

levofloxacino

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
500 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

levofloxacin

Medicamento Genérico Lei nº 9,787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 500 mg: Embalagens com 7 e 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de levofloxacin contém:

levofloxacin hemi-hidratado (equivalente a 500 mg de levofloxacin anidro)512,46 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante óxido de ferro amarelo e corante óxido de ferro vermelho.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O levofloxacin é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacin, tais como:

- Infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia.
- Infecções da pele e tecido subcutâneo, complicadas e não complicadas, tais como impetigo, abscessos, furunculose, celulite e erisipela.
- Infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite aguda.
- Osteomielite.

Como as fluoroquinolonas, incluindo levofloxacin, têm sido associadas a reações adversas graves, e pelo fato de que, para alguns pacientes, infecções do trato urinário não complicadas, exacerbações bacterianas agudas de bronquite crônica e sinusite aguda bacteriana podem ser autolimitadas, levofloxacin só deve ser indicado para tratamento destas infecções em pacientes para os quais não existam opções de tratamento alternativas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A maioria dos estudos de eficácia centrais foi realizada com a formulação oral de levofloxacin.

Infecções agudas do trato respiratório

A eficácia do levofloxacin no tratamento de adultos com sinusite aguda foi estabelecida em dois estudos. Para a inclusão nesses estudos, os pacientes precisavam apresentar sinais e/ou sintomas de sinusite aguda por ≤ 4 semanas e evidência radiográfica de sinusite.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado por medicamento ativo que comparou o levofloxacin 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 10 a 14 dias com a amoxicilina/clavulanato 500/125 mg administrado oralmente três vezes por dia de 10 a 14 dias em pacientes com sinusite aguda. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia. A taxa de sucesso clínico foi de 88,4% para levofloxacin e de 87,3% para amoxicilina/clavulanato.

O outro foi um estudo aberto não comparativo de levofloxacin 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 10 a 14 dias em pacientes com sinusite aguda. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. O levofloxacin erradicou a infecção bacteriana aguda em 127 (92,0%) dos 138 pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis com sinusite. A taxa de sucesso clínico foi de 88,3% para levofloxacin.

A eficácia do levofloxacin no tratamento de adultos com uma exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica foi estabelecida em dois estudos abertos, randomizados e controlados. Os pacientes qualificados precisavam ter um histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica (por exemplo, bronquite crônica ou enfisema) e apresentar um aumento recente de tosse, mudança ou aumento na produção de secreção e sintomas físicos condizentes com o diagnóstico de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica.

Um dos estudos comparou o levofloxacin 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 5 a 7 dias com axetilcefuroxima 250 mg administrado oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 94,6% para levofloxacin e de 92,6% para axetilcefuroxima. A taxa de erradicação microbiológica foi de 96,3% para levofloxacin e de 93,2% para axetilcefuroxima.

O outro estudo comparou o levofloxacin 488 mg administrado oralmente uma vez por dia de 5 a 7 dias com cefaclor 250 mg administrado oralmente três vezes por dia de 7 a 10 dias em pacientes com exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. A taxa de erradicação microbiológica foi de 94,2% para levofloxacin e de 86,5% para cefaclor. A taxa de sucesso clínico foi de 91,6% para levofloxacin e de 91,6% para cefaclor.

A eficácia do levofloxacin no tratamento de adultos com pneumonia adquirida na comunidade foi estabelecida em dois estudos. Os pacientes selecionados deviam apresentar sinais clínicos e sintomas de infecção no trato respiratório inferior (por exemplo, febre, tosse, produção de secreção, dor no peito, falta de ar, evidência de consolidação pulmonar no exame físico) e infiltração no raio X do tórax condizente com infecção aguda.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado que comparou o levofloxacin 488 mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 14 dias ou 500 mg administrada via intravenosa uma vez por dia de 7 a 14 dias (dependendo do estado clínico do paciente, a dose de levofloxacin poderia ser aumentada para 488 mg ou 500 mg duas vezes por dia, segundo os critérios do investigador) com 1 g de ceftriaxona sódica administrada via intravenosa duas vezes por dia, ou 2 g uma vez por dia de 7 a 14 dias, ou o axetil cefuroxima 500 mg administrado oralmente duas vezes por dia de 7 a 14 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. Os pacientes do braço controle poderiam receber eritromicina ao mesmo tempo (ou doxiciclina, se o paciente não tolerasse eritromicina) caso houvesse suspeita ou comprovação de um patógeno atípico. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 96,5% para levofloxacin e de 90,4% para ceftriaxona/cefuroxima. A taxa de erradicação microbiológica foi de 98,4% para levofloxacin e de 87,5% para ceftriaxona/cefuroxima.

O outro estudo foi um estudo aberto não comparativo de levofloxacin 500 mg administrado via intravenosa ou oralmente de 7 a 14 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. A taxa de erradicação microbiológica foi de 95,1% para levofloxacin, e a taxa de sucesso clínico foi de 94,9% para levofloxacin.

Infecções cutâneas e na estrutura da pele

A eficácia do levofloxacin no tratamento de adultos com infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo foi estabelecida em dois estudos. Os pacientes qualificados apresentavam sinais e sintomas condizentes com o diagnóstico de infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo, incluindo dor localizada, eritema, inchaço e drenagem, e não precisavam de terapia antimicrobiana intravenosa.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado que comparou o levofloxacin 488 mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 10 dias com a ciprofloxacino 500 mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 97,8% para levofloxacin e de 94,3% para ciprofloxacino. A taxa de erradicação microbiológica foi de 97,5% para levofloxacin e de 88,8% para ciprofloxacino.

O outro estudo foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que comparou o levofloxacin 500 mg administrado oralmente uma vez por dia durante 7 dias com a ciprofloxacino 500 mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 96,1% para levofloxacin e de 93,5% para ciprofloxacino. A taxa de erradicação microbiológica foi de 93,0% para levofloxacin e de 89,7% para ciprofloxacino.

A eficácia do levofloxacin no tratamento de adultos com infecção complicada de pele e tecido subcutâneo foi estabelecida em dois estudos abertos, randomizados e controlados. As infecções complicadas de pele e tecido subcutâneo nesses dois estudos incluíram grandes abscessos, celulite em decorrência de úlceras de pressão ou devido a uma complicação de doença subjacente, infecções que precisam de intervenção cirúrgica como terapia adjuvante ao tratamento antimicrobiano, infecções nos pés devido à diabetes, úlceras infectadas ou infecções devido a queimaduras.

Um dos estudos comparou o levofloxacin 488 mg administrada oralmente duas vezes por dia com a ticarcilina/ácido clavulânico (3,1 g/100mg) administrados via intravenosa a cada 4 a 6 horas por, no mínimo, 3 dias seguido por amoxicilina/ácido clavulânico (500 mg/125 mg) administrados oralmente três vezes por dia em pacientes com infecção complicada de pele e tecido subcutâneo. A duração total do tratamento nos dois tratamentos foi de 7 a 14 dias. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 88,0% para levofloxacin e de 83,4% para ticarcilina/ácido clavulânico-amoxicilina/ácido clavulânico. A taxa de erradicação microbiológica foi de 86,6% para levofloxacin e de 78,7% para ticarcilina/ácido clavulânico-amoxicilina/ácido clavulânico.

O outro estudo comparou o levofloxacin 500 mg administrado via intravenosa duas vezes por dia seguida por levofloxacin 500 mg administrado oralmente duas vezes por dia com imipenem/cilastatina administrado via intravenosa quatro vezes por dia seguido por ciprofloxacino 750 mg administrada oralmente duas vezes por dia.

A duração total do tratamento nos dois tratamentos foi de 7 a 14 dias. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 82,1% para levofloxacin e de 88,2% para imipenem/cilastatina-ciprofloxacino. A taxa de erradicação microbiológica foi de 79,8% para levofloxacin e de 84,5% para imipenem/cilastatina-ciprofloxacino.

Infecções do trato urinário complicadas e pielonefrite aguda

A eficácia do levofloxacin no tratamento de infecções do trato urinário complicadas (ITU) e pielonefrite aguda foi estabelecida em dois estudos.

Um dos estudos foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que comparou o levofloxacin 250 mg administrado oralmente uma vez por dia durante 10 dias com a ciprofloxacino 500 mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com ITUs complicadas ou pielonefrite aguda. Os critérios de diagnóstico para ITUs complicadas incluíram >5 de glóbulos brancos por campo de maior aumento, $\geq 10^5$ UFC/mL e qualquer um dos seguintes sintomas: urgência, frequência, disúria, febre ou histórico de febre ou hematúria. Devem estar presentes fatores de complicação, como anormalidades anatômicas ou funcionais, ou cateter permanente. As infecções em homens foram consideradas complicadas. Os critérios de diagnóstico para pielonefrite aguda incluíram >20 glóbulos brancos na urina por campo de menor aumento ou >5 glóbulos brancos por campo de maior aumento, $\geq 10^5$ UFC/mL e dois dos seguintes sinais: dor nos flancos ou sensibilidade no ângulo costovertebral, febre ou histórico de febre, contagem de leucócitos superior a $15.000/\text{mm}^3$ e teste de bactérias revestidas por anticorpos ou grupos de leucócitos na

urina. A resposta microbiológica nos pacientes que foram avaliados quanto à eficácia microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica dos pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis foi a variável secundária.

Para os casos de ITUs complicadas, 91,3% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,9% dos pacientes tratados com ciprofloxacino. Para os casos de pielonefrite aguda, 96,1% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 93,1% dos pacientes tratados com ciprofloxacino. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, 92,7% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 93,0% dos pacientes tratados com ciprofloxacino.

Para ITU complicada, a taxa de sucesso clínico foi de 92,1% para levofloxacino e de 88,5% para ciprofloxacino. Para pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 92,2% para levofloxacino e de 94,8% para ciprofloxacino. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 92,1% para levofloxacino e de 90,6% para ciprofloxacino.

O outro estudo foi um estudo aberto, randomizado e controlado por medicamento ativo que comparou o levofloxacino 250 mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 10 dias com a lomefloxacino 400 mg administrada oralmente uma vez por dia durante 14 dias em pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda. A resposta microbiológica nos pacientes que foram avaliados quanto à eficácia microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica dos pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis foi a variável secundária.

Para os casos de ITU complicada, 95,3% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,1% dos pacientes tratados com lomefloxacino. Para os casos de pielonefrite aguda, 92,1% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 94,9% dos pacientes tratados com lomefloxacino. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, 94,7% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,6% dos pacientes tratados com lomefloxacino.

Para ITU complicada, a taxa de sucesso clínico foi de 93,0% para levofloxacino e de 88,5% para lomefloxacino. Para pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 94,7% para levofloxacino e de 94,9% para lomefloxacino. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 93,3% para levofloxacino e de 89,7% para lomefloxacino.

Osteomielite

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com osteomielite foi demonstrada em um estudo aberto não comparativo de levofloxacino 500 mg administrada via intravenosa ou oralmente uma ou duas vezes por dia, de 4 a 6 semanas, em pacientes com osteomielite crônica. A duração mínima da terapia intravenosa foi 3 dias antes da mudança para a formulação oral. Para se inscreverem nesse estudo, os pacientes deveriam ter infecção óssea há um mês comprovada com estudos radiográficos e culturas do aspirado ou biópsia do osso envolvido.

A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. O levofloxacino erradicou a infecção em 57 (82,6%) dos 69 pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis com osteomielite crônica. A taxa de sucesso clínico foi de 82,1% para levofloxacino.

