

Levobiot[®] (levofloxacino)

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

**comprimidos revestidos
500 mg**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Levobiot®**

levofloxacino

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÕES****Levobiot®** comprimidos revestidos 500 mg. Embalagem contendo 7 ou 10 comprimidos revestidos.**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido revestido de 500mg contém:**

levofloxacino hemi-hidratado.....512,46 mg (equivalente a 500 mg de levofloxacino)
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(lactose monohidratada, povidona, amidoglicolato de sódio, talco, dióxido de silício, croscarmelose sódica, glicerol dibehenato, hipromelose, hiprolose, macrogol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Levobiot® 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 aguda.
- Osteomielite.

Como as fluoroquinolonas, incluindo levofloxacino, têm sido associadas a reações adversas graves, e pelo fato de que, para alguns pacientes, infecções do trato urinário não complicadas, exacerbações bacterianas agudas de bronquite crônica e sinusite aguda bacteriana podem ser autolimitadas, levofloxacino só deve ser indicado para tratamento destas infecções em pacientes para os quais não existam opções de tratamento alternativas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A maioria dos estudos de eficácia centrais foi realizada com a formulação oral de **Levobiot®**.

Infecções agudas no trato respiratório

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com sinusite aguda foi estabelecida em dois estudos. Para a inclusão nesses estudos, os pacientes precisavam apresentar sinais e/ou sintomas de sinusite aguda por ≤ 4 semanas e evidência radiográfica de sinusite.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado por medicamento ativo que comparou o levofloxacino 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 10 a 14 dias com a amoxicilina/clavulanato 500/125 mg administrado oralmente três vezes por dia de 10 a 14 dias em pacientes com sinusite aguda. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia. A taxa de sucesso clínico foi de 88,4% para levofloxacino e de 87,3% para amoxicilina/clavulanato.

O outro foi um estudo aberto não comparativo de levofloxacino 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 10 a 14 dias em pacientes com sinusite aguda. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. O levofloxacino erradicou a infecção bacteriana aguda em 127 (92,0%) dos 138 pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis com sinusite. A taxa de sucesso clínico foi de 88,3% para levofloxacino.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com uma exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica foi estabelecida em dois estudos abertos, randomizados e controlados. Os pacientes qualificados precisavam ter um histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica (por exemplo, bronquite crônica ou enfisema) e apresentar um aumento recente de tosse, mudança ou aumento na produção de secreção e sintomas físicos condizentes com o diagnóstico de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica.

Um dos estudos comparou o levofloxacino 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 5 a 7 dias com axetil cefuroxima 250 mg administrado oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 94,6% para levofloxacino e de 92,6% para axetil cefuroxima. A taxa de erradicação microbiológica foi de 96,3% para levofloxacino e de 93,2% para axetil cefuroxima.

O outro estudo comparou o levofloxacino 488 mg administrado oralmente uma vez por dia de 5 a 7 dias com cefaclor 250 mg administrado oralmente três vezes por dia de 7 a 10 dias em pacientes com exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. A taxa de erradicação microbiológica foi de 94,2% para levofloxacino e de 86,5% para cefaclor. A taxa de sucesso clínico foi de 91,6% para levofloxacino e de 91,6% para cefaclor.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com pneumonia adquirida na comunidade foi estabelecida em dois estudos. Os pacientes selecionados deviam apresentar sinais clínicos e sintomas de infecção no trato respiratório inferior (por exemplo, febre, tosse, produção de secreção, dor no peito, falta de ar, evidência de consolidação pulmonar no exame físico) e infiltração no raio X do tórax condizente com infecção aguda.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 488 mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 14 dias ou 500 mg administrada via intravenosa uma vez por dia de 7 a 14 dias (dependendo do estado clínico do paciente, a dose de levofloxacino poderia ser aumentada para 488 mg ou 500 mg duas vezes por dia, segundo os critérios do investigador) com 1 g de ceftriaxona sódica administrada via intravenosa duas vezes por dia, ou 2 g uma vez por dia de 7 a 14 dias, ou o axetil cefuroxima 500 mg administrado oralmente duas vezes por dia de 7 a 14 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. Os pacientes do braço controle poderiam receber eritromicina ao mesmo tempo (ou doxiciclina, se o paciente não tolerasse eritromicina) caso houvesse suspeita ou comprovação de um patógeno atípico. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 96,5% para levofloxacino e de 90,4% para ceftriaxona/cefuroxima. A taxa de erradicação microbiológica foi de 98,4% para levofloxacino e de 87,5% para ceftriaxona/cefuroxima.

O outro estudo foi um estudo aberto não comparativo de levofloxacino 500 mg administrado via intravenosa ou oralmente de 7 a 14 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. A taxa de erradicação microbiológica foi de 95,1% para levofloxacino, e a taxa de sucesso clínico foi de 94,9% para levofloxacino.

Infecções cutâneas e na estrutura da pele

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo foi estabelecida em dois estudos. Os pacientes qualificados apresentavam sinais e sintomas condizentes com o diagnóstico de infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo, incluindo dor localizada, eritema, inchaço e drenagem, e não precisavam de terapia antimicrobiana intravenosa.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 488 mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 10 dias com a ciprofloxacina 500 mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com Infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 97,8% para levofloxacino e de 94,3% para ciprofloxacina. A taxa de erradicação microbiológica foi de 97,5% para levofloxacino e de 88,8% para ciprofloxacina.

