

Levofloxacino hemi-hidratado

Bula para profissional de saúde

Solução injetável

5 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

levofloxacino hemi-hidratado

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 750mg (5mg/mL): embalagens com 5, 10 ou 20 bolsas contendo 150 mL de solução injetável.

USO ADULTO

USO INFUSÃO INTRAVENOSA – SISTEMA FECHADO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

levofloxacino hemi-hidratado*	5,125 mg
excipiente** q.s.p.	1 mL
Glicose	277,537 mmol/L (5%)

*Cada 5,125 mg de levofloxacino hemi-hidratado correspondem a 5 mg de levofloxacino base.

**Excipientes: glicose, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Osmolaridade = 289,5 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O levofloxacino é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino, 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;
- Osteomielite.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Segundo Croom & Goa (2003) diversos estudos comparativos randomizados confirmam a eficácia do levofloxacino (oral ou intravenoso) no tratamento de adultos com infecções respiratórias, genitourinárias, da pele e dos tecidos moles, com doses diárias de 250, 500 ou 750 mg.

De acordo com Anderson & Perry (2008), a eficácia do levofloxacino via oral ou intravenosa após a administração de doses de 750 mg, uma vez ao dia, por 5 dias, já foi bem estabelecida em diversos estudos randomizados em adultos, para tratamento da PAC, SBA, PA e infecções complicadas durante a internação na UTI.

Conforme Inoshita e colaboradores (2010) o levofloxacino foi eficaz na profilaxia de infecções bacterianas após cirurgias dos seios paranasais.

A eficácia do levofloxacino no tratamento da pneumonia nosocomial e PAC foi demonstrada por diversos autores (NORRBY et al, 1998; CROOM & GOA, 2003; WEST et al, 2003; FILE JR. et al, 1997; ZHAO et al, 2014). Este fármaco também pode ser utilizado para tratamento da exacerbação da bronquite (CROOM & GOA, 2003; LANGTRY & LAMB, 1998; HURST et al, 2002) e da SBA (LANGTRY & LAMB, 1998; HURST et al, 2002).

Em infecções do trato gastro geniturinário, o levofloxacino também demonstrou eficácia, com taxa de cura clínica e microbiológica maior que 80% (CROOM & GOA, 2003; KLINBERG et al, 1998; RICHARD et al, 1998; ANDERSON & PIERRY, 2008).

O levofloxacino foi eficaz em tratar infecções da pele e dos tecidos moles não complicados (CROOM & GOA, 2003; TARSHIS et al, 2001).

Segundo Croom & Goa (2003) a administração de levofloxacino parece ser bem tolerada, sendo que a maior parte dos eventos adversos registrados são de severidade leve a moderada. Os principais eventos relatados foram náusea, diarreia, vaginites, dor abdominal e insônia. A dose não parece exercer efeito significativo no aparecimento de eventos adversos.

Ainda segundo Croom & Goa (2003), o levofloxacino possui baixo potencial para causar reações de fototoxicidade (incidência de 0,03%). Desordens dos tendões, toxicidade severa do fígado, hipoglicemia e hiperglicemia são sintomas raros, assim como alterações cardíacas (prolongação do intervalo QT registrada em menos que 1 em 1 milhão de pacientes nos Estados Unidos).

Portanto, baseando-se nos estudos realizados, foram demonstradas a eficácia e segurança do levofloxacino no tratamento de diversas infecções incluindo as do trato respiratório superior e inferior, da pele e tecidos moles, do trato urinário e dos ossos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação:

O levofloxacino é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração intravenosa. Quimicamente, o levofloxacino é o isômero levógiro (isômero-L) do racemato ofloxacino, um agente antibacteriano quinolônico. A atividade antibacteriana do ofloxacino deve-se basicamente ao isômero-L. O mecanismo de ação do levofloxacino e de outros antimicrobianos fluoroquinolônicos envolve a inibição da Topoisomerase IV bacteriana e da DNA-girase (ambas são Topoisomerase bacteriana tipo II), enzimas necessárias para a 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, do que para o isômero-D. Os derivados quinolônicos inibem rápida e especificamente a síntese do DNA bacteriano.

