

**LEVOXIN®**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Comprimidos Revestidos  
750mg



# LEVOXIN<sup>®</sup>

levofloxacino

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 750 mg. Caixas com 5, 7 e 14 comprimidos.

## USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS.

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

levofloxacino (equivalente a 768,69 mg de levofloxacino hemi-hidratado).....750 mg

Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

Excipientes: lactose, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Levoxin<sup>®</sup> (levofloxacino) 750 mg é indicado para o tratamento de pacientes com função renal normal acometidos pelas afecções abaixo, quando causadas por cepas susceptíveis dos seguintes patógenos:

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Dados de segurança pré-clínica

##### Toxicidade aguda

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

##### Toxicidade em doses repetidas

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

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

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

### **Carcinogenicidade**

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

### **Genotoxicidade**

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

### **Teratogenicidade**

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

### **Toxicidade reprodutiva**

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

### **Fototoxicidade**

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

### **Toxicidade nas articulações**

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

## Estudos Clínicos

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

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

Estudos	Tratamento dose (1x)/mg (duração/dia)	Resposta Clínica % (n) <sup>b,c</sup>	Intervalo Confiança 95%	Resposta Microbiológica % (n) <sup>b,c,d</sup>	Intervalo Confiança 95%
<b>Prospectivos</b>					
Pacientes PAC <sup>e</sup>	LEV 750 (5)	92,4 (198)	-7,0/4,4 <sup>f</sup>	93,2 (103)	-8,6/7,0
	LEV 500 (10)	91,1 (192)		92,4 (92)	
Pacientes SAB <sup>g</sup>	LEV 750 (5)	91,4 (152)	-10,0/4,2 <sup>f</sup>	91,5 (153)	NR
	LEV 500 (10)	88,6 (149)		89,4 (151)	

Retrospectivos					
Pacientes PAC (bact.. atípicas) <sup>e</sup>	LEV 750 (5)	95,5 (66)	-6,8/8,8	NR	NR
	LEV 500 (10)	96,5 (57)			
Pacientes PAC grave	LEV 750 (5)	90,8 (76)	-15,9/5,4	88,9 (36)	-18,3/15,6
	LEV 500 (10)	85,5 (83)		87,5 (32)	
Pacientes PAC ≥ 65 anos <sup>h</sup>	LEV 750 (5)	89 (73)	-7,1/12,7	90,3 (31)	NR
	LEV 500 (10)	91,9(86)		87,5 (16)	

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

NR=Não relatado

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

Estudo (população análise primária)	Tratamento dose/mg (duração/dias)	Resposta Clínica % (n) <sup>a</sup>	Intervalo Confiança 95%	Resposta Microbiológica %	Intervalo Confiança 95%

Estudo principal					
Pctes ITUc ou PA população ITT modificado <sup>C</sup>	LEV 750 1x (5)	81,1 (317)	-7,2/5,3	79,8 (317)	-6,3/6,3 <sup>d</sup>
	CIP 400/500 2x (10)	80,1 (302)		79,8 (302)	
Pcts avaliação microbiológica	LEV 750 1x (5)	86,4 (265)	-3,9/7,8	86,0 (265)	-2,5/8,9 <sup>d</sup>
	CIP 400/500 2x (10)	88,6 (241)		89,2 (241)	
Análise separada					
Pctes PA população ITT modificado <sup>C</sup>	LEV 750 1x (5)	86,2 (94)	-16,0/4,9	83,0 (94)	-14,4/7,6 <sup>d</sup>
	CIP 400/500 2x (10)	80,6 (98)		79,6 (98)	
Pcts avaliação microbiológica	LEV 750 1x (5)	92,5 (80)	-12,0/6,0	92,5 (80)	-7,1/8,9 <sup>d</sup>
	CIP 400/500 2x (10)	89,5 (76)		93,4 (76)	

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

As conclusões destes estudos são:

1. O levofloxacino 750 mg uma vez ao dia por 5 dias foi tão efetiva quanto 500 mg uma vez ao dia por 10 dias no tratamento da PAC na totalidade da população estudada, assim como em pacientes com PAC causada

