

Levoxin®

levofloxacina



FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos Revestidos de 250 mg. Caixas com 3 e 7 comprimidos
Comprimidos Revestidos de 500 mg. Caixas com 3, 7, 10 e 14 comprimidos

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Levofloxacina..... **250 mg ou 500 mg**
Excipientes* q.s.p. Lactose, Polivinilpirrolidona, Croscarmellose sódica, Estearato de magnésio, Hidroxipropilmetilcelulose, Dióxido de titânio, Óxido de ferro vermelho. 1 comprimido

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: LEVOXIN® é um antibiótico que age em infecções graves, identificadas através de exames cuidadosos.

Cuidados de armazenamento: Os comprimidos devem ser mantidos em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), ao abrigo da umidade e protegidos da luz.

Prazo de validade: Não utilize medicamento com a validade vencida. O prazo de validade de LEVOXIN® está impresso na embalagem e é de 24 meses após a data de fabricação.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Beba muitos líquidos (água, sucos) durante o tratamento. Os comprimidos podem ser ingeridos durante as refeições ou em outros horários, pois os alimentos não afetam a absorção da levofloxacina.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico, a não ser nos casos de reações alérgicas.

Reações adversas: Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. A levofloxacina pode estar associada a reações de hipersensibilidade, mesmo após a primeira dose. Você deve interromper o tratamento ao primeiro sinal de erupção cutânea, urticária ou outras reações cutâneas, batimento cardíaco rápido, dificuldade para engolir ou respirar, qualquer inchaço que sugira angioedema (por exemplo, inchaço dos lábios, língua, rosto, rigidez na garganta, rouquidão) ou outros sintomas de uma reação alérgica. As reações adversas de incidência rara mas que necessitam de atenção médica são estimulação do Sistema Nervoso Central, reações de hipersensibilidade, fototoxicidade, colite pseudomembranosa, tendinite ou ruptura de tendão.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Os antiácidos contendo magnésio, ou alumínio, assim como o sucralfato, cátions metálicos, como o ferro, e as preparações multivitamínicas com zinco devem ser tomadas pelo menos duas horas antes ou duas horas depois da administração de LEVOXIN®.

Contra-indicações e precauções: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Não deve ser usado durante a gravidez, a lactação ou em crianças.

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

Suspender o tratamento e informar ao seu médico, caso ocorra dor, inflamação ou ruptura de tendão. Repouse e abstenha-se de exercícios, até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão tenha sido confiantemente excluído.

Evite luz solar excessiva ou luz ultravioleta artificial, enquanto estiver em tratamento com LEVOXIN®, caso ocorra fototoxicidade (isto é, erupções cutâneas).

Se você for diabético e estiver sendo tratado com insulina ou com um agente hipoglicêmico oral, e houver ocorrência de reação hipoglicêmica, suspenda o uso de levofloxacina e consulte seu médico.

Durante o tratamento, visite regularmente seu médico e realize os exames complementares solicitados. Periodicamente você deverá fazer exames de sangue, de urina e determinações das funções hepáticas.

Riscos da auto-medicação:

NÃO TOMA REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Modo de ação

LEVOXIN® contém levofloxacina, o L-isômero da ofloxacina racêmica, uma fluoroquinolona.

LEVOXIN® é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro para administração intravenosa (solução injetável para infusão) e para administração oral (comprimidos revestidos). A atividade antibacteriana da ofloxacina reside primeiramente no L-isômero. O mecanismo de ação da levofloxacina e de outros antimicrobianos do grupo das fluoroquinolonas envolve a inibição da ADN girase (topoisomerase bacteriana II) uma enzima necessária para a replicação, transcrição, reconstituição e recombinação do ADN.

A levofloxacina possui atividade *in vitro* contra uma ampla gama de microrganismos gram-positivos e gram-negativos e, com frequência, bactericida em concentrações iguais ou levemente superiores às concentrações inibitórias.

As fluoroquinolonas diferem na estrutura química e no modo de ação em relação aos antibióticos β-lactâmicos e, por esta razão, podem mostrar atividade contra bactérias resistentes aos β-lactâmicos.

