

**BULA PROFISSIONAL DE
SAÚDE**

**LEVOFLOXACINO
HEMI-HIDRATADO**

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO PARA INFUSÃO

5 mg/mL

levofloxacino hemi-hidratado

Medicamento genérico - Lei nº 9.787 de 1.999



APRESENTAÇÕES:

Solução para infusão de levofloxacino 5 mg/mL. Embalagem contendo 05 bolsas plásticas de 150 mL.

Solução para infusão de levofloxacino 5 mg/mL. Embalagem contendo 60 bolsas plásticas de 100 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA SISTEMA FECHADO – ISTARBAG® E SOLUFLEX® USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

levofloxacino hemi-hidratado (D.C.B.: 10688)5,12mg* (0,5%)

*equivalente a 5mg de levofloxacino

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

Osmolaridade: 252,3 mOsm/L

Conteúdo calórico:154,5 Kcal/L

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O levofloxacino hemi-hidratado é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino hemi-hidratado, tais como:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Segundo Croom & Goa (2003) diversos estudos comparativos randomizados confirmam a eficácia do levofloxacino (oral ou intravenoso) no tratamento de adultos com infecções respiratórias, geniturinárias, da pele e dos tecidos moles, com doses diárias de 250, 500 ou 750 mg. De acordo com Anderson & Perry (2008) a eficácia do levofloxacino via oral ou intravenosa após a administração de doses de 750 mg uma vez ao dia por 5 dias já foi bem estabelecida em diversos estudos randomizados em adultos, para tratamento da PAC, SBA, PA e infecções complicadas durante a internação na UTI.

Conforme Inoshita e colaboradores (2010) a levofloxacino foi eficaz na profilaxia de infecções bacterianas após cirurgias dos seios paranasais.

A eficácia do levofloxacino no tratamento da pneumonia nosocomial e PAC foi demonstrada por diversos autores (NORRBY et al, 1998; CROOM & GOA, 2003; WEST et al, 2003; FILE JR. et al, 1997; ZHAO et al, 2014). Este fármaco também pode ser utilizado para tratamento da exacerbação da bronquite (CROOM & GOA, 2003; LANGTRY & LAMB, 1998; HURST et al, 2002) e da SBA (LANGTRY & LAMB, 1998; HURST et al, 2002).

Em infecções do trato gastro geniturinário, o levofloxacino também demonstrou eficácia, com taxa de cura clínica e microbiológica maior que 80% (CROOM & GOA, 2003; KLINBERG et al, 1998; RICHARD et al, 1998; ANDERSON & PIERRY, 2008).

O levofloxacino foi eficaz em tratar infecções da pele e dos tecidos moles não complicados (CROOM & GOA, 2003; TARSHIS et al, 2001).

Segundo Croom & Goa (2003) a administração de levofloxacino parece ser bem tolerada, sendo que a maior parte dos eventos adversos registrados são de severidade leve a moderada. Os principais eventos relatados foram náusea, diarreia, vaginites, dor abdominal e insônia. A dose não parece exercer efeito significativo no aparecimento de eventos adversos.

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação:

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

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

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

Aeróbios Gram-positivos:

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

Anaeróbios Gram-positivos:

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

Aeróbios Gram-negativos:

Acinetobacter anitratus, *Legionella spp.*, *Salmonella enteritidis*, *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii*, *Salmonella spp.*, *Acinetobacter lwoffii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Serratia liquefaciens*, *Aeromonas hydrophila*, *N. gonorrhoeae* (produtora *Serratia marcescens de penicilinase*), *Bordetella pertussis*, *Serratia spp*, *Campylobacter jejuni*, *Proteus vulgaris*, *Shigella spp*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pantoea (Enterobacter) aerogenes*, *Providencia spp.*, *Vibrio cholerae*, *Enterobacter agglomerans*, *Providencia stuartii*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterobacter sakazakii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Yersinia enterocolitica*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Pseudomonas putida*.

Anaeróbios Gram-negativos:

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

Outros microrganismos:

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

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

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

Aeróbios Gram-positivos:

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

Aeróbios Gram-negativos:

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

Outros microrganismos:

Chlamydia pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*.

