

LEVOCIN[®]

Levofloxacin

Infus

Tiap 100 ml larutan mengandung:
 Levofloksasin Hemihidrat setara dengan
 Anhidrat Levofloksasin 500 mg
 Air untuk injeksi ad 100 ml
 Osmolaritas: 290 mOsm/l

FAKMAKOLOGI

LEVOCIN[®] mengandung Levofloksasin, suatu S-(-)-isomer aktif optik ofloksasin.

Levofloksasin merupakan antibiotik fluorokuinolon dengan spektrum antibakteri yang luas dan aktif terhadap bakteri Gram-positif dan Gram-negatif serta bakteri anaerob.

Levofloksasin bersifat bakterisidal dengan cara menghambat enzim DNA-girase, sehingga menghambat proses replikasi dan transkripsi.

Levofloksasin telah memperlihatkan efektivitas secara in vitro maupun klinis terhadap strain-strain sebagai berikut:

- Mikroorganisme Gram-positif aerob

Enterococcus faecalis (beberapa strain kekecuaannya hanya sedang), *Staphylococcus aureus* (strain-strain yang peka terhadap metisilin), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (termasuk strain-strain yang resisten terhadap penisilin), *Streptococcus pyogenes*.

- Mikroorganisme Gram-negatif aerob

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

- Mikroorganisme lain

Chlamydia pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*.

Levofloksasin telah memperlihatkan efektivitas in vitro terhadap strain-strain sebagai berikut, akan tetapi data secara klinis belum diketahui:

- Mikroorganisme Gram-positif aerob

Staphylococcus epidermidis (strain-strain yang peka terhadap metisilin), *Streptococcus* (Grup C/F), *Streptococcus* (Grup G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Viridans* grup *streptococci*.

- Mikroorganisme Gram-negatif aerob

Acinetobacter baumannii, *Acinetobacter lwoffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter* (diversus) *koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea* (*Enterobacter*) *agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*.

- Mikroorganisme Gram-positif anaerob

Clostridium perfringens.

INDIKASI

Pengobatan infeksi untuk penderita usia 18 tahun yang disebabkan oleh mikroorganisme yang peka terhadap Levofloksasin seperti pada keadaan-keadaan berikut:

- Sinusitis maksilaris akut.
- Eksaserbasi akut bronkhitis kronis.
- *Community-acquired pneumonia*.
- Infeksi saluran kemih dengan komplikasi (termasuk pielonefritis akut).
- Infeksi kulit dan struktur kulit tidak terkomplikasi (ringan sampai sedang).
- Levofloksasin i.v. hanya diberikan untuk penderita yang tidak dapat mentoleransi bentuk sediaan oral.

KONTRA-INDIKASI

- Hipersensitif terhadap Levofloksasin dan antimikroba kuinolon lain.

- Wanita hamil atau diduga hamil, ibu menyusui dan anak-anak <18 tahun.

EFEK SAMPING

- Efek samping yang bermakna secara klinis yaitu syok, gejala anafilaktik, toksik, epidermal nekrosis, konvulsi, gagal ginjal akut, ikterus agranulositosis, interstitial pneumonia, kolitis yang parah dengan darah pada feses seperti pada kolitis pseudomembran dan rabdomiolisis. Reaksi ini sangat jarang terjadi namun bila terjadi, pengobatan harus segera dihentikan.
- Reaksi hipersensitif seperti edema, urtikaria, perasaan panas atau fotosensitif, gejala seperti ruam atau pruritus jarang terjadi. Bila gejala ini terjadi, hentikan pemakaian.
- Gejala lain yang jarang terjadi adalah insomnia, pusing atau sakit kepala, peningkatan BUN atau kreatinin, peningkatan SGOT, SGPT, leukopenia, anemia, eosinofilia, trombositopenia, mual, rasa tidak nyaman pada perut, diare, anoreksia, nyeri pada bagian perut atau dispepsia.