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

A utilização de tratamento antimicrobiano para exacerbações de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) está indicada em várias diretrizes nacionais e internacionais (15), em particular nos pacientes que se apresentam clinicamente como portadores de bronquite crônica. Estudo randomizado, cego, de grupos paralelos realizado em portadores de exacerbação de bronquite crônica, comparou dois esquemas distintos em portadores de bronquite crônica não complicada ( $VEF1 \geq 50\%$  previsto e  $< 4$  exacerbações/ano) e bronquite crônica complicada ( $VEF1 \leq 50\%$  previsto ou entre 50 e 65% + presença co-morbidades  $\geq 4$  exacerbações/ano). O primeiro grupo de pacientes recebeu levofloxacino 750 mg via oral, uma vez ao dia por 3 dias ou azitromicina 500mg/dia no primeiro dia seguido de 250mg/dia entre o dia 2 e 5 do tratamento. No segundo grupo de pacientes (exacerbação por bronquite crônica complicada) os pacientes receberam levofloxacino 750 mg via oral, uma vez ao dia, por 5 dias ou amoxicilina 875 mg + clavulanato 125 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias. Sucesso na avaliação de parâmetros clínicos (melhora de sintomas e retorno a condição basal) foi similar na comparação levofloxacino/azitromicina (93,0 *versus* 90,1%, respectivamente) e levofloxacino/amoxa-clavulanato (79,2 *versus* 81,7%, respectivamente). Para pacientes que realizaram avaliação microbiológica, a resposta clínica com levofloxacino por 3 dias foi superior que azitromicina por 5 dias (96,3 *versus* 87,4%, respectivamente), e similar na comparação entre levofloxacino por 5 dias em relação a amoxicilina-clavulanato por 10 dias nos portadores de bronquite crônica complicada (81,4 *versus* 80,9%, respectivamente). A erradicação microbiológica foi superior com levofloxacino por 3 dias comparada a azitromicina por 5 dias (93,8 *versus* 82,8%, respectivamente), e similar na comparação levofloxacino 5 dias com amoxicilina-clavulanato 10 dias (81,4 *versus* 79,8%, respectivamente). (16)

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

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

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Referências dos resultados de eficácia

1. Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin. A Review of its Use as a High-Dose, Short-Course Treatment for Bacterial Infection. *Drugs* 2008; 68: 535-565
2. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63: 2769-802
3. File Jr TM. New insights in the treatment by levofloxacin. *Chemotherapy* 2004; 50 Suppl. 1: 22-8
4. Wargo KA, Wargo NA, Eiland III EH. Maximizing pharmacodynamics with high-dose levofloxacin. *Hosp Pharm* 2005; 40: 777-87
5. Segreti J, House HR, Siegel RE. Principles of antibiotic treatment of community acquired pneumonia in the outpatient setting. *Am J Med* 2005; 118: 21-8S
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC et al. Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:S27-72
7. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm [published erratum appears in *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1147]. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-60
8. Poole M, Anon J, Paglia M, et al. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 10-7
9. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008; 71: 17-22
10. Klausner HA, Brown P, Peterson J, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin* 2007; 22: 2637-45
11. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750-mg 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 555-63
12. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 2006; 100: 2129-36
13. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged  $\geq 65$  years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2005; 27: 1251-9
14. File Jr TM, Milkovich G, Tennenberg AM, et al. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1473-81
15. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Uptodate 2008. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). Acessado em setembro 2009.
16. Martinez FJ, Grossman FR, Zadeikis N, Fisher AC, Walker K, Ambruzs ME, Tennenberg AM. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur Respir J* 2005; 25: 1001-1010



17. Grossman RF, Ambrusz ME, Fisher AC, Khashab MM, Kahn JB. Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a post hoc analysis of data from severely ill patients. *Clin Ther.* 2006; 28:1175-80
18. Frei CR, Jaso TC, Mortensen EM, Restrepo MI, Raut MK, Oramasionwu CU, Ruiz AD, Makos BR, Ruiz JL, Attridge RT, Mody SH, Fisher A, Schein JR. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:859-68.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

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

##### Microbiologia

O levofloxacin apresenta atividade *in vitro* contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas.

