BULA (0911)

Levaquin® Comprimidos revestidos / Solução diluída para infusão intravenosa

Levofloxacino

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

O produto é apresentado nas seguintes formas:

Comprimidos revestidos: embalagem contendo 7 e 10 comprimidos de 500 mg.

Solução diluída para infusão intravenosa, pronta para uso: bolsa flexível contendo 100 mL de solução diluída em glicose 5% (equivalente a 500 mg de levofloxacino).

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

Levofloxacino .....500 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, opadry YS-1-17192-A (dióxido de titânio, hipromelose, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, polietilenoglicol, polissorbato 80) polietilenoglicol.

Cada mL da solução diluída para infusão contém:

levofloxacino .....5 mg

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

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: **Levaquin®** é um medicamento pertencente ao grupo dos fármacos conhecidos como antibióticos. **Levaquin®** é indicado para o tratamento de infecções causadas por germes sensíveis ao levofloxacino. A ação do medicamento inicia-se logo após a sua administração, continuando progressivamente com o decorrer do tratamento, até a eliminação da infecção.

Cuidados de armazenamento:

Comprimidos: Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Solução diluída para infusão intravenosa: Conservar em temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz. Não congelar.

Prazo de validade: Ao adquirir o produto, verifique na embalagem externa se ele obedece ao prazo de validade. Não tome medicamento com o prazo de validade vencido. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentado. Não se recomenda o uso de **Levaquin®** durante a gravidez e a lactação.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Normalmente, a dose oral diária é de 500 mg a cada 24 horas, dependendo da condição a ser tratada. **Levaquin®** injetável deve ser administrado por infusão intravenosa, não devendo ser aplicado por via intramuscular, intratecal, intraperitoneal, ou subcutânea.

Uso em crianças: **Levaquin®** não deve ser usado em crianças e adolescentes em fase de crescimento.

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.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. É muito importante que você cumpra exatamente o total de dias de tratamento prescrito.

Reações adversas: Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Os efeitos colaterais mais frequentes são: diarreia, dor de cabeça e náusea. Também

podem ocorrer, embora menos frequentemente: flatulência, dor abdominal, erupção da pele e coceira, dispepsia, insônia, tontura e vaginite.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Avise seu médico a respeito de outros medicamentos que você esteja tomando, inclusive aqueles que você comprou sem receita médica e quaisquer outros remédios ou suplementos dietéticos que você esteja usando. É muito importante que seu médico saiba se você está tomando antiácidos, polivitamínicos e preparações contendo ferro ou zinco, pois eles podem interferir na absorção do levofloxacino. Caso tais medicamentos sejam necessários, eles deverão ser tomados duas horas antes ou duas horas depois da administração de **Levaquin®**. É desaconselhável a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento com **Levaquin®**.

Contraindicações: Avise seu médico sobre problemas de saúde ou alergias que você tem ou teve no passado. Você não deve tomar **Levaquin®** se você for alérgico ao levofloxacino, a outros antibióticos quinolônicos ou a qualquer ingrediente do produto.

Advertências e Precauções:

Atenção: Levaquin® solução diluída para infusão contém Açúcar (glicose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

Levaquin® Comprimidos: Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: **Levaquin®** pode provocar tontura ou outros efeitos colaterais neurológicos, que podem afetar sua vigilância ou sua habilidade para dirigir.

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O **Levaquin®** é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração oral ou 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 topoisomerases bacterianas 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 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 microorganismos citados a seguir:

Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus avium

Enterococcus faecium

Streptococcus constellatus

Streptococcus (Grupos C/F, D, G)

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus hominis
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 marcescens
Serratia spp
Shigella spp
Stenotrophomonas maltophilia
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Yersinia enterocolitica

Anaeróbios Gram-negativos

Bacteroides distasonis
Bacteroides fragilis
Bacteroides intermedius
Veillonella parvula

Outros microorganismos

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

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

O levofloxacino tem se mostrado ativo contra a maioria das cepas susceptíveis dos seguintes microorganismos, tanto *in vitro* como em infecções clínicas:

Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aeróbios Gram-negativos

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

Outros microorganismos

Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

Resistência ao levofloxacino devida a mutação espontânea *in vitro* é um fenômeno muito raro (média 10^{-9} a 10^{-10}). Embora tenha sido observada resistência cruzada entre levofloxacino e outras fluorquinolonas, alguns microorganismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacino, podem ser sensíveis ao levofloxacino. Na falta

de um teste de sensibilidade ao levofloxacino, a sensibilidade do microorganismo ao ofloxacino pode ser utilizada para predizer a sensibilidade ao levofloxacino. Contudo, embora microorganismos sensíveis ao ofloxacino possam ser considerados sensíveis ao levofloxacino, o contrário nem sempre é verdadeiro.

