat-obatan ini bersamaan dengan Cravit. Minumlah obat-obatan di atas paling cepat 2 jam sebelum atau setelah minum Cravit.

Berapa Dosis yang Perlu Anda Minum

- Dokter Anda akan memutuskan berapa Dosis Cravit yang harus Anda minum.
- Dosis yang diberikan bergantung pada jenis infeksi yang Anda derita dan daerah tubuh Anda yang terkena infeksi.
- Durasi terapi tergantung kepada seberapa serius infeksi yang Anda derita.
- Jika Anda merasa mengalami efek samping akibat penggunaan Cravit yang lemah maupun kuat, jangan mengganti dosis Cravit dan segera tanyakan kepada dokter.

Dosis**Pneumonia Komunitas**

- Satu kaplet Cravit 500 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari atau
- Satu kaplet Cravit 750 mg, satu kali per hari selama 5 hari

Pneumonia Nosokomial (yang Didapat di Rumah Sakit)

- Satu kaplet Cravit 750 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari

Infeksi Sinus Bakteri Akut

- Satu kaplet Cravit 500 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari atau
- Satu kaplet Cravit 750 mg, satu kali per hari selama 5 hari

Eksaserbasi (Perburukan Pernapasan) Bakterial Akut dari Bronkitis Kronik

- Satu kaplet Cravit 500 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari atau
- Satu kaplet Cravit 750 mg, satu kali per hari selama 5 hari

Infeksi Kelenjar Prostat

- Satu kaplet Cravit 500 mg, satu kali per hari selama 28 hari

Infeksi Kulit dan Struktur Kulit

- Satu kaplet Cravit 250 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari atau
- Satu kaplet Cravit 500 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari atau
- Satu kaplet Cravit 750 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari tergantung tipe bakteri dan keparahan penyakit

Infeksi Saluran Kemih, Termasuk Ginjal atau Kandung Kemih

- Satu kaplet Cravit 250 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari atau
- Satu kaplet Cravit 500 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari atau
- Satu kaplet Cravit 750 mg, satu kali per hari selama 7-14 hari tergantung tipe bakteri dan keparahan penyakit

Orang Lanjut Usia

Dokter Anda mungkin perlu memberikan Anda dosis yang lebih rendah.

Anak-Anak dan Remaja

Obat ini tidak boleh diberikan kepada anak-anak dan remaja berusia di bawah 18 tahun.

Bagaimana jika Anda meminum Cravit melebihi dosis anjuran dokter?

Jika Anda secara tidak sengaja meminum Cravit melebihi dosis anjuran dokter, segera beritahukan kepada dokter. Bawa bungkus obat ini bersama dengan Anda agar dokter mengetahui obat apa yang Anda minum. Beberapa efek samping berikut dapat terjadi: kejang, penurunan kesadaran, tubuh gemetar, mual, muntah, dan nyeri perut.

Bagaimana jika Anda lupa meminum satu dosis Cravit?

Jika Anda lupa meminum satu dosis Cravit, segera minum Cravit begitu Anda ingat, kecuali jika sudah mendekati waktu untuk meminum dosis selanjutnya. Jangan menggandakan dosis selanjutnya untuk menutupi dosis yang terlewatkan sebelumnya.

Bagaimana jika Anda berhenti minum Cravit?

Jangan berhenti mengonsumsi Cravit ketika Anda merasakan lebih baik. Sangat penting untuk Anda menghabiskan seluruh dosis Cravit yang diresepkan oleh dokter. Jika Anda terlalu cepat berhenti minum Cravit, infeksi yang sudah terasa sembuh dapat kambuh, dan kondisi Anda dapat bertambah buruk akibat bakteri yang menjadi resisten terhadap obat-obatan.

Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut mengenai penggunaan obat ini, tanyakan kepada dokter atau apoteker.

4. Apa Saja Efek Samping yang Dapat Terjadi Pada Penggunaan Cravit

Seperti obat-obatan lainnya, obat ini dapat menyebabkan efek samping, walaupun tidak semua orang dapat mengalaminya. Efek-efek ini biasanya ringan atau sedang, dan biasanya menghilang dalam waktu singkat.

Hentikan penggunaan Cravit dan segera cari pertolongan ke dokter atau rumah sakit jika Anda mengalami beberapa efek samping berikut:

- Anda mungkin mengalami reaksi alergi. Gejala yang mungkin terjadi: kemerahan pada kulit, kesulitan menelan atau bernapas, bengkak pada bibir, wajah, tenggorokan, atau lidah.
- Diare dengan konsistensi cair yang dapat disertai darah, serta kemungkinan disertai kram perut dan peningkatan temperatur tubuh. Hal ini mungkin merupakan gejala gangguan saluran pencernaan yang berat.
- Nyeri dan radang pada tendon atau ligamen yang mungkin berujung pada lepasnya tendon. Tendon di belakang pergelangan kaki merupakan daerah yang paling sering terkena.
- Kejang.

Jika Anda mengalami penurunan daya penglihatan selama meminum Cravit, segera konsultasikan kepada dokter spesialis mata.

Berikut adalah beberapa efek samping yang juga perlu Anda beritahukan kepada dokter jika beberapa efek samping berikut terjadi dan berkembang menjadi semakin serius dan bertahan selama beberapa hari:

Kejadian Efek Samping yang Sangat Sering Terjadi (dapat memengaruhi 1 dari 10 orang):

Mual, diare atau konstipasi, dan sakit kepala.