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

Propriedades farmacocinéticas:

A farmacocinética do levofloxacino hemi-hidratado é linear e previsível após a administração de doses únicas e doses múltiplas. O estado de equilíbrio é atingido 48 horas após a administração de 500 mg em esquemas de uma dose e de duas doses diárias. O volume médio de distribuição do levofloxacino hemi-hidratado varia, em geral, de 74 a 112 litros após doses únicas ou múltiplas de 500 mg ou 750 mg, indicando ampla distribuição pelos tecidos. A penetração do levofloxacino hemi-hidratado na pele é rápida e completa. O levofloxacino hemi-hidratado também penetra rapidamente no tecido ósseo, tanto na cabeça do fêmur quanto na sua parte distal. A ligação do levofloxacino hemi-hidratado às proteínas séricas, *in vitro*, é de aproximadamente 24 a 38%, numa faixa de 1 a 10 mcg/mL; a ligação se faz principalmente com a albumina sérica.

O levofloxacino hemi-hidratado é esteriocimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, o D-ofloxacino. A biotransformação do levofloxacino hemi-hidratado é limitada, uma vez que o fármaco é basicamente excretado inalterado na urina. Menos de 5% da dose administrada é recuperada na urina como desmetil e N-óxido metabólitos, os únicos metabólitos identificados no homem. Estes metabólitos não apresentam atividade farmacológica relevante.

A meia-vida de eliminação plasmática terminal média do levofloxacino hemi-hidratado varia de 6 a 8 horas, após a administração de doses únicas ou de doses múltiplas. A depuração total aparente média e a depuração renal variam de 144 a 226 mL/min e 96 a 142 mL/min respectivamente. A depuração renal além da taxa de filtração glomerular sugere que ocorre secreção tubular do levofloxacino hemi-hidratado adicionalmente à filtração glomerular. A administração concomitante de cimetidina ou probenecida resulta em aproximadamente 24% e 36% de redução na depuração renal do levofloxacino hemi-hidratado, indicando que a secreção de levofloxacino hemi-hidratado ocorre no túbulo renal proximal. Não foram encontrados cristais de levofloxacino hemi-hidratado em nenhuma das amostras de urina recém coletadas de indivíduos recebendo levofloxacino hemi-hidratado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Em casos de hipersensibilidade ao levofloxacino hemi-hidratado, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

CATEGORIA DE RISCO C.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade grave e ocasionalmente fatal foram relatadas em pacientes que receberam tratamento com quinolonas, incluindo o levofloxacin hemi-hidratado. 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, dispnéia, urticária, coceira e outras reações cutâneas sérias. O tratamento com o levofloxacin hemi-hidratado deve ser interrompido imediatamente diante do aparecimento de exantema cutâneo ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deve-se ter cuidado ao administrar o levofloxacin hemi-hidratado 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 levofloxacin hemi-hidratado devido à diminuição da depuração (Ver em, “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Reações de fototoxicidade moderadas a graves foram observadas em pacientes expostos à luz solar direta, enquanto recebiam tratamento com quinolonas.

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

Advertência relativa apenas à administração intravenosa:

Uma vez que a injeção intravenosa rápida, em *bolus*, pode resultar em hipotensão, as injeções de levofloxacin hemi-hidratado só devem ser administradas através de infusão intravenosa lenta, ao longo de um período de 60 a 90 minutos (Ver em, “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Gravidez e lactação:

Não foram realizados estudos controlados com levofloxacin hemi-hidratado em gestantes, portanto, levofloxacin hemi-hidratado deverá ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto.

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

**CATEGORIA DE RISCO C.
ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

Uso pediátrico:

A segurança e a eficácia da utilização do levofloxacino hemi-hidratado em crianças e adolescentes em fase de crescimento não foram estabelecidas. No entanto, já foi demonstrado que as quinolonas produzem erosão nas articulações que suportam peso, bem como outros sinais de artropatia, em animais jovens de várias espécies.

