

# Levcin™

## levofloxacin

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Levcin™ 250 mg. Embalagem contendo 7 comprimidos revestidos.  
Levcin™ 500 mg. Embalagem contendo 3, 7 ou 10 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

#### Cada comprimido revestido de Levcin™ 250 mg contém:

levofloxacino hemidratado ..... 256,23 mg  
(equivalente a 250 mg de levofloxacino anidro)

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido revestido  
(lactose, povidona, amidoglicolato de sódio, talco, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, glicerol dibehena-to, hipromelose, hidroxipropilcelulose, macrogol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio)

#### Cada comprimido revestido de Levcin™ 500 mg contém:

levofloxacino hemidratado ..... 512,46 mg  
(Equivalente a 500 mg de levofloxacino anidro)

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido revestido  
(lactose, povidona, amidoglicolato de sódio, talco, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, glicerol dibehena-to, hipromelose, hidroxipropilcelulose, macrogol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio)

### INFORMAÇÕES AOS PACIENTES

**Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico.**

**Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Levcin™ é um medicamento pertencente ao grupo dos antibióticos.

É indicado no tratamento de infecções causadas por germes sensíveis ao levofloxacino. O levofloxacino administrado por via oral é rapidamente e quase completamente absorvido com pico de concentração plasmática obtido aproximadamente em 1,3 horas.

#### POR QUÊ ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Levcin™ é indicado no tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis ao levofloxacino, como: infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia; infecções da pele e tecido subcutâneo, como impelgo, abscessos, furunculose, celulite e erisipela; infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite; osteomielite; septicemia/bacteremia relacionadas às indicações acima; infecções intra-abdominais.

#### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**Contra-indicações:** o levofloxacino não deve ser utilizado por pacientes com alergia ao levofloxacino, outras quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto; pacientes com epilepsia; pacientes com história de problemas no tendão relacionados à administração de fluorquinolona; crianças ou adolescentes; durante a gravidez e lactação. O uso em crianças e adolescentes, durante a gravidez e em mulheres lactantes está contra-indicado devido ao risco de danos causados na cartilagem de organismos em crescimento, o que não pode ser excluído completamente, considerando os testes em animais.

**Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.**

**Advertências:** informe ao seu médico caso você tenha ou já tenha apresentado problemas de saúde ou alergias, problemas no tendão ou caso você utilize medicamentos para convulsão. **Prevenção da fotossensibilização:** Embora a sensibilização a luz com uso de levofloxacino seja muito rara, é recomendado que os pacientes não se exponham desnecessariamente à excessiva luz solar direta ou aos raios U.V. artificiais (por exemplo: luz ultravioleta, solarium) a fim de prevenir a fotossensibilização. **Superinfecção:** da mesma forma que com outros antibióticos, o uso de levofloxacino, especialmente uso prolongado, pode resultar em um crescimento excessivo de organismos não susceptíveis. É essencial que avaliações repetidas das condições dos pacientes sejam feitas pelo médico que tomará medidas apropriadas caso ocorra superinfecção durante o tratamento. Em caso de suspeita de infecção por microrganismo anaeróbico, o uso de levofloxacino deve ser associado ao uso de fármacos anaeróbicos, devido à baixa eficácia em anaeróbios, que são comuns em infecções intra-abdominais.

**Colite pseudomembranosa:** a ocorrência de diarreia, particularmente grave, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com levofloxacino, pode ser indicativa de colite pseudomembranosa devido ao microrganismo *Clostridium difficile*. Na suspeita de colite pseudomembranosa, o tratamento com levofloxacino deve ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado tratamento com antibiótico específico apropriado (por exemplo: vancomicina oral, teicoplanina oral ou metronidazol). Produtos que inibem o peristaltismo, ou seja, inibem a motilidade gastrointestinal, são contra-indicados nesta situação. **Tendinite:** a tendinite, raramente observada com quinolonas, pode ocasionalmente levar à ruptura envolvendo particularmente o tendão de Aquiles. Este efeito indesejado pode ocorrer nas 48 horas do início do tratamento e pode ser bilateral. Os pacientes idosos estão mais predispostos à tendinite. O risco de ruptura de tendão pode ficar aumentado na administração concomitante de corticosteróides. Na suspeita de tendinite, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e tratamento de suporte (por ex.: imobilização) deve ser iniciado no tendão afetado.