Kejadian Efek Samping yang Sering Terjadi (dapat memengaruhi 1 dari 100 orang):

Sulit tidur, pusing, muntah, nyeri perut, rasa tidak nyaman di perut, atau buang angin, ruam dan gatal, rasa nyeri atau tidak nyaman pada vagina, dan nyeri, termasuk nyeri dada dan nyeri punggung.

Kejadian Efek Samping yang Tidak Sering Terjadi (dapat memengaruhi 1 dari 1.000 orang):

Cemas, gugup, gelisah, atau mengantuk, penurunan nafsu makan, mulut kering, atau perubahan rasa pengecap, nyeri sendi, sesak napas, bengkak, kelelahan, demam, gatal pada kemaluan, berkeriat, radang tenggorokan dan pilek, dan penyakit kulit.

Kejadian Efek Samping yang Jarang Terjadi (dapat memengaruhi 1 dari 10.000 orang):

Gagal jantung, peningkatan tekanan darah (hipertensi), keputihan, serangan jantung, nyeri otot, ruam merah keunguan di kulit (purpura) dan ruam yang gatal (urtikaria), telinga berdenging (tinitus), dan gemetar.

Kejadian Efek Samping yang Sangat Jarang Terjadi (dapat memengaruhi <1 dari 10.000 orang):

Kesulitan mengkoordinasikan gerakan (gangguan koordinasi), mimpi buruk dan gangguan tidur, gangguan fungsi hati, seperti sakit kuning hingga koma, gangguan fungsi trombosit atau penurunan jumlah trombosit (trombositopenia), seperti perdarahan, gangguan fungsi ginjal hingga gagal ginjal, gangguan penglihatan, termasuk pandangan ganda (diplopia), perburukan penyakit diabetes, perilaku agresif atau kebingungan, kekurangan sel darah merah (anemia) atau sel darah putih tertentu (granulositopenia), peningkatan jumlah sel darah putih (leukositosis) atau penurunan jumlah sel darah putih (leukopenia), nyeri dada berhubungan dengan gangguan aliran darah jantung (angina pectoris) dan gangguan irama jantung (aritmia), irama jantung cepat (takikardia), melambat (bradikardia), hingga henti jantung, sesak napas berat (*Acute Respiratory Distress Syndrome/ARDS*) dan serangan asma, peradangan sendi, peradangan tendon (tendinitis), kelemahan otot, dan kerusakan otot rangka (*rhabdomyolysis*), gangguan pembuluh darah otak, kejang, penurunan kesadaran/pingsan atau koma, depresi, manik, halusinasi, ketakutan berlebih (paranoia), dan gangguan mental, benjolan kemerahan di kulit (eritema nodosum), perdarahan saluran cerna, seperti muntah darah dan BAB kehitaman, penurunan kadar gula darah, penurunan tekanan darah, gangguan konsentrasi, pembesaran kelenjar getah bening (limfadenopati), peradangan pankreas (pankreatitis), kelumpuhan (paralisis), peradangan usus besar (kolitis pseudomembranosa), pusing berputar (vertigo), dan penurunan berat badan.

Efek Samping Lainnya

- Peradangan paru-paru akibat reaksi alergi (pneumonitis alergi)
- Reaksi alergi berat (syok anafilaktik) dan reaksi menyerupai reaksi alergi (reaksi anafilaktoid)
- Suara serak (disfonia)
- Gambaran abnormal dari gelombang elektroensefalografi (EEG)
- Penurunan kesadaran berkaitan dengan masalah otak (ensefalopati)
- Kegagalan multiorgan
- Jantung berdebar (palpitasi)
- Kesemutan (parestesia)
- Ruam kulit (seperti: eritema multiforme, *Stevens-Johnson syndrome*)

Melaporkan Efek Samping

Jika Anda mengalami efek samping, bicarakan kepada dokter, apoteker, atau perawat. Termasuk berbagai efek samping yang tidak tercantum di dalam *leaflet* ini.

Tenaga kesehatan diminta untuk melaporkan setiap dugaan efek samping ke:
Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor
Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan
Makanan

Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560

Email: pv-center@pom.go.id

Phone: +62-21-4244691 Ext.1079

Website: <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

Anda dapat juga melaporkan dugaan efek samping tersebut secara langsung dengan mengirim
email ke: pharmacovigilance@kalbe.co.id

5. Bagaimana Cara Penyimpanan Cravit

- Simpan produk ini pada suhu di bawah 30°C.
- Hindarkan obat ini dari suhu dan kelembaban yang tinggi.
- Jauhkan obat ini dari jangkauan anak-anak.
- Jangan menggunakan obat ini setelah tanggal kedaluwarsa.

6. Isi Kemasan dan Informasi lainnya

Apa Kandungan dari Cravit?

Setiap Cravit kaplet salut selaput mengandung *levofloxacin hemihydrate* setara dengan
levofloxacin anhydrate 750 mg.

Seperti Apakah Rupa Cravit dan Isi Kemasaannya?

Setiap obat berbentuk kaplet salut selaput, oval, berwarna pink dan terdapat logo inti benzena
yang timbul pada satu sisi dan polos pada sisi lainnya.

Kemasan berupa dus isi 1 strip berisi 10 kaplet salut selaput.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh :

PT KALBE FARMA Tbk., Bekasi - Indonesia

Di bawah lisensi dari :

Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo - Japan

Leaflet ini direvisi pada 10 Januari 2025