O outro estudo foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 500 mg administrado oralmente uma vez por dia durante 7 dias com a ciprofloxacina 500 mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 96,1% para levofloxacino e de 93,5% para ciprofloxacina. A taxa de erradicação microbiológica foi de 93,0% para levofloxacino e de 89,7% para ciprofloxacina.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com infecção complicada de pele e tecido subcutâneo foi estabelecida em dois estudos abertos, randomizados e controlados. As infecções complicadas de pele e tecido subcutâneo nesses dois estudos incluíram grandes abscessos, celulite em decorrência de úlceras de pressão ou devido a uma complicação de doença subjacente, infecções que precisam de intervenção cirúrgica como terapia adjuvante ao tratamento antimicrobiano, infecções nos pés devido à diabetes, úlceras infectadas ou infecções devido a queimaduras.

Um dos estudos comparou o levofloxacino 488 mg administrada oralmente duas vezes por dia com a ticarcilina/ácido clavulânico (3,1 g/ 100mg) administrados via intravenosa a cada 4 a 6 horas por, no mínimo, 3 dias seguido por amoxicilina/ácido clavulânico (500 mg/125 mg) administrados oralmente três vezes por dia em pacientes com infecção complicada de pele e tecido subcutâneo. A duração total do tratamento nos dois tratamentos foi de 7 a 14 dias. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 88,0% para levofloxacino e de 83,4% para ticarcilina/ácido clavulânico-amoxicilina/ácido clavulânico. A taxa de erradicação microbiológica foi de 86,6% para levofloxacino e de 78,7% para ticarcilina/ácido clavulânico-amoxicilina/ácido clavulânico.

O outro estudo comparou o levofloxacin 500 mg administrado via intravenosa duas vezes por dia seguida por levofloxacin 500 mg administrado oralmente duas vezes por dia com imipenem/cilastatina administrado via intravenosa quatro vezes por dia seguido por ciprofloxacina 750 mg administrada oralmente duas vezes por dia. A duração total do tratamento nos dois tratamentos foi de 7 a 14 dias. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 82,1% para levofloxacin e de 88,2% para imipenem/cilastatina-ciprofloxacina. A taxa de erradicação microbiológica foi de 79,8% para levofloxacin e de 84,5% para imipenem/cilastatina-ciprofloxacina.

Infecções do trato urinário complicadas e pielonefrite aguda

A eficácia do levofloxacin no tratamento de infecções do trato urinário complicadas (ITU) e pielonefrite aguda foi estabelecida em dois estudos.

Um dos estudos foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que comparou o levofloxacin 250 mg administrado oralmente uma vez por dia durante 10 dias com a ciprofloxacina 500 mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com ITUs complicadas ou pielonefrite aguda. Os critérios de diagnóstico para ITUs complicadas incluíram >5 de glóbulos brancos por campo de maior aumento, $\geq 10^5$ UFC/mL e qualquer um dos seguintes sintomas: urgência, frequência, disúria, febre ou histórico de febre ou hematúria. Devem estar presentes fatores de complicação, como anormalidades anatmicas ou funcionais, ou cateter permanente. As infecções em homens foram consideradas complicadas. Os critérios de diagnóstico para pielonefrite aguda incluíram >20 glóbulos brancos na urina por campo de menor aumento ou >5 glóbulos brancos por campo de maior aumento, $\geq 10^5$ UFC/mL e dois dos seguintes sinais: dor nos flancos ou sensibilidade no ângulo costovertebral, febre ou histórico de febre, contagem de leucócitos superior a 15.000/mm³ e teste de bactérias revestidas por anticorpos ou grupos de leucócitos na urina. A resposta microbiológica nos pacientes que foram avaliados quanto  eficácia microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica dos pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis foi a variável secundária.

Para os casos de ITUs complicadas, 91,3% dos pacientes tratados com levofloxacin tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,9% dos pacientes tratados com ciprofloxacina. Para os casos de pielonefrite aguda, 96,1% dos pacientes tratados com levofloxacin tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 93,1% dos pacientes tratados com ciprofloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, 92,7% dos pacientes tratados com levofloxacin tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 93,0% dos pacientes tratados com ciprofloxacina.

Para ITU complicada, a taxa de sucesso clínico foi de 92,1% para levofloxacin e de 88,5% para ciprofloxacina. Para pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 92,2% para levofloxacin e de 94,8% para ciprofloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 92,1% para levofloxacin e de 90,6% para ciprofloxacina.

O outro estudo foi um estudo aberto, randomizado e controlado por medicamento ativo que comparou o levofloxacin 250 mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 10 dias com a lomefloxacina 400 mg administrada oralmente uma vez por dia durante 14 dias em pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda. A resposta microbiológica nos pacientes que foram avaliados quanto  eficácia microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica dos pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis foi a variável secundária.

Para os casos de ITU complicada, 95,3% dos pacientes tratados com levofloxacin tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,1% dos pacientes tratados com lomefloxacina. Para os casos de pielonefrite aguda, 92,1% dos pacientes tratados com levofloxacin tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 94,9% dos pacientes tratados com lomefloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, 94,7% dos pacientes tratados com levofloxacin tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,6% dos pacientes tratados com lomefloxacina.