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

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

**Gravidez:** estudos de reprodução em animais não levantaram qualquer preocupação específica. Entretanto, esta contra-indicação é baseada na ausência de dados humanos e devido ao risco de danos em estudos experimentais utilizando fluorquinolonas, incluindo o levofloxacino, nas cartilagens de organismos em crescimento.

**Amamentação:** o levofloxacino não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando. Na ausência de dados humanos e devido ao risco de danos demonstrado em estudos experimentais, causados por fluorquinolonas, incluindo o levofloxacino, nas cartilagens de organismos em crescimento, esta atitude restritiva é justificada. (Ver item **Contra-indicações**).

**“Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis”.**

**“Informe ao médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento”.**

**“Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe seu médico se ocorrer gravidez ou se iniciar amamentação durante o uso deste medicamento”**

### NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE

#### COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

##### Aspecto físico e características organolépticas:

Levcin™ apresenta-se em comprimidos revestidos de uso oral, com as seguintes características:

Levcin™ 250 mg - Comprimidos revestidos de cor róseo-alaranjado claro, octogonais, biconvexos e sulcados em ambos os lados.

Levcin™ 500 mg - Comprimidos revestidos de cor róseo-alaranjado claro, octogonais, biconvexos e sulcado em um lado e liso no outro.

**Dosagem:** O tratamento deve ser iniciado e acompanhado pelo médico. Os comprimidos podem ser administrados 1 ou 2 vezes ao dia, por via oral. A dose depende do tipo e severidade da infecção e da sensibilidade do patógeno. A duração do tratamento varia de acordo com o resultado clínico, com o período máximo de duração de 14 dias. Os comprimidos devem ser engolidos sem mastigar e com suficiente quantidade de líquido e administrados pelo menos 2 horas antes ou depois da administração de sais de ferro, antiácidos e sulcralfatos, pois pode ocorrer redução na absorção.

Não existe interação clinicamente significativa de levofloxacino com alimentos, portanto, pode ser administrado concomitante a alimentos.

**Conduta necessária caso haja esquecimento de administração:** caso você se esqueça de tomar uma das doses, tome-a assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. **Nunca tome duas doses de uma só vez.**

**“Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento”.**

**“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico”.**

**“Este medicamento não deve ser partido ou mastigado”.**

**“Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. A data de fabricação e o prazo de validade estão impressos na embalagem externa do produto”.**

**Mantenha esta bula em seu poder enquanto durar o tratamento com este medicamento. Você pode querer lê-la novamente.**

#### QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: diarreia, náusea e vômito. Também podem ocorrer, embora menos frequentemente, dor de cabeça, dor abdominal, erupção da pele, coceira, dispnea, insônia e tontura.

**O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

De acordo com estudos de toxicidade em animais, os sinais mais importantes após a ocorrência de superdose oral aguda com levofloxacino são: sintomas no Sistema Nervoso Central como confusão, vertigens, alterações de consciência e convulsões. Podem ocorrer reações gastrointestinais como náuseas e erosões da mucosa. Em estudos de farmacologia clínica realizados com superdoses foram observados aumento do intervalo QT.

**“Em caso de superdose procure um centro de controle de intoxicação ou socorro médico”.**

#### ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em local fresco (temperatura entre 15°C e 30°C).

### TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Farmacodinâmicas:** O levofloxacino é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro pertencente à



# SANDOZ

classe das fluorquinolonas, para administração oral ou intravenosa. O levofloxacino é o enantiômero S(-) (forma levorotatória) da substância ofloxacino racêmica.

**Modo de ação:** como um agente antibacteriano da classe das fluorquinolonas, o levofloxacino age no complexo da DNA girase e topoisomerase IV.

**Pontos de Corte:** os pontos de corte preliminares de CIM recomendados pelo NCCLS (Comitê Nacional Americano de Padrões Clínicos Laboratoriais) para levofloxacino, que distingue os microrganismos susceptíveis dos intermediariamente susceptíveis e bem como dos microrganismos resistentes, são:

Classe de microrganismos	Concentração inibitória mínima CIM (mg/L)	Zona de inibição (mm)
Susceptíveis	≤ 2	≥ 17
Intermediariamente susceptíveis	4	16 - 14
Resistentes	≥ 8	≤ 13

#### Espectro antibacteriano

O levofloxacino é altamente bactericida *in vitro*. Este espectro antibacteriano cobre muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, como: *Staphylococci*, *Streptococci* incluindo *Pneumococci*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, bactérias Gram-negativas não fermentativas e microrganismos atípicos.