Portanto, a utilização do levofloxacino hemi-hidratado nessas faixas etárias não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:

O levofloxacino hemi-hidratado pode provocar efeitos neurológicos adversos como vertigem e tontura. Portanto, o paciente deve ser aconselhado a não dirigir automóvel, operar máquinas ou dedicar-se a outras atividades que exijam coordenação e alerta mental, até que se saiba qual a reação individual do paciente frente ao fármaco.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando levofloxacino hemi-hidratado é administrado por via intravenosa: não existem dados referentes à interação entre quinolonas administradas por via intravenosa e antiácidos orais, sucralfato, multivitamínicos ou cátions metálicos. Entretanto, nenhum derivado quinolônico deve ser administrado, por via intravenosa, concomitantemente a qualquer solução contendo cátions multivalentes, como o magnésio, através da mesma linha intravenosa (Ver em, **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**). Como no caso de outras quinolonas, a administração concomitante de levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado for coadministrado. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro. Nenhum efeito significativo do levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado foi observado. A administração concomitante do levofloxacino hemi-hidratado com a varfarina, a digoxina ou a ciclosporina não exige modificação das doses de nenhum dos compostos. Entretanto, o tempo de protrombina e os níveis de digoxina devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes que estejam sob tratamento concomitante com varfarina ou digoxina, respectivamente.

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

Alterações dos níveis de glicose sanguínea, incluindo hiperglicemia e hipoglicemia, foram relatadas em pacientes tratados concomitantemente com quinolonas e agentes antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitoração cuidadosa da glicose sanguínea quando esses agentes forem coadministrados (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**). A absorção e a biodisponibilidade do levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, quando estiver sendo administrado concomitantemente com a zidovudina. Os efeitos do levofloxacino hemi-hidratado sobre a farmacocinética da zidovudina não foram avaliados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto levofloxacino ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se empilhar no máximo 05 caixas para a apresentação de 100mL e 11 para caixas para a apresentação 150mL.

Prazo de validade de 24 meses a partir da data de 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.

Características do produto: líquido límpido, amarelo e isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

O levofloxacino hemi-hidratado solução para infusão só deve ser administrado por infusão intravenosa; não deve ser administrado por via intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea.

Atenção: deve-se evitar a infusão intravenosa rápida ou em *bolus*. A infusão de levofloxacino hemi-hidratado deve ser lenta, por um período de no mínimo 60 minutos para a dose de 250 mg ou 500 mg ou 90 minutos para a dose de 750 mg (Ver em, **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**).

A dose usual para pacientes adultos é de 250 mg, 500 mg ou 750 mg administrada por infusão lenta, por um período de 60 minutos a 90 minutos, a cada 24 horas.

As tabelas a seguir trazem orientações sobre as doses e a duração do tratamento, de acordo com o tipo de infecção e de acordo com a função renal.

Pacientes com função renal normal (clearance de creatinina (CLcr) > 50 mL/min):

Infecção	Dose unitária	Frequência	Duração
Exacerbação de bronquite crônica	500 mg	Cada 24 horas	5-7 dias
Pneumonia	500 mg	Cada 24 horas	7-14 dias
Sinusite	500 mg	Cada 24 horas	10-14 dias
Infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo	500 mg	Cada 24 horas	7-10 dias
Infecção complicada de pele e tecido subcutâneo	750 mg	Cada 24 horas	7-14 dias
Infecções complicadas do trato urinário e pielonefrite aguda	250 mg	Cada 24 horas	10 dias
Infecções não-complicadas do trato urinário	250 mg	Cada 24 horas	3 dias
Osteomielite	500 mg	Cada 24 horas	6-12 dias

Pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina (CLcr) <50 mL/min)

Quadro renal	Dose inicial	Dose subsequente
Infecção respiratória aguda/ Infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo/ Osteomielite/Pneumonia/Sinusite/ Infecção complicada de pele e tecido subcutâneo		
CLrc de 50 a 80 mL/min	500 mg	250 mg cada 24 horas
CLrc de 20 a 49 mL/min	500 mg	250 mg cada 48 horas
CLrc de 10 a 19 mL/min	500 mg	250 mg cada 48 horas
Hemodiálise	500 mg	250 mg cada 48 horas
CAPD*	500 mg	250 mg cada 48 horas
Infecção complicada de pele e tecido subcutâneo/Pneumonia/Sinusite		
CLrc de 20 a 49 mL/min	750 mg	750 mg cada 48 horas
CLrc de 10 a 19 mL/min	750 mg	500 mg cada 48 horas
Hemodiálise	750 mg	500 mg cada 48 horas
CAPD*	750 mg	500 mg cada 48 horas
Infecção complicada do trato urinário/ pielonefrite aguda		
CLrc de 20 mL/min	Não é necessário ajuste de dose	
CLrc de 10 a 19 mL/min	250 mg	250 mg cada 48 horas
Infecção não complicada do trato urinário		
Não é necessário ajuste de dose		