A atividade bactericida do levofloxacin é rápida e frequentemente ocorre em níveis próximos da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

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

##### • Aeróbios Gram-positivos

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* methi-S

*Staphylococcus epidermidis* methi-S

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

##### • Aeróbios Gram-negativos

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Legionella pneumophila*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Proteus mirabilis*\*  
*Pseudomonas aeruginosa*\*  
*Serratia marcescens*\*

• **Outros microrganismos**

*Chlamydia pneumoniae*  
*Mycoplasma pneumoniae*

Para os micro-organismos abaixo dados *in vitro* estão disponíveis. Entretanto, a segurança e eficácia do tratamento de infecções clínicas causadas por estes micro-organismos ainda não está bem estabelecida.

• **Aeróbios Gram-positivos**

*Staphylococcus haemolyticus*  
*Streptococcus  $\beta$ -haemolyticus* (grupo C/F)  
*Streptococcus  $\beta$ -haemolyticus* (grupo G)  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus milleri*  
*Viridans group streptococci*  
*Bacillus anthracis*

• **Aeróbios Gram-negativos**

*Acinetobacter baumannii*  
*Acinetobacter lwoffii*  
*Bordetella pertussis*  
*Citrobacter koseri*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter sakasakii*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Morganella morganii*  
*Pantoea agglomerans*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas fluorescens*

*Yersinia pestis*

• **Aeróbios Gram-positivos**

*Clostridium perfringens*

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

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

**Propriedades farmacocinéticas**

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

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

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. A farmacocinética do levofloxacino é linear e previsível após a administração de doses únicas e doses múltiplas de 50 a 600 mg. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente com o aumento das doses orais, numa faixa de 250 a 1.000mg. O estado de equilíbrio é atingido em período de 3 dias.

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

As concentrações máximas do levofloxacino na mucosa brônquica e fluido epitelial após a administração de 500 mg foram de 8,3 mcg/g e 10,8 mcg/mL, respectivamente. Estas concentrações foram alcançadas em aproximadamente uma hora após a administração. A concentração nos tecidos pulmonares após a administração de 500 mg por via oral foi de aproximadamente 11,3 mcg/g e foi alcançada 4 a 6 horas após a administração. As concentrações nos pulmões

constantemente excederam às do plasma. Nos fluídos vesicais as concentrações máximas de levofloxacino foram de 4,0 e 6,7 mcg/mL, 2 - 4 horas após a administração, após 3 dias com doses de 500 mg, uma ou duas vezes ao dia, respectivamente.

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

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

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

A farmacocinética do levofloxacino fica alterada em pacientes com insuficiência renal, portanto é necessário o ajuste da dose (ver item “**Posologia e Modo de usar**”).

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

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Levoxin® (levofloxacino) 750 mg não deve ser utilizado em:

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

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

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Pacientes predispostos à convulsão**

Como com qualquer outra quinolona, o levofloxacino deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes predispostos à convulsão.

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

### **Colite pseudomembranosa**

A ocorrência de diarreia, particularmente grave, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com levofloxacino pode ser indicativa de colite pseudomembranosa devido a *Clostridium difficile*. Na suspeita de colite pseudomembranosa, a administração de Levoxin® (levofloxacino) deve ser interrompida imediatamente. O tratamento com antibiótico específico apropriado deve ser iniciado imediatamente (por exemplo: vancomicina oral, teicoplanina oral ou metronidazol). Produtos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

### **Tendinite**

A tendinite, raramente observada com quinolonas, pode ocasionalmente levar a ruptura envolvendo particularmente o tendão de Aquiles. Este efeito indesejado pode ocorrer nas 48 horas do início do tratamento e pode ser bilateral. Os pacientes idosos estão mais predispostos à tendinite. O risco de ruptura de tendão pode ficar aumentado na administração concomitante de corticosteroides. Na suspeita de tendinite, o tratamento com Levoxin® (levofloxacino) deve ser interrompido imediatamente.

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

### **Risco de aneurisma e dissecação da aorta**

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

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

### **Gravidez**

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

**Categoria de risco na gravidez: categoria C**

Estudos de reprodução em animais não levantaram qualquer preocupação específica. Entretanto, esta contraindicação é baseada em estudos experimentais utilizando fluorquinolonas, incluindo o levofloxacino, onde foi verificado o risco de danos nas cartilagens de organismos em crescimento. Se esse medicamento for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este medicamento, ela deverá ser informada dos riscos potenciais ao feto.