A resistência à levofloxacina ocasionada por mutação espontânea *in vitro* é uma rara ocorrência (faixa 10⁹ a 10¹⁰). Não obstante tenha-se observado resistência cruzada entre a levofloxacina e algumas outras fluoroquinolonas, alguns microrganismos resistentes a outras fluoroquinolonas podem ser suscetíveis à levofloxacina.

A levofloxacina demonstrou ser ativa contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos, tanto *in vitro* como em infecções clínicas:

Microrganismos aeróbicos gram-positivos:

Enterococcus faecalis; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*.

Microrganismos aeróbicos gram-negativos:

Enterobacter cloacae; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Legionella pneumophila*; *Moraxella catarrhalis*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*.

Como ocorre com outras drogas desta classe, algumas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* podem desenvolver resistência de modo bastante rápido durante o tratamento com a levofloxacina.

Outros microrganismos:

Chlamydia pneumoniae; *Mycoplasma pneumoniae*.

Os seguintes dados sobre atividade *in vitro* estão disponíveis, **mas sua importância clínica desconhecida:**

A levofloxacina demonstra concentrações inibitórias mínimas (MICs) *in vitro* de 2 µg/ml ou menos contra a maioria das cepas dos microrganismos abaixo; entretanto, a segurança e a eficácia no tratamento de infecções clínicas ocasionadas por esses microrganismos não foram estabelecidas em estudos adequados e bem controlados.

Microrganismos aeróbicos gram-positivos:

Staphylococcus epidermidis; *Streptococcus* (Grupo C/F); *Streptococcus* (Grupo G); *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus* do grupo *Viridans*.

Microrganismos aeróbicos gram-negativos:

Acinetobacter anitratus; *Acinetobacter baumannii*; *Acinetobacter calcoaceticus*; *Acinetobacter ivoffii*; *Bordetella pertussis*; *Citrobacter diversus*; *Citrobacter freundii*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter agglomerans*; *Enterobacter sakazakii*; *Klebsiella oxytoca*; *Morganella morganii*; *Proteus vulgaris*; *Providencia rettgeri*; *Providencia stuartii*; *Pseudomonas fluorescens*; *Serratia marcescens*.

Microrganismos anaeróbicos gram-positivos:

Clostridium perfringens.

Absorção:

A levofloxacina é rápida e quase completamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade absoluta de uma dose oral de 500 mg é de aproximadamente 99%. As concentrações plasmáticas máximas são normalmente alcançadas entre uma e duas horas após a administração oral. A farmacocinética de levofloxacina é linear e previsível após esquemas de doses orais únicas ou múltiplas. O estado contínuo é alcançado dentro de 48 horas após um esquema de uma dose diária de 500 mg. As concentrações plasmáticas de pico e de depressão alcançadas, após esquemas de doses orais múltiplas de 500 mg uma vez ao dia, foram de aproximadamente 5,7 e 0,5 µg/ml respectivamente.

A levofloxacina pode ser tomada com ou sem alimento.

A administração oral com alimento prolonga discretamente o tempo para a concentração máxima em aproximadamente 1 hora e diminui levemente a concentração máxima em aproximadamente 14%. Por esta razão, a levofloxacina pode ser administrada sem se considerar a ingestão de alimentos.

A concentração plasmática após administração I.V. é semelhante e comparável em extensão de exposição (AUC) àquela observada com os comprimidos de levofloxacina, quando doses iguais (mg/ml) são administradas. Por esta razão, as vias de administração oral e I.V. podem ser consideradas intercambiáveis. Após infusão intravenosa única, por 60 minutos, de 500 mg de levofloxacina a voluntários saudios, a média da concentração sanguínea máxima alcançada foi de 6,2 µg/ml.