O espectro antibacteriano do levofloxacino é listado abaixo (a sensibilidade ao levofloxacino pode variar, dependendo da epidemiologia e do nível de resistência relativo no país).

#### Microrganismos habitualmente susceptíveis

**- Aeróbios Gram-positivos:** *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus coagulase negative methi-S(1)*, *Staphylococcus aureus methi-S*, *Staphylococcus epidermidis methi-S*, *Staphylococcus spp* (CNS), *Streptococci*, grupo C e G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae peni-H/S/R*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans streptococcus peni-S/R*

**- Aeróbios Gram-negativos:** *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Actinobacillus actinomyces-temcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae ampi-S/R*, *Haemophilus para-influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis B+ / B*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae non PPNP/PPNG*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Serratia marcescens*, *Serratia spp*

**- Anaeróbios:** *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium spp.*, *Veillonella spp.*

**- Outros microrganismos:** *Bartonella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia spp.*, *Ureaplasma urealyticum*

#### Microrganismos habitualmente com susceptibilidade intermediária

**- Aeróbios Gram-positivos:** *Corynebacterium urealyticum*; *Corynebacterium xerosis*; *Enterococcus faecium*; *Staphylococcus epidermidis methi-R*; *Staphylococcus haemolyticus methi-R*.

**- Aeróbios Gram-negativos:** *Burkholderia cepacia*; *Campylobacter jejuni/coli*.

**- Anaeróbios:** *Bacteroides thetaiotaomicron*; *Bacteroides vulgatus*; *Bacteroides ovatus*; *Prevotella spp* e *Porphyromonas spp*

#### Microrganismos habitualmente resistentes

**- Aeróbios Gram-positivos:** *Corynebacterium jeikeium*; *Staphylococcus aureus methi-R*; *Staphylococcus coagulase negative methi-R*.

**- Aeróbios Gram-negativos:** *Alcaligenes xylosoxidans*

**- Anaeróbios:** *Bacteroides thetaiotaomicron*

**- Outros microrganismos:** *Mycobacterium avium*

#### Patógenos tratados clinicamente com êxito:

As infecções causadas pelos seguintes patógenos foram tratadas com êxito nos ensaios clínicos:

**- Aeróbios Gram-positivos:** *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*.

**- Aeróbios Gram-negativos:** *Citrobacter freundii*; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Morganella morganii*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia marcescens*.

**- Outros:** *Chlamydia pneumoniae*; *Legionella pneumophila*; *Mycoplasma pneumoniae*.

#### Outras informações:

O principal mecanismo de resistência é devido à mutação *gyr-A*.

Devido ao mecanismo de ação, geralmente não há resistência cruzada entre o levofloxacino e outras classes de agentes antibacterianos.

Em infecções nosocomiais causadas por *Pseudomonas aeruginosa* pode ser necessária a terapia combinada.

#### Farmacocinética

##### Pacientes com função renal normal

##### Absorção

O levofloxacino administrado pela via oral é rapidamente e quase completamente absorvido com pico de concentração plasmática obtido dentro de 1,3 h (C<sub>max</sub>: 5,2 a 6,9 µg/mL após doses únicas de 500 mg de levofloxacino). A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 100%. O levofloxacino apresenta uma farmacocinética linear variando entre 150 mg a 600 mg. O efeito da absorção do levofloxacino é pouco alterado com a ingestão de alimentos.

##### Distribuição

Aproximadamente 30% a 40% de levofloxacino está ligado às proteínas séricas. Doses múltiplas de 500 mg de levofloxacino, uma vez ao dia, mostraram acumulação insignificante. Há um modesto, mas previsível acúmulo de levofloxacino após doses de 500 mg, duas vezes ao dia. O estado de equilíbrio é atingido em período de 3 dias.