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

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

Aeróbios Gram-positivos:

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

Anaeróbios Gram-positivos:

Clostridium perfringens, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus Magnus*.

Aeróbios Gram-negativos:

Acinetobacter anitratus, *Legionella spp.*, *Salmonella enteritidis*, *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii*, *Salmonella spp.*, *Acinetobacter lwoffii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Serratia liquefaciens*, *Aeromonas hydrophila*, *N. gonorrhoeae* (produtora *Serratia marcescens de penicilinase*), *Bordetella pertussis*, *Serratia spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Proteus vulgaris*, *Shigella spp.*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pantoea (Enterobacter) aerogenes*, *Providencia spp.*, *Vibrio cholerae*, *Enterobacter agglomerans*, *Providencia stuartii*, *Vibrio*

parahaemolyticus, *Enterobacter sakazakii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Yersinia enterocolitica*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Pseudomonas putida*.

Anaeróbios Gram-negativos:

Bacteroides distasonis, *Bacteroides intermedius*, *Veillonella parvula*, *Bacteroides fragilis*.

Outros microrganismos:

Mycobacterium fortuitum, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycoplasma fermentans*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium marinum*.

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

O levofloxacinó tem se mostrado ativo contra a maioria das cepas suscetíveis dos seguintes microrganismos, tanto in vitro como em infecções clínicas:

Aeróbios Gram-positivos:

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*.

Aeróbios Gram-negativos:

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

Outros microrganismos:

Chlamydia pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*.

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

Propriedades farmacocinéticas:

A farmacocinética do levofloxacinó é linear e previsível após a administração de doses únicas e doses múltiplas. O estado de equilíbrio é atingido 48 horas após a administração de 500 mg em esquemas de uma dose e de duas doses diárias. O volume médio de distribuição do levofloxacinó 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 levofloxacinó na pele é rápida e completa. O levofloxacinó também penetra rapidamente no tecido ósseo, tanto na cabeça do fêmur quanto na sua parte distal. A ligação do levofloxacinó às proteínas séricas, in vitro, é de aproximadamente 24 a 38%, numa faixa de 1 a 10 mcg/mL; a ligação se faz principalmente com a albumina sérica.

O levofloxacinó é esterióquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, o dofloxacinó. A biotransformação do levofloxacinó é limitada, uma vez que o fármaco é basicamente excretado inalterado na urina. 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 levofloxacinó varia de 6 a 8 horas, após a administração de doses únicas ou de doses múltiplas. A depuração total aparente média e a depuração renal variam de 144 a 226 mL/min e 96 a 142 mL/min respectivamente. A depuração renal além da taxa de filtração glomerular sugere que ocorre secreção tubular

do levofloxacino adicionalmente à filtração glomerular. A administração concomitante de cimetidina ou probenecida resulta em aproximadamente 24% e 36% de redução na depuração renal do levofloxacino, indicando que a secreção de levofloxacino ocorre no túbulo renal proximal. Não foram encontrados cristais de levofloxacino em nenhuma das amostras de urina recém-coletadas de indivíduos recebendo levofloxacino.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao levofloxacino, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

Gravidez: Categoria de risco C.

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

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade grave e ocasionalmente fatal foram relatadas em pacientes que receberam tratamento com quinolonas, incluindo o levofloxacino. 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, dispneia, urticária, coceira e outras reações cutâneas sérias. O tratamento com o levofloxacino deve ser interrompido imediatamente diante do aparecimento de exantema cutâneo ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Incidentes graves e algumas vezes fatais devidos a um mecanismo imunológico desconhecido foram relatados em pacientes que foram tratados com quinolonas, incluindo, raramente, o levofloxacino. Esses eventos podem ser graves e geralmente ocorrem após a administração de doses múltiplas. As manifestações clínicas, isoladas ou associadas, podem incluir: febre, exantema 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, inclusive hemolítica e aplástica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitose; pancitopenia; e/ou outras anormalidades hematológicas.