* CAPD = diálise peritoneal ambulatorial crônica

Preparação de levofloxacino hemi-hidratado solução para infusão para a administração:

O levofloxacino hemi-hidratado está disponível em bolsas de 100 e 150 mL contendo solução diluída pronta para o uso com 500 mg e 750 mg de levofloxacino hemi-hidratado, respectivamente. O levofloxacino hemi-hidratado, solução diluída, não necessita de diluição adicional, estando pronta para o uso. Cada bolsa flexível contém a solução diluída com o equivalente a 500 mg ou 750 mg de levofloxacino hemi-hidratado (5 mg/mL), em glicose 5%. As bolsas contendo solução diluída devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas, antes da administração. Soluções contendo partículas visíveis devem ser descartadas. O levofloxacino hemi-hidratado, solução para infusão, não contém conservantes ou agentes bacteriostáticos em sua formulação; portanto, deve-se utilizar técnicas de assepsia na preparação da solução final. **Uma vez que as bolsas se destinam ao uso único, após a administração qualquer porção remanescente de solução deve ser descartada.**

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

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

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

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

Atenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada.

NÃO PERFURAR A EMBALAGEM, POIS HÁ COMPROMETIMENTO DA ESTERILIDADE DO PRODUTO E RISCO DE CONTAMINAÇÃO

Para abrir a embalagem:

1. Rasgue o envoltório externo no picote e remova a bolsa com a solução.
2. Verifique se há algum vazamento minúsculo, apertando firmemente a bolsa interna. Se encontrar vazamentos ou se o selo não estiver intacto, descarte a solução, pois a esterilidade pode estar comprometida.
3. Não use se a solução estiver turva ou se houver algum precipitado.

4. Use equipo estéril.

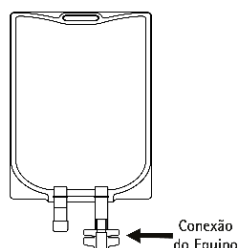
Preparação para a administração:

1. Feche a válvula que controla o fluxo no equipo.
2. Remova a tampa do orifício na parte inferior da bolsa.
3. Insira o pino do equipo no orifício com um movimento de torção, até que o pino esteja firmemente encaixado.

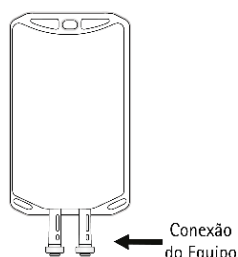
NOTA: Veja instruções completas na embalagem do equipo.

4. Suspenda a bolsa pelo gancho.
5. Aperte e solte a câmara de gotejamento para estabelecer um nível adequado de líquido na câmara, durante a infusão de levofloxacino hemi-hidratado solução diluída para infusão.
6. Abra a válvula que controla o fluxo para expelir o ar do equipo. Feche a válvula.
7. Regule a velocidade de administração usando a válvula que controla o fluxo.

Bolsa Istarbag (PVC)



Soluflex (Trilaminado)



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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mencionados a seguir ocorreram em pacientes durante os estudos clínicos com levofloxacino hemi-hidratado com frequência 1% independente da relação causal com o fármaco e são considerados como listados para levofloxacino hemi-hidratado:

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

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

Psiquiátrico: insônia.

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

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

Pele e anexos: eritema, prurido.

Sistema reprodutivo - mulheres: vaginite.

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

Muito comum (> 1/10);

Comum (> 1/100, ≤ 1/10);

Incomum (> 1/1.000, ≤ 1/100);

Raro (> 1/10.000, ≤ 1/1.000);

Muito raro (≤ 1/10.000), incluindo relatos isolados.

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

Distúrbios da pele e anexos: muito raro: urticária, angioedema, reação de fotossensibilidade e erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica e eritema multiforme (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios do sistema musculoesquelético: muito raro: distúrbios do tendão, incluindo ruptura do tendão (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"), tendinite, artralgia, mialgia, aumento das enzimas musculares (CPK) e rabdomiólise.