Distribuição:

Largamente distribuída. O volume médio de distribuição de levofloxacina geralmente oscila de 89 a 112 litros após doses únicas ou múltiplas de 500 mg, o que indica uma distribuição difusa nos tecidos corpóreos. A penetração de levofloxacina em fluido de bolhas de bolhas é rápida e extensa. A proporção de fluido de bolha em relação a AUC plasmática é de aproximadamente 1. A levofloxacina também penetra bem nos tecidos pulmonares. As concentrações nos tecidos do pulmão foram, geralmente, 2 a 5 vezes mais altas do que as concentrações plasmáticas e ficaram na faixa de aproximadamente 2,4 a 11,3 µg/g por um período de 24 horas após dose única de 500 mg.

Ligação às proteínas:

Moderada (24 a 38%).

A ligação de levofloxacina às proteínas séricas dá-se independentemente da concentração da droga.

Biotransformação:

A levofloxacina é estereoisomericamente estável no plasma e na urina e não se inverte metabolicamente ao seu enantiômero, a D-ofloxacina. A levofloxacina passa por limitado metabolismo em seres humanos e é primariamente excretada como droga inalterada na urina. Menos de 5% de uma dose administrada foram recuperados na urina em forma dos metabólitos desmetil e N-óxido, os únicos metabólitos identificados em seres humanos. Esses metabólitos apresentam pouca atividade farmacológica relevante.

Concentração sanguínea máxima:

Oral - aproximadamente 5,7 mcg por ml após doses múltiplas de 500 mg. A administração oral com alimento prolonga a concentração máxima em aproximadamente 14%.

Eliminação:

Renal - aproximadamente 87% de uma dose administrada por via oral são excretados inalterados na urina dentro de 48 horas; o "clearance" renal em excesso na taxa de filtragem glomerular sugere que a secreção tubular também ocorre.

Fecal - aproximadamente 4% de uma dose administrada oralmente é excretada por via fecal dentro de 72 horas.

Na diálise - a levofloxacina não é eficientemente removida por hemodiálise ou diálise peritoneal.

A levofloxacina é excretada em grande parte como droga inalterada na urina. A meia-vida média de eliminação é de aproximadamente 6 a 8 horas após doses únicas ou múltiplas de levofloxacina administradas oral ou intravenosamente. A depuração corpórea aparente total média e a depuração renal encontram-se na faixa de aproximadamente 144 a 226 ml/minuto e 96 a 142 ml/minuto, respectivamente. O "clearance" renal em excesso em relação à taxa de filtragem glomerular sugere que a secreção tubular da levofloxacina ocorre além de sua filtragem glomerular. A administração concomitante com cimetidina ou probenecida resulta em redução de aproximadamente 24% e 35% na depuração renal da levofloxacina, respectivamente, indicando que a secreção da levofloxacina ocorre no túbulo renal proximal.

Testes de sensibilidade:

Os testes de sensibilidade à levofloxacina devem ser realizados, uma vez que é a maneira ideal de se prever a atividade. Todavia, até que os testes de sensibilidade à levofloxacina estejam disponíveis, os testes de sensibilidade de microrganismos à ofloxacina podem ser utilizados para se prever a sensibilidade à levofloxacina. Ao mesmo tempo em que os microrganismos sensíveis à ofloxacina se mostraram sensíveis à levofloxacina, os microrganismos intermediariamente sensíveis ou resistentes à ofloxacina podem ser sensíveis à levofloxacina.

INDICAÇÕES

LEVOXIN® é indicado para o tratamento de adultos (≥ 18 anos de idade) com infecções discretas, moderadas ou graves causadas por cepas de microrganismos sensíveis, conforme especificado abaixo.

Sinusite maxilar aguda causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis*.

Exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella catarrhalis*

Pneumonia adquirida comunitariamente causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ou *Mycoplasma pneumoniae*.

Infecções da pele e dos tecidos moles não complicadas (entre discretas e moderadas), inclusive abscessos, celulite, furúnculos, impetigo, pioderma, feridas infectadas, causadas por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*.

Infecções complicadas das vias urinárias (de discreta a moderada) causadas por *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ou *Pseudomonas aeruginosa*.

Pielonefrite aguda (de discreta a moderada) causada por *Escherichia coli*.

