

Levotac[®]
levofloxacino

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

solução injetável
5 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Levotac®
levofloxacino

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 6 bolsas de 100 mL de solução injetável com 5 mg/mL de levofloxacino.

USO INFUSÃO INTRAVENOSA - SISTEMA FECHADO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável (diluída) para infusão intravenosa – sistema fechado contém:

levofloxacino..... 5 mg*

* equivalente à 5,12 mg de levofloxacino hemi-hidratado

veículo estéril q.s.p..... 1 mL

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

Osmolaridade: 318 mOsm/L

Glicose277,537 mmol/L (5%)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Levotac® (levofloxacino) é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino, tais como:

- Infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia;
- Infecções da pele e tecido subcutâneo complicadas e não complicadas, tais como impetigo, abscessos, furunculose, celulite e erisipela;
- Infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite;
- Osteomielite.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Segundo Croom & Goa (2003) diversos estudos comparativos randomizados confirmam a eficácia do levofloxacino (oral ou intravenoso) no tratamento de adultos com infecções respiratórias, 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) a 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 significativo no aparecimento de eventos adversos.

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação:

O levofloxacino é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração intravenosa. Quimicamente, o levofloxacino é o isômero levógiro (isômero-L) do racemato ofloxacino, um agente antibacteriano quinolônico. A atividade antibacteriana do ofloxacino deve-se basicamente ao isômero-L. O mecanismo de ação do levofloxacino e de outros antimicrobianos fluoroquinolônicos envolve a inibição da Topoisomerase IV bacteriana e da DNA-girase (ambas são Topoisomerase bacteriana tipo II), enzimas necessárias para a replicação, transcrição, restauração e recombinação do DNA. Nesse sentido, o isômero-L produz mais ligações de hidrogênio e, portanto, complexos mais estáveis com a DNA-girase do que o isômero-D. Microbiologicamente, isso se traduz numa atividade antibacteriana 25 a 40 vezes maior para o isômero-L, o levofloxacino, do que para o isômero-D. Os derivados quinolônicos inibem rápida e especificamente a síntese do DNA bacteriano.

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

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

Aeróbios Gram-positivos:

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

Anaeróbios Gram-positivos:

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

Aeróbios Gram-negativos:

Acinetobacter anitratus, Legionella spp., Salmonella enteritidis, Acinetobacter baumannii, Morganella morganii, Salmonella spp, Acinetobacter lwoffii, Neisseria gonorrhoeae, Serratia liquefaciens, Aeromonas hydrophila, N. gonorrhoeae (produtora Serratia marcescens de penicilinase), Bordetella pertussis, Serratia spp, Campylobacter jejuni, Proteus vulgaris, Shigella spp, Citrobacter diversus, Providencia rettgeri,

Stenotrophomonas maltophilia, Pantoea (Enterobacter) aerogenes, Providencia spp., Vibrio cholerae, Enterobacter agglomerans, Providencia stuartii, Vibrio parahaemolyticus, Enterobacter sakazakii, Pseudomonas fluorescens, Yersinia enterocolitica, Flavobacterium meningosepticum, Pseudomonas putida.

Anaeróbios Gram-negativos:

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

Outros microrganismos:

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

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

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

Aeróbios Gram-positivos:

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

Aeróbios Gram-negativos:

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

Outros microrganismos:

Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.

A resistência ao levofloxacino devida 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:

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 estereoquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, o Dofloxacino. 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, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

Atenção: contém 50 mg de glicose/mL

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose. 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade grave e ocasionalmente fatal foram relatadas em pacientes que receberam tratamento com quinolonas, incluindo o levofloxacino. Essas reações frequentemente ocorrem após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas por colapso cardiovascular, hipotensão/choque, convulsões, perda da consciência, formigamento, angioedema, obstrução das vias aéreas, dispneia, urticária, coceira e outras reações cutâneas sérias. O tratamento com o levofloxacino deve ser interrompido imediatamente diante do aparecimento de exantema cutâneo ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Incidentes graves e algumas vezes fatais devidos a um mecanismo imunológico desconhecido foram relatados em pacientes que foram tratados com quinolonas, incluindo, raramente, o levofloxacino. Esses eventos podem ser graves e geralmente ocorrem após a administração de doses múltiplas. As manifestações clínicas, isoladas ou associadas, podem incluir: febre, exantema ou reações dermatológicas graves; vasculite; artralgia; mialgia; doença do soro; pneumonite alérgica; nefrite intersticial; falência ou insuficiência renal aguda; hepatite; icterícia; falência ou necrose hepática aguda; anemia, inclusive hemolítica e aplástica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitose; pancitopenia; e/ou outras anormalidades hematológicas.