Para ITU complicada, a taxa de sucesso clínico foi de 93,0% para levofloxacin e de 88,5% para lomefloxacina. Para pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 94,7% para levofloxacin e de 94,9% para lomefloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 93,3% para levofloxacin e de 89,7% para lomefloxacina.

Osteomielite

A eficácia do levofloxacin no tratamento de adultos com osteomielite foi demonstrada em um estudo aberto não comparativo de levofloxacin 500 mg administrada via intravenosa ou oralmente uma ou duas vezes por dia, de 4 a 6 semanas, em pacientes com osteomielite crônica. A duração mínima da terapia intravenosa foi 3 dias antes da mudança para a formulação oral. Para se inscreverem nesse estudo, os pacientes deveriam ter infecção óssea há de um mês comprovada com estudos radiográficos e culturas do aspirado ou biópsia do osso envolvido. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. O levofloxacin erradicou a infecção em 57 (82,6%) dos 69 pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis com osteomielite crônica. A taxa de sucesso clínico foi de 82,1% para levofloxacin.

Referências bibliográficas

1. Adelglass J. *et al.* Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(3):320-7.
2. Sydnor TA. *et al.* Open-label assessment of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80(4):357-62.
3. Petitpretz P. *et al.* Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(1): 52-9.
4. Habib MP. *et al.* Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis [abstract]. *Infect Dis Clin Pract* 1998; 7 (2): 101-9.
5. File TM Jr. *et al.* A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41(9): 1965-72.
6. Nichols RL, *et al.* Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *South Med J.* 1997; 90(12): 1193-200.
7. Nicodemo AC. *et al.* A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *Int J Clin Pract.* 1998; 52(2): 69-74.
8. Graham DR. *et al.* Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(4): 381-9.
9. Klausner HA. *et al.* A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(11): 2637-45.
10. Klimberg IW. *et al.* A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology.* 1998; 51(4): 610-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O **Levobiot**[®] é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração oral. 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 bacteriana IV e da DNA-girase (ambas são topoisomerasas tipo II), enzimas necessárias para a replicação, transcrição, restauração e recombinação do DNA. Nesse sentido, o isômero-L produz mais pontes de hidrogênio e, portanto, complexos mais estáveis, com a DNA-girase do que o isômero-D. Microbiologicamente, isso se traduz numa atividade antibacteriana 25 a 40 vezes maior para o isômero-L, o levofloxacino, do que para o isômero-D. Os derivados quinolônicos inibem rápida e especificamente a síntese do DNA bacteriano.

Microbiologia

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

O levofloxacino exibe atividade *in vitro* contra a maioria das cepas dos microorganismos citados a seguir, entretanto a segurança e eficácia do levofloxacino em tratamentos de infecções clínicas devido a esses organismos não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e controlados:

Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus avium

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Streptococcus constellatus

Streptococcus (Grupos C/F, D, G)

Streptococcus milleri

Streptococcus sanguis

Streptococcus (Grupo Viridans)

Staphylococcus hominis

Anaeróbios Gram-positivos

Clostridium perfringens

Clostridium spp.

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus magnus

Propionibacterium acnes

Aeróbios Gram-negativos

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter lwoffii

Aeromonas hydrophila

Bordetella pertussis

Campylobacter jejuni

Citrobacter (diversus) koseri

Pantoea (Enterobacter) aerogenes

Enterobacter agglomerans

Enterobacter sakazakii

Flavobacterium meningosepticum

Legionella spp.

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

N. gonorrhoeae (produtora de penicilinase)

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia spp

Providencia stuartii

Pseudomonas fluorescens

Pseudomonas putida

Salmonella enteritidis

Salmonella spp

Serratia liquefaciens

Serratia spp

Shigella spp

Stenotrophomonas maltophilia

Vibrio cholerae

Vibrio parahaemolyticus

Yersinia enterocolitica

Anaeróbios Gram-negativos

Bacteroides distasonis

Bacteroides fragilis

Bacteroides intermedius

Veillonella parvula

Outros microorganismos

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium marinum

Mycobacterium tuberculosis

Mycoplasma fermentans

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

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

O levofloxacino não é ativo contra *Treponema pallidum*.

Resistência ao levofloxacino devida a mutação espontânea *in vitro* é um fenômeno raro (média 10⁻⁹ a 10⁻¹⁰).

Embora tenha sido observada resistência cruzada entre levofloxacino e outras fluorquinolonas, alguns microorganismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacino, podem ser sensíveis ao levofloxacino. Na falta de um teste de suscetibilidade ao levofloxacino, a suscetibilidade do microorganismo ao ofloxacino pode ser utilizada para prever a suscetibilidade ao levofloxacino. Contudo, embora microorganismos sensíveis ao ofloxacino possam ser considerados sensíveis ao levofloxacino, o contrário nem sempre é verdadeiro.

O levofloxacino tem se mostrado ativo contra a maioria das cepas suscetíveis dos seguintes microorganismos, nos quais foi demonstrada eficácia clínica:

Aeróbios Grampositivos

Enterococcus (Streptococcus) faecalis

Staphylococcus aureus (MSSA)

Staphylococcus epidermidis (MSSE)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

(incluindo cepas de

S.pneumoniae resistentes a

múltiplas drogas [MDRSP*])

Streptococcus pyogenes

* Isolados de MDRSP (*S. pneumoniae* resistente a múltiplas drogas) são cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina (MIC \geq 2 mcg/mL), cefalosporinas de segunda geração, ex.: cefuroxima, macrolídeos, tetraciclina e trimetoprima / sulfametoxazol.