Devem ser realizados cultura e testes de sensibilidade adequados antes do tratamento, a fim de se isolar e identificar os microrganismos que causam a infecção e para se determinar sua sensibilidade à levofloxacina. O tratamento com a levofloxacina pode ser iniciado antes que os resultados desses testes sejam conhecidos; uma vez que os resultados estejam disponíveis, deve-se selecionar o tratamento adequado.

Como ocorre com outras drogas desta classe, algumas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* podem, rapidamente, desenvolver resistência durante o tratamento com levofloxacina. Cultura e testes de sensibilidade realizados periodicamente, durante o tratamento, poderão informar sobre a sensibilidade dos patógenos ao agente antimicrobiano e também sobre o possível aparecimento de resistência bacteriana.

CONTRA-INDICAÇÕES

LEVOXIN® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à levofloxacina ou a agentes antimicrobianos do grupo das quinolonas, ou aos componentes de formulação do produto.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gerais:

Embora a levofloxacina seja mais solúvel do que as outras quinolonas, os pacientes devem ser mantidos adequadamente hidratados, para impedir a formação de urina muito concentrada.

Na presença de insuficiência renal, LEVOXIN® deve ser administrado com cuidado. A análise clínica cuidadosa e os testes laboratoriais adequados devem ser realizados antes e durante o tratamento, uma vez que a eliminação da levofloxacina pode estar reduzida. Em pacientes com função renal comprometida (depuração de creatinina de ≤ 80 ml/minuto), é necessário ajuste no esquema de doses, para se evitar o acúmulo de levofloxacina, devido à diminuição na depuração (clearance). Observaram-se reações de fototoxicidade entre moderadas e severas em pacientes expostos à luz solar direta, enquanto se encontravam em tratamento com drogas dessa classe. A excessiva exposição à luz solar deve ser evitada. O tratamento deve ser suspenso, se ocorrer fototoxicidade (por exemplo, uma erupção cutânea).

Como ocorre com outras quinolonas, LEVOXIN® deve ser usado com cuidado em pacientes com distúrbios conhecidos ou suspeitos do SNC, que podem levar a uma predisposição a ataques ou a diminuição do limiar de ataques (por exemplo, arteriosclerose cerebral grave, epilepsia) bem como na presença de outros fatores de risco que levem a essa predisposição (por exemplo, certos tratamentos com drogas, disfunção renal).

Como ocorre com outras quinolonas, foram relatadas alterações da glicose sanguínea, incluindo-se hiperglicemia e hipoglicemia sintomática, normalmente em pacientes diabéticos que recebiam tratamento concomitante com agentes hipoglicêmicos orais (por exemplo, gliburida/glibenclâmida) ou com insulina. Nesses pacientes, recomenda-se cuidadoso controle da glicose sanguínea. Caso ocorra hipoglicemia em pacientes sendo tratados com levofloxacina, esta deve ser suspensa, insinuando-se tratamento adequado imediatamente.

Como com qualquer droga antimicrobiana potente, a avaliação periódica das funções orgânicas, inclusive renais, hepáticas e hematopoiéticas, é aconselhável durante o tratamento.

Sensibilidade cruzada e/ou problemas relacionados:

Os pacientes alérgicos a uma fluoroquinolona ou outros derivados quimicamente relacionados à quinolona (por exemplo, cinoxacina, ácido nalidixico) podem também apresentar alergia a outras fluoroquinolonas.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade:

Estudo de carcinogênese de longo prazo em ratos, não demonstrou potencial carcinogênico ou tumorigênico da levofloxacina.

A levofloxacina não se mostrou mutagênica nos ensaios de mutação bacteriana de Ames (*S. typhimurium* e *E. coli*), ensaio de mutação adiantada CHO/HGPRT, teste de micronúcleo de camundongo, teste letal dominante em camundongo, ensaio de síntese de ADN não programada e ensaio de troca de cromátides em camundongos.

Fertilidade - A levofloxacina não apresentou nenhum efeito sobre a fertilidade nem sobre o desempenho de reprodução de machos e fêmeas de ratos.