Referências bibliográficas

1. Adelglass J. et al. Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(3):320-7.
2. Sydnor TA. et al. Open-label assessment of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80(4):357-62.
3. Petitpretz P. et al. Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(1): 52-9.
4. Habib MP. et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis [abstract]. *Infect Dis Clin Pract* 1998; 7 (2): 101-9.
5. File TM Jr. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41(9): 1965-72.
6. Nichols RL, et al. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *South Med J.* 1997; 90(12): 1193-200.
7. Nicodemo AC. et al. A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *Int J Clin Pract.* 1998; 52(2): 69-74.
8. Graham DR. et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(4): 381-9.
9. Klausner HA. et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(11): 2637-45.
10. Klimberg IW. et al. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology.* 1998; 51(4): 610-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O levofloxacinó é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração oral. Quimicamente, o levofloxacinó é o isômero levôgiro (isômero-L) do racemato ofloxacinó, um agente antibacteriano quinolônico.

A atividade antibacteriana do ofloxacinó deve-se basicamente ao isômero-L. O mecanismo de ação do levofloxacinó e de outros antimicrobianos fluoroquinolônicos envolve a inibição da topo-isomerase bacteriana IV e da DNA-girase (ambas são topo-isomerasas tipo II), enzimas necessárias para a replicação, transcrição, restauração e recombinação do DNA. Nesse sentido, o isômero-L produz mais pontes de hidrogênio e, portanto, complexos mais estáveis, com a DNA-girase do que o isômero-D. Microbiologicamente, isso se traduz numa atividade antibacteriana 25 a 40 vezes maior para o isômero-L, o levofloxacinó, do que para o isômero-D. Os derivados quinolônicos inibem rápida e especificamente a síntese do DNA bacteriano.

Microbiologia

O levofloxacinó apresenta atividade *in vitro* contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas. A atividade bactericida do levofloxacinó é rápida e frequentemente ocorre em níveis próximos da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

O levofloxacinó exibe atividade *in vitro* contra a maioria das cepas dos microrganismos citados a seguir, entretanto a segurança e eficácia do levofloxacinó em tratamentos de infecções clínicas devido a esses organismos não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e controlados:

Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus avium
Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus constellatus
Streptococcus (Grupos C/F, D, G)
Streptococcus milleri
Streptococcus sanguis
Streptococcus (Grupo *Viridans*)

Anaeróbios Gram-positivos

Clostridium perfringens
Clostridium spp.
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus magnus
Propionibacterium acnes

Aeróbios Gram-negativos

Acinetobacter baumannii
Acinetobacter lwoffii
Aeromonas hydrophila
Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Citrobacter (diversus) koseri
Pantoea (Enterobacter) aerogenes
Enterobacter agglomerans
Enterobacter sakazakii
Flavobacterium meningosepticum
Legionella spp.
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
N. gonorrhoeae (produtora de penicilinase)
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia spp
Providencia stuartii
Pseudomonas fluorescens
Pseudomonas putida

Salmonella enteritidis
Salmonella spp
Serratia liquefaciens
Serratia spp
Shigella spp
Stenotrophomonas maltophilia
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Yersinia enterocolitica

Anaeróbios Gram-negativos

Bacteroides distasonis
Bacteroides fragilis
Bacteroides intermedius
Veillonella parvula

Outros microrganismos

Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium marinum
Mycobacterium tuberculosis
Mycoplasma fermentans
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

O levofloxacinó é ativo contra as cepas produtoras de beta-lactamase dos microrganismos listados anteriormente.

O levofloxacinó não é ativo contra *Treponema pallidum*.

Resistência ao levofloxacinó devida a mutação espontânea *in vitro* é um fenômeno raro (média 10^{-9} a 10^{-10}).

Embora tenha sido observada resistência cruzada entre levofloxacinó e outras fluoroquinolonas, alguns microrganismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacinó, podem ser sensíveis ao levofloxacinó. Na falta de um teste de suscetibilidade ao levofloxacinó, a suscetibilidade do microrganismo ao ofloxacinó pode ser utilizada para prever a suscetibilidade ao levofloxacinó. Contudo, embora microrganismos sensíveis ao ofloxacinó possam ser considerados sensíveis ao levofloxacinó, o contrário nem sempre é verdadeiro.

O levofloxacinó tem se mostrado ativo contra a maioria das cepas susceptíveis dos seguintes microrganismos, nos quais foi demonstrada eficácia clínica:

Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus (Streptococcus) faecalis
Staphylococcus aureus (MSSA)
Staphylococcus epidermidis (MSSE)
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae (incluindo cepas de *S. pneumoniae* resistentes a múltiplas drogas [MDRSP*])
Streptococcus pyogenes

* Isolados de MDRSP (*S. pneumoniae* resistente a múltiplas drogas) são cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina (MIC ≥ 2 mcg/mL), cefalosporinas de segunda geração, ex.: cefuroxíma, macrolídeos, tetraciclínas e trimetoprima/sulfametoxazol.

Aeróbios Gram-negativos

Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Legionella pneumophila
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Outros microrganismos

Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O levofloxacinó é absorvido rapidamente e quase completamente após a administração oral.

O pico de concentração plasmática (aproximadamente 5,1 mcg/mL) é obtido uma a duas horas após a ingestão. A biodisponibilidade absoluta do comprimido de 500 mg é de aproximadamente 99%.

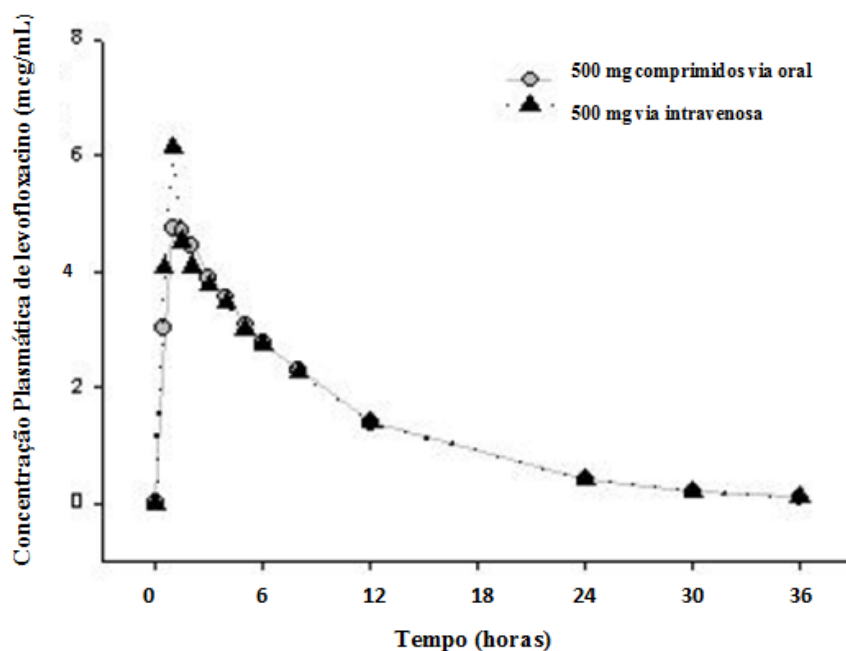
A administração de 500 mg de levofloxacinó com alimentos prolonga ligeiramente o tempo para o pico de concentração em aproximadamente 1 hora e diminui ligeiramente o pico de concentração em aproximadamente 14%.

A ingestão de alimentos não altera de maneira clinicamente significativa a absorção do levofloxacinó.

As concentrações plasmáticas do levofloxacinó após a administração intravenosa são semelhantes e comparáveis, em extensão de exposição (AUC), às obtidas após a administração oral, quando se utilizam doses equivalentes (mg/mg).

Portanto, a via oral e a via intravenosa podem ser consideradas intercambiáveis. (Vide gráfico a seguir).

Concentração plasmática média de levofloxacinó - O perfil em indivíduos saudáveis após dose única de 500 mg de levofloxacinó em comprimidos e solução intravenosa.



A farmacocinética do levofloxacinó é linear e previsível após a administração oral de doses únicas e doses múltiplas. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente com o aumento das doses únicas orais, na faixa de 250 a 1.000 mg, conforme a seguir:

Dose oral (mg)	Pico da concentração plasmática (mcg/mL)	Área sob a curva (AUC _{0-∞} , mcg.h/mL)
250	2.8	27.2
500	5.1	47.9
750	7.1	82.2
1000	8.9	111.0

O estado de equilíbrio é atingido 48 horas após a administração de 500 mg em regimes de dose única e de duas doses diárias. O pico e o vale da concentração plasmática atingidos após doses múltiplas em regimes de dose única diária oral foram de aproximadamente 5,7 e 0,5 mcg/mL, respectivamente; após doses múltiplas com regime de administração oral de 2 vezes ao dia, esses valores foram de aproximadamente 7,8 e 3,0 mcg/mL, respectivamente. Após doses intravenosas, o pico e o vale da concentração plasmática atingidos após múltiplas doses no regime de dose

única diária foram de aproximadamente 6,4 e 0,6 mcg/mL, respectivamente. Após doses múltiplas com regime de administração intravenosa de 2 vezes ao dia, esses valores foram de aproximadamente 7,9 e 2,3 mcg/mL, respectivamente.

Distribuição

O volume médio de distribuição do levofloxacin varia, em geral, de 74 a 112 litros após doses únicas ou múltiplas de 500 mg ou 750 mg, indicando ampla distribuição pelos tecidos. A penetração do levofloxacin na pele é rápida e completa. A razão entre biópsia do tecido cutâneo e AUC plasmática é de aproximadamente 2. A razão entre o líquido da bolha e AUC plasmática é de aproximadamente 1. O levofloxacin também penetra rapidamente na porção esponjosa e cortical dos tecidos ósseos, tanto na cabeça do fêmur quanto na sua parte distal. Os picos de concentração tissular variam de 2,4 a 15 mcg/g e são obtidos cerca de 2 a 3 horas após a administração oral. A ligação do levofloxacin às proteínas séricas, *in vitro*, é de aproximadamente 24 a 38% em todas as espécies estudadas, conforme determinado pelo método de diálise de equilíbrio, numa faixa clinicamente relevante de 1 a 10 mcg/mL de concentrações de levofloxacin no soro/plasma; a ligação se faz principalmente com a albumina sérica em humanos.

O levofloxacin liga-se às proteínas plasmáticas independentemente da concentração do fármaco.

Metabolismo

O levofloxacin é estereoquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, o D-ofloxacin. A biotransformação do levofloxacin é limitada em humanos, uma vez que o fármaco é excretado basicamente inalterado na urina. Após a administração oral, aproximadamente 87% da dose administrada é recuperada inalterada na urina, num período de 48 horas, enquanto que menos de 4% da dose é recuperada nas fezes, num período de 72 horas. Menos de 5% da dose administrada é recuperada na urina como metabólitos desmetil e N-óxido, os únicos metabólitos identificados no homem. Estes metabólitos não apresentam atividade farmacológica relevante.

Eliminação

A meia-vida de eliminação plasmática terminal média do levofloxacin varia aproximadamente de 6 a 8 horas, após a administração de doses únicas ou de doses múltiplas.

A média aparente da depuração corpórea total e da depuração renal varia de aproximadamente 144 a 226 mL/min e 96 a 142 mL/min, respectivamente. A excessiva depuração renal da filtração glomerular sugere que a secreção tubular de levofloxacin ocorre em adição a sua filtração glomerular.