A medicação deve ser interrompida imediatamente diante do aparecimento de exantema cutâneo ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade e medidas de apoio devem ser adotadas.

Reações adversas cutâneas graves foram relatadas no tratamento com levofloxacino, incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET, também chamada síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ameaçar a vida e ser fatais. A síndrome DRESS é uma condição complexa com manifestações clínicas que incluem febre, erupção cutânea (erupções urticariformes e maculopapulares, vesículas, bolhas, pústulas, edema facial, queilite e eritrodermia), alterações hematológicas e testes de função hepática anormais. Quando prescrito, os pacientes devem ser alertados dos sinais e sintomas de tais quadros e serem cuidadosamente monitorados. Se aparecerem sinais ou sintomas indicativos do quadro, levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente e tratamento alternativo deve ser considerado. Caso o paciente tenha desenvolvido reações graves como NET, SSJ ou DRESS com o uso de levofloxacino, o tratamento não deve ser reiniciado no indivíduo em nenhuma hipótese.

Falência medular incluindo leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica ou agranulocitose podem ocorrer durante tratamento com levofloxacino. Se suspeita de alguma dessas condições, as contagens de células sanguíneas devem ser monitoradas. Em caso de resultados anormais, descontinuação do tratamento deve ser considerada. Pacientes com deficiências ocultas ou manifestadas na atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase podem ser suscetíveis a reações hemolíticas quando tratados com agentes quinolônicos. Assim, se levofloxacino for usado, os pacientes devem ser monitorados quanto a potencial quadro de hemólise.

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 preexistente e/ou dissecção aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecção 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.

Foram relatadas convulsões e psicoses tóxicas em pacientes sob tratamento com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino. As quinolonas também podem provocar um aumento da pressão intracraniana e estimulação do sistema nervoso central podendo desencadear tremores, inquietação, ansiedade, tontura, confusão, alucinações, paranoia, depressão, pesadelos, insônia, e raramente, pensamentos ou atos suicidas. Essas reações podem ocorrer após a primeira dose. Se essas reações ocorrerem em pacientes sob tratamento com o levofloxacino, o fármaco deve ser descontinuado e medidas adequadas devem ser adotadas.

Como todas as quinolonas, o levofloxacino deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios do SNC suspeitos ou confirmados, os quais possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão (por exemplo, arteriosclerose cerebral grave, epilepsia) ou na presença de outros fatores de risco que possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão (por exemplo, tratamento com outros fármacos, disfunção renal).

Casos de mioclonia foram relatados em pacientes tratados com levofloxacino. O risco é aumentado em pacientes mais velhos e naqueles com insuficiência renal se a dose de levofloxacino não seja ajustada de acordo com clearance de creatinina. Levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente na primeira ocorrência de mioclonia e tratamento adequado ao quadro deve ser iniciado.

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o levofloxacino e pode variar, em gravidade, de intensidade leve até um potencial risco de vida. Assim, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentarem 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. Algumas quinolonas, incluindo o levofloxacino, têm sido associadas ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e aos casos infrequentes de arritmia.

Durante o período pós-comercialização, casos muito raros de *torsades de pointes* foram relatados em pacientes tomando levofloxacino. 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 sadios recebendo doses únicas de 500, 1000 e 1500 mg de levofloxacino e placebo foi observado um aumento no QTc médio em relação à linha de base para o pós-tratamento. Este aumento foi relacionado à dose. 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 risco de arritmias pode ser reduzido evitando-se o uso concomitante com outros fármacos que prolongam o intervalo QT, incluindo agentes antiarrítmicos classe IA ou III. Além disso, o uso de levofloxacino deve ser evitado na presença de fatores de risco para *torsades de pointes* como hipocalemia, bradicardia significativa e cardiomiopatia. Rupturas dos tendões do ombro, da mão ou do tendão de Aquiles, exigindo reparação cirúrgica ou resultando em incapacidade prolongada foram relatadas em pacientes que receberam quinolonas, incluindo o levofloxacino. Relatos ocorridos no período pós-comercialização indicam que o risco pode ser maior em pacientes que estejam concomitantemente recebendo corticosteroides, especialmente os idosos.