Gravidez:

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que a levofloxacina demonstrou causar artropatia em animais imaturos, seu uso não é recomendado na gravidez, admitindo-se apenas quando o benefício potencial à mãe superar o risco potencial ao feto, segundo o critério médico.

Amamentação:

Não se conhece se a levofloxacina é excretada no leite materno; entretanto, com base em dados referentes à ofloxacina, pode-se presumir que a levofloxacina seja excretada no leite humano. Devido ao potencial de causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre suspender a amamentação ou descontinuar a administração de levofloxacina, considerando a importância da droga para a mãe.

Pediatria:

A segurança e eficácia em crianças e adolescente com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. As quinolonas, inclusive a levofloxacina, causam artropatia e osteocondrose em animais imaturos de várias espécies.

Insuficiência Renal:

A depuração da levofloxacina é reduzida, e a meia-vida de eliminação plasmática é prolongada em pacientes com função renal comprometida ("clearance" da creatinina ≤ 80 ml/min), sendo necessário ajuste de dose em tais pacientes, para se evitar acúmulo. Nem a hemodiálise ou a diálise peritoneal contínua ambulatorial (CAPD) são eficazes para a remoção de levofloxacina, indicando que doses suplementares do produto não são necessárias após hemodiálise ou CAPD.

Insuficiência Hepática:

Não foram realizados estudos de farmacocinética em pacientes com comprometimento hepático. Devido à limitada extensão do metabolismo da levofloxacina, não se espera que a sua farmacocinética seja afetada pelo comprometimento hepático.

Infeção Bacteriana:

A farmacocinética de levofloxacina em pacientes com graves infecções adquiridas comunitariamente é comparável àquela observada em voluntários saudáveis.

Alterações de valores laboratoriais:

Glicose, sangue (concentrações podem ser aumentadas ou diminuídas).

Linfócitos (contagens podem estar diminuídas).

Advertências

NÃO SE ESTABELECEU A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DA LEVOFLOXACINA EM CRIANÇAS, ADOLESCENTES (COM MENOS DE 18 ANOS), MULHERES GRÁVIDAS E LACTANTES.

Evitar o uso concomitante de antiácidos, sulfato ferroso, sucralfato ou zinco com a levofloxacina; tomar esses produtos pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois da administração de LEVOXIN®.

Descontinuar o tratamento com levofloxacina ao primeiro sinal de erupção cutânea ou outra reação alérgica.

Cuidado ao dirigir veículos, utilizar equipamentos ou praticar ações que requeiram estado de alerta, devido a possível tontura ou sonolência.

Descontinuar o tratamento com levofloxacina e contatar o médico, se o paciente for diabético e esteja sendo tratado com insulina ou agente hipoglicêmico oral, e ocorrer um episódio hipoglicêmico.

Relatar-se convulsões e psicose tóxicas em pacientes tratados com quinolonas, inclusive a levofloxacina. As quinolonas podem também causar aumento na pressão intracraniana e estimulação do sistema nervoso central que podem levar a tremores, inquietação, ansiedade, ausência, 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 que estejam recebendo a levofloxacina, a droga deve ser suspensa, e devem ser instituídas medidas adequadas.

Relatar-se hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas sérias e ocasionalmente fatais em pacientes sendo tratados com quinolonas. Essas reações frequentemente ocorrem após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas de colapso cardiovascular, hipotensão/choque, ataque, perda da consciência, formigamento, angioedema (inclusive da língua, laringe, garganta ou edema/inchaço facial), obstrução das vias respiratórias (inclusive broncoespasmo, falta de ar e sufocamento), dispnéia, urticária, prurido e outras reações cutâneas sérias. A levofloxacina deve ser suspensa imediatamente após o aparecimento de uma erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. As reações agudas sérias de hipersensibilidade podem exigir tratamento com epinefrina e outras medidas de ressuscitamento, inclusive administração de oxigênio, fluidos intravenosos, anti-histamínicos, corticosteróides, aminas pressoras e controle das vias respiratórias, conforme o que for clinicamente indicado.