PERHATIAN

- Bila timbul reaksi hipersensitif (ruam kulit, gatal atau reaksi kulit lain, jantung berdebar, sulit menelan atau bernafas, bengkak pada bibir, lidah, wajah, sesak pada tenggorokan, parau) atau gejala alergi lainnya, pengobatan dihentikan.
- Diberikan dengan hati-hati pada penderita insufisiensi ginjal (bersihan kreatinin < 50 ml/menit) dan bila perlu, sesuaikan dosis untuk mencegah akumulasi Levofloksasin.
- Hati-hati bila menjalankan kendaraan atau mesin atau kegiatan lain yang memerlukan koordinasi.
- Bila timbul rasa sakit, inflamasi atau ruptur pada tendon, hentikan pengobatan dan konsultasikan kepada dokter.
- Hindari paparan sinar matahari berlebih selama pengobatan dan hentikan pengobatan bila fototoksitas terjadi.
- Pada penderita diabetes yang menerima pengobatan dengan insulin atau obat antidiabetes oral dan reaksi hipoglikemia terjadi, hentikan pengobatan dan konsultasikan kepada dokter.
- Hati-hati penggunaan pada penderita yang diketahui atau diduga mengalami gangguan pada susunan saraf pusat karena dapat mengakibatkan terjadinya serangan atau menurunkan nilai ambang serangan-nya (misalnya arteriosklerosis serebral yang parah, epilepsi) atau adanya faktor resiko lain yang dapat mengakibatkan terjadinya serangan atau menurunkan nilai ambang serangan.
- Konvulsi atau toksik psikosis pernah dilaporkan pada penderita yang mendapat kuinolon (termasuk Levofloksasin). Quinolon dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial dan menstimulasi susunan saraf pusat yang dapat mengakibatkan gelisah, pusing, tremor, halusinasi, depresi, paranoia, dan mimpi buruk. Hentikan penggunaan bila terjadi reaksi-reaksi tersebut.
- Reaksi hipersensitif yang serius dan fatal dapat terjadi biasanya setelah pemberian dosis pertama. Beberapa reaksi dapat berupa urtikaria, gatal-gatal dan reaksi kulit yang serius, dispnea, obstruksi saluran pernafasan, angioedema, hipotensi, syok dan kolaps pada sistem kardiovaskular. Hentikan penggunaan bila timbul ruam kulit atau tanda-tanda hipersensitif lain.
- Penggunaan antibiotik (termasuk Levofloksasin) dapat mengubah flora normal usus dan menyebabkan pertumbuhan berlebih dari clostridia. Penelitian menunjukkan *Clostridium difficile* menghasilkan toksin sebagai penyebab utama kolitis.
- Penggunaan antibiotik (termasuk Levofloksasin) dilaporkan dapat menyebabkan pseudomembran kolitis dari tingkat ringan sampai mengancam kehidupan. Bila terjadi diare selama penggunaan, diagnosis perlu dipertimbangkan kembali.

- Pada penggunaan jangka panjang, lakukan pemeriksaan secara periodik terhadap fungsi sistem organ termasuk ginjal, hati, dan hematopoietik. Selama minum obat ini penderita harus mengkonsumsi air yang cukup untuk menghindari kristaluria.

INTERAKSI OBAT

- Levofloksasin memiliki potensi untuk membentuk kompleks senyawa yang stabil dengan berbagai jenis ion. Potensi kemampuan pembentukan khalat secara in vitro ini adalah dengan $Al^{+3} > Cu^{+2} > Zn^{+2} > Mg^{+2} > Ca^{+2}$. Antasida yang mengandung aluminium atau magnesium dan obat lain yang mengandung besi dapat menurunkan absorpsinya. Pemberian antasida sebaiknya dilakukan 2 jam sebelum atau setelah pemberian obat ini.
- Pemberian bersamaan dengan anti-inflamasi non-steroidal dapat meningkatkan stimulasi susunan saraf pusat dan serangan kejang.
- Kadar gula darah harus dimonitor bila diberikan bersamaan dengan obat antidiabetik karena dapat menimbulkan gangguan kadar gula darah termasuk hipoglikemia atau hiperglikemia.
- Levofloksasin dapat menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga memberikan hasil negatif semu pada diagnosis bakteriologi untuk tuberkulosis.
- Levofloksasin infus sebaiknya jangan dicampurkan dengan heparin atau larutan alkali.
- Penggunaan bersamaan dengan teofilin dapat meningkatkan kadar teofilin plasma dan efek samping teofilin lebih besar. Bila kombinasi ini sangat diperlukan, kurangi dosis teofilin dan lakukan pemantauan kadar teofilin plasma.