### **Lactação**

Levoxin® (levofloxacino) não deve ser utilizado por mulheres lactantes. Com base em dados sobre outras fluorquinolonas e dados muito limitados sobre levofloxacino, pode-se presumir que levofloxacino é excretado no leite materno. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves nos lactentes de mães em tratamento com fluorquinolonas, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, nas cartilagens de organismos em crescimento, Levoxin® 750 mg não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

. (Ver itens **Contraindicações** e **Dados de segurança pré-clínica**).

### **Precauções**

#### **Idosos**

Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham alterações na função renal. (Ver item **Advertências e Precauções - Prolongamento do Intervalo QT**).

#### **Crianças e adolescentes**

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

#### **Restrições a grupos de risco**

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

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

#### **Pacientes com insuficiência renal**

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

### **Prevenção da fotossensibilização**

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

### **Superinfecção**

Como outros antibióticos, o uso de Levoxin<sup>®</sup> (levofloxacino), especialmente se prolongado, pode resultar em um crescimento excessivo de organismos não susceptíveis. Avaliações repetidas das condições dos pacientes são essenciais. Devem ser tomadas medidas apropriadas, caso ocorra superinfecção durante o tratamento.

### **Prolongamento do Intervalo QT**

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

- Idosos
- Distúrbio eletrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia).
- Síndrome QT longo congênito
- Doença cardíaca (por exemplo: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, bradicardia).
- Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o Intervalo QT (por exemplo: antiarrítmicos classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos). (Ver item **Pacientes Idosos, Interações Medicamentosas, Reações Adversas, Superdose**).

### **Pacientes com deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase**

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

### **Hipoglicemia**

Como com todas as quinolonas, foi relatada hipoglicemia, geralmente em pacientes diabéticos recebendo tratamento concomitante com agentes hipoglicemiantes orais (p.ex. glibenclamida) ou com insulina. Nesses pacientes diabéticos é recomendada monitorização cuidadosa da glicose sanguínea.

### **Neuropatia periférica**

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

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

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

### **Abuso e dependência**

Provavelmente não há risco de ocorrência de abuso ou dependência com o uso de levofloxacino.

### **Risco de uso por via de administração não recomendada**

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

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Alimentos**

Não existe interação clinicamente significativa de levofloxacino comprimidos com alimentos. Levofloxacino comprimidos pode, portanto, ser administrado concomitante a alimentos (ver item **Propriedades farmacocinéticas**).

### **Sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio ou alumínio**

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

### **Sucralfato**

A biodisponibilidade de levofloxacino comprimidos é significativamente reduzida na administração concomitante com sucralfato. Caso o paciente esteja recebendo sucralfato e levofloxacino comprimidos, é recomendável administrar o sucralfato 2 horas após a administração de levofloxacino comprimidos.

### **Teofilina, fenbufeno ou anti-inflamatórios não-esteroidais similares**

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

### **Probenecida e cimetidina**

Deve-se ter cautela na administração concomitante de levofloxacino com drogas que afetam a secreção tubular renal, como probenecida e cimetidina, especialmente em pacientes com insuficiência renal. A probenecida e cimetidina



causaram um efeito estatisticamente significativo na eliminação do levofloxacino. O *clearance* renal do levofloxacino foi reduzido pela cimetidina (24%) e probenecida (34%). Isto ocorre porque ambas as drogas são capazes de bloquear a secreção tubular renal de levofloxacino. Entretanto, nas doses testadas no estudo, as diferenças cinéticas estatisticamente significativas não têm relevância clínica.

### **Ciclosporina**

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

### **Antagonistas da vitamina K**

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

Portanto, os parâmetros de coagulação devem ser monitorados em pacientes tratados com antagonistas da vitamina K.

### **Medicamentos conhecidos por prolongar o Intervalo QT**

O levofloxacino como outras fluorquinolonas, devem ser utilizados com precaução em pacientes recebendo medicamentos conhecidos por prolongar o Intervalo QT (por exemplo: antiarrítmicos classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos). (Ver item **Advertências e Precauções - Prolongamento do Intervalo QT**).