##### Penetração nos tecidos fluido corpóreo/Penetração na mucosa brônquica e fluido de revestimento epitelial

As concentrações máximas de levofloxacino na mucosa brônquica e no fluido de revestimento epitelial após 500 mg por via oral foram de 8,3 µg/g e 10,8 µg/mL, respectivamente com níveis de penetração na mucosa brônquica e fluido de revestimento epitelial sérico de 0,9 a 1,8 e 0,8 a 3, respectivamente. Estas concentrações foram alcançadas em aproximadamente uma hora após a administração.

##### Penetração nos tecidos pulmonares

As concentrações máximas de levofloxacino no tecido pulmonar após 500 mg por via oral foram de aproximadamente 11,3 µg/g e foram alcançadas entre 4 a 6 horas após a administração com níveis de penetração no plasma do tecido pulmonar variando entre 2 a 5 horas. As concentrações nos pulmões conseqüentemente excederam às do plasma.

##### Penetração nos fluidos de vesículas

Nos fluidos de vesículas as concentrações máximas de levofloxacino foram de 4,0 e 6,7 µg/mL, alcançadas 2 a 4 horas após a administração, após 3 dias de tratamento com doses de 500 mg, uma ou duas vezes ao dia, respectivamente com uma proporção (fluido vesical/plasma) de aproximadamente 1.

##### Penetração no tecido ósseo

O levofloxacino apresenta boa penetração no tecido cortical e esponjoso, tanto no fêmur proximal quanto distal, com níveis de penetração (osso/plasma) de 0,1 a 3,0. A penetração no osso é rápida, levando-se aproximadamente 2 horas para alcançar a concentração máxima.

##### Penetração no fluido cérebro-espinhal

O levofloxacino apresenta baixa penetração no fluido cérebro-espinhal.

##### Concentração urinária

As concentrações urinárias médias, 8 a 12 horas após a administração de uma dose oral única de 150 mg, 300 mg ou 600 mg de levofloxacino foram de 44 µg/mL, 91 µg/mL e 162 µg/mL, respectivamente.

##### Metabolismo

O levofloxacino é metabolizado numa proporção muito pequena, sendo os metabólitos: a desmetil-levofloxacino e N-óxido levofloxacino. Menos de 5% da dose desses metabólitos são excretados na urina. O levofloxacino é estereoisomericamente estável e não sofre inversão quiral.

##### Eliminação

Após administrações oral e intravenosa, o levofloxacino é eliminado de modo relativamente lento no plasma (t<sub>1/2</sub>: 6h a 8h). A excreção é principalmente por via renal (maior do que 85% da dose administrada).

Não houve diferenças significativas na farmacocinética de levofloxacino após administrações oral e intravenosa, sugerindo que as vias oral e intravenosa são intercambiáveis.

##### Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do levofloxacino é afetada pela insuficiência renal. Quando a função renal está reduzida, a eliminação renal e o clearance são diminuídos, e a meia-vida de eliminação é aumentada.

Clcr	[mL/min]	< 20	20 - 40	50 - 80
CRL*	[mL/min]	13	26	57
t 1/2	[h]	35	27	9

\*CRL = taxa de clearance renal do levofloxacino

##### Pacientes idosos

Não há diferenças significativas na cinética do levofloxacino entre jovens e pacientes idosos, exceto aquelas diferenças associadas ao clearance de creatinina.

##### Diferenças de sexo

As análises separadas de pacientes do sexo masculino e feminino não mostraram nenhuma diferença clínica relevante na farmacocinética do levofloxacino.

#### DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

**Toxicidade aguda:** Os valores da dose letal média (DL<sub>50</sub>) obtidos em camundongos e ratos após administração oral de levofloxacino foram de 1500 a 2000 mg/kg. A administração de 500 mg/Kg, por via oral em macacos induziram poucos efeitos além de vômito.

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

Os sinais de reações ao tratamento foram discretos em ratos, com efeitos leves principalmente na dose de 200 mg/kg/dia ou mais, com discreta redução no consumo de alimentos e alteração leve dos parâmetros

hematológicos e bioquímicos. Foi concluído nesse estudo que o NOEL (Nível de Efeito Adverso Não Observado) foi de 200 e 20 mg/kg/dia após 1 e 6 meses, respectivamente.

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

No estudo de seis meses, o NOEL foi definido como sendo 20 e 62,5 mg/kg/dia em ratos e macacos, respectivamente.