DOSIS

- **LEVOCIN[®]** biasanya diberikan selama 7-14 hari tergantung tingkat keparahan penyakit. Dosis lazim pada penderita dengan fungsi ginjal normal adalah: 250-500 mg satu kali sehari (tergantung jenis, keparahan infeksi dan sensitifitas patogen penyebab infeksi). Pengobatan awal i.v. setelah beberapa hari memungkinkan untuk digantikan menjadi pemberian secara oral disesuaikan dengan kondisi penderita.
- Penderita usia lanjut dan penderita kerusakan hati (tetapi fungsi ginjal normal) dapat menerima dosis dewasa normal.
- Dosis untuk penderita gangguan fungsi ginjal sebagai berikut (bersihan kreatinin < 50 ml/menit).

Bersihan Kreatinin (ml/menit)	Dosis Awal	Dosis berikutnya
50	Tidak diperlukan penyesuaian dosis	
20 - 49	500 mg	250 mg tiap 24 jam
10 - 19	500 mg	125 mg tiap 24 jam
< 10 (termasuk hemodialisis dan CAPD)	500 mg	125 mg tiap 24 jam

Levofloksasin i.v. harus diberikan secara perlahan melalui infus i.v. Untuk dosis 500 mg (100 ml) pemberian infus tidak boleh kurang dari 60 menit. Perlindungan terhadap cahaya selama pemberian infus tidaklah perlu.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

KEMASAN

Softbag dengan isi bersih 100 ml.
 No. Reg.: DKL0722243649A1

PENYIMPANAN

Simpan pada suhu di bawah 30°C, terlindung dari cahaya.

Dibuat oleh: **PT SANBE FARMA**
 Bandung - Indonesia

LEVOCIN®

Levofloxacin

Infusion

Each 100 ml solution contains:

Levofloxacin Hemihydrate equivalent to
 Anhydrous Levofloxacin 500 mg
 Water for injection ad 100 ml
 Osmolarity: 290 mOsm/l

PHARMACOLOGY

LEVOCIN® contains Levofloxacin which is the optically active S(-)-isomer of ofloxacin.

Levofloxacin is a fluoroquinolone antibiotic with a broad spectrum antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria including anaerobes.

Levofloxacin is bactericidal and acts by inhibiting the DNA gyrase thus inhibiting the replication and transcription.

Levofloxacin has been shown to be active against most strains of the following microorganisms both in vitro and in clinical infections:

- Aerobic Gram-positive microorganisms

Enterococcus faecalis (many strains are only moderately susceptible), *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible strains), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (including penicillin-resistant strains), *Streptococcus pyogenes*.

- Aerobic Gram-negative microorganisms

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

- Other microorganisms

Chlamydia pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*.

Levofloxacin has been shown to be active in vitro against most strains of the following microorganisms, however the clinical significance of those data is unknown:

- Aerobic Gram-positive microorganisms

Staphylococcus epidermidis (methicillin-susceptible strains), *Streptococcus* (Group C/F), *Streptococcus* (Group G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, Viridans group streptococci.

- Aerobic Gram-negative microorganisms

Acinetobacter baumannii, *Acinetobacter lwoffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter* (diversus) *koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea* (*Enterobacter*) *agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*.

- Anaerobic Gram-positive microorganisms

Clostridium perfringens.

INDICATIONS

Treatment for patients 18 years of age of the following infections due to Levofloxacin susceptible microorganisms:

- Acute maxillary sinusitis.
- Acute exacerbation of chronic bronchitis.
- Community-acquired pneumonia.
- Complicated urinary tract infection (including acute pyelonephritis).
- Uncomplicated skin and skin structure infections (mild to moderate).
- Levofloxacin i.v. is only given to the patients who are unable to tolerate the oral dosage form.

CONTRA-INDICATIONS

- Hypersensitivity to Levofloxacin and other quinolone antimicrobial agents.
- Pregnant women or suspected to be pregnant,

nursing mothers and children < 18 years of age.

ADVERSE REACTIONS

- The very rare adverse reactions in clinical trial are shock, anaphylactic symptom, toxic, epidermal necrolysis, convulsion, acute kidney failure, jaundice, agranulocytosis, interstitial pneumonia, a serious form of colitis accompanied with bloody stools like pseudomembranous colitis and rhabdomyolysis. If these reactions occur, the drug should be discontinued.
- Hypersensitivity reactions such as edema, urticaria, heat sensation or photosensitivity, symptoms such as rash or pruritus are rarely occurs. If these symptoms occur, the drug should be discontinued.
- Other symptoms which are rarely occurred include insomnia, dizziness or headache, increase of BUN or creatinine, increase of SGOT and SGPT, leucopenia, anemia, eosinophilia, thrombocytopenia, nausea, abdominal discomfort, diarrhea, anorexia, abdominal pain or dyspepsia.

