BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE

LEVOFLOXACINO HEMI-HIDRATADO
(levofloxacino hemi-hidratado)

Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.

Solução para Infusão

5 mg/mL

levofloxacino hemi-hidratado

Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO:
Solução para infusão de levofloxacino hemi-hidratado 5mg/mL. Caixa contendo 60 bolsas plásticas com 100 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA
SISTEMA FECHADO – POLIETILENO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
levofloxacino hemi-hidratado 0,5%
Cada mL da solução contém:
levofloxacino hemi-hidratado..... 5,12mg*
*Equivalente à 5 mg de levofloxacino.
Excipiente: cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:
cloreto (Cl-).....154mEq/L
sódio (Na+).....154 mEq/L

Osmolaridade.....348 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O levofloxacino hemi-hidratado é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino hemi-hidratado, 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, abcessos, 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, geniturinárias, 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 nasocomial 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 significante 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, toxidade 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

Propriedades farmacodinâmicas

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 microorganismos 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),** *Sthaphylococcus 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 micro-organismos:
Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma hominis, Mycobacterium kansasii, Mycoplasma fermentans, Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium marinum.

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

O levofloxacino tem se mostrado ativo contra a maioria das cepas susceptíveis dos seguintes micro-organismos, 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 micro-organismos:
Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.

A resistência ao levofloxacino devida à mutação espontânea in vitro é um fenômeno muito raro. Embora tenha sido observada resistência cruzada entre levofloxacino e outras fluorquinolonas, alguns micro-organismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacino, podem ser sensíveis ao levofloxacino. Na falta de um teste de sensibilidade ao levofloxacino, a sensibilidade do micro-organismo ao ofloxacino pode ser utilizada para predizer a sensibilidade ao levofloxacino. Contudo, embora micro-organismos sensíveis ao ofloxacino possam ser considerados sensíveis ao levofloxacino, o contrário nem sempre é verdadeiro.

Propriedades farmacocinéticas:
A farmacocinética do levofloxacino 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 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 no tecido ósseo, tanto na cabeça do fêmur quanto na sua parte distal. A ligação do levofloxacino 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 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. 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 levofloxacino 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 hemi-hidratado, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

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

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 hemi-hidratado. 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 levofloxacino hemi-hidratado deve ser interrompido imediatamente diante do aparecimento de exantema cutâneo ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Incidentes graves e algumas vezes fatais devido a um mecanismo imunológico desconhecido foram relatados em pacientes que foram tratados com quinolonas, incluindo, raramente, o levofloxacino hemi-hidratado. 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.

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção 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 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 hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado, o fármaco deve ser descontinuado e medidas adequadas devem ser adotadas.

Como todas as quinolonas, o levofloxacino hemi-hidratado 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).

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, têm sido associadas ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e à casos infrequentes de arritmia.

Durante o período pós-comercialização, casos muito raros de *torsades de pointes* foram relatados em pacientes tomando levofloxacino. hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado 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 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 hemi-hidratado deve ser evitado na presença de fatores de risco para *torsades de pointes* como hipocalemia, bradicardia significante 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 hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado.

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 hemi-hidratado devido à diminuição da depuração (Ver "**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 hemi-hidratado deve ser interrompido. Embora não tenha sido relatada cristalúria nos testes clínicos realizados com o levofloxacino hemi-hidratado, 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 hemi-hidratado só devem ser administradas através de infusão intravenosa lenta, ao longo de um período de 60 a 90 minutos (Ver em, **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).

Gravidez e lactação:
Não foram realizados estudos controlados com levofloxacino hemi-hidratado em gestantes, portanto, levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, 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.

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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado nessas faixas etárias não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:
O levofloxacino hemi-hidratado 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.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Este medicamento contém 9,0 mg/mL de sódio, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Quando levofloxacino hemi-hidratado 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 (Ver em, **"8. POSOLOGIA**

E MODO DE USAR”). Como no caso de outras quinolonas, a administração concomitante de levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado for coadministrado. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro. Nenhum efeito significativo do levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado foi observado. A administração concomitante do levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado. A administração concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteróides e de derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, 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 (Ver em, **“5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**). A absorção e a biodisponibilidade do levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, quando estiver sendo administrado concomitantemente com a zidovudina. Os efeitos do levofloxacino hemi-hidratado sobre a farmacocinética da zidovudina não foram avaliados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto levofloxacino hemi-hidratado ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa 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.