Aeróbios Gram-negativos

Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae
Legionella pneumophila
Moraxella(Branhamella) catarrhalis

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae

Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Klebsiella oxytoca

Outros microorganismos

Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

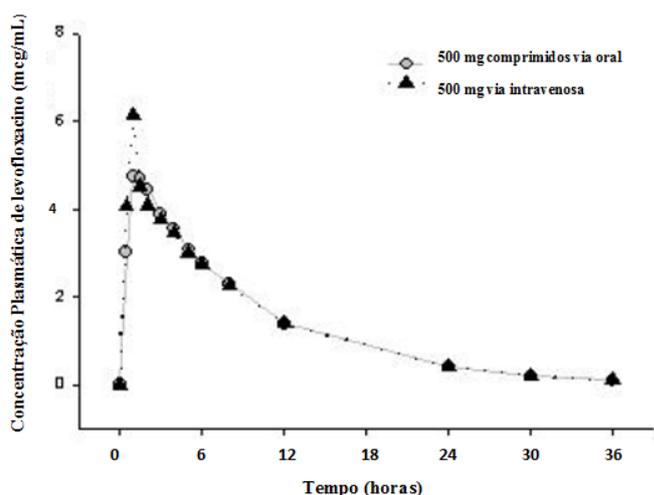
O pico de concentração plasmática (aproximadamente 5,1 mcg/mL) é obtido uma a duas horas após a ingestão. A biodisponibilidade absoluta do comprimido de 500 mg é de aproximadamente 99%.

A administração de 500 mg de levofloxacinó com alimentos prolonga ligeiramente o tempo para o pico de concentração em aproximadamente 1 hora e diminui ligeiramente o pico de concentração em aproximadamente 14%.

A ingestão de alimentos não altera de maneira clinicamente significativa a absorção do levofloxacinó.

As concentrações plasmáticas do levofloxacinó após a administração intravenosa são semelhantes e comparáveis, em extensão de exposição (AUC), às obtidas após a administração oral, quando se utilizam doses equivalentes (mg/mg). Portanto, a via oral e a via intravenosa podem ser consideradas intercambiáveis. (vide gráfico a seguir).

Concentração plasmática média de levofloxacinó - O perfil em indivíduos saudáveis após dose única de 500 mg de levofloxacinó em comprimidos e solução intravenosa.



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

Dose oral (mg)	Pico da concentração plasmática (mcg/mL)	Área sob a curva (AUC _{0-∞} , mcg.h/mL)
250	2.8	27.2

500	5.1	47.9
750	7.1	82.2
1000	8.9	111.0

O estado de equilíbrio é atingido 48 horas após a administração de 500 mg em regimes de dose única e de duas doses diárias. O pico e o vale da concentração plasmática atingidos após doses múltiplas em regimes de dose única diária oral foi de aproximadamente 5,7 e 0,5 mcg/mL, respectivamente; após doses múltiplas com regime de administração oral de 2 vezes ao dia, esses valores foram de aproximadamente 7,8 e 3,0 mcg/mL, respectivamente. Após doses intravenosas, o pico e o vale da concentração plasmática atingidos após múltiplas doses no regime de dose única foram de aproximadamente 6,4 e 0,6 mcg/mL, respectivamente. Após doses múltiplas com regime de administração intravenosa de 2 vezes ao dia, esses valores foram de aproximadamente 7,9 e 2,3 mcg/mL, respectivamente.

Distribuição

O volume médio de distribuição do levofloxacin 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 levofloxacin na pele é rápida e completa. A razão entre biópsia do tecido cutâneo e AUC plasmática é de aproximadamente 2. A razão entre o líquido da bolha e AUC plasmática é de aproximadamente 1. O levofloxacin também penetra rapidamente na porção esponjosa e cortical dos tecidos ósseos, tanto na cabeça do fêmur quanto na sua parte distal. Os picos de concentração tissular variam de 2,4 a 15 mcg/g e são obtidos cerca de 2 a 3 horas após a administração oral. A ligação do levofloxacin às proteínas séricas, *in vitro*, é de aproximadamente 24 a 38% em todas as espécies estudadas, conforme determinado pelo método de diálise de equilíbrio, numa faixa clinicamente relevante de 1 a 10 mcg/mL de concentrações de levofloxacin no soro/plasma; a ligação se faz principalmente com a albumina sérica em humanos. O levofloxacin liga-se às proteínas plasmáticas independentemente da concentração do fármaco.

Metabolismo

O levofloxacin é estereoquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, o D-ofloxacin. A biotransformação do levofloxacin é limitada em humanos, uma vez que o fármaco é excretado basicamente inalterado na urina. Após a administração oral, aproximadamente 87% da dose administrada é recuperada inalterada na urina, num período de 48 horas, enquanto que menos de 4% da dose é recuperada nas fezes, num período de 72 horas. Menos de 5% da dose administrada é recuperada na urina como metabólitos desmetil e N-óxido, os únicos metabólitos identificados no homem. Estes metabólitos não apresentam atividade farmacológica relevante.

Eliminação

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

A média aparente da depuração corpórea total e da depuração renal varia de aproximadamente 144 a 226 mL/min e 96 a 142 mL/min, respectivamente. A excessiva depuração renal da filtração glomerular sugere que a secreção tubular de levofloxacin ocorre em adição a sua filtração glomerular.