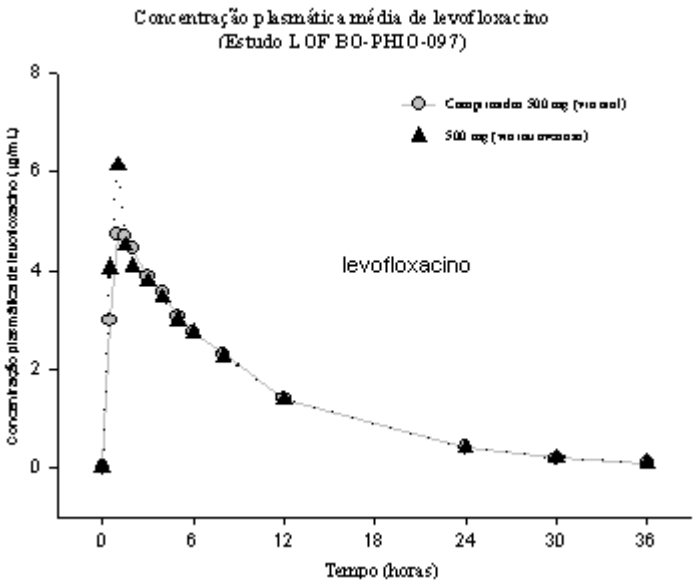
Propriedades farmacocinéticas

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

O pico de concentração plasmática (aproximadamente 5,1 µg/mL) é obtido uma a duas horas após a ingestão. A biodisponibilidade absoluta do comprimido de 500 mg é de aproximadamente 99%. A ingestão de alimentos não altera de maneira clinicamente significativa a absorção do levofloxacino.

As concentrações plasmáticas do levofloxacino após a administração intravenosa são semelhantes e comparáveis, em extensão (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 levofloxacino - O perfil em indivíduos saudáveis após dose única de 500 mg de levofloxacino de comprimidos e solução intravenosa.



A farmacocinética do levofloxacino é linear e previsível após a administração de doses únicas e doses múltiplas. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente com o aumento das doses orais, numa faixa de 250 a 1.000 mg.

Dose oral (mg)	**Pico da concentração plasmática (mcg/mL)**	**Área sob a curva ($AUC_{0-\infty}$, 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 esquemas de uma dose e de duas doses diárias. O pico e o vale da concentração plasmática atingidos após doses múltiplas em regimes de dose única diária oral foi 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 foram de aproximadamente 6,4 e 0,6 mcg/mL, respectivamente. Após doses múltiplas com regime de administração endovenosa de 2 vezes ao dia, esses valores foram de aproximadamente 7,9 e 2,3 mcg/mL, respectivamente.O volume médio de distribuição do levofloxacino 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 levofloxacino na pele é rápida e completa. O levofloxacino

também penetra rapidamente na parte 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 levofloxacino às proteínas séricas, *in vitro*, é de aproximadamente 24 a 38% em todas as espécies estudadas, numa faixa de 1 a 10 mcg/mL; a ligação se faz principalmente com a albumina sérica em humanos.

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

O levofloxacino é esterioquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, o D-ofloxacino. A biotransformação do levofloxacino é limitada, uma vez que o fármaco é basicamente excretado 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.
A meia-vida de eliminação plasmática terminal média do levofloxacino varia de 6 a 8 horas, após a administração de doses únicas ou de doses múltiplas.
A média aparente da depuração corpóreo 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 levofloxacino 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 levofloxacino, indicando que a secreção de levofloxacino ocorre no túbulo renal proximal. Cristais de levofloxacino não foram encontrados em nenhuma amostra de urina recém coletada em indivíduos recebendo levofloxacino.

INDICAÇÕES

Levaquin® 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.