O tratamento com levofloxacino deve ser interrompido 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 levofloxacino.

Deve-se ter cuidado ao administrar o levofloxacino 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 levofloxacino devido à diminuição da depuração (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Reações de fototoxicidade moderadas a graves foram observadas em pacientes expostos à luz solar direta, enquanto recebiam tratamento com quinolonas.

A excessiva exposição à luz solar 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 interrompido. Como no caso das outras quinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea, geralmente em pacientes diabéticos sob tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral ou com insulina. Nestes pacientes, recomenda-se cuidadosa monitoração da glicose sanguínea. Se ocorrer uma reação hipoglicemiante, o tratamento com levofloxacino deve ser interrompido. Embora não tenha sido relatada cristalúria nos testes clínicos realizados com o levofloxacino, adequada hidratação deve ser mantida para prevenir a formação de urina altamente concentrada.

Advertência relativa apenas à administração intravenosa:

Uma vez que a injeção intravenosa rápida, em bolus, pode resultar em hipotensão, as injeções de levofloxacino só devem ser administradas através de infusão intravenosa lenta, ao longo de um período de 60 a 90 minutos (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Gravidez e lactação:

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

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

Gravidez: Categoria de risco C.

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 levofloxacino em crianças e adolescentes em fase de crescimento 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 levofloxacino nessas faixas etárias não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:

O levofloxacino pode provocar efeitos neurológicos adversos como vertigem e tontura. Portanto, o paciente deve ser aconselhado a não dirigir automóvel, 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.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando levofloxacino é administrado por via intravenosa: não existem dados referentes à interação entre quinolonas administradas por via intravenosa e antiácidos orais, sucralfato, multivitamínicos ou cátions metálicos. Entretanto, nenhum derivado quinolônico deve ser administrado, por via intravenosa, concomitantemente a qualquer solução contendo cátions multivalentes, como o magnésio, através da mesma linha intravenosa (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Como no caso de outras quinolonas, a administração concomitante de levofloxacino 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 levofloxacino for coadministrado. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro. Nenhum efeito significativo do levofloxacino 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 levofloxacino foi observado. A administração concomitante do levofloxacino com a varfarina, a digoxina ou a ciclosporina não exige modificação das doses de nenhum dos compostos. Entretanto, o tempo de protrombina e os níveis de digoxina devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes que estejam sob tratamento concomitante com varfarina ou digoxina, respectivamente.

O levofloxacino pode ser administrado com segurança a pacientes sob tratamento concomitante com probenecida ou cimetidina, desde que a dose do levofloxacino seja adequadamente ajustada com base na função renal do paciente, uma vez que a probenecida e a cimetidina diminuem a depuração renal e prolongam a meia-vida do levofloxacino. A administração concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteroides e de derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino, 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 monitoração cuidadosa da glicose sanguínea quando esses agentes forem coadministrados (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A absorção e a biodisponibilidade do levofloxacino em indivíduos infectados com o HIV, com ou sem tratamento concomitante com zidovudina, foram semelhantes. Portanto, não parece necessário realizar ajustes de dose do levofloxacino, quando estiver sendo administrado concomitantemente com a zidovudina. Os efeitos do levofloxacino sobre a farmacocinética da zidovudina não foram avaliados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) Manter na embalagem original para proteger da luz.

Apenas remover o envoltório (envelope metalizado) para o uso imediato. O produto pode ser mantido fora do envoltório por no máximo 90 minutos.

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

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

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

Aspectos físicos/Características organolépticas

O levofloxacino é uma solução límpida, de coloração amarela clara a amarela, livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

O levofloxacino solução injetável só deve ser administrado por infusão intravenosa; não deve ser administrado por via intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea.