A administração concomitantemente de cimetidina ou de probenecida resulta em aproximadamente 24% e 36% na redução da depuração renal de levofloxacin, indicando que a secreção de levofloxacin ocorre no túbulo renal proximal. Cristais de levofloxacin não foram encontrados em nenhuma amostra de urina recém coletada em indivíduos recebendo levofloxacin.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O levofloxacin é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao levofloxacin, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes que receberam tratamento com quinolonas, incluindo o levofloxacin. Essas reações frequentemente ocorrem após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas por colapso cardiovascular, hipotensão/choque, convulsões, perda da consciência, formigamento, angioedema, obstrução das vias aéreas, dispnéia, urticária, coceira e outras reações cutâneas sérias. O tratamento com o levofloxacin deve ser interrompido imediatamente diante do aparecimento da primeira erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Eventos decorrentes de mecanismos imunológicos desconhecidos

Eventos graves e algumas vezes fatais devidos a um mecanismo imunológico desconhecido foram relatados em pacientes tratados com quinolonas, incluindo, raramente, o levofloxacin. Esses eventos podem ser graves e geralmente ocorrem após a administração de doses múltiplas. As manifestações clínicas, isoladas ou associadas, podem incluir: febre, erupção cutânea ou reações dermatológicas graves; vasculite; artralgia; mialgia; doença do soro; pneumonite alérgica; nefrite intersticial; falência ou insuficiência renal aguda; hepatite; icterícia; falência ou necrose hepática aguda; anemia, incluindo hemolítica e aplástica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitose; pancitopenia e/ou outras anormalidades hematológicas. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente diante do aparecimento da primeira erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade e medidas de suporte devem ser adotadas.

Hepatotoxicidade severa

Foram recebidos relatos pós-comercialização muito raros de hepatotoxicidade severa (incluindo hepatite aguda e eventos fatais) de pacientes tratados com o levofloxacin. Não foram detectadas evidências de hepatotoxicidade grave associada ao medicamento em estudos clínicos com mais de 7.000 pacientes. A hepatotoxicidade severa geralmente ocorreu em 14 dias após o início da terapia e a maioria dos casos ocorreu em até 6 dias. A maioria dos casos de hepatotoxicidade severa não foi associada com hipersensibilidade. A maioria dos relatos de hepatotoxicidade fatal ocorreu

em pacientes com 65 anos de idade ou mais e a maioria não estava associada com hipersensibilidade. O levofloxacinó deve ser descontinuado imediatamente se o paciente desenvolver sinais e sintomas de hepatite.

Miastenia grave

O levofloxacinó pode exacerbar a fraqueza muscular em pessoas com miastenia grave. Eventos adversos graves de pós-comercialização, incluindo morte e necessidade de suporte ventilatório, têm sido associados com o uso de fluoroquinolonas em pessoas com miastenia grave. Evitar o uso de levofloxacinó em pacientes com histórico conhecido de miastenia grave.

Efeitos no sistema nervoso central

Foram relatados convulsões, psicose tóxicas e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral) em pacientes em tratamento com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacinó. As quinolonas também podem provocar uma estimulação do sistema nervoso central, podendo desencadear tremores, inquietação, nervosismo, ansiedade, tontura, confusão, delírio, desorientação, alucinações, paranoia, depressão, pesadelos, insônia e, raramente, pensamentos ou atos suicidas, incluindo suicídio consumado, especialmente em pacientes com histórico clínico de depressão ou com fator de risco para a depressão subjacente. Essas reações podem ocorrer após a primeira dose. Se essas reações ocorrerem em pacientes em tratamento com o levofloxacinó, o fármaco deve ser descontinuado e medidas adequadas devem ser adotadas. Como todas as quinolonas, o levofloxacinó deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios do SNC, suspeitos ou confirmados, que possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão (por exemplo, arteriosclerose cerebral severa, epilepsia) ou na presença de outros fatores de risco que possam predispor a convulsões ou diminuição do limiar de convulsão (por exemplo, tratamento com outros fármacos, distúrbio renal).

Neuropatia

Foram relatados em pacientes recebendo quinolonas, inclusive levofloxacinó, casos muito raros de polineuropatia axonal de nervos sensoriais ou somatomotores, afetando axônios curtos e/ou longos resultando em parestesias, hipoestesias, disestesias e fraqueza. Os sintomas podem ocorrer logo após o início do tratamento e podem ser irreversíveis. O levofloxacinó deve ser descontinuado imediatamente em pacientes que apresentem qualquer um dos sintomas acima.

Colite pseudomembranosa

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o levofloxacinó e pode variar, em gravidade, de intensidade leve até com potencial risco de vida. Assim, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano.

O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento excessivo de *Clostridium*. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma das causas primárias de colite associada a antibióticos.

Prolongamento do intervalo QT

Algumas quinolonas, incluindo o levofloxacinó, têm sido associadas ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e a casos infrequentes de arritmia. Durante o período pós-comercialização, casos muito raros de *torsades de pointes* foram relatados em pacientes tomando levofloxacinó. Em geral, estes relatos envolveram pacientes que já apresentavam condições médicas associadas ou faziam uso concomitante de outros medicamentos que poderiam ter contribuído para o evento. Em um estudo com 48 voluntários saudáveis recebendo doses únicas de 500, 1000 e 1500 mg de levofloxacinó e placebo foi observado um aumento no QTc médio do período basal ao pós-tratamento. Estas alterações foram pequenas e não estatisticamente significantes em relação ao placebo para a dose de 500 mg, com significância estatística variável para a dose de 1000 mg, dependendo do método de correção utilizado e estatisticamente significativo para a dose de 1500 mg. A relevância clínica destas alterações é desconhecida. O levofloxacinó deve ser evitado em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT, pacientes com hipocalcemia não tratada e pacientes recebendo agentes antiarrítmicos classe IA (quinidina, procainamida) ou classe III (amiodarona, sotalolol).

Rupturas dos tendões

Rupturas dos tendões do ombro, da mão, do tendão de Aquiles ou outros tendões, exigindo reparação cirúrgica ou resultando em incapacidade prolongada foram relatadas em pacientes que receberam quinolonas, incluindo o levofloxacinó. Relatos ocorridos no período pós-comercialização indicam que o risco pode ser maior em pacientes que estejam recebendo concomitantemente corticosteroides, especialmente os idosos. O tratamento com levofloxacinó deve ser descontinuado se o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura de tendão. Os pacientes devem repousar e evitar exercícios até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão tenha sido seguramente excluído. A ruptura de tendão pode ocorrer durante ou após a terapia com quinolonas, incluindo o levofloxacinó.

Insuficiência renal

Deve-se ter cuidado ao administrar o levofloxacinó em pacientes com insuficiência renal, pois o fármaco é excretado principalmente pelo rim. Em pacientes com insuficiência renal é necessário o ajuste das doses para evitar o acúmulo de levofloxacinó devido à diminuição da depuração.

Fototoxicidade

Reações de fototoxicidade moderadas a severas foram observadas em pacientes expostos à luz solar direta ou à luz ultravioleta (UV), enquanto recebiam tratamento com quinolonas. A excessiva exposição à luz solar ou à luz ultravioleta deve ser evitada. Entretanto, em testes clínicos, a fototoxicidade foi observada em menos de 0,1% dos pacientes. Se ocorrer fototoxicidade, o tratamento deve ser descontinuado.

Monitoramento da glicose sanguínea

Como no caso das outras quinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea em pacientes tratados com levofloxacin, geralmente em pacientes diabéticos em tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral ou com insulina. Casos graves de hipoglicemia que resultaram em coma ou morte foram observados em pacientes diabéticos. Recomenda-se cuidadoso monitoramento da glicose sanguínea, especialmente em pacientes diabéticos. Se ocorrer uma reação hipoglicemiante, o tratamento com levofloxacin deve ser interrompido.

Cristalúria

Embora não tenha sido relatada cristalúria nos estudos clínicos realizados com o levofloxacin, adequada hidratação deve ser mantida para prevenir a formação de urina altamente concentrada.

Distúrbios Oftalmológicos

Existem dados disponíveis sobre a ocorrência de descolamento de retina e uveíte associada ao uso sistêmico de fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacin. Entretanto, uma relação causal entre o uso destes medicamentos e a ocorrência de distúrbios oculares não pode ser afirmada e tão pouco excluída. Portanto, recomenda-se que os pacientes procurem imediatamente um oftalmologista, caso apresentem alterações na visão ou algum outro sintoma ocular.

Aneurisma e dissecação da aorta

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecação da aorta após a ingestão de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do risco-benefício e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico preexistente e /ou dissecação aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecação da aorta (por exemplo: síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behcet, hipertensão e aterosclerose conhecida).

Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico.

Gravidez e lactação

Gravidez (Categoria C)

Não foram realizados estudos controlados com levofloxacin em gestantes. Portanto, levofloxacin deverá ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto.

Lactação

Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves nos lactentes de mães em tratamento com o levofloxacin, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com o fármaco, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia da utilização do levofloxacin em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. No entanto, já foi demonstrado que as quinolonas produzem erosão nas articulações que suportam peso, bem como outros sinais de artropatia, em animais jovens de várias espécies. Portanto, a utilização do levofloxacin nessas faixas etárias não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

O levofloxacin pode provocar efeitos neurológicos adversos como vertigem e tontura, portanto o paciente deve ser aconselhado a não dirigir veículos, operar máquinas ou dedicar-se a outras atividades que exijam coordenação e alerta mental, até que se saiba qual a reação individual do paciente frente ao fármaco.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

- Embora a quelação entre o levofloxacin e cátions divalentes seja menos marcante que a observada com outros derivados quinolônicos, a administração concomitante de comprimidos de levofloxacin e antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como sucralfato, cátions metálicos como ferro, preparações multivitamínicas contendo zinco ou produtos que contenham qualquer uma dessas substâncias, podem interferir na absorção gastrointestinal do levofloxacin, resultando em níveis na urina e no soro consideravelmente inferiores ao desejável. Esses agentes devem ser tomados pelo menos duas horas antes ou duas horas depois da administração do levofloxacin.