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente entre 15 – 30ºC, protegido da luz e umidade. Não é indicada a adição de outro medicamento, não usar se houver turvação, depósito ou violação da bolsa.
Solução límpida, de coloração amarelada e isenta de partículas em suspensão.
O produto se mantém estável, fora do seu envelope fotoprotetor, por até 120 minutos.

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 hemi-hidratado 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 (Ver "**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	500 mg	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

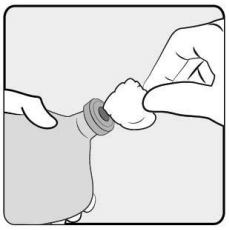
Preparação de levofloxacino hemi-hidratado para a administração:
O levofloxacino hemi-hidratado está disponível em bolsas de 100 mL contendo solução diluída pronta para o uso com 500 mg de levofloxacino hemi-hidratado. O levofloxacino hemi-hidratado solução diluída não necessita de diluição adicional, estando pronta para o uso. Cada bolsa contém a solução diluída com o equivalente a 500 mg de levofloxacino hemi-hidratado (5 mg/mL), em cloreto de sódio. 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado e outros fármacos intravenosos, não devem ser misturados aditivos ou outros medicamentos com levofloxacino hemi-hidratado, nem administrados simultaneamente, na mesma linha de infusão de levofloxacino hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado, com uma solução compatível com o levofloxacino hemi-hidratado e com os demais fármacos.

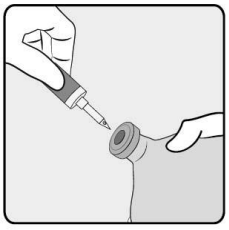
Preparo para administração:
- Remover a tampa de alumínio;
- Conectar o equipo à bolsa plástica;
- Suspenda a bolsa plástica pelo orifício superior e fixe no suporte.

PARA ADMINISTRAÇÃO DA SOLUÇÃO PARENTERAL

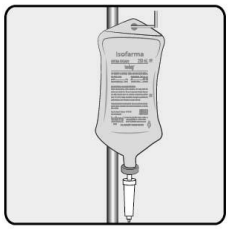
1 - Para segurança do paciente, verifique se existem vazamentos apertando a embalagem primária. Caso detecte vazamento de solução, não utilize o medicamento, pois sua esterilidade estará comprometida. Comunique a ocorrência ao SAC da empresa através do endereço eletrônico.



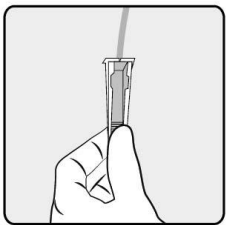
2 - Remova o lacre de proteção do acesso somente na hora do uso. Realize a assepsia da embalagem primária e de seu bico de acesso com Álcool 70%.



3 - Conecte o equipo de infusão da solução no disco de elastômero que lacra o contato da solução com o ambiente externo.



4 - Suspenda a bolsa contendo a solução, apenas pela alça de sustentação.



5 - Administre a solução por gotejamento contínuo, conforme prescrição médica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Sistema nervoso central e periférico e sentidos: dor de cabeça, vertigem e 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, ≤ 1/10);
incomum (> 1/1.000, ≤ 1/100);
raro (> 1/10.000, ≤ 1/1.000);
muito raro (≤ 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
muito raro: urticária, angioedema, reação de fotossensibilidade e erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica e eritema multiforme (Ver em, "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

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

Distúrbios vasculares
muito raro: vasodilatação, vasculite alérgica (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**")

Distúrbios do sistema nervoso central e periférico
muito raro: convulsões, (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"**),** parestesia, tremor e casos isolados de disfonia, encefalopatia, e EEG anormal.