**Toxicidade reprodutiva:** O levofloxacino não causou dano na fertilidade ou no desenvolvimento reprodutivo em ratos com doses orais tão altas quanto 360 mg/kg/dia ou com doses intravenosas até 100 mg/kg/dia. O levofloxacino não foi teratogênico em ratos com doses orais tão altas quanto 810 mg/kg/dia ou com doses intravenosas tão altas quanto 160 mg/kg/dia. Não foi observada teratogenicidade quando coelhos receberam doses orais até 50 mg/kg/dia ou doses intravenosas até 25 mg/kg/dia. O levofloxacino não apresentou efeito na fertilidade, e seu único efeito no feto foi a maturação retardada como resultado de toxicidade materna.

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

**Potencial fototóxico:** Estudos em ratos após ambas as administrações oral e intravenosa mostraram que o levofloxacino apresenta atividade fototóxica apenas em doses muito elevadas. O levofloxacino não demonstrou qualquer potencial genotóxico nos ensaios de fotomutagenicidade e reduziu o potencial de desenvolvimento de tumor nos ensaios de fotocarcinogenicidade.

**Potencial carcinogênico:** Não houve indicação de potencial carcinogênico em um estudo de dois anos em ratos com administração na dieta (0, 10, 30 e 100 mg/kg/dia).

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

#### INDICAÇÕES

**Levici™** é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino, como:

- infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia;
- infecções da pele e tecido subcutâneo, como impetigo, abscessos, furunculose, celulite e erisipela;
- infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite;
- osteomielite;
- septicemia/bacteremia relacionadas às indicações acima;
- infecções intra-abdominais.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

**Levici™** não deve ser utilizado em:

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

O uso em crianças e adolescentes, durante a gravidez e em mulheres lactantes está contra-indicado devido ao risco de danos causados na cartilagem de organismos em crescimento, o que não pode ser excluído completamente, considerando os experimentos em animais.

#### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos de **Levici™** devem ser engolidos sem mastigar com suficiente quantidade de líquido e administrados pelo menos 2 horas antes ou depois da administração de sais de ferro, antiácidos e sucralfato, pois pode ocorrer redução na absorção.

**Levici™** ser mantido em sua embalagem original, em local fresco (temperatura entre 15°C e 30°C).

#### POSOLOGIA

Os comprimidos de **Levici™** podem ser administrados 1 ou 2 vezes ao dia, por via oral. A dose depende do tipo e severidade da infecção e da sensibilidade do patógeno.

A duração do tratamento varia de acordo com o resultado clínico, com o período máximo de duração de 14 dias. Assim como para outros antibióticos, o tratamento com **Levici™** deve ser continuado por um período mínimo de 48 a 72 horas após a febre ceder e quando há evidência de erradicação do patógeno.

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 branquite 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 da pele e tecido subcutâneo	500 mg	cada 24 horas	7 - 10 dias
Infecções 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 semanas
Septicemia/ bacteremia	500 mg	cada 12 ou 24 horas	10 - 14 dias
Infecções intra-abdominais*	500 mg	cada 24 horas	7 - 14 dias

\* Em combinação com antibiótico de cobertura anaeróbia

#### - Pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina (Clcr) < 50 mL/min)

Clearance de Creatinina	Dose inicial	Doses subsequentes
Clcr de 20 a 49 mL/min	500 mg	250 mg cada 24 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 do trato urinário / pielonefrite aguda	Dose inicial	Doses subsequentes
Clcr > 20 mL/min	não é necessário ajuste de dose	
Clcr de 10 a 19 mL/min	250 mg	250 mg cada 48 horas

\* CAPD = diálise peritoneal ambulatorial crônica

#### Conduta necessária caso haja esquecimento da administração de alguma dose.

Caso o paciente esqueça de tomar uma das doses, ele deverá tomá-la assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte o paciente deverá esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. **Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.**

#### ADVERTÊNCIAS

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

**Superinfecção:** Como outros antibióticos, o uso de **Levici™**, especialmente se prolongado, pode resultar em um crescimento excessivo de organismos não susceptíveis. Avaliações repetidas das condições dos pacientes são essenciais. Devem ser tomadas medidas apropriadas, caso ocorra superinfecção durante o tratamento.