- Como no caso de outras quinolonas, a administração concomitante de levofloxacin e teofilina pode prolongar a meia-vida desta última, elevar os níveis de teofilina no soro e aumentar o risco de reações adversas relacionadas à teofilina. Portanto, os níveis de teofilina devem ser cuidadosamente monitorados e os necessários ajustes em suas doses devem ser realizados, se necessário, quando o levofloxacin for coadministrado. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro. Nenhum efeito significativo do levofloxacin sobre as concentrações plasmáticas, AUC e outros parâmetros de biodisponibilidade da teofilina foram detectados em um estudo clínico envolvendo 14 voluntários sadios. De modo semelhante, nenhum efeito aparente da teofilina sobre biodisponibilidade e absorção do levofloxacin foi observado.
- A administração concomitante do levofloxacin com a digoxina não exige modificação das doses. Nenhum efeito significativo de levofloxacin sobre o pico de concentração plasmática, AUC, e outros parâmetros de biodisponibilidade da digoxina foi detectado em um estudo clínico com pacientes saudáveis. A cinética de absorção e disposição do levofloxacin foram similares na presença ou na ausência de digoxina. Portanto, não é necessário ajuste de dose de levofloxacin ou de digoxina quando administrados concomitantemente.
- A administração concomitante do levofloxacin com ciclosporina não requer modificações de doses.
- Certos derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacin, podem aumentar os efeitos do anticoagulante varfarina ou de seus derivados. Quando estas substâncias forem administradas concomitantemente, o tempo de protrombina ou outros testes de coagulação aceitáveis devem ser monitorados cuidadosamente, principalmente em pacientes idosos.
- Nenhum efeito significativo de probenecida ou cimetidina sobre a $C_{\max}$ de levofloxacin foi observado em um estudo clínico envolvendo pacientes saudáveis. A AUC e a $t_{1/2}$ de levofloxacin foram maiores enquanto que o CL_R foi menor durante o tratamento concomitante de levofloxacin com probenecida ou com cimetidina comparado a levofloxacin sozinho. Entretanto estas alterações não justificam ajustes de dose para levofloxacin quando probenecida ou cimetidina são coadministrados.
- A administração concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacin, pode aumentar o risco de estimulação do SNC e de convulsões.
- Alterações dos níveis de glicose sanguínea, incluindo hiperglicemia e hipoglicemia, foram relatadas em pacientes tratados concomitantemente com quinolonas e agentes antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea quando esses agentes forem coadministrados.
- A absorção e a biodisponibilidade do levofloxacin em indivíduos infectados com o HIV, com ou sem tratamento concomitante com zidovudina, foram semelhantes. Portanto, não parece necessário realizar ajustes de dose do levofloxacin, quando estiver sendo administrado concomitantemente com a zidovudina. Os efeitos do levofloxacin sobre a farmacocinética da zidovudina não foram avaliados.
- Algumas quinolonas, incluindo levofloxacin, podem produzir resultado falso-positivo para opioides em exames de urina realizados em kits de imunoensaio comercialmente disponíveis. Dependendo da situação, pode ser necessário confirmar a presença de opioides com métodos mais específicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos de levofloxacin são revestidos, oblongos, biconvexos, de cor rosa e lisos em ambas as faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose usual para pacientes adultos, com função renal normal, é de 500 mg, via oral, a cada 24 horas, dependendo da condição a ser tratada.

A administração de 500 mg de levofloxacin com alimentos aumenta o tempo necessário para alcançar o pico de concentração plasmática em cerca de 1 hora e diminui o pico de concentração plasmática em aproximadamente 14% para cada comprimido administrado. Os comprimidos podem ser ingeridos independentemente das refeições. A administração de antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como de sucralfato, cátions divalentes ou trivalentes como ferro, preparações polivitamínicas contendo zinco ou de produtos que contenham essas substâncias, deve ser feita duas horas antes ou duas horas após a administração de levofloxacin.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pacientes idosos

As doses recomendadas são válidas também para pacientes idosos. Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham doença nos rins.

Uso em crianças

O levofloxacin não deve ser usado em crianças e adolescentes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão apresentadas a seguir. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de levofloxacin, com base na avaliação detalhada das informações de eventos adversos disponíveis. Nos casos individuais, a relação de causalidade com o levofloxacin não pode ser estabelecida de forma confiável. Além disso, tendo em vista que os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito diferentes, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas observadas nos ensaios clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Os dados descritos a seguir refletem a exposição a levofloxacin em 7.537 pacientes em 29 estudos clínicos Fase 3 agrupados. A população estudada tinha idade média de 49,6 anos (74,2% da população era < 65 anos), 50,1% eram homens, 71,0% brancos, 18,8% negros. Os pacientes foram tratados com levofloxacin para uma ampla variedade de doenças infecciosas. A duração do tratamento foi normalmente de 3-14 dias, o número médio de dias em tratamento foi de 9,6 dias e o número médio de doses foi de 10,2. Os pacientes receberam doses de levofloxacin de 750 mg uma vez ao dia, 250 mg uma vez ao dia ou 500 mg uma ou duas vezes ao dia. A incidência global, o tipo e a distribuição de reações adversas foram semelhantes nos pacientes que receberam doses de levofloxacin de 750 mg uma vez ao dia, 250 mg uma vez por dia e 500 mg uma ou duas vezes ao dia.

As reações adversas ocorridas em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com o levofloxacin e reações adversas incomuns ocorridas em 0,1 a <1% dos pacientes tratados com o levofloxacin são apresentadas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

Tabela 1. Reações adversas comuns ($\geq 1\%$) relatadas em estudos clínicos com levofloxacin.

Classe de Sistema / Órgão	Reações Adversas	% (n=7.537)
Infecções	Monilíase	1
Distúrbios psiquiátricos	Insônia ^a	4
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	6
	Tontura	3
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia	1
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	7
	Diarreia	5
	Constipação	3
	Dor abdominal	2
	Vômitos	2
	Dispepsia	2
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea	2
	Prurido	1
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Vaginite	1 ^b
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Edema	1
	Reação no local da administração	1
	Dor torácica	1
^a N = 7.274		
^b N = 3.758 (mulheres)		

Tabela 2. Reações adversas incomuns (0,1 a 1%) relatadas em estudos clínicos com levofloxacin.

Classe de Sistema / Órgão	Reações Adversas
Infecções	Monilíase genital
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia
	Trombocitopenia
	Granulocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	Reação alérgica
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hiperglicemia
	Hipoglicemia
	Hipercalcemia
Distúrbios psiquiátricos	Ansiedade
	Agitação

Classe de Sistema / Órgão	Reações Adversas
	Confusão Depressão Alucinações Pesadelos ^a Distúrbios do sono ^a Anorexia Sonhos anormais ^a
Distúrbios do sistema nervoso	Tremores Convulsões Parestesia Vertigem Hipertonia Hipercinesias Marcha anormal Sonolência Síncope
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Epistaxe
Distúrbios cardíacos	Parada cardíaca Palpitação Taquicardia ventricular Arritmia ventricular
Distúrbios vasculares	Flebite
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite Estomatite Pancreatite Esofagite Gastroenterite Glossite Colite pseudomembranosa / por <i>C. Difficile</i>
Distúrbios hepatobiliares	Função hepática anormal Enzimas hepáticas aumentadas Fosfatase alcalina aumentada
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Urticária
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Tendinite Artralgia Mialgia Dor esquelética
Distúrbios renais e urinários	Função renal anormal Insuficiência renal aguda
^a N = 7.247	

Dados Pediátricos

Em um grupo de 1.534 pacientes pediátricos (6 meses a 16 anos de idade) tratados com o levofloxacino para infecções respiratórias, crianças de 6 meses a 5 anos receberam 10 mg/kg de levofloxacino duas vezes ao dia por aproximadamente 10 dias e as crianças com mais de 5 anos receberam 10 mg/kg a um máximo de 500 mg de levofloxacino uma vez ao dia por aproximadamente 10 dias. O perfil de reações adversas foi semelhante ao relatado em pacientes adultos, exceto por vômito e diarreia, que foram relatados mais frequentemente em crianças do que em pacientes adultos. Entretanto, a frequência de vômitos e diarreia foi semelhante entre as crianças tratadas com o levofloxacino e as tratadas com o antibiótico comparador não fluoroquinolona.

Um subgrupo de 1.340 dessas crianças tratadas com o levofloxacino por aproximadamente 10 dias foi incluído em um estudo prospectivo de vigilância a longo prazo para avaliar a incidência de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo (artralgia, artrite, tendinopatia e anormalidade na marcha) durante 60 dias e 1 ano após a primeira dose do levofloxacino.

Durante o período de 60 dias após a primeira dose, a incidência de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo foi maior nas crianças tratadas com o levofloxacino do que nas tratadas com o antibiótico comparador não fluoroquinolona (2,1% vs. 0,9%, respectivamente [p=0,038]). Em 22/28 (78%) dessas crianças, distúrbios relatados foram caracterizados como artralgia. Uma observação semelhante foi feita durante o período de 1 ano, com incidência maior de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo nas crianças tratadas com o levofloxacino do que nas

tratadas com o antibiótico comparador não fluoroquinolona (3,4% vs. 1,8%, respectivamente [p=0,025]). A maioria desses distúrbios que ocorreu nas crianças tratadas com o levofloxacin foi leve e se resolveu em 7 dias. Os distúrbios foram moderados em 8 crianças e leves em 35 (76%).

Dados de pós-comercialização

Reações adversas provenientes de relatos espontâneos durante a experiência pós-comercialização mundial com levofloxacin segundo o critério de inclusão, estão apresentadas a seguir. As reações adversas são classificadas por frequência usando a seguinte convenção:

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ e $<1/10$
Incomum	$\geq 1/1.000$ e $<1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$
Muito raro	$<1/10.000$, incluindo relatórios isolados.
Desconhecido	não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

As frequências a seguir refletem as taxas relatadas de reações adversas a partir de relatos espontâneos e não representam estimativas mais precisas da incidência que pode ser obtida em estudos clínicos e epidemiológicos.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo:** erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica; erupções provocadas por medicamentos; pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA); eritema multiforme; vasculite leucocitoclástica e reação de fotossensibilidade.
- **Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo:** rabdomiólise, ruptura do tendão e dano muscular incluindo ruptura.
- **Distúrbios vasculares:** vasodilatação.
- **Distúrbios do sistema nervoso:** anosmia, ageusia, parosmia, disgeusia, neuropatia periférica (pode ser irreversível), casos isolados de encefalopatia, eletroencefalograma anormal, exacerbação de miastenia grave, disfonia e pseudotumor cerebral.
- **Distúrbios ópticos:** uveíte, distúrbios visuais incluindo diplopia, redução da acuidade visual, visão turva e escotoma.
- **Distúrbio da audição e labirinto:** hipoacusia e tinnitus.
- **Distúrbios psiquiátricos:** psicose, paranoia, relatos isolados de ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio consumado.
- **Distúrbios hepáticos e biliares:** insuficiência hepática (incluindo casos fatais), hepatite e icterícia.
- **Distúrbios cardíacos:** taquicardia, relatos isolados de *torsades de pointes* e prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** relatos isolados de pneumonite alérgica.
- **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:** pancitopenia, anemia aplásica, leucopenia, anemia hemolítica e eosinofilia.
- **Distúrbios renais e urinários:** nefrite intersticial.
- **Distúrbios do sistema imune:** reação de hipersensibilidade às vezes fatal, incluindo reação anafilatoide e anafilática; choque anafilático; edema angioneurótico e doença do soro.
- **Distúrbios gerais:** falência múltipla de órgãos e febre.
- **Laboratoriais:** aumento do tempo de protrombina, prolongamento da taxa internacional normalizada e aumento das enzimas musculares.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Na eventualidade de ingestão de dose excessiva de levofloxacin e se a ingestão for ainda recente, pode ser administrado carvão ativado para auxiliar na remoção do fármaco ainda não absorvido. O paciente deverá ser mantido em observação e deverão ser tomadas as medidas de hidratação adequadas. O levofloxacin não é removido de maneira eficiente através de hemodiálise ou diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0656

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expedien	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/12/2020	4524117/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	18/12/2020	4476543206	11016 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		VP III. DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 500 mg
14/06/2019	0530330/19-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/12/2018	1209392/18-1	1959 – GENEIRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	18/02/2019	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 500 mg
12/03/2019	0216960/19-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 2.COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 500 mg

03/07/2017	1351819/17-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO	VP / VPS	Comprimidos revestidos 500 mg
09/03/2017	0377922/17-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	Comprimidos revestidos 500 mg
21/09/2016	2306726/16-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Comprimidos revestidos 500 mg

25/11/2014	1057287/14-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP / VPS	Comprimidos revestidos 500 mg
22/04/2014	0303835/14-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ENVIO INICIAL DO TEXTO DE BULA EM CUMPRIMENTO AO GUIA DE SUBMISSÃO ELETRÔNICA DE BULA.	VP / VPS	Comprimidos revestidos 500 mg

levofloxacino

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
750 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução RDC nº47/2009

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Levofloxacin hemi-hidratado

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 750 mg: embalagens com 5 e 7 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

levofloxacin hemi-hidratado.....768,67 mg
(equivalente a 750 mg de levofloxacin)

Excipientes: povidona, amidoglicolato de sódio, lactose monohidratada, croscarmellose sódica, dióxido de silício, talco, estearilfumarato de sódio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, dióxido de titânio, caulim, copovidona, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Levofloxacin 750 mg é indicado para o tratamento de pacientes com função renal normal acometidos pelas afecções abaixo, quando causadas por cepas susceptíveis dos seguintes patógenos:

- 1) Sinusite aguda bacteriana (SAB): *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, e *Moraxella catarrhalis*.
- 2) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC): *Streptococcus pneumoniae* (excluindo as cepas multidrogas resistentes), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenza*, *Mycoplasma pneumonia*, e *Chlamydia pneumoniae*.
- 3) Infecções do trato urinário (ITU) complicadas: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*.
- 4) Pielonefrite aguda (PA): *Escherichia coli*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Os valores da dose letal média (DL 50) obtidos em camundongos e ratos após administração oral de levofloxacin foram de 1500-2000 mg/kg. A administração de 500 mg/kg, por via oral em macacos induziram poucos efeitos além de vômito.