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

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.

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

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

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o levofloxacino e pode variar, em gravidade, de intensidade leve até um potencial risco de vida. Assim, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentarem diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento excessivo de *Clostridium*. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma das causas primárias de colite associada a antibióticos. Algumas quinolonas, incluindo o levofloxacino, têm sido associadas ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e à casos infrequentes de arritmia.

Durante o período pós-comercialização, casos muito raros de “torsades de pointes” foram relatados em pacientes tomando levofloxacino. Em geral, estes relatos envolveram pacientes que já apresentavam condições médicas associadas ou faziam uso concomitante de outros medicamentos que poderiam ter contribuído para o evento. Em um estudo com 48 voluntários sadios recebendo doses únicas de 500, 1000 e 1500 mg de levofloxacino e placebo foi observado um aumento no QTc médio em relação à linha de base para o pós-tratamento. Este aumento foi relacionado à dose. Estas alterações foram pequenas e não estatisticamente significantes em relação ao placebo para a dose de 500 mg, com significância estatística variável para a dose de 1000 mg, dependendo do método de correção utilizado e estatisticamente significativa para a dose de 1500 mg. A relevância clínica destas alterações é desconhecida. O risco de arritmias pode ser reduzido evitando-se o uso concomitante com outros fármacos que prolongam o intervalo QT incluindo agentes antiarrítmicos classe IA ou III. Além disso, o uso de levofloxacino deve ser evitado na presença de fatores de risco para “torsades de pointes” como hipocalcemia, bradicardia significativa e cardiomiopatia. Rupturas dos tendões do ombro, da mão ou do tendão de aquiles, exigindo reparação cirúrgica ou resultando em incapacidade prolongada foram relatadas em pacientes que receberam quinolonas, incluindo o levofloxacino. Relatos ocorridos no período pós-comercialização indicam que o risco pode ser maior em pacientes que estejam concomitantemente recebendo corticosteroides, especialmente os idosos.

O tratamento com levofloxacino deve ser interrompido se o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura de tendão. Os pacientes devem repousar e evitar exercícios até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão tenha sido seguramente excluído. A ruptura de tendão pode ocorrer durante ou após a terapia com quinolonas, incluindo o levofloxacino.

Deve-se ter cuidado ao administrar o levofloxacino em pacientes com insuficiência renal, pois o fármaco é excretado principalmente pelo rim. Em pacientes com insuficiência renal é necessário o ajuste das doses para evitar o acúmulo de levofloxacino devido à diminuição da depuração. (vide **Posologia**). Reações de fototoxicidade moderadas a graves foram observadas em pacientes expostos à luz solar direta, enquanto recebiam tratamento com quinolonas.

A excessiva exposição à luz solar deve ser evitada. Entretanto, em testes clínicos, a fototoxicidade foi observada em menos de 0,1% dos pacientes. Se ocorrer fototoxicidade, o tratamento deve ser interrompido. Como no caso das outras quinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea, geralmente em pacientes diabéticos sob tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral ou com insulina. Nestes pacientes, recomenda-se cuidadosa monitoração da glicose sanguínea. Se ocorrer uma reação hipoglicemiante, o tratamento com levofloxacino deve ser interrompido. Embora não tenha sido relatada cristalúria nos testes clínicos realizados com o levofloxacino, adequada hidratação deve ser mantida para prevenir a formação de urina altamente concentrada.

Advertência relativa apenas à administração intravenosa

Uma vez que a injeção intravenosa rápida, em "bolus", pode resultar em hipotensão, as injeções de levofloxacinó só devem ser administradas através de infusão intravenosa lenta, ao longo de um período de 60 a 90 minutos. (vide **Posologia**).

Gravidez e lactação

Não foram realizados estudos controlados com levofloxacinó em gestantes, portanto, levofloxacinó 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 levofloxacinó, 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 é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Gravidez: Categoria de risco C.

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

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia da utilização do levofloxacinó 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 levofloxacinó nessas faixas etárias não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O levofloxacinó 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.