Ocorrências graves e, às vezes, algumas causadas por hipersensibilidade, outras ocasionadas por etiologia incerta, foram relatadas raramente em pacientes que estavam em tratamento com quinolonas. Essas ocorrências podem ser graves e, geralmente, ocorrem após administração de doses múltiplas. As manifestações clínicas podem incluir uma ou mais das seguintes reações: febre, erupções ou reações dermatológicas graves (por exemplo, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson), vasculite, artralgia, mialgia, doença sérica, pneumonite alérgica, nefrite intersticial, insuficiência ou deficiência renal aguda, anemia, inclusive hemolítica e aplásica, trombocitopenia, inclusive púrpura trombocitopênica trombótica, leucopenia, agranulocitose, pancitopenia e/ou outras anomalias hematológicas. A droga deve ser descontinuada imediatamente ao primeiro sinal de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade, e devem-se instituir medidas de suporte.

Relatou-se colite pseudomembranosa com quase todos os agentes antibacterianos, inclusive a levofloxacina, que pode oscilar, em termos de gravidade, desde discreta até com risco de vida. Por esta razão, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia subsequente à administração de qualquer agente antibacteriano.

O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do colo e pode permitir a superinfecção por clostrídios. Os estudos indicam que uma toxina produzida por *Clostridium difficile* é uma das causas primárias de "colite associada a antibiótico".

Após o diagnóstico de colite pseudomembranosa ter sido estabelecido, deve-se instituir medidas terapêuticas. Os casos discretos de colite pseudomembranosa normalmente respondem a apenas a suspensão da droga. Em casos entre moderados e graves, deve-se considerar o controle com fluidos e eletrólitos, suplementação de proteínas e tratamento com droga antibacteriana clinicamente eficaz contra colite por *C. difficile*.

Relatar-se rupturas de ombro, mão e tendão de Aquiles que exigiram reconstrução ou resultaram em incapacitação prolongada em pacientes tratados com quinolonas. A levofloxacina deve ser suspensa se o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura de tendão. Os pacientes devem repousar e abster-se de exercícios, até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja excluído. A ruptura de tendão pode ocorrer durante ou após tratamento com quinolonas, inclusive com a levofloxacina.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos, Sucralfato, Cátions metálicos, Multivitamínicos: enquanto a quelação por cátions divalentes é menos marcada do que com outras quinolonas, a administração simultânea de LEVOXIN® comprimidos com antiácidos com contêm magnésio, ou alumínio, assim como o sucralfato, cátions metálicos como o ferro, e com preparações multivitamínicas com zinco pode interferir na absorção gastrointestinal da levofloxacina, resultando em níveis sistêmicos consideravelmente mais baixos do que os desejados. Esses agentes devem ser tomados pelo menos duas horas antes ou duas horas depois da administração de levofloxacina.

Agentes anti-diabéticos: A administração concomitante tem resultado em hiperglicemia ou hipoglicemia, normalmente em pacientes diabéticos que estejam utilizando medicamentos hipoglicêmicos orais ou insulina; recomenda-se o controle cuidadoso de glicose sanguínea.

Drogas anti-inflamatórias não-esteróides: O uso concomitante pode aumentar o risco de estimulação do sistema nervoso central e de convulsões.

Cimetidina ou Probenecida: O uso concomitante de levofloxacina e a cimetidina ou probenecida aumenta a área sob a curva de tempo de concentração plasmática (AUC) em 27 a 38% e 30% respectivamente, e diminui o "clearance" em 21 a 35%; não obstante essas diferenças sejam estatisticamente importantes, as alterações não são consideradas altas o suficiente para justificar uma alteração na dose.