Toxicidade em doses repetidas

Foram conduzidos estudos com gavagem em ratos e macacos com duração de um e seis meses. As doses foram de 50, 200, 800 mg/kg/dia e 20, 80, 320 mg/kg/dia durante 1 e 6 meses em ratos e 10, 30, 100 mg/kg/dia e 10, 25, 62,5mg/kg/dia durante 1 e 6 meses em macacos.

Os sinais de reações ao tratamento foram discretos em ratos, com efeitos leves principalmente na dose de 200 mg/kg/dia ou mais, com discreta redução no consumo de alimentos e alteração leve dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. Foi concluído nesse estudo que o NOEL (Nível de Efeito Adverso Não Observado) foi de 200 e 20 mg/kg/dia após 1 e 6 meses, respectivamente.

A toxicidade após dose oral em macacos foi mínima com redução no peso corpóreo de 100 mg/kg/dia concomitante com salivação, diarreia e diminuição do pH urinário em alguns animais nesta dose. Não foi observada toxicidade no estudo de 6 meses. Os NOELS foram definidos como sendo 30 e 62,5 mg/kg/dia após 1 e 6 meses, respectivamente. No estudo de seis meses, o NOEL foi definido como sendo 20 e 62,5 mg/kg/dia em ratos e macacos, respectivamente.

Levofloxacin 750_BU01_VPS

Carcinogenicidade

Não foi observada nenhuma indicação de potencial carcinogênico em estudo de 2 anos, em ratos com administração dietética (0, 10, 30 e 100 mg/kg/dia).

Genotoxicidade

Na ausência de ativação metabólica, o levofloxacino hemi-hidratado não induziu mutações gênicas em células bacterianas ou de mamíferos, porém induziu aberrações cromossômicas em células de pulmão de hamster chinês in vitro em concentrações iguais ou superiores a 100 µg/mL. Testes in vivo (micronúcleos, alteração de cromátides irmãs, síntese de DNA não programada e testes letais dominantes) não mostraram qualquer potencial genotóxico.

Teratogenicidade

O levofloxacino hemi-hidratado não foi teratogênico em ratos, em doses orais tão altas quanto 810 mg/kg/dia. Nenhuma teratogenicidade foi observada em coelhos em dose oral de 50 mg/kg/dia.

Toxicidade reprodutiva

O levofloxacino hemi-hidratado não causou danos na fertilidade ou no desenvolvimento reprodutivo em ratos com doses orais tão altas quanto 360 mg/kg/dia. O levofloxacino hemi-hidratado não apresentou efeito na fertilidade e seu único efeito no feto foi a maturação retardada como resultado de toxicidade materna.

Fototoxicidade

Estudos em ratos após administração oral mostraram que o levofloxacino hemi-hidratado apresenta atividade fototóxica apenas em doses muito elevadas. O levofloxacino não demonstrou qualquer potencial genotóxico nos ensaios de fotomutagenicidade e reduziu o potencial de desenvolvimento de tumor nos ensaios de fotocarcinogenicidade.

Toxicidade nas articulações

Em comum com outras fluoroquinolonas, o levofloxacino hemi-hidratado mostrou efeito na cartilagem (vesículas e cavidades) em ratos e cães. Estes efeitos foram mais característicos em animais jovens.

Estudos Clínicos

A eficácia de levofloxacino hemi-hidratado oral/venoso 750 mg 1x/dia por 5 dias em adultos com PAC, SAB, ITU complicada e PA foi avaliada em alguns estudos publicados, originados a partir de protocolos de não inferioridade randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, comparativos conduzidos nos EUA. Os desfechos primários destes estudos foram a taxa de sucesso clínico (proporção de pacientes que apresentaram melhora ou cura) 7-14 dias após o fim do tratamento (7) ou entre os dias 17-24 do estudo (8), ou a taxa de erradicação microbiológica entre os dias 15-22 do estudo (9-10). Os detalhes das populações analisadas nos diferentes estudos estão mostrados nas tabelas 1 e 2. As definições de resposta clínica e microbiológica variaram entre os estudos. Cura clínica foi definida como a resolução de sintomas e sinais clínicos, sem a necessidade de tratamento antimicrobiano adicional. Melhora clínica foi caracterizada uma redução significativa de sinais e sintomas, mas sem resolução completa, ainda que não houvesse necessidade de tratamento antimicrobiano adicional. Falha clínica ocorreu na ausência de resposta a terapia (ou resposta incompleta), e a necessidade de tratamento antimicrobiano adicional. As respostas microbiológicas foram determinadas em culturas de espécimes respiratórios ou sanguíneos e incluíram a erradicação (todos os patógenos identificados em amostras na entrada do estudo foram erradicados), persistência (pelo menos um patógeno identificado na entrada do estudo persistiu) ou desconhecida (incluindo os que perderam seguimento) (7,8-10). Em pacientes portadores de ITU complicada ou PA, a erradicação foi baseada na redução de patógenos para $\leq 10^4$ unidades/mL formadoras de colônias (9, 10). A classificação de erradicação presumida (7, 8) ou persistente presumida (7-9) foi utilizada quando os pacientes consideraram sucesso clínico ou falha clínica, mas a cultura não estava disponível para teste. As análises estatísticas destes estudos foram conduzidas com as variáveis clínicas ou microbiológicas (7, 9-12) ou com a intenção de tratar as diferentes populações (9, 10, 13, 14).

TABELA 1: Eficácia de levofloxacino hemi-hidratado (LEV) venoso/oral 750 mg uma vez dia^a (1x) por 5 dias versus LEV 500 mg (1x) por 10 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou sinusite aguda bacteriana (SAB). Dados de estudos prospectivos de não inferioridade, randomizados, duplo-cegos e multicêntricos (7, 8) e de subanálises retrospectivas de PAC (11-13). Adaptado da referência 1.

Estudos	Tratamento dose (1x) / mg (duração / dias)	Resposta Clínica % (n) ^{b,c}	Intervalo Confiança 95%	Resposta Microbiológica % (n) ^{b,c,d}	Intervalo Confiança 95%
Prospectivos					
Pacientes PAC ^e	LEV 750 (5)	92,4 (198)	-7,0/4,4 ^f	93,2 (103)	-8,6/7,0
	LEV 500 (10)	91,1 (192)		92,4 (92)	
Pacientes SAB ^g	LEV 750 (5)	91,4 (152)	-10,0/4,2 ^f	91,5 (153)	NR
	LEV 500 (10)	88,6 (149)		89,4 (151)	
Retrospectivos					
Pacientes PAC (bact. atípicas) ^e	LEV 750 (5)	95,5 (66)	-6,8/8,8	NR	NR
	LEV 500 (10)	96,5 (57)			
Pacientes PAC grave ^e	LEV 750 (5)	90,8 (76)	-15,9/5,4	88,9 (36)	-18,3/15,6
	LEV 500 (10)	85,5 (83)		87,5 (32)	
Pacientes PAC ≥ 65 anos ^h	LEV 750 (5)	89 (73)	-7,1/12,7	90,3 (31)	NR
	LEV 500 (10)	91,9(86)		87,5 (16)	

- (a) Pacientes em uso de 750 mg/dia 5 dias e placebo por mais 5 dias;
(b) Resposta clínica (sucesso) definida como cura e/ou melhora sintomas; resposta microbiológica definida como erradicação ou erradicação presumida de todos os patógenos identificados no início do estudo;
(c) Desfecho primário foi a resposta clínica (taxa) após 7-14 dias tratamento ou entre os dias 17 e 24 do estudo;
(d) Pacientes avaliados com resposta clínica e com patógenos identificados no início do estudo, excluindo-se a culturas bacteriológicas inapropriadas;
(e) População para análise clínica primária: intenção de tratar pacientes excluindo-se os diagnósticos não confirmados, desvio ou violação de protocolo, perda de dados ou de seguimento, ou ainda uso de terapia efetiva concomitante;
(f) A não inferioridade da levofloxacino hemi-hidratado 750 mg 1x/dia por 5 dias foi estabelecida como o limitesuperior do intervalo de confiança 95% para a diferença da taxa de resposta entre os grupos < 15%;
(g) População para análise microbiológica primária: pacientes que seguiram o protocolo e tiveram diagnósticomicrobiológico confirmado;
(h) População para análise primária: intenção de tratar pacientes que receberam uma ou mais doses da medicação de estudo.NR=Não relatado

TABELA 2: Eficácia de levofloxacino venoso/oral (LEV) 750 mg uma vez dia (1x) por 5 dias versus ciprofloxacino (CIP) 400 mg venoso/500 mg oral duas vezes/dia (2x) por 10 dias em pacientes (pctes) com infecção do trato urinária complicada (ITUc) ou pielonefrite aguda (PA). Dados de estudo prospectivo de não inferioridade, randomizado, duplo-cego e multicêntrico (9) e de análise separada de pacientes com PA(10). Adaptado da referência1.

Estudo (população análise primária)	Tratamento dose/mg (duração/dias)	Resposta Clínica % (n) ^a	Intervalo Confiança 95%	Resposta Microbiológica % (n) ^b	Intervalo Confiança 95%
Estudo principal					
Pctes ITUc ou PA população ITT modificado ^c	LEV 750 1x (5)	81,1 (317)	-7,2/5,3	79,8 (317)	-6,3/6,3 ^d

	CIP 400/500 2x (10)	80,1 (302)		79,8 (302)	
Pcts avaliação microbiológica	LEV 750 1x (5)	86,4 (265)	-3,9/7,8	86,0 (265)	-2,5/8,9 ^d
	CIP 400/500 2x (10)	88,6 (241)		89,2 (241)	
Análise separada					
Pctes PA população ITT modificado ^c	LEV 750 1x (5)	86,2 (94)	-16,0/4,9	83,0 (94)	-14,4/7,6 ^d
	CIP 400/500 2x (10)	80,6 (98)		79,6 (98)	
Pcts avaliação microbiológica	LEV 750 1x (5)	92,5 (80)	-12,0/6,0	92,5 (80)	-7,1/8,9 ^d
	CIP 400/500 2x (10)	89,5 (76)		93,4 (76)	

- (a) Resposta clínica (sucesso) definida como cura e/ou melhora sintomas; resposta microbiológica definida como erradicação ou erradicação presumida de todos os patógenos identificados no início do estudo;
- (b) Desfecho primário foi a erradicação microbiológica (taxa) entre os dias 15 e 22 do estudo (visita após tratamento).
- (c) População ITT modificado (desfecho co-primário): intenção de tratar pacientes com diagnóstico microbiológico, urocultura positiva com ≥ 105 UFC/mL e um ou mais patógenos urinários no início do estudo;
- (d) A não inferioridade de levofloxacino hemi-hidratado 750 mg 1x/dia por 5 dias foi estabelecida como o limite superior do intervalo de confiança 95% para a diferença da taxa de resposta entre os grupos $<15\%$
- (e) Pacientes com avaliação microbiológica (desfecho co-primário): intenção de tratar modificado de pacientes que não perderam o seguimento, tinham dados de avaliação após o tratamento e seguiram o protocolo de estudo.