6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando levofloxacinó é administrado por via intravenosa: não existem dados referentes à interação entre quinolonas administradas por via intravenosa e antiácidos orais, sucralfato, multivitamínicos ou cátions metálicos. Entretanto, nenhum derivado quinolônico deve ser administrado, por via intravenosa, concomitantemente a qualquer solução contendo cátions multivalentes, como o magnésio, através da mesma linha intravenosa. (vide **Posologia**). Como no caso de outras quinolonas, a administração concomitante de levofloxacinó 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 levofloxacinó for coadministrado. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro. Nenhum efeito significativo do levofloxacinó sobre as concentrações plasmáticas, AUC e outros parâmetros de biodisponibilidade da teofilina foram detectados em um estudo clínico envolvendo 14 voluntários saudáveis. De modo semelhante, nenhum efeito aparente da teofilina sobre biodisponibilidade e absorção do levofloxacinó foi observado. A administração concomitante do levofloxacinó com a varfarina, a digoxina ou a ciclosporina não exige modificação das doses de nenhum dos compostos. Entretanto, o tempo de protrombina e os níveis de digoxina devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes que estejam sob tratamento concomitante com varfarina ou digoxina, respectivamente.

O levofloxacino pode ser administrado com segurança a pacientes sob tratamento concomitante com probenecida ou cimetidina, desde que a dose do levofloxacino seja adequadamente ajustada com base na função renal do paciente, uma vez que a probenecida e a cimetidina diminuem a depuração renal e prolongam a meia-vida do levofloxacino. A administração concomitante de fármacos anti-inflamatórios não-esteroides e de derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino, pode aumentar o risco de estimulação do SNC e de convulsões.

Alterações dos níveis de glicose sanguínea, incluindo hiperglicemia e hipoglicemia, foram relatadas em pacientes tratados concomitantemente com quinolonas e agentes antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitoração cuidadosa da glicose sanguínea quando esses agentes forem coadministrados. (vide **Advertências e precauções**). A absorção e a biodisponibilidade do levofloxacino em indivíduos infectados com o HIV, com ou sem tratamento concomitante com zidovudina, foram semelhantes. Portanto, não parece necessário realizar ajustes de dose do levofloxacino, quando estiver sendo administrado concomitantemente com a zidovudina. Os efeitos do levofloxacino sobre a farmacocinética da zidovudina não foram avaliados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Levotac® deve ser armazenado em sua embalagem original, dentro da sobrebolsa (envelope metálico) até o momento do uso, e conservado em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C), protegido da luz.

O produto se mantém estável, fora do seu envelope fotoprotetor, por até 180 minutos.

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

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

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

Aspectos físicos / Características organolépticas

Levotac® apresenta-se como uma solução límpida, essencialmente isenta de partículas visíveis e de cor amarela.

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

Atenção: deve-se evitar a infusão intravenosa rápida ou em "*bolus*". A infusão de levofloxacino deve ser lenta, por um período de no mínimo 60 minutos para a dose de 250 mg ou 500 mg ou 90 minutos para a dose de 750 mg (vide **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 levofloxacin injetável para a administração:

O Levotac® está disponível em bolsas de 100 mL contendo solução diluída pronta para o uso com 500 mg de levofloxacin. O levofloxacin solução diluída não necessita de diluição adicional, estando pronta para o uso. Cada bolsa flexível contém a solução diluída com o equivalente a 500 mg de levofloxacin (5 mg/mL), em glicose 5%. As bolsas contendo solução diluída devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas, antes da administração. Soluções contendo partículas visíveis devem ser descartadas. O

levofloxacino injetável não contém conservantes ou agentes bacteriostáticos em sua formulação; portanto, deve-se utilizar técnicas de assepsia no manuseio da solução. **Uma vez que as bolsas se destinam ao uso único, após a administração qualquer porção remanescente de solução deve ser descartada.**

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

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

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

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

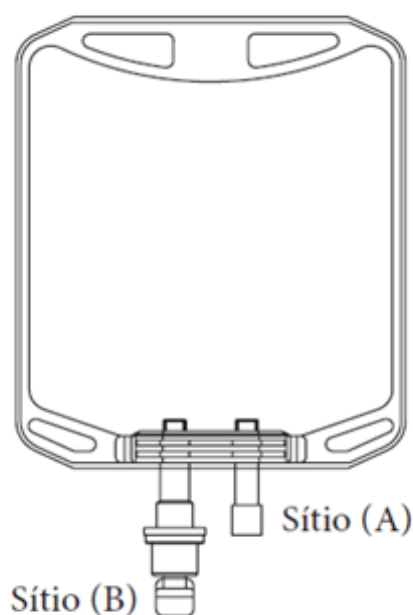
Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada. **NÃO PERFURAR A EMBALAGEM, POIS HÁ COMPROMETIMENTO DA ESTERILIDADE DO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

Para abrir:

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

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

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



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

Modo de uso:

- 1- Essa linha possui dois sítios diferentes e independentes: um sítio (A) para aspiração da solução e um sítio (B) para conexão do equipo;
- 2- Há um lacre de segurança que protege o sítio conexão do equipo (B) e outro lacre de que protege o sítio de aspiração (A) que precisam ser removidos somente no momento do uso. Eles são independentes, portanto, o lacre do sítio de aspiração não precisa ser retirado caso não seja utilizado.
- 3- Colocar a bolsa sobre a bancada;
- 4- Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool 70%;
- 5- Romper o lacre de segurança;
- 6- Mesmo após a remoção do lacre, há um disco de elastômero protetor que sela o contato da solução com o ambiente externo;
- 7- Introduzir o equipo (consultar as instruções de uso do equipo com o fabricante) no elastômero até conectá-lo totalmente ou até o seu segundo degrau. A conexão resultante deve ser firme e segura.
- 8- Durante a introdução do equipo, a pinça rolete e a entrada de ar com filtro, se houver, devem estar fechadas;
- 9- Ajustar o nível da solução na câmara gotejadora e realizar o preenchimento do equipo de modo a retirar todo o ar do sistema antes de conectar ao paciente;
- 10- Administrar a solução por gotejamento conforme prescrição médica.

Recomenda-se a utilização de equipos de infusão e agulhas de calibres em conformidade com a norma NBR e normas técnicas nacionais e internacionais vigentes.

O uso de equipo e agulhas que não atendam as normas vigentes deverá ser avaliado e é de responsabilidade do usuário, pois existe o risco de fragmentação do elastômero e/ou geração de partículas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

como listados para levofloxacino:

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

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

Psiquiátrico: insônia.

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

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

Pele e anexos: eritema, prurido.

Sistema reprodutivo - mulheres: vaginite.

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

Muito comum ($> 1/10$);

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

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

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

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

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

Distúrbios da pele e anexos: muito raro: urticária, angioedema, reação de fotossensibilidade e erupções bolhosas incluindo síndrome de stevens-johnson, necrose epidérmica tóxica e eritema multiforme (vide **Advertências e precauções**).

Distúrbios do sistema musculoesquelético: muito raro: distúrbios do tendão, incluindo ruptura do tendão (vide **Advertências e precauções**), tendinite, artralgia, mialgia, aumento das enzimas musculares (CPK) e rabdomiólise.

Distúrbios vasculares: muito raro: vasodilatação, vasculite alérgica (vide **Advertências e precauções**).

Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: muito raro: convulsões (vide **Advertências e precauções**), parestesia, tremor e casos isolados de disfonia, encefalopatia, e EEG anormal.

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

Distúrbios psiquiátricos: muito raro: confusão, ansiedade, alucinação, agitação, depressão, psicose, pesadelo, reação paranoica e relatos isolados de tentativa de suicídio / ideação (vide **Advertências e precauções**).

Distúrbios do sistema gastrointestinal: muito raro: colite pseudomembranosa, causada por *C. difficile* (vide **Advertências e precauções**).

Distúrbios dos sistemas hepático e biliar: muito raro: função hepática anormal, hepatite, icterícia e insuficiência hepática (vide **Advertências e precauções**).

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: muito raro: hipoglicemia e hiperglicemia (vide **Advertências e precauções**).

Distúrbios da frequência cardíaca: muito raro: taquicardia, palpitação e relatos isolados de prolongamento QT, “torsades de pointes”, e taquicardia ventricular (vide **Advertências e precauções**).

Distúrbios do sistema respiratório: relatos isolados de pneumonite alérgica (vide **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 (vide **Advertências e precauções**).

Sistema urinário: insuficiência ou falência renal aguda e nefrite intersticial (vide **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 (vide **Advertências e precauções**).

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0303

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446

Registrado e Produzido por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**



Esta bula foi aprovada em XX/XX/XXXX

R_0303_07

Anexo B
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	Número do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
15/12/2025	Pendente	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Adequações para atendimento a RDC 768/22	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL
18/03/2025	0361744/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Data do recebimento do Ofício 19/02/2025	Ofício vinculado ao expediente : 133743/01-2	Ofício nº 0239788259-FARMACO VIGILÂNCIA/ANVISA	-----	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável de 5 mg/mL
05/07/2021	1119595/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL
23/03/2021	1119595219	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	10. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL

27/12/2018	1209770185	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I – Identificação do medicamento 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL
21/12/2018	1202023/18-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	8. Posologia e Modo de Usar	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL
24/05/2018	0417684/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Atualização do desenho esquemático do medicamento	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL
07/05/2018	0362624/18-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL
15/12/2016	2606017/16-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL
14/07/2016	2076079/16-5	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL
01/07/2016	2014796/16-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Levoflox (Halex Istar), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 29/05/2015.	VPS	Solução injetável de 5 mg/mL