Devido à baixa eficácia em anaeróbios, que são comuns em infecções intra-abdominais, em caso de suspeita de infecção por microrganismo anaeróbio, o uso de **Levici™** deve ser associado ao uso de fármacos anaeróbios.

**Colite pseudomembranosa:** A ocorrência de diarreia, particularmente grave, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com levofloxacino pode ser indicativa de colite pseudomembranosa devido a *Clostridium difficile*. Na suspeita de colite pseudomembranosa, a administração de **Levici™** deve ser interrompida imediatamente.

O tratamento com antibiótico específico apropriado deve ser iniciado imediatamente (por exemplo: vancomicina oral, teicoplanina oral ou metronidazol). Produtos que inibem o peristaltismo são contra-indicados nesta situação.

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

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

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

**Abuso e dependência:** Provavelmente não há risco de ocorrência de abuso ou dependência com o uso de levofloxacino.

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

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

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

Categoria de risco na gravidez: categoria C

Estudos de reprodução em animais não levantaram qualquer preocupação específica. Entretanto, esta contra-indicação é baseada na ausência de dados humanos e devido ao risco de danos em estudos experimentais

utilizando fluorquinolonas, incluindo o levofloxacino, nas cartilagens de organismos em crescimento.

**Lactação: Levici™** não deve ser utilizado por mulheres lactantes. Na ausência de dados humanos e devido ao risco de danos demonstrado em estudos experimentais, causados por fluorquinolonas, incluindo o levofloxacino, nas cartilagens de organismos em crescimento, esta atitude restritiva é justificada. (Ver itens Contra-indicações e Dados de segurança pré-clínica).

#### USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.

**Idosos:** as doses recomendadas são válidas também para pacientes idosos. Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham alterações na função renal.

**Crianças e adolescentes:** o uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos está contra-indicado devido ao risco de danos causados na cartilagem de organismos em crescimento, o que não pode ser excluído completamente, considerando os testes em animais.

#### Restrições a grupos de risco

**Pacientes com insuficiência renal:** a dose **Levici™** deve ser ajustada nos pacientes com insuficiência renal, uma vez que o levofloxacino é excretado principalmente pelos rins.

**Pacientes com deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase:** pacientes com defeito latente ou atual na atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase podem estar predispostos a reações hemolíticas quando tratados com agentes antibacterianos quinolônicos, e isto tem que ser levado em consideração quando da utilização de **Levici™**.

**Pacientes predispostos à convulsão:** como com qualquer outra quinolona, o levofloxacino deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes predispostos à convulsão. Estes pacientes podem estar com lesão pré-existente do sistema nervoso central, ou em tratamento concomitante com fenbuto e antiinflamatórios não-esteroidais similares ou com fármacos que diminuem o limiar da convulsão cerebral, como a teoflina (ver item Interações medicamentosas).

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio e alumínio:** é recomendado que preparações contendo cálcios bivalentes ou trivalentes como sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio e alumínio sejam administradas duas horas antes ou depois da administração de levofloxacino. Não foi observada interação com carbonato de cálcio.

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

**Teoflina, fenbuto ou antiinflamatórios não-esteroidais similares:** nos estudos clínicos, não houve interação farmacocinética com levofloxacino e teoflina. Entretanto, pode ocorrer uma redução pronunciada no limiar da convulsão cerebral na administração concomitante de quinolonas e teoflina, fármacos antiinflamatórios não-esteroidais ou outros agentes que diminuem o limiar da convulsão. As concentrações de levofloxacino foram cerca de 13% mais altas na presença de fenbuto do que quando administrados separadamente.

**Probenecida e cimetidina:** deve-se ter cautela na administração concomitante de **Levici™** com drogas que afetam a secreção tubular renal, como probenecida e cimetidina, especialmente em pacientes com insuficiência renal. A probenecida e cimetidina causaram um efeito estatisticamente significativo na eliminação do levofloxacino. O clearance renal do levofloxacino foi reduzido pela cimetidina (24%) e probenecida (34%). Isto ocorre porque ambas as drogas são capazes de bloquear a secreção tubular renal de levofloxacino. Entretanto, nas doses testadas no estudo, as diferenças cinéticas estatisticamente significativas não têm relevância clínica.