As conclusões destes estudos são:

1. O levofloxacino hemi-hidratado 750 mg uma vez ao dia por 5 dias foi tão efetiva quanto 500 mg uma vez ao dia por 10 dias no tratamento da PAC na totalidade da população estudada, assim como em pacientes com PAC causada por organismos atípicos, em pacientes com PAC grave e nos acima de 65 anos (Tabela 1);
2. No tratamento da SAB em adultos, levofloxacino hemi-hidratado 750 mg uma vez ao dia por 5 dias foi igualmente tão efetiva quanto 500 mg uma vez ao dia por 10 dias (Tabela 2);
3. O levofloxacino hemi-hidratado 750 mg uma vez ao dia por 5 dias foi tão efetiva quanto o ciprofloxacino 400 ou 500 mg duas vezes ao dia por 10 dias no tratamento de adultos com ITU complicada ou PA (Tabela 2).

A utilização de tratamento antimicrobiano para exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) está indicada em várias diretrizes nacionais e internacionais (15), em particular nos pacientes que se apresentam clinicamente como portadores de bronquite crônica. Estudo randomizado, cego, de grupos paralelos realizado em portadores de exacerbação de bronquite crônica, comparou dois esquemas distintos em portadores de bronquite crônica não complicada ($VEF1 \geq 50\%$ previsto e < 4 exacerbações/ano) e bronquite crônica complicada ($VEF1 \leq 50\%$ previsto ou entre 50 e 65% + presença co-morbidades ≥ 4 exacerbações/ano). O primeiro grupo de pacientes recebeu levofloxacino hemi-hidratado 750 mg via oral, uma vez ao dia por 3 dias ou azitromicina 500mg/dia no primeiro dia seguido de 250mg/dia entre o dia 2 e 5 do tratamento. No segundo grupo de pacientes (exacerbação por bronquite crônica complicada) os pacientes receberam levofloxacino hemi-hidratado 750 mg via oral, uma vez ao dia, por 5 dias ou amoxicilina 875 mg+clavulanato 125 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias. Sucesso na avaliação de parâmetros clínicos (melhora de sintomas e retorno a condição basal) foi similar na comparação levofloxacino hemi-hidratado/azitromicina (93,0 versus 90,1%, respectivamente) e levofloxacino hemi-hidratado/amoxi- clavulanato (79, 2 versus 81,7%, respectivamente). Para pacientes que realizaram avaliação microbiológica, a resposta clínica com levofloxacino hemi-hidratado por 3 dias foi superior que azitromicina por 5 dias (96,3 versus 87,4%, respectivamente), e similar na comparação entre levofloxacino hemi-hidratado por 5 dias em relação a amoxicilina-clavulanato por 10 dias nos portadores de bronquite

crônica complicada (81,4 versus 80,9%, respectivamente). A erradicação microbiológica foi superior com levofloxacino hemi-hidratado por 3 dias comparada a azitromicina por 5 dias (93,8 versus 82,8%, respectivamente), e similar na comparação levofloxacino hemi-hidratado 5 dias com amoxicilina-clavulanato 10 dias (81,4 versus 79,8%, respectivamente). (16)

Em análise post-hoc deste mesmo estudo (17), 341 patógenos foram isolados, 41,9% deles flora tradicional de exacerbações de bronquite crônica, 53,1% outros microorganismos Gram-negativos e 5% Gram-positivos. A suscetibilidade geral dos patógenos à levofloxacino hemi-hidratado foi de 97,1% e 90,6% à amoxicilina/clavulanato ($p < 0,001$). Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos. Os autores concluem pela similaridade dos tratamentos para as diferentes gravidades de exacerbação de bronquite crônica.

Estudo clínico publicado em 2002 verificou a eficácia do levofloxacino hemi-hidratado na dose de 750 mg para o tratamento de infecções de pele e subcutâneo complicadas. 339 pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber levofloxacino hemi-hidratado 750mg 1X/dia endovenoso, oral ou endovenoso/oral, ou tircacilina-clavulanato 3,1g endovenoso a cada 4 a 6 horas, que pode ser seguido por amoxicilina-clavulanato 875mg a cada 12 horas. Na população clinicamente avaliável, os dois regimes mostraram equivalência terapêutica (taxas de sucesso de 84,1% e 80,3%, respectivamente). Na população microbiologicamente avaliável, a taxa de erradicação foi de 83,7% nos tratados com levofloxacino hemi-hidratado, e de 71,4% nos tratados com tircacilina-clavulanato (intervalo de confiança de 95%: -24,3 a -0,2). Ambos os tratamentos foram bem tolerados. Este estudo demonstra que levofloxacino hemi-hidratado (750mg 1X/dia) é seguro e pelo menos tão efetivo que tircacilina-clavulanato para o tratamento de infecção de pele e subcutâneo complicada. (19)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O levofloxacino é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração oral ou infusão intravenosa. Quimicamente, o levofloxacino hemi-hidratado é o isômero levógiro (isômero-L) do racemato ofloxacina, um agente antibacteriano quinolônico. A atividade antibacteriana da ofloxacina deve-se basicamente ao isômero-L. O mecanismo de ação do levofloxacino hemi-hidratado e de outros antibacterianos quinolônicos envolve a inibição da DNA-girase (topoisomerase bacteriana II), uma enzima necessária à replicação, transcrição, restauração e recombinação do DNA. Nesse sentido, o isômero-L produz mais ligações de hidrogênio e, portanto, complexos mais estáveis com a DNA-girase do que o isômero-D. Microbiologicamente, isso se traduz numa atividade antibacteriana 25 a 40 vezes maior para o isômero-L, o levofloxacino hemi-hidratado, do que para o isômero-D. Os derivados quinolônicos inibem rápida e especificamente a síntese do DNA bacteriano.

Microbiologia

O levofloxacino hemi-hidratado apresenta atividade in vitro contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas.

A atividade bactericida do levofloxacino hemi-hidratado é rápida e frequentemente ocorre em níveis próximos da concentração inibitória mínima (CIM).

O levofloxacino hemi-hidratado exibe atividade in vitro contra a maioria das cepas dos microrganismos citados a seguir:

Aeróbios Gram-negativos

*Acinetobacter baumannii**

*Citrobacter freundii**

Eikenella corrodens

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Haemophilus influenzae ampi-S/R*

*Haemophilus para-influenzae**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
Moraxella catarrhalis b+/b-*Morganella morganii**
Pasteurella multocida
*Proteus mirabilis**
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Microrganismos com suscetibilidade intermediária

Aeróbios

•Gram-positivos:

Staphylococcus haemolyticus methi – R

•Aeróbios Gram-negativos:

Burkholderia cepacia

•Anaeróbios:

Bacteroides ovatus

Bacteroides thetaiotamicron

Bacteroides vulgatus e

Clostridium difficile.

Microrganismos resistentes

•Aeróbios Gram-positivos:

Staphylococcus aureus methi – R

* A eficácia clínica foi comprovada através de estudos clínicos.

• Aeróbios Gram-positivos

*Enterococcus faecalis**

Staphylococcus aureus methi-S

Staphylococcus haemolyticus methi-S

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus, grupo C e G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae peni-I/S/R*

*Streptococcus pyogenes**

• Anaeróbios

Bacteroides fragilis

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus

• Outros microrganismos

*Chlamydia pneumoniae**

Chlamydia psittaci

*Legionella pneumophila**

*Mycoplasma pneumoniae**

* A eficácia clínica foi comprovada através de estudos clínicos.

O levofloxacino hemi-hidratado é ativo contra as cepas produtoras de *beta*-lactamase dos microrganismos listados anteriormente. O levofloxacino hemi-hidratado não é ativo contra o *Treponema pallidum*.

Resistência ao levofloxacin hemi-hidratado devido à mutação espontânea *in vitro* é um fenômeno muito raro. Embora tenha sido observada resistência cruzada entre levofloxacin hemi-hidratado e outras fluorquinolonas, alguns microrganismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacin, podem ser sensíveis ao levofloxacin hemi-hidratado. Na falta de um teste de sensibilidade ao levofloxacin hemi-hidratado, a sensibilidade do microrganismo ao ofloxacin pode ser utilizada para prever a sensibilidade ao levofloxacin hemi-hidratado. Contudo, embora microrganismos sensíveis ao ofloxacin possam ser considerados sensíveis ao levofloxacin hemi-hidratado, o contrário nem sempre é verdadeiro.

Propriedades farmacocinéticas

O levofloxacin hemi-hidratado é rápido e quase completamente absorvido após a administração oral. O pico de concentração plasmática é obtido uma a duas horas após a ingestão. A biodisponibilidade absoluta de uma dose oral de 500 mg de levofloxacin hemi-hidratado é de aproximadamente 99%. A ingestão de alimentos não altera de maneira clinicamente significativa a absorção do levofloxacin hemi-hidratado.

A atividade do levofloxacin hemi-hidratado depende de sua concentração, e o preditor mais utilizado para medir sua eficácia clínica e microbiológica é a relação entre a área sob a curva de tempo da concentração plasmática (ASC) dividida pela concentração inibitória mínima (MIC). Uma razão ASC/MIC maior que 30 é utilizada em alguns estudos para prever a atividade *in vivo*, particularmente contra o pneumococo, mas uma razão mais elevada (>100) parece indicar um efeito bactericida, reduzindo o potencial de ocorrer mutação bacteriana. Em análises farmacodinâmicas simuladas com levofloxacin hemi-hidratado 750 mg, a probabilidade de uma relação $ASC/MIC \geq 30$ ser obtida no plasma foi $\geq 97\%$. (1) após a administração oral, o levofloxacin hemi-hidratado é rapidamente absorvido e concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1 a 2 horas.

As concentrações plasmáticas do levofloxacin hemi-hidratado após a administração intravenosa são semelhantes e comparáveis, em extensão (ASC), às obtidas após a administração oral, quando se utilizam doses equivalentes (mg/mg). Portanto, a via oral e a via intravenosa podem ser consideradas intercambiáveis. A farmacocinética do levofloxacin hemi-hidratado é linear e previsível após a administração de doses únicas e doses múltiplas de 50 a 600 mg. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente com o aumento das doses orais, numa faixa de 250 a 1.000 mg. O estado de equilíbrio é atingido em período de 3 dias.

O volume médio de distribuição do levofloxacin hemi-hidratado varia, em geral, de 89 a 112 litros após doses únicas ou múltiplas de 500 mg, indicando ampla distribuição pelos tecidos.