CONTRAINDICAÇÕES

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Atenção: Levaquin® solução diluída para infusão contém Açúcar (glicose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento

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.

Foram recebidos relatos pós-comercialização muito raros de hepatotoxicidade grave (incluindo hepatite aguda e eventos fatais) de pacientes tratados com o levofloxacino. Não foram detectadas evidências de hepatotoxicidade séria associada ao medicamento em estudos clínicos com mais de 7.000 pacientes. A hepatotoxicidade grave 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 grave não foi associada a hipersensibilidade. A maioria dos relatos de hepatotoxicidade fatal ocorreu em pacientes com 65 anos de idade ou mais e a maioria não estava associada a hipersensibilidade. O levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente se o paciente desenvolver sinais e sintomas de hepatite.

O levofloxacino 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 fluorquinolonas em pessoas com miastenia grave. Evite levofloxacino em pacientes com histócio conhecido de miastenia grave.

Foram relatadas convulsões, psicoses tóxicas e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral) em pacientes sob tratamento com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino. As quinolonas também podem provocar um 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, distúrbio renal).

Foram relatados em pacientes recebendo quinolonas, inclusive levofloxacino, casos muito raros de polineuropatia axonal de nervos sensoriais ou sensomotores acometendo axônios curtos e longos resultando em parestesias, hipostesias, disestesias e fraqueza. O levofloxacino deve ser descontinuado em pacientes que apresentem qualquer um dos sintomas acima. Neuropatia periférica associada a quinolona pode ser uma condição irreversível.

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 a 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 significante para a dose de 1500 mg. A relevância clínica destas alterações é desconhecida. O levofloxacino deve ser evitado em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT, pacientes com hipocalemia não tratada e pacientes recebendo agentes antiarrítmicos classe IA (quinidina, procainamida) ou classe III (amiodarona, sotalol).

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 levofloxacino. Relatos ocorridos no período pós-comercialização indicam que o risco pode ser maior em pacientes que estejam concomitantemente recebendo corticosteróides, 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.

Reações de fototoxicidade moderadas a graves foram observadas em pacientes expostos à luz solar direta ou 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 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.

Gravidez e lactação

Não foram realizados estudos controlados com **Levaquin®** em gestantes. Portanto, **Levaquin®** 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.

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.

Levaquin® 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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

- Quando **Levaquin®** é administrado por **via oral**: embora a quelação entre o levofloxacino e cátions divalentes seja menos marcante que a observada com outros derivados quinolônicos, a administração concomitante de comprimidos de **Levaquin®** e antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como sucralfato, cátions metálicos como ferro e preparações multivitamínicas contendo zinco podem interferir na absorção gastrintestinal do levofloxacino, 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 levofloxacino.

- Quando **Levaquin®** 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.

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 co-administrado. 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 medicamentos. 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-esteróides 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 co-administrados.

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.
Algumas quinolonas, incluindo levofloxacino, podem produzir resultado falso positivo para opióides em exames de urina em kits de imunoensaio comercialmente disponíveis. Dependendo da situação, pode ser necessário confirmar a presença de opióides com métodos mais específicos.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados Clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições muito diversas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas dos estudos clínicos de outro e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Os dados descritos a seguir refletem a exposição a **Levaquin®** 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 tinha < 65 anos), 50,1% eram homens, 71,0% brancos, 18,8% negros. Os pacientes foram tratados com **Levaquin®** 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 **Levaquin®** de 750 mg uma vez por dia, 250 mg uma vez por dia ou 500 mg uma ou duas vezes por dia. A incidência global, o tipo e a distribuição de reações adversas foram semelhantes nos pacientes que receberam doses de **Levaquin®** de 750 mg uma vez por dia, 250 mg uma vez por dia e 500 mg uma ou duas vezes por dia.