Observação: Diferentemente de outras fluorquinolonas, a levofloxacina não altera a farmacocinética da ciclosporina, da digoxina, da teofilina ou da warfarina.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As reações adversas relatadas, de acordo com a incidência e gravidade, foram:

Incidência rara mas indicam a necessidade de atenção médica:

Estimulação do Sistema Nervoso Central (SNC) (agitação; confusão; alucinações; psicose aguda; tremores); reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas, prurido ou vermelhidão); fototoxicidade (bolhas; prurido; erupções cutâneas, vermelhidão, sensação de queimação na pele; inchaço); colite pseudomembranosa (cãibras ou dores gastrointestinais sérias; hipersensibilidade dolorosa abdominal; diarreia aquosa e grave, que pode também apresentar sangue; febre); tendinite ou ruptura de tendão (dor, inflamação ou inchaço da panturrilha, ombros ou mãos).

Incidência menos frequente, necessitando de atenção médica, somente se persistirem ou provocarem desconforto:

Efeitos sobre o SNC (tontura; sonolência; cefaléia; delírio; nervosismo; problemas de sono); efeitos gastrointestinais (dor ou desconforto abdominal ou estomacal; constipação; diarreia, náusea, vômito); modificação do paladar (alteração na gustação); candidíase vaginal (prurido e corrimento vaginal).

Aquelas que indicam possível colite pseudomembranosa e a necessidade de atenção médica, se houver ocorrência após a suspensão da medicação:

Cãibras e dores abdominais ou estomacais, sérias; hipersensibilidade dolorosa abdominal; diarreia aquosa e grave, que pode também apresentar sangue; febre.

Outras:

Nos estudos que utilizaram tratamento com doses múltiplas, foram observadas anomalias oftalmológicas, inclusive catarata e opacidade lenticulares punctatas múltiplas em pacientes submetidos a tratamento com outras quinolonas. A relação das drogas com essas ocorrências não foi ainda estabelecida.

Anomalias laboratoriais sanguíneas como: decréscimo na glicose e no número de linfócitos, apareceram em 1,9% dos pacientes que receberam doses múltiplas de levofloxacina. Não se sabe se essas anomalias foram causadas pela droga ou pela condição subjacente que estava sendo tratada.

POSOLOGIA

INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE A ADMINISTRAÇÃO ORAL

Dieta/Nutrição: A levofloxacina pode ser administrada com ou sem alimento.

Para tratamento de efeitos adversos:

Para colite pseudomembranosa associada a antibiótico (AAPMC):

Alguns pacientes podem desenvolver colite pseudomembranosa associada a antibiótico (AAPMC), causada pela toxina do *Clostridium difficile*, durante ou após a administração de levofloxacina. Casos discretos podem responder à descontinuação da droga apenas. Os casos de moderados a graves podem necessitar de reposição de fluidos, eletrólitos e proteínas.

Nos casos que não respondam às medidas acima ou em casos mais graves, doses orais de um medicamento antibacteriano eficaz contra *C. difficile* devem ser administradas.

Além disso, a AAPMC pode ocasionar diarreia aquosa grave, que pode ocorrer durante o tratamento ou até várias semanas após o tratamento ter sido descontinuado. Se ocorrer diarreia, a administração de anti-diarreicos antiperistálticos (por exemplo, a combinação de difenoxilato e atropina, loperamida, opióides) não é recomendada, uma vez que podem atrasar a remoção de toxinas do cólon, prolongando e/ou piorando, assim, a condição.

COMPRIMIDOS DE LEVOFLOXACINA

Dose usual para adultos:

A dose usual de LEVOXIN® comprimidos é de 500 mg por via oral, a cada 24 horas. Estas recomendações aplicam-se a pacientes com função renal normal (isto é, $CL_{CR} > 80$ ml/min). Para pacientes com função renal alterada ($CL_{CR} \leq 80$ ml/min), verifique o quadro "Pacientes com Função Renal Comprometida". As doses orais devem ser administradas pelo menos duas horas antes ou duas horas depois de antiácidos que contêm magnésio ou alumínio, assim como com sucralfato, cátions metálicos como o ferro, e as preparações multivitamínicas com zinco.

No tratamento de:

Bronquite, exacerbações bacterianas:

Oral, 500 mg a cada vinte e quatro horas, por sete dias.

Pneumonia, adquirida comunitariamente:

Oral, 500 mg a cada vinte e quatro horas, por sete a catorze dias.