As concentrações máximas do levofloxacin hemi-hidratado na mucosa brônquica e fluido epitelial após administração de 500 mg foram de 8,3 mcg/g e 10,8 mcg/mL, respectivamente. Estas concentrações foram alcançadas em aproximadamente uma hora após a administração. A concentração nos tecidos pulmonares após a administração de 500 mg por via oral foi de aproximadamente 11,3 mcg/g e foi alcançada 4 a 6 horas após a administração. As concentrações nos pulmões constantemente excederam às do plasma. Nos fluidos vesicais as concentrações máximas de levofloxacin hemi-hidratado foram de 4,0 e 6,7 mcg/mL, 2 - 4 horas após a administração, após 3 dias com doses de 500 mg, uma ou duas vezes ao dia, respectivamente.

O levofloxacin hemi-hidratado possui baixa penetração no fluido cérebro-espinhal.

A penetração do levofloxacin hemi-hidratado na bile é rápida e completa. O levofloxacin hemi-hidratado também penetra rapidamente no tecido ósseo, tanto na cabeça do fêmur quanto na sua parte distal. Os picos de concentração tissular variam de 2,4 a 15 mcg/g e são obtidos cerca de 2 a 3 horas após a administração oral. A ligação do levofloxacin hemi-hidratado às proteínas séricas, é de aproximadamente 30 a 40%.

O levofloxacin hemi-hidratado é esteriocimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, a D-ofloxacin. A biotransformação do levofloxacin hemi-hidratado é limitada, uma vez que a droga é basicamente excretada inalterada na urina. Após a administração oral, aproximadamente 87% da dose administrada é recuperada inalterada, na urina, num período de 48 horas, enquanto que menos de 4% da dose é recuperada nas fezes, num período de 72 horas. As concentrações urinárias médias, 8 - 12 horas após a administração de uma dose oral única de 150 mg, 300 mg ou 500 mg de levofloxacin hemi-hidratado foram 44 mg/L, 91 mg/L e 200 mg/L, respectivamente. Menos de 5% da dose administrada é recuperada na urina como desmetil e N-óxido

metabólitos, os únicos metabólitos identificados no homem. Estes metabólitos não apresentam atividade farmacológica relevante.

A meia-vida de eliminação plasmática terminal média do levofloxacin hemi-hidratado varia de 6 a 8 horas, após administração de doses únicas ou de doses múltiplas.

A farmacocinética do levofloxacin hemi-hidratado fica alterada em pacientes com insuficiência renal, portanto é necessário o ajuste da dose (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Não há diferenças significativas na cinética do levofloxacin hemi-hidratado entre jovens e idosos, a não ser as diferenças associadas ao *clearance* de creatinina.

A análise separada de indivíduos do sexo feminino e masculino demonstrou diferenças variando de pequenas à não significativas da farmacocinética do levofloxacin hemi-hidratado com relação ao sexo. O significado clínico destas diferenças ainda não está claro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O levofloxacin hemi-hidratado 750 mg não deve ser utilizado em:

- pacientes com hipersensibilidade ao levofloxacin hemi-hidratado, a outras quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto;
- pacientes com epilepsia;
- pacientes com história de problemas no tendão relacionadas à administração de fluoroquinolona;
- crianças ou adolescentes;
- durante a gravidez e
- mulheres lactantes.

O uso em crianças e adolescentes, durante a gravidez e em mulheres lactantes está contraindicado porque, a julgar pelos experimentos em animais, o risco de danos causados na cartilagem de organismos em crescimento, não pode ser excluído completamente.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes predispostos à convulsão

Como com qualquer outra quinolona, o levofloxacin hemi-hidratado deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes predispostos à convulsão.

Estes pacientes podem estar com lesão pré-existente do sistema nervoso central, ou em tratamento concomitante com fenbufeno e anti-inflamatórios não-esteroidais similares ou com fármacos que diminuem o limiar da convulsão cerebral, como a teofilina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Colite pseudomembranosa

A ocorrência de diarreia, particularmente grave, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com levofloxacin hemi-hidratado pode ser indicativa de colite pseudomembranosa devido a *Clostridium difficile*.

Na suspeita de colite pseudomembranosa, a administração de levofloxacin hemi-hidratado deve ser interrompida imediatamente.

O tratamento com antibiótico específico apropriado deve ser iniciado imediatamente (por exemplo: vancomicina oral, teicoplanina oral ou metronidazol). Produtos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

Tendinite

A tendinite, raramente observada com quinolonas, pode ocasionalmente levar a ruptura envolvendo particularmente o tendão de Aquiles. Este efeito indesejado pode ocorrer nas 48 horas do início do tratamento e pode ser bilateral. Os pacientes idosos estão mais predispostos à tendinite. O risco de ruptura de tendão pode ficar aumentado na administração concomitante de corticosteroides. Na suspeita de tendinite, o tratamento com levofloxacin hemi-hidratado deve ser interrompido imediatamente e trocado para antibiótico de classe diferente das fluoroquinolonas, a fim de que o tratamento do paciente seja finalizado.

O tratamento apropriado (por exemplo: imobilização) deve ser iniciado no tendão afetado.

Gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

Estudos de reprodução em animais não levantaram qualquer preocupação específica. Entretanto, esta contraindicação é baseada na ausência de dados humanos e devido ao risco de danos em estudos experimentais utilizando fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, nas cartilagens de organismos em crescimento.

Lactação

Levofloxacino hemi-hidratado não deve ser utilizado por mulheres lactantes. Na ausência de dados humanos e devido ao risco de danos demonstrado em estudos experimentais, causados por fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, nas cartilagens de organismos em crescimento, esta atitude restritiva é justificada. (Ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – “Dados de segurança pré-clínica” e item. 4 CONTRAINDICAÇÕES).

Precauções

Idosos

Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham alterações na função renal. (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – “Prolongamento do Intervalo QT”).

Crianças e adolescentes

O uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos está contraindicado devido ao risco de danos causados na cartilagem de organismos em crescimento, o que não pode ser excluído completamente, considerando os experimentos em animais.

Restrições a grupos de risco

Pacientes com insuficiência do fígado

Não é necessário ajuste de dose, uma vez que levofloxacino hemi-hidratado não é extensivamente metabolizado pelo fígado, sendo sua principal via excreção a renal.

Pacientes com insuficiência renal

A dose de levofloxacino hemi-hidratado deve ser ajustada nos pacientes com insuficiência renal, uma vez que o levofloxacino hemi-hidratado é excretado principalmente pelos rins.

Prevenção da fotossensibilização

Embora a fotossensibilização seja muito rara com levofloxacino hemi-hidratado, é recomendado que os pacientes não se exponham desnecessariamente à excessiva luz solar direta ou aos raios U.V. artificiais (por exemplo: luz ultravioleta, *solarium*) a fim de prevenir a fotossensibilização.

Superinfecção

Como outros antibióticos, o uso de levofloxacino hemi-hidratado, especialmente se prolongado, pode resultar em um crescimento excessivo de organismos não suscetíveis. Avaliações repetidas das condições dos pacientes são essenciais. Devem ser tomadas medidas apropriadas, caso ocorra superinfecção durante o tratamento.

Prolongamento do Intervalo QT

Foram relatados casos muito raros de prolongamento do intervalo QT em pacientes utilizando fluorquinolonas, incluindo levofloxacino hemi-hidratado. Deve-se ter precaução quando do uso de fluorquinolonas, incluindo levofloxacino hemi-hidratado, em pacientes com fatores de risco conhecidos para o prolongamento do intervalo QT, tais como:

- Idosos
- Distúrbio eletrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia).
- Síndrome QT longo congênito
- Doença cardíaca (por exemplo: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, bradicardia).
- Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o Intervalo QT (por exemplo: antiarrítmica classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos). (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES “Pacientes Idosos”; item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; item 9. REAÇÕES ADVERSAS e item 10. SUPERDOSE).

Pacientes com deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase

Pacientes com defeito latente ou atual na atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase podem estar predispostos a reações hemolíticas quando tratados com agentes antibacterianos quinolônicos, e isto tem que ser levado em consideração quando da utilização do levofloxacino hemi-hidratado.

Hipoglicemia

Como com todas as quinolonas, foi relatada hipoglicemia, geralmente em pacientes diabéticos recebendo tratamento concomitante com agentes hipoglicemiantes orais (p.ex. glibenclamida) ou com insulina. Nesses pacientes diabéticos é recomendada monitorização cuidadosa da glicose sanguínea. As fluoroquinolonas tem o potencial de interferir na homeostase da glicose, acarretando hiper ou hipoglicemia. Estudos mostram que esse risco é maior com o gatifloxacino e com o levofloxacino, em especial hipoglicemia em pacientes idosos diabéticos recebendo tratamento com agentes hipoglicemiantes orais ou com insulina. Nesse grupo de pacientes, é recomendada monitorização cuidadosa da glicose sanguínea pelo potencial risco de coma. Além disso, o paciente deve ser informado quanto aos sintomas da hipoglicemia (sudorese, fraqueza, palidez, confusão mental, entre outros) e quanto à possibilidade destes sintomas aparecerem com apenas uma dose.

Neuropatia periférica

Foi relatada neuropatia periférica sensorial ou sensorimotora, a qual pode ser de início rápido, em pacientes recebendo fluorquinolonas, incluindo levofloxacino hemi-hidratado.

Caso o paciente apresente sintomas de neuropatia, levofloxacino hemi-hidratado deve ser suspenso, isso minimizará o possível risco de desenvolvimento de uma condição irreversível.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Algumas reações adversas (por exemplo: tontura/vertigem, sonolência, distúrbios visuais) podem prejudicar a habilidade dos pacientes em se concentrar e reagir; portanto, podem constituir um risco em situações onde essas habilidades são de extrema importância (por exemplo: dirigir veículos ou operar máquinas).

Abuso e dependência

Provavelmente, não há risco de ocorrência de abuso ou dependência com o uso de levofloxacino hemi-hidratado.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de levofloxacino hemi-hidratado administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecação da aorta após a ingestão de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e /ou dissecação aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecação da aorta (por exemplo, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behcet, hipertensão, aterosclerose conhecida). Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico. (23, 24)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alimentos

Não existe interação clinicamente significativa de levofloxacino hemi-hidratados comprimidos com alimentos. Levofloxacino hemi-hidratado comprimido pode, portanto, ser administrado concomitante a alimentos (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - “Propriedades farmacocinéticas”).

Sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio ou alumínio

É recomendado que preparações contendo cátions bivalentes ou trivalentes como sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio ou alumínio não sejam administradas duas horas antes ou depois da administração de levofloxacino hemi-hidratado comprimidos. Não foi observada interação com carbonato de cálcio.

Sucralfato

A biodisponibilidade de levofloxacino hemi-hidratados comprimidos é significativamente reduzida na

administração concomitante com sucralfato. Caso o paciente esteja recebendo sucralfato e levofloxacino hemi-hidratado comprimidos, é recomendável administrar o sucralfato 2 horas após a administração de levofloxacino hemi-hidratado comprimidos.

Teofilina, fenbufeno ou anti-inflamatórios não-esteroidais similares

Nos estudos clínicos, não houve interação farmacocinética com levofloxacino hemi-hidratado e teofilina. Entretanto, pode ocorrer uma redução pronunciada no limiar da convulsão cerebral na administração concomitante de quinolonas e teofilina, fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais ou outros agentes que diminuem o limiar da convulsão. As concentrações de levofloxacino hemi-hidratado foram cerca de 13% mais altas na presença de fenbufeno do que quando administrados separadamente.