A administração concomitantemente de cimetidina ou de probenecida resulta em aproximadamente 24% e 36% na redução da depuração renal de levofloxacin, indicando que a secreção de levofloxacin ocorre no túbulo renal proximal. Cristais de levofloxacin não foram encontrados em nenhuma amostra de urina recém coletada em indivíduos recebendo levofloxacin.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Levobiot® é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao levofloxacin, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes que receberam tratamento com quinolonas, incluindo o levofloxacin. 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 levofloxacin deve ser interrompido imediatamente diante do aparecimento da primeira erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Eventos decorrentes de mecanismos imunológicos desconhecidos

Eventos graves e algumas vezes fatais devidos a um mecanismo imunológico desconhecido foram relatados em pacientes tratados com quinolonas, incluindo, raramente, o levofloxacin. Esses eventos podem ser graves e geralmente ocorrem após a administração de doses múltiplas. As manifestações clínicas, isoladas ou associadas,

podem incluir: febre, erupção cutânea 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, incluindo hemolítica e aplástica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitose; pancitopenia e/ou outras anormalidades hematológicas. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente diante do aparecimento da primeira erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade e medidas de suporte devem ser adotadas.

Hepatotoxicidade severa

Foram recebidos relatos pós-comercialização muito raros de hepatotoxicidade severa (incluindo hepatite aguda e eventos fatais) de pacientes tratados com o levofloxacino. Não foram detectadas evidências de hepatotoxicidade grave associada ao medicamento em estudos clínicos com mais de 7.000 pacientes. A hepatotoxicidade severa geralmente ocorreu em 14 dias após o início da terapia e a maioria dos casos ocorreu em até 6 dias. A maioria dos casos de hepatotoxicidade severa não foi associada com hipersensibilidade. A maioria dos relatos de hepatotoxicidade fatal ocorreu em pacientes com 65 anos de idade ou mais e a maioria não estava associada com hipersensibilidade. O levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente se o paciente desenvolver sinais e sintomas de hepatite.

Miastenia grave

O levofloxacino pode exacerbar a fraqueza muscular em pessoas com miastenia grave. Eventos adversos graves de pós-comercialização, incluindo morte e necessidade de suporte ventilatório, têm sido associados com o uso de fluorquinolonas em pessoas com miastenia grave. Evitar o uso de levofloxacino em pacientes com histórico conhecido de miastenia grave.

Efeitos no sistema nervoso central

Foram relatados convulsões, psicose tóxicas e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral) em pacientes em tratamento com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino. As quinolonas também podem provocar uma estimulação do sistema nervoso central, podendo desencadear tremores, inquietação, nervosismo, ansiedade, tontura, confusão, delírio, desorientação, alucinações, paranoia, depressão, pesadelos, insônia e, raramente, pensamentos ou atos suicidas, incluindo suicídio consumado, especialmente em pacientes com histórico clínico de depressão ou com fator de risco para a depressão subjacente. Essas reações podem ocorrer após a primeira dose. Se essas reações ocorrerem em pacientes em 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, que possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão (por exemplo, arteriosclerose cerebral severa, epilepsia) ou na presença de outros fatores de risco que possam predispor a convulsões ou diminuição do limiar de convulsão (por exemplo, tratamento com outros fármacos, distúrbio renal).

Neuropatia

Foram relatados em pacientes recebendo quinolonas, inclusive levofloxacino, casos muito raros de polineuropatia axonal de nervos sensoriais ou sensomotores, afetando axônios curtos e/ou longos resultando em parestesias, hipoestesias, disestesias e fraqueza. Os sintomas podem ocorrer logo após o início do tratamento e podem ser irreversíveis. O levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente em pacientes que apresentem qualquer um dos sintomas acima.

Colite pseudomembranosa

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o levofloxacino e pode variar, em gravidade, de intensidade leve até com potencial risco de vida. Assim, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentem 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.

Prolongamento do intervalo QT

Algumas quinolonas, incluindo o levofloxacino, têm sido associadas ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e a casos infrequentes de arritmia. Durante o período pós-comercialização, casos muito raros de “Torsades de Pointes” foram relatados em pacientes tomando levofloxacino. Em geral, estes relatos envolveram pacientes que já apresentavam condições médicas associadas ou faziam uso concomitante de outros medicamentos que poderiam ter contribuído para o evento. Em um estudo com 48 voluntários saudáveis recebendo doses únicas de 500, 1000 e 1500 mg de levofloxacino e placebo foi observado um aumento no QTc médio do período basal ao pós-tratamento. 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 significativo para a dose de 1500 mg. A relevância clínica destas alterações é desconhecida. O levofloxacino deve ser evitado em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT, pacientes com

hipocalemia não tratada e pacientes recebendo agentes antiarrítmicos classe IA (quinidina, procainamida) ou classe III (amiodarona, sotalol).

Rupturas dos tendões

Rupturas dos tendões do ombro, da mão, do tendão de Aquiles ou outros tendões, exigindo reparação cirúrgica ou resultando em incapacidade prolongada foram relatadas em pacientes que receberam quinolonas, incluindo o levofloxacino. Relatos ocorridos no período pós-comercialização indicam que o risco pode ser maior em pacientes que estejam recebendo concomitantemente corticosteroides, especialmente os idosos. O tratamento com levofloxacino deve ser descontinuado 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.