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

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

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

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

**Alimentos:** não existe interação clinicamente significativa entre levofloxacino e alimentos. Os comprimidos de **Levici™** podem, portanto, ser administrados concomitantemente a alimentos (ver item Propriedades farmacocinéticas).

**Testes laboratoriais: Levici™** pode inibir o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* e, portanto, pode fornecer resultados falso-negativos nos diagnósticos bacteriológicos da tuberculose.

#### REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

**Muito Comum:** acima de 10%

**Comum:** de 1% a 10%

**Incomum:** de 0,1% a 1%

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

**Muito raro:** menos que 0,01%

#### Casos isolados

- **Reações anafiláticas/anafilatóides, reações cutâneas**

**Incomum:** prurido, erupção cutânea.

**Raro:** urticária, broncospasmo/dispnéia.

**Muito raro:** angioedema, hipotensão, choque anafilático/anafilatóide, fotossensibilização.

**Casos isolados:** erupções bolhosas graves como Síndrome de Steven's Johnson, necrólise epidermal tóxica (Síndrome de Lyell's) e eritema multiforme exsudativo.

Algumas vezes, as reações anafiláticas/anafilatóides e mucocutâneas podem ocorrer mesmo após a primeira dose.

- **Gastrointestinal, metabolismo**

**Comum:** náusea, diarreia.

**Incomum:** anorexia, vômito, dor abdominal, dispepsia.

**Raro:** diarreia com sangue, que em casos muito raros pode ser indicativa de enterocolite, incluindo colite pseudomembranosa.

**Muito raro:** hipoglicemia, particularmente em pacientes diabéticos.

- **Neurológica/Psiquiátrica**

**Incomum:** cefaléia, tontura/vertigem, sonolência, insônia.

**Raro:** depressão, ansiedade, reações psicóticas (por exemplo: alucinações), parestesia, tremor, agitação, confusão, convulsão.

**Muito raro:** hipoestesia, distúrbios visuais e auditivos, distúrbios no paladar e olfato.

**Casos isolados:** reações psicóticas com comportamentos de auto-risco, incluindo atos ou idealizações suicidas.

- **Cardiovascular**

**Raro:** taquicardia, hipotensão.

**Muito raro:** choque (anafilático/anafilatóide).

**Casos isolados:** prolongamento do intervalo QT (Ver item Superdose).

- **Músculo-esquelética**

**Raro:** artralgia, mialgia, problemas no tendão incluindo tendinite (por exemplo: tendão de Aquiles).

**Muito raro:** ruptura do tendão (por exemplo: tendão de Aquiles). Fraqueza muscular, que pode ser de extrema importância em pacientes com miastenia grave.

**Casos isolados:** rabdomiólise.

- **Problemas hepáticos e renais**

**Comum:** aumento de enzimas hepáticas (por exemplo: TGP/TGO).

**Incomum:** aumentos da bilirrubina e creatinina sérica.

**Muito raro:** reações hepáticas como hepatite, insuficiência renal aguda (por exemplo: devido a nefrite intersticial).

- **Problemas sanguíneos**

**Incomum:** eosinofilia, leucopenia.

**Raro:** neutropenia, trombocitopenia.

**Muito raro:** agranulocitose.

**Casos isolados:** anemia hemolítica, pancitopenia.

- **Outros**

**Comum:** dor, vermelhidão no local da infusão e flebite (referente somente para infusão).

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

**Muito raro:** pneumonite alérgica, febre.

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

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

#### SUPERDOSE

##### Sintomas

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

Em estudos de farmacologia clínica realizados com uma dose supratérmica foram observados aumento do intervalo QT.

##### Tratamento

Em caso de superdose, o paciente deve ser observado cuidadosamente (incluindo monitorização do ECG) e tratamento sintomático deve ser implementado.

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

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

**“Para sua segurança, não descarte a bula e o cartucho até o uso total deste medicamento”.**

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. M.S.: 1.0047.0436

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha

CRF-PR nº 16.006

Fabricado por:  
LEK Pharmaceuticals  
Ljubljana - Verovskova  
Eslovênia

Para:  
Sandoz GmbH  
Kundl - Áustria

Importado por:  
**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**  
Rodovia Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé - PR  
CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira

  
**SANDOZ®**  
Uma decisão saudável

  
**SAC**  
0800 4009192