PRECAUTIONS

- If hypersensitivity reactions (skin rash, hives or other skin reactions, a rapid heartbeat, difficulty in swallowing or breathing, swelling of the lips, tongue, face, tightness in the throat, hoarseness) or other symptoms of allergy occur, the drug should be discontinued.
- Should be used with caution in patients with renal insufficiency (creatinine clearance < 50 ml/minute), adjustment of the dosage regimen is necessary to avoid the accumulation of Levofloxacin.
- Observe caution while operating an automobile or machinery or performing other tasks requiring coordination.
- Discontinue treatment and inform their physician if they experience pain, inflammation, or rupture of a tendon.
- Avoid excessive sunlight while receiving Levofloxacin and discontinue therapy if phototoxicity occurs.
- If they are diabetic and are being treated with insulin or an oral hypoglycemic agent and hypoglycemic reaction occurs, they should discontinue Levofloxacin and consult a physician.
- Should be used with caution in any patient with a known or suspected central nervous system 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 seizure or lower the seizure threshold.
- Convulsion 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 restlessness, lightheadedness, tremors, hallucinations, depression, paranoia and nightmares. If these reactions occur, the drug should be discontinued.
- Serious and fatal hypersensitivity reactions often occur following the first dose. Some reactions have been accompanied by urticaria, itching and other serious skin reactions, dyspnea, respiratory obstruction, angioedema, hypotension, shock and cardiovascular collapse. The drug should be discontinued at the first appearance of a skin rash or any other sign of hypersensitivity.
- Treatment with antibacterial agents (including Levofloxacin) 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 colitis.
- 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 other anti-

bacterial agent.

- Periodic assessment of organ system functions, including renal, hepatic and hematopoietic is advisable during prolonged therapy. The patient should drink sufficient fluids to avoid crystalluria.

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 aluminum or magnesium and drugs containing iron decrease its absorption. The administration of antacids are recommended at least 2 hours before or after the administration of this drug.
- The concomitant administration with a non-steroidal anti-inflammatory drug may increase CNS stimulation and convulsive seizures.
- Careful monitoring of blood glucose is recommended when this drug is given concomitantly with antidiabetic agents since it may cause disturbance of blood glucose, including hypoglycemia and hyperglycemia.
- Levofloxacin may inhibit the growth of *Mycobacterium tuberculosis*, and therefore may give false-negative results in the bacteriological diagnosis of tuberculosis.
- Levofloxacin infusion should not be mixed with heparin or alkaline solution.
- Concomitant administration with theophylline may increase theophylline plasma concentration and enhance the theophylline-related adverse reactions. If this combination is considered necessary, theophylline dose should be reduced and theophylline levels should be closely monitored.

DOSAGES

- **LEVOCIN®** is usually given for 7-14 days depending on the severity of the disease. Usual dose in patients with normal renal function: 250-500 mg once daily (depends on the type and severity of infection and the sensitivity of the presumed causative pathogen). After a few days, the intravenous treatment may be switched to the oral-route administration, according to the condition of the patients.
- Elderly patients and patients with impaired liver function (but normal kidney function) should receive the same dosage as normal adult.
- Dosage in patients with renal insufficiency (creatinine clearance < 50 ml/minute)

Creatinine clearance (ml/minute)	Initial dose	Subsequent dose
50	No dose adjustment	
20 - 49	500 mg	250 mg/24 hours
10 - 19	500 mg	125 mg/24 hours
< 10 (including hemodialysis and CAPD)	500 mg	125 mg/24 hours

Levofloxacin i.v. should only be administered by slow intravenous infusion. For 500-mg dose (100 ml), the infusion time should not be less than 60 minutes. Protection from light during infusion time is not necessary.

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

PRESENTATIONS

Softbag with net contents 100 ml.
 Reg. No.: DKL0722243649A1

STORAGE

Store at temperature below 30°C, away from light.

Manufactured by: **PT SANBE FARMA**
 Bandung - Indonesia

BI 019 -1