Insuficiência renal

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.

Fototoxicidade

Reações de fototoxicidade moderadas a severas foram observadas em pacientes expostos à luz solar direta ou à luz ultravioleta (UV), enquanto recebiam tratamento com quinolonas. A excessiva exposição à luz solar ou à luz ultravioleta deve ser evitada. Entretanto, em testes clínicos, a fototoxicidade foi observada em menos de 0,1% dos pacientes. Se ocorrer fototoxicidade, o tratamento deve ser descontinuado.

Monitoramento da glicose sanguínea

Como no caso das outras quinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea em pacientes tratados com levofloxacino, geralmente em pacientes diabéticos em tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral ou com insulina. Casos graves de hipoglicemia que resultaram em coma ou morte foram observados em pacientes diabéticos. Recomenda-se cuidadoso monitoramento da glicose sanguínea, especialmente em pacientes diabéticos. Se ocorrer uma reação hipoglicemiante, o tratamento com levofloxacino deve ser interrompido.

Cristalúria

Embora não tenha sido relatada cristalúria nos estudos clínicos realizados com o levofloxacino, adequada hidratação deve ser mantida para prevenir a formação de urina altamente concentrada.

Distúrbios Oftalmológicos

Existem dados disponíveis sobre a ocorrência de descolamento de retina e uveíte associada ao uso sistêmico de fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino. Entretanto, uma relação causal entre o uso destes medicamentos e a ocorrência de distúrbios oculares não pode ser afirmada e tão pouco excluída. Portanto, recomenda-se que os pacientes procurem imediatamente um oftalmologista, caso apresentem alterações na visão ou algum outro sintoma ocular.

Aneurisma e dissecção da aorta

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

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

Gravidez e lactação

Gravidez (Categoria C)

Não foram realizados estudos controlados com levofloxacino em gestantes. Portanto, **Levobiot®** deverá ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto.

Lactação

Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves nos lactentes de mães em tratamento com o levofloxacino, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com o fármaco, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia da utilização do levofloxacino 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 não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O levofloxacino pode provocar efeitos neurológicos adversos como vertigem e tontura, portanto o paciente deve ser aconselhado a não dirigir veículos, 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 E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

- Embora a quelação entre o levofloxacino e cátions divalentes seja menos marcante que a observada com outros derivados quinolônicos, a administração concomitante de comprimidos de levofloxacino e antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como sucralfato, cátions metálicos como ferro, preparações multivitamínicas contendo zinco ou produtos que contenham qualquer uma dessas substâncias, podem interferir na absorção gastrointestinal do levofloxacino, resultando em níveis na urina e no soro consideravelmente inferiores ao desejável. Esses agentes devem ser tomados pelo menos duas horas antes ou duas horas depois da administração do levofloxacino.

- Como no caso de outras quinolonas, a administração concomitante de levofloxacino e teofilina pode prolongar a meia-vida desta última, elevar os níveis de teofilina no soro e aumentar o risco de reações adversas relacionadas à teofilina. Portanto, os níveis de teofilina devem ser cuidadosamente monitorados e os necessários ajustes em suas doses devem ser realizados, se necessário, quando o levofloxacino for coadministrado. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro. Nenhum efeito significativo do levofloxacino sobre as concentrações plasmáticas, AUC e outros parâmetros de biodisponibilidade da teofilina foram detectados em um estudo clínico envolvendo 14 voluntários saudáveis. De modo semelhante, nenhum efeito aparente da teofilina sobre biodisponibilidade e absorção do levofloxacino foi observado.

- A administração concomitante do levofloxacino com a digoxina não exige modificação das doses. Nenhum efeito significativo de levofloxacino sobre o pico de concentração plasmática, AUC, e outros parâmetros de biodisponibilidade da digoxina foi detectado em um estudo clínico com pacientes saudáveis. A cinética de absorção e disposição do levofloxacino foram similares na presença ou na ausência de digoxina. Portanto, não é necessário ajuste de dose de levofloxacino ou de digoxina quando administrados concomitantemente.

A administração concomitante do levofloxacino com ciclosporina não requer modificações de doses.

- Certos derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino, podem aumentar os efeitos do anticoagulante varfarina ou de seus derivados. Quando estas substâncias forem administradas concomitantemente, o tempo de protrombina ou outros testes de coagulação aceitáveis devem ser monitorados cuidadosamente, principalmente em pacientes idosos.

Nenhum efeito significativo de probenecida ou cimetidina sobre a $C_{máx}$ de levofloxacino foi observado em um estudo clínico envolvendo pacientes saudáveis. A AUC e a $t_{1/2}$ de levofloxacino foram maiores enquanto que o CL_R foi menor durante o tratamento concomitante de levofloxacino com probenecida ou com cimetidina comparado a levofloxacino sozinho. Entretanto estas alterações não justificam ajustes de dose para levofloxacino quando probenecida ou cimetidina são coadministrados.

- A administração concomitante de fármacos anti-inflamatórios não-esteróides e com 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 monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea quando esses agentes forem coadministrados.