Atenção: deve-se evitar a infusão intravenosa rápida ou em bolus. A infusão de levofloxacino deve ser lenta, por um período de no mínimo 60 minutos para a dose de 250 mg ou 500 mg ou 90 minutos para a dose de 750 mg (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A dose usual para pacientes adultos é de 250 mg, 500 mg ou 750 mg administrada por infusão lenta, por um período de 60 minutos a 90 minutos, a cada 24 horas.

As tabelas a seguir trazem orientações sobre as doses e a duração do tratamento, de acordo com o tipo de infecção e de acordo com a função renal.

Pacientes com função renal normal [*clearance* de creatinina (CLcr) > 50 mL/min]

Infecção	Dose unitária	Frequência	Duração
Exacerbação de bronquite crônica	500 mg	Cada 24 horas	5 - 7 dias
Pneumonia	500 mg	Cada 24 horas	7 - 14 dias
Sinusite	500 mg	Cada 24 horas	10 - 14 dias
Infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo	500mg	Cada 24 horas	7 - 10 dias
Infecção complicada de pele e tecido subcutâneo	750 mg	Cada 24 horas	7 - 14 dias
Infecções complicadas do trato urinário e pielonefrite aguda	250 mg	Cada 24 horas	10 dias
Infecções não complicadas do trato urinário	250 mg	Cada 24 horas	3 dias
Osteomielite	500 mg	Cada 24 horas	6 - 12 dias

Pacientes com insuficiência renal [*clearance* de creatinina (CLcr) < 50 mL/min]

Quadro renal	Dose inicial	Dose subsequente
Infecção respiratória aguda/Infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo/Osteomielite/Pneumonia/Sinusite/Infecção complicada de pele e tecido subcutâneo		
CLcr de 50 a 80 mL/min	500 mg	250 mg cada 24 horas
CLcr de 20 a 49 mL/min	500 mg	250 mg cada 48 horas
CLcr de 10 a 19 mL/min	500 mg	250 mg cada 48 horas
Hemodiálise	500 mg	250 mg cada 48 horas
CAPD*	500 mg	250 mg cada 48 horas
Infecção complicada de pele e tecido subcutâneo/Pneumonia/Sinusite		
CLcr de 20 a 49 mL/min	750 mg	750 mg cada 48 horas
CLcr de 10 a 19 mL/min	750 mg	500 mg cada 48 horas
Hemodiálise	750 mg	500 mg cada 48 horas
CAPD*	750 mg	500 mg cada 48 horas
Infecção complicada do trato urinário/Pielonefrite aguda		
CLcr de 20 mL/min	Não é necessário ajuste de dose	
CLcr de 10 a 19 mL/min	250 mg	250 mg cada 48 horas
Infecção não complicada do trato urinário	Não é necessário ajuste de dose	

* CAPD = diálise peritoneal ambulatorial crônica.

Preparação de levofloxacino injetável para a administração:

O levofloxacino está disponível em bolsas contendo 150 mL de solução diluída pronta para o uso com 750 mg de levofloxacino. O levofloxacino solução diluída não necessita de diluição adicional, estando pronta para o uso. Cada bolsa flexível contém a solução diluída com o equivalente a 750 mg de levofloxacino (5mg/mL), em glicose 5%. As bolsas contendo solução diluída devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas, antes da administração. Soluções contendo partículas visíveis devem ser descartadas. O levofloxacino injetável não contém conservantes ou agentes bacteriostáticos em sua formulação; portanto, deve-se utilizar técnicas de assepsia no manuseio da solução. Uma vez que as bolsas se destinam ao uso único, após a administração qualquer porção remanescente de solução deve ser descartada.

Como há dados limitados sobre a compatibilidade entre levofloxacino injetável e outros fármacos intravenosos, não devem ser misturados aditivos ou outros medicamentos com levofloxacino injetável, nem administrados simultaneamente, na mesma linha de infusão de levofloxacino. Se for necessário utilizar o mesmo equipo para a administração sucessiva de outros fármacos, ele deverá ser enxaguado antes e depois da administração de levofloxacino, com uma solução compatível com o levofloxacino e com os demais fármacos.