### **Outros**

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

### **Testes laboratoriais**

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

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Levoxin® (levofloxacino) deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Levoxin® tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

### **Aspecto Físico**

Os comprimidos revestidos de Levoxin® são oblongos de cor salmão.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Adultos:**

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

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

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

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

O limite máximo diário de administração de Levoxin® é de 1.000 mg/dia.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **Dose omitida**

Caso o paciente deixe de tomar uma dose de Levoxin®, uma dose adicional não deve ser tomada. A dose seguinte prescrita deve ser tomada no horário habitual.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

Muito Comum: Acima de 10%

Comum: de 1% a 10%

Incomum: de 0,1% a 1%

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

Muito raro: menos que 0,01%

Casos isolados

#### **- Reações anafiláticas/anafilactoides, reações cutâneas**

Comum: *rash*, prurido.

Incomum: erupção cutânea, flebite, reação de hipersensibilidade.

Raro: urticária, broncospasmo/dispneia, necrólise epidermal tóxica (Síndrome de Lyell).

Muito raro: angioedema, hipotensão, fotossensibilização.

Casos Isolados: erupções bolhosas graves como Síndrome de Steven's Johnson, eritema multiforme exsudativo, fototoxicidade, choque anafilático / anafilactóide.

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

#### **- Gastrintestinal, metabolismo**

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

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

#### **- Neurológica/Psiquiátrica**

Comum: tontura / vertigem, cefaleia, insônia.

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

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

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

Casos isolados: distúrbios psicóticos com comportamentos de auto-risco, incluindo atos ou idealizações suicidas, encefalopatia, neuropatia periférica, pseudotumor cerebral, hipertensão intracraniana, *delirium*, paranoia.

#### **- Cardiovascular**

Comum: dor torácica, edema.

Incomum: arritmia ventricular, taquicardia ventricular, parada cardíaca.

Raro: taquicardia, hipotensão, vasculite.

Muito raro: choque (anafilático/anafilactóide).

Casos isolados: *Torsade de pointes*, prolongamento do intervalo QT. (Ver item **Advertências - Prolongamento do Intervalo QT**).

#### **- Músculo-esquelética**

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

Muito raro: fraqueza muscular.

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

#### **- Problemas hepáticos e renais**

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

Raro: necrose hepática, hepatite, icterícia.

Muito raro: reações hepáticas

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

#### **- Distúrbios Hematológicos**

Incomum: anemia, leucopenia, distúrbios granulocitopênicos, trombocitopenia.

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

Casos isolados: eosinofilia, aumento do tempo de protrombina.

#### **- Outros**

Comum: candidíase urogenital, vaginite, dispneia.

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

Raro: febre, pirexia, doença do soro.

Muito raro: pneumonite alérgica.

Casos isolados: alveolite extrínseca alérgica.

#### **- Outros efeitos indesejáveis possivelmente relacionados à classe das fluorquinolonas**

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

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

De acordo com estudos de toxicidade em animais, os sinais mais importantes após a ocorrência de superdose oral aguda com levofloxacino são: sintomas no Sistema Nervoso Central como confusão, vertigens, alterações de consciência e convulsões. Podem ocorrer reações gastrointestinais como náuseas e erosões da mucosa.

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

### **Tratamento**

Em caso de superdose, o paciente deverá ser mantido em observação (incluindo monitorização do ECG) e deverão ser tomadas as medidas de hidratação adequadas.

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

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

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0118.0617

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz - CRF SP nº 39282

Registrado e fabricado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP: 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

[www.apsen.com.br](http://www.apsen.com.br)

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S/A

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Levoxin 750\_com\_rev\_VPS\_v04

Esta bula foi aprovada em 13/11/2020.





### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA<sup>1</sup>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula <sup>2</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>3</sup>	Apresentações relacionadas <sup>4</sup>
13/11/2020	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação Bulário RDC nº 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	- 750 mg x 5 comp reves. - 750 mg x 7 comp reves. - 750 mg x 14 comp reves.
30/05/2019	0482862/19-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP/VPS	- 750 mg x 5 comp reves. - 750 mg x 7 comp reves. - 750 mg x 14 comp reves.
20/12/2018	1198556/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 750 mg x 5 comp reves. - 750 mg x 7 comp reves. - 750 mg x 14 comp reves.
							5. Advertências e precauções.	VPS	



30/05/2018	0436289/18-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens da bula	VP/VPS	- 750 mg x 5 comp reves. - 750 mg x 7 comp reves. - 750 mg x 14 comp reves.
------------	--------------	---	---	---	---	---	------------------------	--------	---

<sup>1</sup> Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

<sup>2</sup> Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

<sup>3</sup> Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

<sup>4</sup> Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.