- A absorção e a biodisponibilidade do levofloxacino em indivíduos infectados com o HIV, com ou sem tratamento concomitante com zidovudina, foram semelhantes. Portanto, não parece necessário realizar ajustes de dose do levofloxacino, quando estiver sendo administrado concomitantemente com a zidovudina. Os efeitos do levofloxacino sobre a farmacocinética da zidovudina não foram avaliados.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Levobiot® deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Levobiot® tem validade de 24 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 **Levobiot®** são de cor rosa, octagonais, biconvexos com vinco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

A administração de 500 mg de levofloxacino com alimentos aumenta o tempo necessário para alcançar o pico de concentração plasmática em cerca de 1 hora e diminui o pico de concentração plasmática em aproximadamente 14 % para cada comprimido administrado. Os comprimidos podem ser ingeridos independentemente das refeições. A administração de antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como de sucralfato, cátions divalentes ou trivalentes como ferro, preparações polivitamínicas contendo zinco ou de produtos que contenham essas substâncias, deve ser feita duas horas antes ou duas horas após a administração de **Levobiot®**.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pacientes idosos

As doses recomendadas são válidas também para pacientes idosos. Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham doença nos rins.

Uso em crianças: **Levobiot®** não deve ser usado em crianças e adolescentes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão apresentadas a seguir. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de levofloxacino, com base na avaliação detalhada das informações de eventos adversos disponíveis. Nos casos individuais, a relação de causalidade com o levofloxacino não pode ser estabelecida de forma confiável. Além disso, tendo em vista que os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito diferentes, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas observadas nos ensaios clínicos de um outromedicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Os dados descritos a seguir refletem a exposição a levofloxacino em 7.537 pacientes em 29 estudos clínicos Fase 3 agrupados. A população estudada tinha idade média de 49,6 anos (74,2% da população era < 65 anos), 50,1% eram homens, 71,0% brancos, 18,8% negros. Os pacientes foram tratados com levofloxacino para uma ampla variedade de doenças infecciosas. A duração do tratamento foi normalmente de 3-14 dias, o número médio de dias em tratamento foi de 9,6 dias e o número médio de doses foi de 10,2. Os pacientes receberam doses de levofloxacino de 750 mg uma vez ao dia, 250 mg uma vez ao dia ou 500 mg uma ou duas vezes ao dia. A incidência global, o tipo e a distribuição de reações adversas foram semelhantes nos pacientes que receberam doses de levofloxacino de 750 mg uma vez ao dia, 250 mg uma vez por dia e 500 mg uma ou duas vezes ao dia.

As reações adversas ocorridas em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com o levofloxacino e reações adversas incomuns ocorridas em 0,1 a <1% dos pacientes tratados com o levofloxacino são apresentadas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

Tabela 1. Reações adversas comuns ($\geq 1\%$) relatadas em estudos clínicos com levofloxacino

Classe de Sistema/Órgão	Reações Adversas	% (N=7.537)
Infecções	monilíase	1
Distúrbios Psiquiátricos	insônia ^a	4
Distúrbios do Sistema Nervoso	cefaleia	6
	tontura	3
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	dispneia	1
Distúrbios Gastrointestinais	náusea	7
	diarreia	5
	constipação	3

	dor abdominal	2
	vômitos	2
	dispepsia	2
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	erupção cutânea	2
	prurido	1
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas	vaginite	1 ^b
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	edema	1
	reação no local da administração	1
	dor torácica	1
^a N = 7.274		
^b N=3.758 (mulheres)		

Tabela 2. Reações adversas incomuns (0,1 a 1%) relatadas em estudos clínicos com levofloxacino

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa
Infecções	monilíase genital
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático	anemia trombocitopenia granulocitopenia
Distúrbios do Sistema Imunológico	reação alérgica
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	hiperglicemia hipoglicemia hipercalcemia
Distúrbios Psiquiátricos	ansiedade agitação confusão depressão alucinações pesadelos ^a distúrbios do sono ^a anorexia sonhos anormais ^a
Distúrbios do Sistema Nervoso	tremores convulsões
	parestesia parestesia vertigem hipertonia hipercinesias marcha anormal sonolência síncope
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	epistaxe
Distúrbios Cardíacos	parada cardíaca palpitação taquicardia ventricular arritmia ventricular
Distúrbios Vasculares	flebite
Distúrbios Gastrointestinais	gastrite estomatite pancreatite esofagite gastroenterite glossite
	colite pseudomembranosa por <i>C. difficile</i>
Distúrbios Hepatobiliares	função hepática anormal enzimas hepáticas aumentadas

	fosfatase alcalina aumentada
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	urticária
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	tendinite
	artralgia mialgia
	dor esquelética
Distúrbios Renais e Urinários	função renal anormal insuficiência renal aguda

^a N = 7.274

Dados pediátricos

Em um grupo de 1.534 pacientes pediátricos (6 meses a 16 anos de idade) tratados com o levofloxacino para infecções respiratórias, crianças de 6 meses a 5 anos receberam 10 mg/kg de levofloxacino duas vezes ao dia por aproximadamente 10 dias e as crianças com mais de 5 anos receberam 10 mg/kg a um máximo 500 mg de levofloxacino uma vez ao dia por aproximadamente 10 dias. O perfil de reações adversas foi semelhante ao relatado em pacientes adultos, exceto por vômito e diarreia, que foram relatados mais frequentemente em crianças do que em pacientes adultos. Entretanto, a frequência de vômitos e diarreia foi semelhante entre as crianças tratadas com o levofloxacino e as tratadas com o antibiótico comparador não-fluoroquinolona.