INSTRUÇÕES IMPORTANTES PARA A MANIPULAÇÃO DAS EMBALAGENS EM SISTEMA FECHADO DE INFUSÃO

A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado. Antes de serem administradas, as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

A solução é acondicionada em bolsas em SISTEMA FECHADO para administração intravenosa usando equipo estéril.

Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada. **NÃO PERFURAR A EMBALAGEM, POIS HÁ COMPROMETIMENTO DA ESTERILIDADE DO PRODUTO E RISCO DE CONTAMINAÇÃO.**

Para abrir a embalagem:

Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.

No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a:

- desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e,
- desinfecção da bolsa, ponto de aspiração do medicamento e conexão da linha de infusão.

Pequenas gotículas entre a bolsa e o invólucro (envelope metalizado) podem estar presentes e é característico do produto e processo produtivo. Alguma opacidade do plástico da bolsa pode ser observada devido ao processo de esterilização. Isto é normal e não afeta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade irá diminuir gradualmente.

1. Abra o envoltório externo e remova a bolsa com a solução.
2. Verifique se há algum vazamento minúsculo, apertando firmemente a bolsa interna. Se encontrar vazamentos descarte a solução, pois a esterilidade pode estar comprometida.
3. Não use se a solução estiver turva ou se houver algum precipitado.
4. Use equipo estéril.

ADVERTÊNCIA: Não use as bolsas flexíveis em conexões em série. Esse tipo de uso pode resultar em embolia gasosa devido ao fato de que ar residual pode ser aspirado da embalagem primária antes que o líquido da embalagem secundária tenha terminado.

Preparação para a administração:

1. Feche a válvula que controla o fluxo no equipo.
2. Remova o lacre da tampa de um dos conectores na parte inferior da bolsa.
3. Insira o pino do equipo no orifício do conector com um movimento de torção, até que o pino esteja firmemente encaixado.

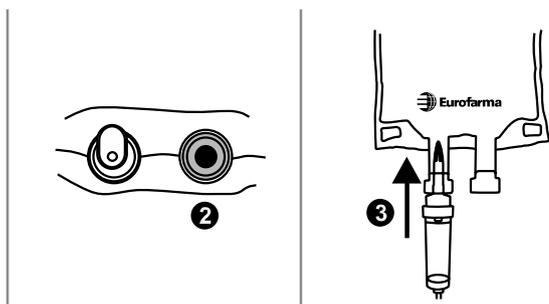
NOTA 1: Veja instruções completas na embalagem do equipo.

4. Suspenda a bolsa pelo gancho.
5. Aperte e solte a câmara de gotejamento para estabelecer um nível adequado de líquido na câmara, durante a infusão de levofloxacino solução diluída para infusão.
6. Abra a válvula que controla o fluxo para expelir o ar do equipo. Feche a válvula.
7. Regule a velocidade de administração usando a válvula que controla o fluxo.

NOTA 2: Utilizar somente um dos conectores. Não é recomendada a adição de outros medicamentos.

O elastômero (tampa de borracha) é isento de látex e PVC.

MED FLEX® Bolsa - Sistema Fechado



Recomendamos a utilização de equipos de infusão com ponta ISO para uso nas bolsas da Linha MED FLEX®. O uso de equipo diferente deste é de responsabilidade do usuário, pois existe o risco de fragmentação do elastômero e/ou geração de partículas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mencionados a seguir ocorreram em pacientes durante os estudos clínicos com levofloxacino com frequência 1% independente da relação causal com o fármaco e são considerados como listados para levofloxacino:

Sistema gastrointestinal: náusea, diarreia, constipação, dor abdominal, dispepsia, vômito e flatulência.

Sistema nervoso central e periférico e sentidos: dor de cabeça, vertigem, alteração do paladar.

Psiquiátrico: insônia.

Distúrbios no local de aplicação (apenas para as formulações intravenosas): reação, dor e/ou inflamação no local de aplicação.

Organismo como um todo: dor, fadiga e dor nas costas.

Pele e anexos: eritema, prurido.