Probenecida e cimetidina

Deve-se ter cautela na administração concomitante de levofloxacino hemi-hidratado com drogas que afetam a secreção tubular renal, como probenecida e cimetidina, especialmente em pacientes com insuficiência renal. A probenecida e cimetidina causaram um efeito estatisticamente significativo na eliminação do levofloxacino hemi-hidratado. O *clearance* renal do levofloxacino hemi-hidratado foi reduzido pela cimetidina (24%) e probenecida (34%). Isto ocorre porque ambas as drogas são capazes de bloquear a secreção tubular renal de levofloxacino hemi-hidratado. Entretanto, nas doses testadas no estudo, as diferenças cinéticas estatisticamente significativas não têm relevância clínica.

Ciclosporina

A meia-vida da ciclosporina é aumentada em 33% quando administrada concomitantemente a levofloxacino hemi-hidratado. Não é requerido o ajuste de dose da ciclosporina, uma vez que este aumento não é clinicamente relevante.

Antagonistas da vitamina K

Tem-se relatado em pacientes tratados concomitantemente com levofloxacino hemi-hidratado e antagonistas da vitamina K (ex.: varfarina), alteração nos testes de coagulação (tempo de protrombina corrigido) e/ou sangramento, os quais podem ser graves. Portanto, os parâmetros de coagulação devem ser monitorados em pacientes tratados com antagonistas da vitamina K.

Medicamentos conhecidos por prolongar o Intervalo QT

O levofloxacino hemi-hidratado, como outras fluoroquinolonas, devem ser utilizados com precaução em pacientes recebendo medicamentos conhecidos por prolongar o Intervalo QT (por exemplo: antiarrítmica classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos). (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – “Prolongamento do Intervalo QT”).

Outros

Foram conduzidos estudos clínicos farmacológicos para investigar possíveis interações farmacocinéticas entre levofloxacino hemi-hidratado e algumas drogas comumente prescritas. A farmacocinética do levofloxacino hemi-hidratado não foi afetada em qualquer proporção clinicamente significativa quando esta foi administrada concomitantemente às seguintes drogas: carbonato de cálcio, digoxina, glibenclamida, ranitidina e varfarina.

Testes laboratoriais

O levofloxacino hemi-hidratado pode inibir o crescimento do microrganismo *Mycobacterium tuberculosis* e, portanto, pode fornecer resultados falsos negativos nos diagnósticos bacteriológicos da tuberculose.

Em pacientes tratados com levofloxacino hemi-hidratado, a determinação de opioides na urina pode apresentar resultados falso-positivos. Pode ser necessário confirmar exames de opioides através de métodos mais específicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O levofloxacino hemi-hidratado comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: comprimido revestido, oblongo, biconvexo, de coloração marrom e liso em ambas as faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos:

A posologia recomendada é de 1 comprimido uma vez ao dia de acordo com a indicação médica:

- 1) Sinusite aguda bacteriana (SAB): 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias;
- 2) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC): 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias;
- 3) Infecções do trato urinário (ITU) complicadas: 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias;
- 4) Pielonefrite aguda (PA): 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias.

Nos pacientes com função renal comprometida (*clearance* de creatinina < 50 mL/min), o ajuste da posologia é necessário para evitar o acúmulo de levofloxacino hemi-hidratado devido à diminuição da depuração.

- Depuração da creatinina entre 20 e 49 mL/min: a dose é de 1 comprimido de 750 mg a cada 48 horas.
- Depuração da creatinina entre 10 e 19 mL/min: a dose inicial é de 1 comprimido de 750 mg e depois de 1 comprimido de 500 mg a cada 48 horas.
- Hemodiálise ou diálise peritoneal crônica: a dose inicial é de 1 comprimido de 750 mg e depois continuar com 1 comprimido de 500 mg a cada 48 horas.
- Pacientes com infecção pelo HIV e doença renal crônica ou doença renal em estágio terminal: *Clearance* de Creatinina < 50 mL/min devem receber uma dose de 500 mg, seguida de 250 mg a cada 48 horas. Pacientes com *clearance* de creatinina entre 50 e 80 mL/min devem receber uma dose inicial de 500 mg, seguidas de 250 mg a cada 24 horas; pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/min devem receber 750 a 1000 mg 3X/semana.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações fornecidas abaixo estão baseadas nos dados de estudos clínicos, em 5244 pacientes tratados com levofloxacino hemi-hidratado e em extensa experiência pós-comercialização internacional desta molécula nesta concentração. De acordo com as recomendações da CIOMS, têm-se utilizado os seguintes índices de frequência:

Muito Comum: acima de 10%

Comum: de 1% a 10%

Incomum: de 0,1% a 1%

Rara: de 0,01% a 0,1%

Muito rara: menos que 0,01%

Casos isolados

- Reações anafiláticas/anafilactóides, reações cutâneas

Comum: *rash*, prurido.

Incomum: erupção cutânea, flebite, reação de hipersensibilidade.

Rara: urticária, broncospasmo/dispneia, necrólise epidermal tóxica (síndrome de Lyell).

Muito rara: angioedema, hipotensão, fotossensibilização.

Casos Isolados: erupções bolhosas graves como síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme exsudativo, fototoxicidade, choque anafilático / anafilactóide.

Algumas vezes, as reações anafiláticas/anafilactóides e muco-cutâneas podem ocorrer mesmo após a primeira dose.

- Gastrointestinal, metabolismo

Comum: náusea, vômito, diarreia, indigestão, constipação, dor abdominal.

Incomum: anorexia, dispepsia, hiperglicemia, hipoglicemia, hipercalemia, pancreatite, estomatite, diarreia com sangue, que em casos muito raros pode ser indicativa de enterocolite, incluindo colite pseudomembranosa.

- Neurológica/Psiquiátrica

Comum: tontura / vertigem, cefaleia, insônia.

Incomum: sonolência, distúrbios do sono, pesadelos, confusão, convulsões, tremor, ansiedade, depressão.

Rara: reações psicóticas (por exemplo: alucinações), parestesia, agitação.

Muito rara: neuropatia periférica sensorial ou sensorio-motora, distúrbios visuais (diplopia) e auditivos, distúrbios no paladar e olfato.

Casos isolados: distúrbios psicóticos com comportamentos de autorrisco, incluindo atos ou idealizações

Levofloxacino 750_BU01_VPS

suicidas, encefalopatia, neuropatia periférica, pseudotumor cerebral, hipertensão intracraniana, *delirium*, paranoia.

- Cardiovascular

Comum: dor torácica, edema.

Incomum: arritmia ventricular, taquicardia ventricular, parada cardíaca.

Rara: taquicardia, hipotensão, vasculite.

Muito rara: choque (anafilático/anafilactóide).

Casos isolados: *torsade de pointes*, prolongamento do intervalo QT. (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – “Advertências - Prolongamento do Intervalo QT”).

- Musculoesquelética

Incomum: alterações na marcha, artralgia, artrite, artropatia, mialgia, tendinite.

Muito rara: fraqueza muscular.

Casos isolados: rabdomiólise, lesões musculares, exacerbação de miastenia gravis, ruptura do tendão (por exemplo: tendão de Aquiles).

- Problemas hepáticos e renais

Incomum: aumento de enzimas hepáticas, aumentos da bilirrubina e creatinina sérica, alteração da função hepática, insuficiência renal aguda.

Rara: necrose hepática, hepatite, icterícia.

Muito rara: reações hepáticas

Casos isolados: nefrite intersticial, insuficiência hepática com casos fatais.

- Distúrbios hematológicos

Incomum: anemia, leucopenia, distúrbios granulocitopênicos, trombocitopenia.

Rara: neutropenia, leucopenia, pancitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica, agranulocitose, púrpura trombocitopênica.

Casos isolados: eosinofilia, aumento do tempo de protrombina.

- Outros

Comum: candidíase urogenital, vaginite, dispneia.

Incomum: astenia, supercrescimento de fungos e proliferação de outros microrganismos resistentes.

Rara: febre, pirexia, doença do soro.

Muito rara: pneumonite alérgica.

Casos isolados: alveolite extrínseca alérgica.

- Outros efeitos indesejáveis possivelmente relacionados à classe das fluoroquinolonas.

Muito rara: sintomas extrapiramidais e outras alterações na coordenação muscular, vasculite de hipersensibilidade e crises de porfíria em pacientes com porfíria.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

De acordo com estudos de toxicidade em animais, os sinais mais importantes após a ocorrência de superdose oral agudam com levofloxacino hemi-hidratado são: sintomas no sistema nervoso central como confusão, vertigens, alterações de consciência e convulsões. Podem ocorrer reações gastrointestinais como náuseas e erosões da mucosa.

Em estudos de farmacologia clínica realizados com superdoses foram observados aumento do intervalo QT.

Tratamento

Em caso de superdose, o paciente deve ser observado cuidadosamente (incluindo monitorização do ECG) e tratamento sintomático deve ser implementado.

Se ocorrer superdose aguda, deve-se considerar também a lavagem gástrica e podem-se utilizar antiácidos para proteção da mucosa gástrica.

A hemodiálise, incluindo diálise peritoneal e CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua) não são efetivas em remover o levofloxacino hemi-hidratado do corpo. Não existe antídoto específico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin. A Review of its use as a High-Dose, Short-Course Treatment for Bacterial Infection. *Drugs* 2008; 68: 535-565.
2. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63: 2769-802.
3. File Jr TM. New insights in the treatment by levofloxacin. *Chemotherapy* 2004; 50 Suppl. 1: 22-8.
4. Wargo KA, Wargo NA, Eiland III EH. Maximizing pharmacodynamics with high-dose levofloxacin. *Hosp Pharm* 2005; 40: 777-87.
5. Segreti J, House HR, Siegel RE. Principles of antibiotic treatment of community acquired pneumonia in the outpatient setting. *Am J Med* 2005; 118: 21-8S.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto, Bartlett JG, et al. Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:S27-72.
7. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm [published erratum appears in *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1147]. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-60.
8. Poole M, Anon J, Paglia M, et al. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 10-7.
9. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008; 71: 17-22.
10. Klausner HA, Brown P, Peterson J, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin* 2007; 22:2637-45.
11. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750-mg 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 555-63.
- 12.
13. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 2006; 100: 2129-36.
14. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2005; 27: 1251-9.
15. File Jr TM, Milkovich G, Tennenberg AM, et al. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1473-81.
16. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Uptodate 2008. www.goldcopd.com. Acessado em setembro 2009.
17. Martinez FJ, Grossman FR, Zadeikis N, et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur Respir J* 2005; 25: 1001-1010.
18. Grossman RF, Ambrusz ME, Fisher AC, et al. Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a post hoc analysis of data from severely ill patients. *Clin Ther.* 2006; 28:1175-80.
19. Frei CR, Jaso TC, Mortensen EM, et al. Oramasionwu CU, Ruiz AD, Makos BR, Ruiz JL, Attridge RT, Mody SH, Fisher A, Schein JR. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:859-68.
20. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, et al. Cunningham FE. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? *Clin Infect Dis.* 2009 Aug 1;49(3):402-8.
21. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med.* 2006 Mar 30;354(13):1352-61.
22. Chou HW, Wang JL, Chang CH, et al. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis.* 2013 Oct;57(7):971-80.
23. SAFETY ALERTS FOR HUMAN MEDICAL PRODUCTS, U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **Fluoroquinolone Antibiotics: FDA Requires Labeling Changes Due to Low Blood Sugar Levels and Mental Health Side Effects.: Safety Alerts for Human Medical Products.** 2018. Disponível em: < <https://www.fda.gov/>>. Acesso em: 20 dez. 2018.
24. Pasternak B, et al. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360: k678.
25. Daneman N, et al. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e010077.

DIZERES LEGAIS

MS – 10573.0656

Farmacêutica Responsável: Gabriella Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/03/2021	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos revestidos 750 mg