Um subgrupo de 1.340 dessas crianças tratadas com o levofloxacino por aproximadamente 10 dias foi incluído em um estudo prospectivo de vigilância a longo prazo para avaliar a incidência de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo (artralgia, artrite, tendinopatia, anormalidade na marcha) durante 60 dias e 1 ano após a primeira dose do levofloxacino.

Durante o período de 60 dias após a primeira dose, a incidência de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo foi maior nas crianças tratadas com o levofloxacino do que nas tratadas com o antibiótico comparador não-fluoroquinolona (2,1% vs. 0,9%, respectivamente [p=0,038]). Em 22/28 (78%) dessas crianças, distúrbios relatados foram caracterizados como artralgia. Uma observação semelhante foi feita durante o período de 1 ano, com incidência maior de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo nas crianças tratadas com o levofloxacino do que nas tratadas com o antibiótico comparador não-fluoroquinolona (3,4% vs. 1,8%, respectivamente [p=0,025]). A maioria desses distúrbios que ocorreu nas crianças tratadas com o levofloxacino foi leve e resolveu em 7 dias. Os distúrbios foram moderados em 8 crianças e leves em 35 (76%).

Dados depós-comercialização

Reações adversas provenientes de relatos espontâneos durante a experiência pós-comercialização mundial com levofloxacino segundo o critério de inclusão, estão apresentadas a seguir. As reações adversas são classificadas por frequência usando a seguinte convenção;

Muito comum $\geq 1/10$

Comum $\geq 1/100$ e $<1/10$

Incomum $\geq 1 / 1.000$ e $<1/100$

Raro $\geq 1 / 10.000$ e $<1 / 1.000$

Muito raro $<1 / 10.000$, incluindo relatórios isolados.

Desconhecido Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

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

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- **Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo:** erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica; erupções provocadas por medicamentos; pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA); eritema multiforme; vasculite leucocitoclástica e reação de fotossensibilidade.

- **Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo:** rbdomiólise, ruptura do tendão, dano muscular incluindo ruptura.

- **Distúrbios vasculares:** vasodilatação

- **Distúrbios do sistema nervoso:** anosmia, ageusia, parosmia, disgesia, neuropatia periférica (pode ser irreversível), casos isolados de encefalopatia, eletroencefalograma anormal, exacerbação de miastenia grave, disfonia, pseudotumor cerebral.

- **Distúrbios ópticos:** uveíte, distúrbios visuais incluindo diplopia, redução da acuidade visual, visão turva e escotoma.

- **Distúrbio da audição e labirinto:** hipoacusia, tinito.

- **Distúrbios psiquiátricos:** psicose, paranoia, e relatos isolados de ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio consumado.
- **Distúrbios hepáticos e biliares:** insuficiência hepática (incluindo casos fatais), hepatite e icterícia.
- **Distúrbios cardíacos:** taquicardia, relatos isolados de “Torsades de Pointes” e prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma.
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** relatos isolados de pneumonite alérgica.
- **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:** pancitopenia, anemia aplásica, leucopenia, anemia hemolítica e eosinofilia.
- **Distúrbios renais e urinários** nefrite intersticial.
- **Distúrbios do sistema imune:** reação de hipersensibilidade às vezes fatal, incluindo reação anafilactóide e anafilática; choque anafilático; edema angioneurótico e doença do soro.
- **Distúrbios gerais:** falência múltipla de órgãos, febre.
- **Laboratoriais:** aumento do tempo de protrombina, prolongamento da taxa internacional normalizada e aumento das enzimas musculares.

Em casos de eventos adversos, notifique ao **Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED**, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Na eventualidade de ingestão de dose excessiva de **Levobiot®** e se a ingestão for ainda recente, pode ser administrado carvão ativado para auxiliar na remoção do fármaco ainda não absorvido. O paciente deverá ser mantido em observação e deverão ser tomadas as medidas de hidratação adequadas. O levofloxacino não é removido de maneira eficiente através de hemodiálise ou diálise peritoneal.

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

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Reg. M.S.: 1.0047.0436

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/03/2019.

Fabricado por:

Lek Pharmaceuticals d.d.

Ljubljana – Eslovênia

Registrado, Importado e Embalado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Histórico de Alteração da Bula - Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/03/2014	0166505147	10457-SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	07/03/2014	0166505147	10457-SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	07/03/2014	Versão Inicial	VPS01	500 mg comprimidos revestidos
29/04/2015	0376551/15-2	10756- SIMILAR- Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	29/04/2015	0376551/15-2	10756- SIMILAR- Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	29/04/2015	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Advertências e Precauções	VPS02	500 mg comprimidos revestidos
12/09/2016	2273781/16-2	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	12/09/2016	2273781/16-2	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	12/09/2016	Advertências e Precauções Reações adversas	VPS03	500 mg comprimidos revestidos
14/02/2017	0246536/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2017	0246536/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2017	Características farmacológicas	VPS04	500 mg comprimidos revestidos
29/06/2017	1319970/17-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2017	1319970/17-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2017	- INDICAÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS05	500 mg comprimidos revestidos

25/02/2019	0176151190	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2019	0176151190	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2019	- Advertências e precauções - Reações adversas - Dizeres Legais	VPS06	500 mg comprimidos revestidos
29/05/2019	--	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2019	--	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2019	-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS07	500 mg Comprimidos revestidos