Distúrbios vasculares: muito raro: vasodilatação, vasculite alérgica (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: muito raro: convulsões (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"), parestesia, tremor e casos isolados de disfonia, encefalopatia, e EEG anormal.

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

Distúrbios psiquiátricos: muito raro: confusão, ansiedade, alucinação, agitação, depressão, psicose, pesadelo, reação paranoica e relatos isolados de tentativa de suicídio / ideação (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios do sistema gastrointestinal: muito raro: colite pseudomembranosa, causada por *C. difficile* (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios dos sistemas hepático e biliar: muito raro: função hepática anormal, hepatite, icterícia e insuficiência hepática (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: muito raro: hipoglicemia e hiperglicemia (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios da frequência cardíaca: muito raro: taquicardia, palpitação e relatos isolados de prolongamento QT, *Torsades de Pointes*, e taquicardia ventricular (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios do sistema respiratório: relatos isolados de pneumonite alérgica (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios dos glóbulos vermelhos e brancos, sangramento e plaquetas: muito raro: aumento do tempo da protrombina /INR, trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, anemia, agranulocitose, eosinofilia e relatos isolados de pancitopenia e anemia aplásica (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Sistema urinário: insuficiência ou falência renal aguda e nefrite intersticial (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Organismo como um todo, distúrbios gerais: muito raro: reação anafilatóide, reação alérgica, febre, choque anafilático, e relatos isolados de falência de múltiplos órgãos e doença do soro (Ver em, "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

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

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

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

**DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS.: 1.0311. 0129
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF-GO n° 5554



Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP 74775-027
C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/01/2019.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DA BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
---	---	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	- Alteração no item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - Alteração no item COMPOSIÇÃO - Alteração do responsável Técnico	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX 5 ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 150 ML 5 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP SIST FECH X 100 ML
18/09/2019	2202324/19-1	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2019	2202324/19-1	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2019	- Alteração nas Apresentações - Alteração do Acondicionamento da Bolsa - Alteração no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – desenho da bolsa	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX 5 ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 150 ML 5 MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP SIST FECH X 100 ML
31/07/2019	1912227/19-6	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	- Alteração do Responsável Técnico - Alteração nos Dizeres Legais - Alteração no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR (desenho da bolsa)	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX 5 ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 150 ML
22/03/2019	0262157/19-6	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/12/2018	1209770/18-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/12/2018	Alteração nos itens: COMPOSIÇÃO; 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?;	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV CX 5 ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS

							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO; 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4.CONTRAINDICAÇÕES; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 9. REAÇÕES ADVERSAS. Para adequação ao medicamento de referência. E adequação ao informe da Anvisa sobre novo site do Sistema de Notificação de Eventos adversos a Medicamentos.		SIST FECH X 150 ML
15/10/2018	0995349/18-3	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2018	0417684/18-7	10457 – SIMILAR– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2018	Inclusão de nova apresentação.	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV 70 ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML 5 MG/ML SOL INFUS IV CX 5 ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 150 ML
06/09/2018	0874785/18-7	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2016	2606017/16-5	10457 – SIMILAR– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2016	Alteração nos dizeres legais. Adequação ao Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos	VP/VPS	5 MG/ML SOL INFUS IV ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML 5 MG/ML SOL INFUS IV 70 ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML
28/02/2018	0160244/18-6	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2016	2606017/16-5	10457 – SIMILAR– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2016	Adequação a bula do medicamento de referência. Adequação ao Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos.	VP/VPS	Solução para infusão 5 mg/mL Embalagem contendo envelope bolsa com 100 mL

25/08/2015	0757478/15-9	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	----	----	10457- SIMILAR- Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC nº 60/12		Adequação ao item 8 da bula	VPS	Solução injetável 5 mg/mL Embalagem contendo envelope bolsa com 100 mL
06/07/2015	0594036/15-2	10459- GENÉRICO - Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC nº 60/12	29/05/2015	0478970/15-9	10457- SIMILAR- Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC nº 60/12	29/05/2015	Adequação a bula padrão.	VPS	Solução injetável 5 mg/mL Embalagem contendo envelope bolsa com 100 mL