As reações adversas ocorridas em ≥1% dos pacientes tratados com o **Levaquin®** e reações adversas menos comuns ocorridas em 0,1 a <1% dos pacientes tratados com o **Levaquin®** são apresentadas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

Tabela 1. Reações adversas comuns (≥1%) relatadas em estudos clínicos com **Levaquin®**

Classe de Sistema/Órgão	Reações Adversas	% (N=7.537)
Infecções	monilíase	1
Distúrbios Psiquiátricos	insônia[a]	4
Distúrbios do Sistema Nervoso	cefaleia tontura	6 3
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	dispneia	1
Distúrbios Gastrintestinais	náusea diarreia constipação dor abdominal vômitos dispepsia	7 5 3 2 2 2
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	erupção cutânea prurido	2 1
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas	vaginite	1[b]
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	edema reação no local da administração dor torácica	1 1 1

[a] N = 7.274
[b] N=3.758 (mulheres)

Tabela 2. Reações adversas menos comuns (0,1 a 1%) relatadas em estudos clínicos com **Levaquin®**

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa
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 hipercalemia
Distúrbios Psiquiátricos	ansiedade agitação confusão depressão alucinações pesadelos[a] distúrbios do sono anorexia sonhos anormais
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 *C. difficile*
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 = 7.274

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 por dia por aproximadamente 10 dias e as crianças com mais de 5 anos receberam 10 mg/kg a no máximo 500 mg de levofloxacino uma vez por dia por aproximadamente 10 dias. O perfil de reações adversas foi semelhante ao relatado em pacientes adultos, exceto por vômito e diarreia 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, 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 levofloxacino foi leve e resolveu em 7 dias. Os distúrbios foram moderados em 8 crianças e leves em 35 (76%).

Experiência pós-comercialização

Reações adversas a fármacos provenientes de relatos espontâneos durante a experiência pós-comercialização mundial com **Levaquin®** segundo o critério de inclusão da Tabela 3. As reações adversas às drogas foram classificadas por frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito frequente ≥ 1/10

Frequente ≥ 1/100 e < 1/10

Pouco frequente >1/1000 e < 1/100

Raro ≥1/10000 e < 1/1000

Muito raro <1/10000, incluindo relatos isolados.

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

Tabela 3- Relatos de eventos adversos com o fármaco pós-comercialização

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Muito raro: erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica; eritema multiforme; vasculite leucocitoclástica e reação de fotosensibilidade.

Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo

Muito raro: rabdomiólise, ruptura do tendão, dano muscular incluindo ruptura.

Distúrbios vasculares

Muito raro: vasodilatação

Distúrbios do sistema nervoso

Muito raro: anosmia, ageusia, parosmia, disgesia, neuropatia periférica , casos isolados de encefalopatia, eletrocardiograma anormal, exacerbação de miastenia grave e disfonia, pseudotumor cerebral**Distúrbios ópticos**

Muito raro: distúrbios visuais incluindo diplopia, redução da acuidade visual, visão embaçada e escotoma.

Distúrbio da audição e labirinto

Muito raro: hipoacusia, tinido.

Distúrbios psiquiátricos

Muito raro: psicose, paranoia, e relatos isolados de tentativa de suicídio / ideação .

Distúrbios hepáticos e biliares

Muito raro: insuficiência hepática (incluindo casos fatais), hepatite e icterícia.

Distúrbios cardíacos

Muito raro: taquicardia, relatos isolados de “Torsades de Pointes” e prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Relatos isolados de pneumonite alérgica.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Muito raro: pancitopenia, anemia aplásica, leucopenia, anemia hemolítica e eosinofilia.

Distúrbios renais e urinários

Muito raro: nefrite intersticial.

Distúrbios do sistema imune

Muito raro: reação de hipersensibilidade às vezes fatal, incluindo reação anafilactóide e anafilática; choque anafilático; edema angioneurótico e doença do soro.

Distúrbios no local de aplicação

Muito raro: falência múltipla de órgãos, febre.

Investigações

Muito raro: aumento do tempo de protrombina, prolongamento da taxa internacional normalizada e aumento das enzimas musculares.

POSOLOGIA

- **Levaquin®** comprimidos:

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

A administração de 500 mg de levofloxacino 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. Caso necessário, a administração de antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como de sucralfato, cátions divalentes ou trivalentes como ferro, ou preparações polivitamínicas contendo zinco deve ser feita duas horas antes ou duas horas após a administração de **Levaquin®**.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

- **Levaquin®** injetável:

Levaquin® solução injetável só deve ser administrado por infusão intravenosa; não deve ser administrado por via intramuscular, intratecal, intraperitoneal ou subcutânea.

Atenção: Deve-se evitar a infusão intravenosa rápida ou em bolus. A infusão de Levaquin® 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.