Visão, audição e vestíbulo 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 paranóica e relatos isolados de tentativa de suicídio / ideação (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Distúrbios do sistema gastrintestinal
muito raro: colite pseudomembranosa, causada por *C. difficile* (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").**

Distúrbios dos sistemas hepático e biliar
muito raro: função hepática anormal, hepatite, icterícia e insuficiência hepática (Ver em, "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Distúrbios do metabolismo e da nutrição
muito raro: hipoglicemia e hiperglicemia (Ver em, "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

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

Distúrbios do sistema respiratório: relatos isolados de pneumonite alérgica (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Distúrbios dos glóbulos vermelhos e brancos, sangramento e plaquetas
muito raro: aumento do tempo da protrombina /INR, trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, anemia, agranulocitose, eosinofilia e relatos isolados de pancitopenia e anemia aplásica (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Sistema urinário: insuficiência ou falência renal aguda e nefrite intestinal (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**")

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

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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

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

10. SUPERDOSAGEM
O paciente deverá ser mantido em observação e deverão ser tomadas as medidas de hidratação adequadas. O levofloxacino hemi-hidratado 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: 1.0311.0153

Produzido por: Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
Av. Manoel Mavignier, n° 5.000, Precabura, Eusébio-CE

Registrado por: Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.

BR 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO
CNPJ: 01.571.702/0001-98
Indústria Brasileira

SAC: 0800 646 6500

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Nº. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. do expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
---	----	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -DIZERES LEGAIS	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENV AL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 100 ML
05/01/2022	0069935/22-0	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2022	0069935/22-0	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2022	Alteração do item: 7 - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS BU013/09	5 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENV AL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 100 ML
01/10/2021	3876513/21-9	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2021	3876513/21-9	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2021	7 - Cuidado de armazenamento 8 - Posologia e Modo de usar 9 - Reações adeversas - Adequação à bula do medicamento de referência - Inclusão comercial da apresentação contendo 60 bolsas plásticas com 100ml	VPS BU013/08	5 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENV AL BOLS PLAS PEBD TRANS SIST FECH X 100 ML
30/10/2020	3791632/20-7	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2020	3791632/20-7	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2020	- Alteração do Responsável Técnico; - Inclusão de cuidados sobre o empilhamento máximo das caixas de embarque	VPS BU013/07	5 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML
13/08/2019	1973778/19-5	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	1973778/19-5	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2019	- Alteração do Responsável Técnico - Correção da Osmolaridade - Alterações nos dizeres legais	VPS BU013/06	5 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML

27/03/2019	0276285/19-4	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2019	0276285/19-4	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2019	Adequação da logomarca; correções textuais; Adequação no item **COMPOSIÇÃO** para inclusão da equivalência farmacêutica; Substituição da frase relativa ao NOTIVISA para o novo sistema: VIGIMED, conforme informativo da SINDUSFAMA (18/02/2019); Inclusão de texto de advertência no item. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** em adequação ao referência Levotac - CRISTÁLIA	VPS BU013/05	5 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML
01/10/2018	0948270/18-9	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0241741/18-3	1959 - GENERICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de	02/07//2018	Alteração nos Dizeres Legais em função da transferência de titularidade.	VPS BU013/04	5 MG/ML SOL INFUS IV ENV AL BOLS PLAS PE TRANS SIST FECH X 100 ML
02/02/2018	0089195/18-9	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto	15/12/2016	2606017/16-5	10450 - SIMILAR– Notificação de Alteração de	15/12/2016	Adequação à nova bula padrão Levotac da empresa Cristália.	VPS BU013/03	5 MG/ML SOL INJ IV ENV AL BOLS PE TRANS SIST FECH X 100 ML.
28/12/2017	2325271/17-5	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2017	2325271/17-5	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2017	Adequação ao nome do princípio ativo de “levofloxacino” para “levofloxacino hemi-hidratado”.	VPS BU013/02	5 MG/ML SOL INJ IV ENV AL BOLS PE TRANS SIST FECH X 100 ML.

19/10/2015	0920419/15-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula 60/12	25/08/2015	0757374/15-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2015	Atualização do texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico da Anvisa em atendimento a RDC 47/09.	VPS BU013/01	5 MG/ML SOL INJ BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML + ENV AL; 5 MG/ML SOL INJ BOLS PLAS FLEX PP TRANS SIST FECH X 100 ML + ENV AL; 5 MG/ML SOL INJ CX 60 BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML + 60 ENV AL