Pielonefrite:

Oral, 250 mg a cada vinte e quatro horas, por dez dias.

Sinusite:

Oral, 500 mg a cada vinte e quatro horas, por dez a catorze dias.

Infecções da pele e dos tecidos moles:

Oral, 500 mg a cada vinte e quatro horas, por sete a dez dias.

Infecções das vias urinárias, bacterianas, complicadas:

Oral, 250 mg a cada vinte e quatro horas, por dez dias.

Pediatria: A segurança e a eficácia não foram estabelecidas.

Pacientes com Função Renal Normal:

Infecção*	Dose Unitária	Frequência	Duração	Dose Diária
Exacerbação Bacteriana Aguda de Bronquite Crônica	500 mg	A cada 24 h	7 dias	500 mg
Pneumonia Comunitária Adquirida	500 mg	A cada 24 h	7-14 dias	500 mg
Sinusite Maxilar Aguda	500 mg	A cada 24 h	10-14 dias	500 mg
Pele/Tecidos moles não-complicada	500 mg	A cada 24 h	7-10 dias	500 mg
Urinária complicada	250 mg	A cada 24 h	10 dias	250 mg
Pielonefrite Aguda	250 mg	A cada 24 h	10 dias	250 mg

*Causadas por patógenos identificados (veja indicações)

Pacientes com Função Renal Comprometida:

Condições da Função Renal	Dose Inicial	Doses Subseqüentes
Exacerbação Bacteriana Aguda de Bronquite Crônica/Pneumonia Comunitária Adquirida/Sinusite Máxima Aguda/Urinaría Não Complicada:		
CL_{CR} de 50 a 80 ml/min	Não é necessário ajuste de dose	Não é necessário ajuste de dose
CL_{CR} de 20 a 49 ml/min	500 mg	250 mg a cada 24 h
CL_{CR} de 10 a 19 ml/min	500 mg	250 mg a cada 48 h
Hemodiálise	500 mg	250 mg a cada 48 h
CAPD	500 mg	250 mg a cada 48 h
Infecções do Trato urinário complicadas/Pielonefrite Aguda:		
CL_{CR} de ≥ 20 ml/min	Não é necessário ajuste de dose	Não é necessário ajuste de dose
CL_{CR} de 10 a 19 ml/min	250 mg	250 mg a cada 48 h

CL_{CR} = "clearances" ou depuração da creatinina.

CAPD = Diálise peritoneal crônica ambulatorial.

Quando se conhece apenas a creatinina sérica, a seguinte fórmula pode ser utilizada, para se avaliar o "clearance" (depuração) da creatinina:

$$\text{Homens: "Clearance" da Creatinina (ml/minuto)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{idade})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Mulheres: $0,85 \times$ o valor calculado para homens

CONDUZA NA SUPERDOSAGEM

A levofloxacina exibe baixo potencial de toxicidade aguda. Camundongos, ratos, cães e macacos demonstram os seguintes sinais após receberem uma dose única alta de levofloxacina: ataxia, atividade locomotora diminuída, dispnéia, prostração, ptose, convulsões e tremores. Doses superiores a 1500 mg por kg de peso corpóreo (mg/kg), por via oral, e 250 mg/kg, intravenosa, produziram mortalidade significativa em roedores.

Na ocorrência de superdose aguda, o estômago deve ser esvaziado. O paciente deve ser observado e mantido sob hidratação adequada. A levofloxacina não é eficazmente removida por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Os pacientes nos quais há a confirmação ou suspeita de superdose intencional devem ser encaminhados para consulta psiquiátrica.

PACIENTES IDOSOS

A absorção da droga não parece ser afetada pela idade. O ajuste de dose de levofloxacina, com base apenas na idade, não é necessário.

"ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO".

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do Lote; Data de Fabricação e Validade: vide Cartucho.

MS - 1.0118.0149

Farmacêutico Responsável: Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano - CRF SP nº 7.179

22073/02

VIII- 07



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
inform@apsen.com.br
www.apsen.com.br