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 (Depuração de creatinina (CL_{cr}) > 50 mL/min)

Infecção*	Dose unitária	Frequência	Duração
Infecções resperatórias agudas			
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
Infecções da pele e tecido subcutâneo			
Infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo	500 mg	Cada 24 horas	7 - 10 dias
Infecção complicada de pele e tecido subcutâneo	750 mg	Cada 24 horas	7 - 14 dias
Infecções do trato urinário			
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 semanas

***De acordo com os patógenos relacionados**

Pacientes com Insuficiência Renal (isto é, CL_{cr} < 50 mL/min)

Administrar o levofloxacino com cuidado na presença de insuficiência renal. Deve-se realizar uma avaliação clínica minuciosa e exames laboratoriais adequados antes e durante a terapia, uma vez que a eliminação do levofloxacino pode estar reduzida.

Não é necessário ajuste para os pacientes com depuração de creatinina ≥ 50 mL/min.

Nos pacientes com função renal comprometida (depuração de creatinina <50 mL/min), o ajuste do esquema posológico é necessário para evitar acúmulo do levofloxacino devido à diminuição da depuração.

A tabela a seguir mostra como ajustar a dose com base na depuração de creatinina.

Pacientes com insuficiência renal (Depuração de creatinina (CL_{cr}) ≤ 50 mL/min)

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

$CL_{cr} \geq 20$ mL/min	Não é necessário ajuste de dose	
CL_{cr} 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

Quando apenas a creatinina sérica é conhecida, a seguinte fórmula pode ser utilizada para estimar a depuração de creatinina até que o valor atual seja mensurado.

$$\text{Homens CLcr (mL/min)} = \frac{\text{peso (}\mathbf{kg}\text{) x (140 - idade)}}{\text{72 x creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mulheres=0,85 x valor calculado para homens.

A creatinina sérica pode representar o estado de equilíbrio da função renal.

Preparação de Levaquin® injetável para a administração

Levaquin® injetável está disponível em bolsas de 100 mL contendo solução diluída pronta para o uso, com 500 mg de levofloxacino respectivamente.

Levaquin® solução diluída não necessita de diluição adicional, estando pronta para o uso. Cada bolsa flexível contém a solução diluída com o equivalente a 500 mg de levofloxacino (5 mg/mL), em glicose 5%. Não é necessário diluir previamente Levaquin® solução diluída.

As bolsas contendo solução diluída devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas, antes da administração. Soluções contendo partículas visíveis devem ser descartadas.

Levaquin® injetável não contém conservantes ou agentes bacteriostáticos em sua formulação; portanto, deve-se utilizar técnicas de assepsia na preparação da solução final.

As bolsas, destinam-se ao uso único, após a administração qualquer porção remanescente de solução deve ser descartada.

Estabilidade de Levaquin® injetável

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

Instruções de uso de Levaquin® solução diluída para infusão

Para abrir a embalagem:

1. Rasgue o envoltório externo no picote e remova a bolsa com a solução.
2. Verifique se há algum vazamento minúsculo, apertando firmemente a bolsa interna. Se encontrar vazamentos ou se o selo não estiver intacto, 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.
5. **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 a tampa do orifício na parte inferior da bolsa.
3. Insira o pino do equipo no orifício com um movimento de torção, até que o pino esteja firmemente encaixado. **NOTA: 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 **Levaquin®** 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.

Superdose

Na eventualidade de ingestão de dose excessiva de **Levaquin®** e se a ingestão for ainda recente, o estômago deverá ser esvaziado. 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.

LEVAQUIN® SOLUÇÃO INJETÁVEL - USO RESTRITO A HOSPITAIS

LEVAQUIN® SOLUÇÃO INJETÁVEL

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

LEVAQUIN® COMPRIMIDOS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA -

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS - 1.1236.3316

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF/SP n° 12.304

Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Cartucho.

SOLUÇÃO INJETÁVEL:

Bolsas flexíveis: Fabricado por: HOSPIRA Inc.

3900, Howard Lane – Austin – Texas – EUA

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Levaquin® Marca de Daiichi Pharmaceutical Co. Ltda.

COMPRIMIDOS:

Fabricado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.Rodovia Presidente Dutra, Km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Levaquin® Marca de Daiichi Corporation Ltd.

Indústria Brasileira

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 - São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br