Sistema reprodutivo - mulheres: vaginite.

Os seguintes eventos adversos pós-comercialização têm sido relatados, e dentro de cada sistema orgânico são classificados por frequência, usando a convenção a seguir:

Muito comum ($> 1/10$);

Comum ($> 1/100, \leq 1/10$);

Incomum ($> 1/1.000, \leq 1/100$);

Raro ($> 1/10.000, \leq 1/1.000$);

Muito raro ($\leq 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Esta frequência reflete as taxas de relatos espontâneos de eventos adversos e não representam a incidência ou frequência observada nos estudos clínicos ou epidemiológicos.

Distúrbios da pele e anexos: incomum: *rash* cutâneo, prurido, hiperidrose. Raro: Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), erupção medicamentosa fixa. Desconhecido: necrólise epidérmica tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, reação de fotossensibilidade, vasculite leucocitoclástica, estomatite, hiperpigmentação cutânea (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios do sistema musculoesquelético: muito raro: distúrbios do tendão, incluindo ruptura do tendão (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), tendinite, artralgia, mialgia, aumento das enzimas musculares (CPK) e rabdomiólise.

Distúrbios vasculares: muito raro: vasodilatação, vasculite alérgica (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: muito raro: convulsões (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), parestesia, tremor e casos isolados de disфонia, encefalopatia, e EEG anormal. Desconhecido: mioclonia.

Visão, audição e vestibulo e outros sentidos: muito raro: visão anormal (visão turva, diplopia, visão reduzida, escotoma), tinido, audição reduzida, alteração do paladar e parosmia (alteração do olfato).

Distúrbios psiquiátricos: muito raro: confusão, ansiedade, alucinação, agitação, depressão, psicose, pesadelo, reação paranoica e relatos isolados de tentativa de suicídio/ideação. Desconhecido: mania (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios do sistema gastrointestinal: muito raro: colite pseudomembranosa, causada por *C. difficile* (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios dos sistemas hepático e biliar: muito raro: função hepática anormal, hepatite, icterícia e insuficiência hepática (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: muito raro: hipoglicemia e hiperglicemia (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios da frequência cardíaca: muito raro: taquicardia, palpitação e relatos isolados de prolongamento QT, *torsades de pointes*, e taquicardia ventricular (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios do sistema respiratório: relatos isolados de pneumonite alérgica (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios dos glóbulos vermelhos e brancos, sangramento e plaquetas: incomum: leucopenia, eosinofilia Raro: trombocitopenia, neutropenia. Desconhecido: falência medular incluindo anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitose e anemia hemolítica (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Sistema urinário: insuficiência ou falência renal aguda e nefrite intersticial (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Organismo como um todo, distúrbios gerais: muito raro: reação anafilatóide, reação alérgica, febre, choque anafilático, e relatos isolados de falência de múltiplos órgãos e doença do soro (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios no local de aplicação: muito raro: reações no local de injeção (apenas para formulações intravenosas).

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

10. SUPERDOSE

O paciente deverá ser mantido em observação e deverão ser tomadas as medidas de hidratação adequadas. O levofloxacino não é removido através de hemodiálise ou diálise peritoneal de maneira eficiente.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1262

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/03/2025.

Produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Avenida Presidente Castello Branco, 1385 - Ribeirão Preto - SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2019	0269296/19-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	Solução injetável 5mg/mL
14/04/2021	1426385/21-8	GENÉRICO - Notificação de alteração de de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9.Reações Adversas	VPS	Solução injetável 5mg/mL
13/07/2021	2720701/21-1	GENÉRICO - Notificação de alteração de de Texto de Bula - RDC 60/12	07/04/2021	1323434/21-0	11091 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de nova apresentação	24/05/2021	Apresentações;	VPS	Solução injetável 5mg/mL
15/09/2023	0982097/23-9	GENÉRICO - Notificação de alteração de de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	Solução injetável 5mg/mL
-	-	GENÉRICO - Notificação de alteração de de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	Solução injetável 5mg/mL